

日本版敗血症診療ガイドライン 2020

The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020)

(著者 226 名の氏名)

要約:

日本集中治療医学会と日本救急医学会は、合同の特別委員会を組織し、2016 年に発表した日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG2016)の改訂を行った。本ガイドライン(J-SSCG2020)の目的は、J-SSCG2016 と同様に、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である。改訂に際し、一般臨床家だけでなく多職種医療者にも理解しやすく、かつ質の高いガイドラインとすることによって、広い普及を目指した。J-SSCG2016 では SSCG2016 にはない新しい領域(ICU-acquired weakness (ICU-AW)と Post-Intensive Care Syndrome (PICS)、体温管理など)を取り上げたが、J-SSCG2020 では新たに注目すべき 4 領域(Patient-and Family-Centered Care、Sepsis Treatment System、神経集中治療、ストレス潰瘍)を追加し、計 22 領域とした。重要な 117 の臨床課題(クリニカルクエスチョン:CQ)をエビデンスの有無にかかわらず抽出した。これらの CQ には、日本国内で特に注目されている CQ も含まれる。

多領域にわたる大規模ガイドラインであることから、委員 24 名を中心に、多職種(看護師、理学療法士、臨床工学技士、薬剤師)および患者経験者も含めたワーキンググループメンバー、両学会の公募によるシステムティックレビューメンバーによる総勢 226 名の参加・協力を得た。また、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 2016 年版に引き続き組織した。将来への橋渡しとなることを企図して、多くの若手医師をシステムティックレビューチーム・ワーキンググループに登用し、学会や施設の垣根を越えたネットワーク構築も進めた。

作成工程においては、質の担保と作業過程の透明化を図るために様々な工夫を行い、パブリックコメント募集は計 2 回行った。推奨作成には GRADE 方式を取り入れ、修正 Delphi 法を用いて全委員の投票により推奨を決定した。結果、117CQ に対する回答として、79 個の GRADE による推奨、5 個の GPS (Good Practice Statement)、18 個のエキスパートコンセンサス、27 個の BQ (Background Question) の解説、および敗血症の定義と診断を示した。新たな試みとして、CQ ごとに診療フローなど時間軸に沿った視覚的情報を取り入れた。J-SSCG2020 は、多職種が関わる国内外の敗血症診療の現場において、ベッドサイドで役立つガイドラインとして広く活用されることが期待される。

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), ⑦ GRADE

(著者 226 名の所属先)

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、その診療支援を行うことを目的とした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。国際的な敗血症診療ガイドラインとして SSCG¹⁾が 2004 年から 4 年ごとに改訂を重ねているが、2012 年、本邦の臨床の実情を考慮した日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG)が日本集中治療医学会によって初めて発表された²⁾。2016 年の改訂(J-SSCG2016)に際し、日本集中治療医学会と日本救急医学会による両学会合同の特別委員会が組織され、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を作成し、広い普及を目指した。J-SSCG2016 では、19 名の委員を含む総勢 73 名の医師が作成に携わり、19 領域 89 に及ぶ重要臨床課題(CQ)を網羅した。日本医療機能評価機構による AGREE II を用いた J-SSCG2016 の評価は高く、特に作成の厳密さ、推奨提示の明確さ、編集の独立性などが評価された。J-SSCG2016 では、SSCG2016 では取り扱いのない画像診断、体温管理、ICU-acquired weakness(ICU-AW)と Post-Intensive Care Syndrome(PICS)など斬新な領域も積極的に取り上げ、診療指針を示した。また、SSCG2016 と同様の CQ であっても、エビデンスだけでなく医療水準、医療環境、医療経済、保険制度、日本人の価値観や希望、文化など種々の要因が考慮され、両ガイドラインで推奨が異なるケースも見られた。このことは、世界標準をターゲットとしたガイドラインが、諸事情が異なる各国において必ずしも使いやすいとは限らないことを意味している。

今回の改訂(J-SSCG2020)において、多職種の医療従事者が敗血症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し、両学会合同の委員会が結成された。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り、内容も規模も 2016 を上回る本邦最大級のガイドラインとなった。委員と担当理事の 25 名に加えて、多職種(看護師 9 名、理学療法士 4 名、臨床工学技士 2 名、薬剤師 2 名)および患者経験者(2 名;うち 1 名は看護師)も含めたワーキンググループメンバー 86 名と両学会の公募によるシステムティックレビュー(SR)メンバー 115 名による総勢 226 名の参加協力を得た。特に、多職種および患者経験者がワーキンググループメンバーとして参加することで視点が広くなり、より柔軟な評価ができたことは、J-SSCG2016 からの大きな進化である。また、システムティックレビューは、ワーキンググループメンバー、システムティックレビューメンバーで行い、推奨を策定する委員とは一定の独立性を保つ点でも理想の形に近づいた。

J-SSCG2020 では、前述の J-SSCG2016 で取り上げた領域に加え、新たな項目として、神経集中治療、Patient-and Family-Centered Care、Sepsis Treatment System、ストレス潰瘍の 4 領域を注目すべきテーマとして掲載した。さらに、本邦では、小児集中治療室が少なく、主に成人敗血症患者の治療にあたる医療従事者が小児敗血症患者を診療せざるを得ない状況があることを鑑み、J-SSCG2020 においても小児の項目を含めた。これにより、合計 22 領域、CQ117 題のガイドラインとなった。推奨作成には GRADE 方式を取り入れ、修正 Delphi 法を用いて全委員の投票により推奨を決定した。CQ に対する回答として、79 個の GRADE による推奨、5 個の GPS(Good Practice Statement)、18 個のエキスパートコンセンサス、27 個の BQ(Background Question)の解説、および敗血症の定義と診断を示した。新たな試みとして、CQ ごとに時間軸に沿った視覚的情報を診療フローとして取り入れ、各 CQ の臨床的位置づけを行い、アプリケーションとしても配信することにした。J-SSCG2020 は、多職種が関わる国内外の敗血症診療の現場において、ベッドサイドで役立つガイドラインとして広く活用されることが期待される。

J-SSCG2020 の作成工程において、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 J-SSCG2016 に引き続き組織した。また、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募集は計 2 回行った。本ガイドライン作成の意義の一つに、作成過程を通じ、学会や施設の垣根を越えて若手を含む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あげられる。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活発に行われている。本ガイドラインが基盤となり、本邦の急性期領域からのエビデンス発信のプラットフォームが今後も形成されることを願う。

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。また、同内容は英訳され、Journal of Intensive Care と Acute Medicine and Surgery の両学会英文誌に同時掲載される。

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 2020 とした。英語名称は、The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 とし、略称は国際版との対比を重んじ、J-SSCG2020 とした。

2) ガイドライン全体の目的

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、その診療支援を目的とした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・治療を受ける患者を包括するが、敗血症患者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患者では、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、一般臨床医、看護師、薬剤師、理学療法士、臨床工学技士、管理栄養士などの全ての医療従事者である。

5) 利用にあたっての注意

ガイドライン作成とその使用が目指すのは、患者全体における治療成績の向上である。したがって、個別の患者の状況や特殊性に応じて、ガイドラインを必ずしも遵守しない治療方法が医師の裁量によって選択されることも必要である。また、ガイドラインは、その作成時点でのエビデンスブックとしての側面もあり、刻々と積みあがるエビデンスや社会情勢の変化に応じて、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はない。「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、治療成績の向上を目指すべきであることは当然である。

このような観点から、一般臨床家、多職種を含む医療従事者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も、高度に専門的な内容は避けた。全 22 領域の中には、PADIS ガイドライン(日本語訳)、集中治療における早期リハビリテーション ~根拠に基づくエキスパートコンセンサス~、AKI(急性腎傷害)診療ガイドライン、ARDS 診療ガイドライン、日本版重症患者の栄養療法ガイドラインなど、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が本邦にすでに存在するので、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、「ガイドラインにおける推奨の強さの解釈の注意点」に詳しく述べているが、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殆ど差がない場合もある。敗血症は、その病原微生物や感染巣、さらには病態、病期も多様である。一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。ガイドラインの内容を理解し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過ぎず、状況に応じて賢明に利用していただければ幸いである。

上記の本ガイドラインの使用にあたっての注意点を鑑み、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。また、本邦で保険適用となり日常的に使用されている治療法が本ガイドラインにおいて“弱い非推奨”であることは、その存在価値やすべての患者に対する有益性を否定するものではない。弱い非推奨の治療法は、洗練された集中治療管理において、益となる患者を賢明に選択して施行することで患者予後改善に寄与しうる治療法であるため、本委員会は、本ガイドラインを保険適応の是非の

根拠として利用することを認めない。

また、前述の如く、エビデンスは常に蓄積し、更新されていくものであるため、本邦において保険適応外であっても、日常的に敗血症診療で行われている治療法に関しては、CQ として取り上げて評価した。

6) 本ガイドライン作成における組織編成

日本医療機能評価機構内に設置されている EBM 医療情報部による医療情報サービス事業 (Minds; Medical Information Distribution Service) が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、SR チームを編成することを推奨している³⁾。以下に J-SSCG2020 における組織編成を示す。

＝ガイドライン統括委員会 (J-SSCG2020 作成準備委員会)＝

本ガイドラインは、本邦の急性期診療に大きな影響を及ぼす可能性が高く、その作成は公共性の高い事業である。J-SSCG2020 作成を中立的な立場で作成することが可能な組織編成を行うために、J-SSCG2016 作成において中立的な立場で尽力した旧委員を中心に、ガイドライン統括委員会として J-SSCG2020 作成準備委員会を編成した。J-SSCG2020 作成準備委員会では、J-SSCG2020 作成の目的を明確化し、組織体制の構築を行った。後述の通り、本ガイドラインは 4 年毎の改訂を計画しており、次回は J-SSCG2024 として改訂予定である。J-SSCG2020 の公開、普及、導入までは、J-SSCG2020 のガイドライン統括委員会が行い、その評価および改訂は J-SSCG2024 のガイドライン統括委員会が引き継ぐこととなっている。

各領域におけるガイドライン作成グループ・システマティックレビューチーム・ワーキンググループのチーム編成

ガイドラインを作成する組織は、ガイドライン作成工程および SR の作業過程を網羅的に理解しているものでなければならない。J-SSCG2016 の作成工程で SR を経験し、ガイドライン作成工程を理解した人員は増加したが、本ガイドラインにおけるすべての領域、すべての CQ を網羅するという点では、いまだガイドライン作成および SR 実施が可能な人材に限りがある。これらの状況を考慮し、全メンバーに対して、SR を開始する前に、ガイドライン作成のための Web 講習会を継続的に行った。

また、敗血症の定義と診断、感染症の診断、感染巣コントロール、抗菌薬治療、免疫グロブリン、初期蘇生と循環作動薬、ステロイド療法、輸血療法、人工呼吸療法、痛み・不穏・せん妄の管理、AKI・血液浄化療法、栄養療法、血糖管理、体温管理、DIC 診断と治療、静脈血栓症対策、ICU-AW・早期リハビリテーション、小児、神経集中治療、Patient-and Family-Centered Care, Sepsis Treatment System, ストレス潰瘍の 22 領域毎の班編成を行った。ガイドライン作成グループと SR チームを独立して配置すると同時に、SR チームを牽引し、ガイドライン作成グループを補助する目的にワーキンググループを配置した。

＝ガイドライン作成グループ (日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会)＝

ガイドライン作成グループである日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会 (以下、委員会) は、日本集中医学会および日本救急医学会理事会の承認を受けて設立された。本委員会の委員長および委員は、ガイドライン統括委員会である J-SSCG2020 作成準備委員会が作成した人選基準 (30-40% のメンバー入れ替え、特定の施設に偏らない、実質的な貢献がある) をもとに、個人の専門性も鑑み、両学会メンバーから 24 名 (一名は担当理事兼任) が選出され、両学会理事会により承認された。

委員会は、SR には関与せず、SR チームと独立した組織である。委員会は、J-SSCG2020 におけるスコープとして、疾患の基本的特徴、網羅する内容、SR の方法、推奨作成から最終化および公開に関する事項を協議して決定し、明確化した。詳細は後述のガイドライン作成方法に記述するが、委員会は各領域における診療アルゴリズムを作成し、重要臨床課題を決定したうえで、関連する CQ を PICO 形式で作成した。SR チームによって統合されたエビデンスの評価をもとに、推奨文と診療ガイドライン草案を作成し、パブリックコメントによる外部評価を反映させた診療ガイドライン最終版を作成した。委員全員の氏名、所属、利益相反のリストは、本ガイドラインの巻末資料に掲載している。

＝システマティックレビュー (SR) チーム＝

ガイドラインの推奨事項の作成のため、専門的に SR を行う担当として SR チームが編成された。前述の二学会会員から公募のあったメンバー計 115 名から構成された。本 SR チームは、SR にのみ専従し、推奨

作成などの工程とは独立した組織である。SR チーム全員の氏名、所属、利益相反のリストは、本ガイドラインの巻末資料に掲載している。

＝ワーキンググループ＝

SR チームを牽引し、ガイドライン作成グループを補助する目的にワーキンググループが編成された。領域毎に計 86 名の専門家がワーキンググループメンバーとして選出され、委員会により承認された。ワーキンググループは、SR の事前調査、SR 実施のリード、推奨文案・草案の作成の補助を職務とした。メンバー全員の氏名、所属、利益相反のリストは、本ガイドラインの巻末資料に掲載している。

領域を横断した大規模ガイドラインを統一して作成するための水先案内役としてのアカデミックガイドライン推進班

各領域を統合して一貫性のあるガイドラインとするためには、各領域班における各作業過程を調整する必要がある。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 J-SSCG2016 と同様に組織した。アカデミックガイドライン推進班は、前述の 2 学会会員から選出された 28 名のガイドライン作成の有識者によって構成された。アカデミックガイドライン推進班は、ガイドライン取り扱い範囲決定、PICO 決定、SR の方法論、推奨文作成の原則、コンセンサス決定法の策定に対して、専門家集団として助言を行った。また、各班の活動を監査するとともに、SR の質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、水先案内人としての活動を行った。アカデミックガイドライン推進班全員の氏名、所属、利益相反のリストは、本ガイドラインの巻末資料に掲載している。

7) 関係する専門家グループの代表者の参加と専門家による外部評価

敗血症診療は多職種で行われるため、医師だけではなく多くの専門家が参加する。J-SSCG2020 では、敗血症診療に関係する様々な職種の専門グループの代表者として、看護師 9 名、理学療法士 4 名、臨床工学技士 2 名、薬剤師 1 名がワーキンググループとして参加し、委員会の作成した診療アルゴリズムや CQ へのフィードバック、および、推奨文や推奨草案の作成に関与した。さらに薬剤師 1 名が SR チームに参加した。

J-SSCG2020 作成委員会は、日本医療機能評価機構内に設置されている EBM 医療情報部における Minds の指導のもと、GRADE システムの原則に則り、ガイドライン作成工程の各段階において、作業工程の査読・確認を行った。また、Minds 専門官に委員会会議に参加いただき、ガイドライン作成担当者からの質疑応答に応じていただくことで直接的に問題解決を図った。

8) 対象集団(患者、一般市民など)の価値観を反映するための工夫

患者および患者家族の価値観や希望を反映させるために、敗血症に罹患した医療者・研究者2名を患者代表者として、委員あるいはワーキンググループに加えた。この点は、幅広くかつ高度な医学的知識が必要とされる敗血症の複雑性、重篤性および病態の理解を得たうえで、患者や家族の立場の価値観や希望をガイドライン反映させるうえで有用であると考えられる。

9) 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の以下の取り組みを行った。

- ① 日本医療機能評価機構内 EBM 医療情報部における 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 の指導のもと、GRADE システムに則って、各作成過程において、随時指導を仰ぎながら作成し、委員会会議にも適宜出席を頂いた。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ガイドライン作成メンバーの参加を呼び掛けた。
- ② ガイドライン作成、システムティックレビュー実施のための Web 講習
J-SSCG2020 作成に関わる全ての参加者を対象に、ガイドライン作成、システムティックレビュー実施のための Web 講習をシステムティックレビュー実施の前に行い、参加者全員で方法論の確認と統一を行った。
- ③ 相互査読
各種作業工程の節目において、他領域班委員による相互査読を行い修正作業を繰り返し、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。

④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 のホームページにおいて、最終案策定時に両学会のホームページにおいて、原則記名式で計 2 回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、日本医事新報社の協力を得て、両学会のパブリックコメント募集の URL を紹介頂いた。

⑤作業の透明化

各領域のメンバーは、公式のメーリングリスト(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)として加わっている。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であり、議論の透明化を図るとともに、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。

⑥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、2017 年に日本医学会がまとめた診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス⁴⁾に従い、2017 年から 3 年間分に適用して開示した。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。

10) 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。

11) 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。また、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、普及状況並びに敗血症診療に関するモニタリング活動を行う。

12) 改訂予定

本ガイドラインは 4 年毎の改訂を計画している。次回は 2024 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。

13) 今回のガイドライン作成を通して目指したもう一つの意義

国際ガイドラインである Surviving Sepsis Campaign Guidelines 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。日本独自の治療や日本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、日本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、もう一つの重要な意義は作成工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きている。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。また、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) Rhodes A, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and

Septic Shock: 2016. Crit Care Med 45(3), 486–552, 2017.

- 2) Nishida O, et al, The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). J Intensive Care. 6, 7, 2017.
- 3) 第 1 章 診療ガイドライン総論. 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子編, Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院, 2014, p1-5
- 4) 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス 日本医学会 2017 年 3 月

本ガイドライン作成方法の概略と推奨の解釈

日本版敗血症診療ガイドライン 2020 は、1)クリニカルクエスチョン(Clinical question; CQ)の立案、2)システマティックレビューによるエビデンスの検索、収集、統合とその確実性の評価、3)推奨の策定、の3つの工程を経て作成した。

1)CQ の立案

診療ガイドラインは、診療の基礎的知識を網羅するとともに、標準的な診療体系の構築に寄与する必要がある。そのため、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、本ガイドラインでも採用した。CQ 立案のルールに基づき、委員とワーキンググループメンバーが協働して担当領域における CQ の原案を作成し、委員による相互査読で出された意見を反映し、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 に対し、2018 年 12 月 3 日から 16 日の期間において、web 上でパブリックコメントを募集した。寄せられたパブリックコメントを参考に CQ の改訂を行い、委員会にて全 117 個の CQ を最終決定した。

CQ には、Background Questions と Foreground Questions が含まれる。Background Questions とは、疾患、診断、治療等、一般的な知識として周知されていることを問う CQ を指す。例えば、ある疾患の診断方法はどのようなものかといった内容で、情報提供の役割を担う CQ である。一方、Foreground Questions とは、臨床現場における様々な状況に特化した情報を問う CQ である。例えば、ある特定の疾患の患者にある特定の治療は有効かといった内容で、臨床現場での決定に影響を与え得る。

Foreground Questions には、研究のテーマになりえないほど極めて常識的ではあるものの、全ての医療者に周知したい CQ である GPS(Good practice statement)と、システマティックレビューの対象となり推奨策定が行われる CQ がある。後者の CQ において、対象論文が存在した場合には GRADE による推奨を提示し、対象論文が無かった場合には、エキスパートコンセンサスとして推奨を提示した。

CQ の分類

バックグラウンド クエスチョン Background Questions (BQ)	疾患、診断、治療等、一般的な知識として周知されていることを問う CQ ・標準的な知識の提示を行う。 ・システマティックレビューは必須でない。 ・推奨は提示しない。
フォアグラウンド クエスチョン Foreground Questions (FQ)	臨床現場における様々な状況に特化した情報を問う CQ である。例えば、ある特定の疾患の患者にある特定の治療は有効かといった内容で、臨床現場での決定に影響を与え得る。 ・治療選択の提示を行う。 ・GPS 以外の FQ では、システマティックレビューは必須である。 ・治療選択に関する推奨を提示する。

FQ に対する推奨の分類

Good practice statement (GPS)	研究のテーマになりえないほど極めて常識的ではあるものの、全ての医療者に周知したい推奨
GRADE による推奨 (GRADE)	・ GRADE システムの原則に則って提示された推奨。システマティックレビューを行い、得られたエビデンスを基に、エビデンスの確実性、利益と不利益のバランス、価値観や好み、コストや資源の利用の 4 要因を加味し、委員会での合議により推奨を策定した。
エキスパートコンセンサスによる推奨 (UnGrade)	・ システマティックレビューを行う対象論文が無かった CQ において提示されたエキスパートによるコンセンサス。想定される利益と不利益のバランス、価値観や好み、コストや資源の利用の 3 要因を加味し、委員会での合議により推奨を策定した。

本ガイドラインにおける CQ 立案のルール

1) 質の高いエビデンスがないことは、CQ としない理由とはならない。従って、临床上必要な 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。

2) 過去の敗血症ガイドラインや SSCG で扱われた CQ のうち、临床上重要な CQ は採用し、必要に応じて改訂する。

3) CQ は基本的に質問形式とし、PICO (Patients (対象患者); Intervention (評価する介入); Control (対照); Outcome (評価項目)) を決定する。本ガイドラインの対象は敗血症患者であるため、PICO における対象患者 (P) は、敗血症患者あるいは敗血症性ショック患者とした。しかし、敗血症患者を対象とした臨床試験の報告が乏しいが、集中治療患者や人工呼吸患者などを対象とした臨床試験の結果が敗血症患者に適応可能である診療領域に関連する CQ では、対象患者 (P) を集中治療患者や人工呼吸患者などに設定した。

Background Questions の策定

前述の如くに、Background Questions は、疾患、診断、治療等、一般的な知識をまとめた情報提示を目的とした CQ である。対象とする患者集団と本ガイドラインの使用者を鑑み、必要と思われる情報に関する CQ 案を立案し、パブリックコメントを経て確定した。確定した CQ に対する推奨文案を各領域班で作成し、委員会における賛同率が 95% を超えるまで修正・改訂を繰り返して、合意形成に至った。

GPS (Good practice statement) の策定

GPS は、“飛行機から飛び降りる際にパラシュートを付けるか否か？” (<https://www.bmj.com/content/327/7429/1459>) といった極めて常識的で、かつ、無作為化比較試験が倫理的に不可能なテーマを取り扱った CQ に対して提示した。対象とする患者集団と本ガイドラインの使用者を鑑み、提示が必要と思われる Foreground Questions において、CQ を立案し、パブリックコメントを経て確定した。確定した CQ に対する推奨文案を各領域班で作成し、委員会における賛同率が 95% を超えるまで修正・改訂を繰り返して、合意形成に至った。

敗血症の定義と診断の提示

敗血症の定義と診断は、世界的に広く使用されている定義と診断 (sepsis-3) を採用することとし、CQ1 はその概説の形態とした。そのため、担当班で作成の上、全委員の合議によって決定した。

2) システマティックレビューによるエビデンスの検索、収集、統合

GPS を除く Foreground Questions における各 CQ に対する文献検索を網羅的に行い、これらの検索された文献からランダム化比較試験 (RCT) およびシステマティックレビューを抽出した。その方法論は原則として The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) に基づき進めた。

Step1 文献検索

文献検索は、CENTRAL、Pubmed、医学中央雑誌の検索エンジンを用いて行った。検索式は、the Medical Subject Headings (MeSH) terms と自由検索語を用いて、2 名以上の独立したレビューアーによって作成した。Pubmed における検索では、RCT を特定する研究デザインのフィルターには、原則、Cochrane によって作成した Sensitive-maximizing version の Search Strategies を用いた。対象とする論文の出版時期は制限しなかった。言語は日本語と英語を対象とした。事前に特定した Key RCTs が含まれていることを確認した上で、文献検索式を最終決定し、各検索エンジンでの文献検索実施日とヒット論文数を記録した。

Step2; 一次スクリーニング

Step 1 で特定された全ての文献のタイトルと抄録をダウンロードした。文献管理ソフトウェア EndNote (Clarivate Analytics, USA) または Mendeley (Mendeley Ltd, UK) の自動重複除去機能を用いて、重複した文献を除去したのち、さらに手作業で重複した論文を除去した。論文スクリーニング作業は、Web 上の Rayyan (<https://rayyan.qcri.org/welcome>) で行った。独立した 2 名のレビューアーが、文献のタイトルと抄録をレビューし、研究方法と PICO が明らかに対象とならない論文を除外した。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。

Step3: 二次スクリーニング

Step2で残った論文の Full text を取り寄せ、2名のレビュー者によって、研究デザインおよび PICO が CQ に一致する論文を選択し、対象論文として確定した。2名のレビュー間で意見の一致を見ない文献については、3人目のレビュー者によってレビューし、三者間で話し合いを行った。この段階で除外した論文については、除外理由を記録した。文献検索から対象論文決定までのプロセスは、PRISMA フローダイアグラムにまとめた。

Network メタ解析に関する CQ の扱い

Network メタ解析に関する CQ は、頻度論的解析方法を用いて間接推定値および Network 推定値を算出した(R パッケージ netmeta を用いた Confidence in Network Meta-Analysis:CINeMA を利用)。また、ランキングに関しては surface under the cumulative ranking curve (SUCRA)を用いた(Stata の mvmeta コマンドを用いて算出)。エビデンスの質の評価は GRADE working group の手法をもとに行った (ref)。本ガイドラインにおいては、CQ9-2, CQ9-6 で Network メタ解析を行った。

質的研究をエビデンスとして用いる CQ の扱い

質的研究が適切な研究手法と考えられる CQ に関しては、GRADE-CERQual approach (Confidence in the Evidence from Reviews of Quality research, 以下 CERQual) をエビデンス抽出の手法として適用した。本ガイドラインにおいては、CQ20-3「集中治療中の身体拘束(抑制)を避けるべきか」に用いた。

エビデンスが存在した CQ におけるエビデンスの確実性の評価

システマティックレビューを行った Foreground Questions 型のCQについて、各班が担当 CQ におけるエビデンスの確実性(A~D)を Risk of bias/非直接性/非一貫性/不精確性/出版バイアスの5項目をもとに評価した。本ガイドラインで採用している GRADE システムの定めるエビデンスの確実性の定義は以下の通りである。

エビデンスの確実性の定義

高: 効果の推定値に強く確信がある

中: 効果の推定値に中程度の確信がある

低: 効果の推定値に対する確信は限定的である

とても低い: 効果の推定値がほとんど確信できない。

STEP4: データ抽出、バイアスリスクの評価

データ抽出は、2人の独立したレビューにより行い、標準化したデータ抽出フォームを用いた。研究ごとに以下の項目について詳細情報を抽出した(研究デザイン、研究対象者参入基準、除外基準、症例数、介入とコントロール、アウトカム)。文献に十分な情報の記載がない場合は、その旨を記載し、著者への問い合わせは行わなかった。

Step 4-1: 量的研究

2名の独立したレビューにより、研究・アウトカムごとに、以下のドメインにおけるバイアスリスクを評価した。

(RCT)

- ランダム割り付け
- 割り付けの隠蔽化
- 患者・医療者の盲検化
- 評価者の盲検化
- 不完全なアウトカム

- 選択アウトカム報告
- その他のバイアス

(観察研究)(ROBINS-Iの手法に則って評価した)

- 交絡因子によるバイアス
- 患者選択に伴うバイアス
- 群分けに関するバイアス
- 想定する介入とのずれ
- データ欠損に伴うバイアス
- アウトカム評価段階のバイアス
- 選択アウトカム報告

バイアスの潜在性の程度は、high、low、または unclear と判断し、データ抽出フォームと同様に標準化されたバイアスリスクの表に記載した。バイアスの潜在性が high と判断された場合は、その判断理由も記載した。バイアスリスクが high であることを理由に、文献を除外することはしなかった。バイアスリスクの評価は、CQ ごとに「risk of bias グラフ」および「risk of bias サマリー」に視覚的にまとめた。

Step 4-2: CERQual

2名の独立したレビューにより、研究・アウトカムごとに、以下のドメインにおけるバイアスリスクが評価した。

- 研究目的は明確か
- 質的評価が適切な研究方法か
- 研究デザインは適切か
- 研究対象は適切か
- データ収集方法は適切か
- 研究実施者と研究対象者の関係性の考慮は十分か
- 倫理的問題の考慮は十分か
- データ分析は厳密か
- 結果提示は明確か
- 研究意義は十分か

バイアスの潜在性の程度は、yes、no または cannot tell と判断し、データ抽出フォームと同様に標準化されたバイアスリスクの表に記載した。バイアスの潜在性が yes と判断された場合は、その判断理由も記載した。バイアスリスクが yes であることを理由に、文献を除外することはしなかった。

STEP5:メタアナリシスとエビデンスの確実性の評価

採用する文献の定性的評価、定量的評価を行った。定量的評価では、可能な場合、Revman 5 を用いて、メタアナリシスを行った。それらを総括してエビデンスの確実性の評価を各領域班で作成した。

3) 推奨案の策定

推奨の決定に先立ち、委員とワーキンググループは協働して Evidence to Decision テーブル(EtoD テーブル)を作成した。その後、エビデンスの確実性・効果のバランス・価値観、そして、コストや資源の利用の 4 要因を加味し、委員会での合議により推奨を策定した。GRADEシステムで示される推奨の強さは、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。

PICO に沿った文献の網羅的検索によって、十分なエビデンスが得られなかった Foreground Questions 型の CQ では、委員とワーキンググループは協働して Evidence to Decision テーブル(EtoD テーブル)を作成し、その EtoD を根拠にエキスパートコンセンサスを提示した。この EtoD では、エキスパートが考える各介入の望ましい効果、望ましくない効果と両者のバランス、価値観そして、コストや資源の利用の要因を加味し、委員会での合議により推奨を策定した。本エキスパートコンセンサスでの推奨は、“弱く推奨する”とし、上記の GRADE に則った推奨と見分けができるよう文末に(エビデンス不十分、エキスパートコンセンサス)と付記した。

GRADE に則った CQ と、エキスパートコンセンサスを提示する CQ における委員会の合意形成

委員の合意形成は修正 Delphi 法を用いた。

STEP1: 投票

各委員は作成された推奨草案に対し 1 から 9 点までの得点付け(1: 同意できない、9 点: 同意できる)をそれぞれ独立して行った。7 点未満の得点を付けた委員は、判断をした理由も併せて提示した。投票はオンラインかつ匿名で実施した。投票に関わっていない独立したメンバーが集計を行い、得点の中央値(Median)、パーセンタイル範囲(Interpercentile Range, IPR)、対称を補正したパーセンタイル範囲(Interpercentile Range Adjusted for Symmetry, IPRAS)、見解不一致指数(Disagreement Index, DI)を算出した。

STEP2: パネル会議

集計結果に基づき下記のようにパネル会議を行い、合意形成を行った。

① Median < 7.5 かつ DI ≥ 0.2 の場合

委員会で議論を行ったのち、EtoD と推奨文の改訂を行い、再投票とした。

② Median ≥ 7.5 あるいは DI < 0.2 の場合

A) 投票の際に委員より提示されたコメントに、推奨に対する重大な意見があった場合

委員会で議論を行い、合意形成を図った。委員会で合意形成ができなかった CQ では、EtoD と推奨文の改訂を行い、再投票とした。

B) 投票の際に委員より提示されたコメントに、推奨に対する重大な意見がなかった場合

委員間で投票結果の確認を行い合意形成とした。

4) 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	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。

上述の如く、本ガイド

ラインで決定される推奨の強さは、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。この際に、弱い推奨と弱い非推奨は異なる方向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)。

推奨の誤ったイメージ All or none				
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。

推奨の強さは、エビデンスの質・効果のバランス・価値観、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うる(下図)。

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如くと考えられる。

＝推奨(賛成)＝

真白に近い灰色。ほとんどの場合で行うことが奨められる介入。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利益を上回ることもある。

＝弱い推奨(賛成)＝

白め淡い灰色。行わない場合もあるが、行うことを奨められることが多い介入。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うる。

＝弱い非推奨(反対)＝

黒め濃い灰色。行う場合もあるが、行なわないことを奨められることが多い介入。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うる。

＝非推奨(反対)＝

黒に近い灰色、ほとんどの場合で行なわないことが奨められる介入。多くの患者で、害が益を上回る。しかし、

少数の患者では害が利益を上回ることもある。

上述の如く、推奨の強さは連続的であり、例えば、“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、併存症や合併症などによって大きな多様性を生じる病態である。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、臨床家による適切な判断が必要である。その際に、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、ガイドラインの賢明な利用法である。

これらの事を考えれば、本ガイドラインで弱く推奨されている医療介入を行な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上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が理解され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いただきたい。

氏名	所属
江木 盛時	神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 麻酔科学分野
小倉 裕司	大阪大学医学部附属病院・高度救命救急センター
矢田部 智昭	藤田医科大学医学部麻酔・侵襲制御医学講座
安宅 一晃	奈良県総合医療センター 集中治療部
井上 茂亮	神戸大学医学部災害救急医学分野
射場 敏明	順天堂大学 救急災害医学
垣花 泰之	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 救急・集中治療医学分野
川崎 達也	静岡県立こども病院 小児集中治療センター
久志本 成樹	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
黒田 泰弘	香川大学医学部救急災害医学講座
小谷 穰治	神戸大学大学院医学研究科外科系講座 災害・救急医学分野
志馬 伸朗	広島大学大学院医系科学研究科救急集中治療医学
谷口 巧	金沢大学医薬保健研究域 麻酔・集中治療医学
鶴田 良介	山口大学大学院医学系研究科・救急・総合診療医学
土井 研人	東京大学救急科学
土井 松幸	浜松医科大学附属病院/集中治療部
中田 孝明	千葉大学大学院医学研究院 救急集中治療医学
中根 正樹	山形大学医学部附属病院 救急部・高度集中治療センター
藤島 清太郎	慶應義塾大学医学部・総合診療教育センター
細川 直登	亀田総合病院・感染症科
升田 好樹	札幌医科大学医学部 集中治療医学
松嶋 麻子	名古屋市立大学大学院医学研究科先進急性期医療学
松田 直之	名古屋大学大学院医学系研究科 救急・集中治療医学分野

山川 一馬	大阪急性期・総合医療センター 救急診療科
原 嘉孝	藤田医科大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座
大下 慎一郎	広島大学大学院医系科学研究科 救急集中治療医学
青木 善孝	浜松医科大学医学部附属病院 集中治療部
稲田 麻衣	日本救急医学会
梅村 穰	大阪急性期・総合医療センター/救急診療科
河合 佑亮	藤田医科大学病院 看護部
近藤 豊	順天堂大学医学部附属浦安病院・救急診療科
斎藤 浩輝	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 救命救急センター
櫻谷 正明	JA広島総合病院 救急・集中治療科
對東 俊介	広島大学病院・診療支援部 リハビリテーション部門
武田 親宗	京都大学医学部附属病院 手術部
寺山 毅郎	防衛医科大学校病院 精神科 研究科
東平 日出夫	Curtin University
橋本 英樹	日立総合病院 救急集中治療科・感染症科
林田 敬	The Feinstein Institute for Medical Research
一二三 亨	聖路加国際病院 救急部・救命救急センター
廣瀬 智也	大阪警察病院 ER・救命救急科
福田 龍将	琉球大学大学院医学研究科 救急医学講座
藤井 智子	ANZIC-RC, Monash University
三浦 慎也	The Royal Children's Hospital Melbourne
安田 英人	自治医科大学附属さいたま医療センター 救急科
阿部 智一	順天堂大学医学部附属順天堂医院総合診療科
安藤 幸吉	仙台市立病院麻酔科・集中治療科・救命救急センター
飯田 有輝	豊橋創造大学保健医療学部

石原 唯史	順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科
井手 健太郎	国立成育医療研究センター・集中治療科
伊藤 健太	あいち小児保健医療総合センター/総合診療科
伊藤 雄介	尼崎総合医療センター 感染症内科
稲田 雄	大阪母子医療センター 集中治療科
宇都宮 明美	京都大学大学院医学系研究科人間健康科学系専攻
卯野木 健	札幌市立大学 看護学部
遠藤 功二	鳥取県立中央病院 総合内科
大内 玲	茨城キリスト教大学 看護学部
尾崎 将之	名古屋大学医学部附属病院 救急・内科系集中治療部
小野 聡	新久喜総合病院 消化器センター
桂 守弘	沖縄県立中部病院 外科
川口 敦	CHU Sainte Justine, University of Montreal
川村 雄介	公立昭和病院 リハビリテーション科
工藤 大介	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
久保 健児	日本赤十字社和歌山医療センター 感染症内科部・救急科部
倉橋 清泰	国際医療福祉大学 医学部 麻酔・集中治療医学
櫻本 秀明	茨城キリスト教大学 看護学部
下山 哲	自治医科大学附属さいたま医療センター
鈴木 武志	東海大学医学部付属病院/麻酔科
関根 秀介	東京医科大学 麻酔科学分野 集中治療部
関野 元裕	長崎大学病院 集中治療部
高橋 希	千葉大学大学院医学研究院 救急集中治療医学
高橋 世	福島県立医科大学 臨床研究イノベーションセンター
高橋 弘	製鉄記念室蘭病院 循環器内科

田上 隆	日本医科大学 武蔵小杉病院 救命救急科
田島 吾郎	長崎大学病院・高度救命救急センター
巽 博臣	札幌医科大学医学部集中治療医学
谷 昌憲	埼玉県立小児医療センター 集中治療科
土谷 飛鳥	独立行政法人国立病院機構水戸医療センター救急科 救急医療部救命救急センター
堤 悠介	独立行政法人国立病院機構水戸医療センター救命救急センター
内藤 貴基	聖マリアンナ医科大学 救急医学
長江 正晴	神戸大学医学部附属病院/集中治療部
長澤 俊郎	東海大学大学院医学研究科
中村 謙介	日立総合病院 救急集中治療科
西村 哲郎	大阪市立大学 医学研究科 救急医学
布宮 伸	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
則末 泰博	東京ベイ・浦安市川医療センター 集中治療部門
橋本 悟	京都府立医科大学付属病院集中治療部
長谷川 大祐	藤田医科大学・麻酔・侵襲制御医学講座
畠山 淳司	国立病院機構東京医療センター 救急科
原 直己	横浜労災病院薬剤部
東別府 直紀	神戸市立医療センター中央市民病院 麻酔科
古島 夏奈	神戸大学医学部附属病院麻酔科
古藺 弘隆	筑波大学附属病院リハビリテーション部/株式会社Exult
松石 雄二郎	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻
松山 匡	京都府立医科大学 救急医療学教室
峰松 佑輔	大阪大学医学部附属病院 臨床工学部
宮下 亮一	昭和大学医学部 集中治療医学講座
宮武 祐士	加古川中央市民病院 臨床工学室

森安 恵実	北里大学病院 集中治療センター RST・RRT室
山田 亨	東邦大学医療センター大森病院 看護部
山田 博之	千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学
山元 良	慶應義塾大学医学部救急医学
吉田 健史	大阪大学大学院医学系研究科麻酔集中治療医学講座
吉田 悠平	大阪急性期・総合医療センター 看護部
吉村 旬平	大阪急性期・総合医療センター
四本 竜一	東邦大学医療センター大森病院
米倉 寛	三重大学医学部附属病院臨床麻酔部
和田 剛志	北海道大学大学院医学研究院 救急医学教室
渡邊 栄三	東千葉メディカルセンター 救急科・集中治療部・救命救急センター
青木 誠	群馬大学大学院医学系研究科救急医学
浅井 英樹	奈良県立医科大学 救急医学講座
安部 隆国	大分大学医学部附属病院 麻酔科
五十嵐 豊	日本医科大学付属病院 高度救命救急センター
井口 直也	大阪大学大学院医学系研究科 生体統御医学講座 麻酔・集中治療医学教室
石川 雅巳	呉共済病院麻酔・救急集中治療部
石丸 剛	草加市立病院 総合内科
磯川 修太郎	聖路加国際病院 救急部・救命救急センター
板倉 隆太	埼玉医科大学総合医療センター・小児救命救急センター
今長谷 尚史	東京大学大学院医学系研究科
井村 春樹	洛和会音羽病院感染症科医長/京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野
入野田 崇	東北大学病院高度救命救急センター
上原 健司	岩国医療センター 麻酔科
生塩 典敬	前橋赤十字病院 高度救命救急センター 集中治療科・救急科

梅垣 岳志	関西医科大学麻酔科学講座
江川 裕子	さいたま赤十字病院 高度救命救急センター
榎本 有希	筑波大学 医学医療系 救急・集中治療
太田 浩平	広島大学大学院 医系科学研究科 救急集中治療医学
大地 嘉史	大分大学医学部附属病院 麻酔科
大野 孝則	昭和大学藤が丘病院 救急診療科
大邊 寛幸	東京大学大学院医学系研究科臨床疫学経済学教室大学院
岡 和幸	島根大学医学部附属病院高度外傷センター
岡田 信長	京都府立医科大学 救急医療学講座
岡田 遥平	京都大学医学研究科 初期診療救急医学分野
岡野 弘	杏林大学麻酔科
岡本 潤	橋本市民病院 救急科
奥田 拓史	東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 地域医療支援部門
小倉 崇以	済生会宇都宮病院 栃木県救命救急センター
小野寺 悠	山形大学医学部麻酔科学講座
小山 雄太	吉祥寺あさひ病院 内科・透析センター
貝沼 関志	稲沢市民病院 麻酔・救急集中治療部門
加古 英介	名古屋市立大学大学院医学研究科/麻酔科学・集中治療医学分野
柏浦 正広	自治医科大学附属さいたま医療センター/救急科
加藤 弘美	浜松医科大学医学部附属病院（集中治療部）
金谷 明浩	仙台医療センター麻酔科
金子 唯	三重大学医学部附属病院 救命救急・総合集中治療センター
金畑 圭太	前橋赤十字病院 集中治療科・救急科
狩野 謙一	福井県立病院 救命救急センター
河野 浩幸	おんが病院 外科

菊谷 知也	広島大学病院救急集中治療医学
菊地 斉	聖隷三方原病院 救急科
城戸 崇裕	筑波大学附属病院・小児科
木村 翔	埼玉県立小児医療センター 集中治療科
小網 博之	University of Texas Health Science Center at Houston
小橋 大輔	前橋赤十字病院 集中治療科・救急科
齊木 巖	東京医科大学 麻酔科学分野
堺 正仁	巨樹の会新武雄病院総合診療科
坂本 彩香	筑波大学附属病院 救急・集中治療科
佐藤 哲哉	東北大学病院 救急科・高度救命救急センター
志賀 康浩	千葉大学大学院医学研究院整形外科学 先端脊椎関節機能再建医学講座
下戸 学	京都大学医学部附属病院 初期診療・救急科
下山 伸哉	群馬県立小児医療センター・小児集中治療部
庄古 知久	東京女子医科大学東医療センター 救急医療科
菅原 陽	横浜市立大学附属病院 集中治療部
杉田 篤紀	日本大学救急医学系救急集中治療医学分野
鈴木 聡	岡山大学病院 集中治療部
鈴木 祐二	浜松医科大学附属病院麻酔科蘇生科
壽原 朋宏	慶應義塾大学医学部麻酔学教室
其田 健司	宮城県立こども病院 集中治療科
高氏 修平	旭川医科大学 救急医学講座
高島 光平	国立成育医療研究センター 集中治療科
高橋 生	福山市民病院循環器内科
高橋 洋子	古河総合病院 内科
竹下 淳	大阪母子医療センター 麻酔科

田中 裕記	福岡県立精神医療センター 太宰府病院
丹保 亜希仁	旭川医科大学・救急医学講座
角山 泰一郎	帝京大学病院 高度救命救急センター
鉄原 健一	九州大学病院 救命救急センター/小児科
徳永 健太郎	熊本大学病院 集中治療部
富岡 義裕	医療法人社団 東光会 戸田中央総合病院(麻酔科/ICU)
富田 健太郎	慶應義塾大学病院・小児科
富永 直樹	日本医科大学付属病院 高度救命救急センター
豊崎 光信	慶應義塾大学医学部救急医学
豊田 幸樹年	済生会横浜市東部病院 救命救急センター
内藤 宏道	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 救命救急・災害医療学講座
永田 功	横浜市立みなと赤十字病院集中治療部
長門 直	JCHO 東京山手メディカルセンター 感染症内科(呼吸器内科)
中村 嘉	日本赤十字社 京都第二赤十字病院 救急科
中森 裕毅	三重大学医学部附属病院 臨床麻酔部
名原 功	名古屋第二赤十字病院 麻酔集中治療部
奈良場 啓	日立製作所 日立総合病院 救急集中治療科
成田 知大	静岡県立総合病院救命救急科/集中治療科
西岡 典宏	京都大学大学院医学研究科予防医療学大学院
西村 朋也	前橋赤十字病院 高度救命救急センター 集中治療科・救急科
西山 慶	国立病院機構京都医療センター 救命救急センター
野村 智久	順天堂大学医学部附属練馬病院 救急・集中治療科
芳賀 大樹	大阪市立総合医療センター 集中治療部
萩原 祥弘	済生会宇都宮病院 救急集中治療科
橋本 克彦	福島県立医科大学低侵襲腫瘍制御学講座

旗智 武志	大阪母子医療センター 集中治療科
浜崎 俊明	日本赤十字社和歌山医療センター 第一救急科部
林 拓也	埼玉県立小児医療センター 集中治療科
林 実	福井県立病院救命救急センター
速水 宏樹	埼玉県済生会栗橋病院 救急医学科
原口 剛	日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 集中治療部
平野 洋平	順天堂大学医学部附属浦安病院/救急診療科
藤井 遼	栃木県済生会宇都宮病院救急・集中治療科
藤田 基	山口大学大学院医学系研究科 救急・総合診療医学講座
藤村 直幸	雪の聖母会 聖マリア病院・麻酔科・中央手術センター
船越 拓	東京ベイ・浦安市川医療センター 救急集中治療科
堀口 真仁	京都第一赤十字病院 救急科
牧 盾	九州大学病院・集中治療部
増永 直久	京都大学大学院社会健康医学系専攻医療疫学分野
松村 洋輔	千葉県救急医療センター 集中治療科
真弓 卓也	金沢市立病院 内科
南 啓介	石川県立中央病院救命救急センター
宮崎 裕也	済生会川口総合病院 救急・総合内科
宮本 和幸	昭和大学 医学部 救急災害医学講座
村田 哲平	東京都健康長寿医療センター 循環器内科
柳井 真知	神戸市立医療センター中央市民病院 救命救急センター
矢野 隆郎	宮崎県立延岡病院 救急センター
山田 浩平	防衛医科大学校病院救急部・医師/聖路加国際大学公衆衛生院公衆衛生学研究科
山田 直樹	福井大学医学部附属病院・救急部
山本 朋納	奈良県総合医療センター 集中治療部

吉廣 尚大	JA広島総合病院 薬剤部
田中 裕	順天堂大学医学部附属浦安病院・救急診療科
西田 修	藤田医科大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座

CQ1:敗血症の定義と診断

1 敗血症の定義

要約：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」と定義される。敗血症は、感染症に伴う生体反応が生体内で調節不能な状態となった病態であり、生命を脅かす臓器障害を引き起こす。また、敗血症性ショックは、敗血症の中に含まれる1区分であり、「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、ショックを伴わない敗血症と比べて死亡の危険性が高まる状態」と定義する。これらは、2016年2月に発表された敗血症の定義「The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)¹⁾」に準じる。

解説：日本版敗血症診療ガイドライン2020では、日本版敗血症診療ガイドライン2016^{2,4)}と同様に、2016年2月に公表されたSepsis-3¹⁾に準じて敗血症を定義する。

まず、本邦では2012年に公表された日本版敗血症診療ガイドライン^{5,6)}の策定において、敗血症と菌血症の区分を明確にした経緯がある。1914年にSchottmüllerら⁷⁾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」の概念を広め、本邦においても血液での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、敗血症に類似する病態は血液中に微生物が存在しない場合でも生じることが明らかとされ、1989年にはBoneら⁸⁾によりsepsis syndrome (セプシス症候群)という概念が提唱された。結果として、1992年に、Sepsis-1⁹⁾の定義が米国集中治療医学会と米国胸部疾患学会により報告され、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) (表1)の概念が紹介された。Sepsis-1により、敗血症は感染症によるSIRSと定義され、菌血症と敗血症は異なる定義として区分されるようになった。

一方、Sepsis-1⁹⁾による敗血症の定義が広く用いられるようになった後、Sepsis-1

の定義と診断では、臓器障害の進展や生命予後における診断特異性が低いことが問題とされた。2001年に、米国集中治療医学会、欧州集中治療医学会などの5学会によりinternational sepsis definition conferenceが開催され、SIRSを有用な概念としたものの、SIRSに基づく敗血症診断を高める方策が検討された。そして、2003年にSepsis-2¹⁰⁾として、敗血症における診断特異度を高めるための24項目の補助診断が提案された(表2)。しかし、Sepsis-2の補助診断は敗血症の診断特異度をSepsis-1と比較して上昇させるものではなかった¹¹⁻¹³⁾。

このような中で、集中治療のターゲットとなる臓器障害の進展として、敗血症が討議されるようになった。Kaukonen K-Mら¹⁴⁾の豪州・ニュージーランドの報告では、感染症による新たな臓器障害として管理した集中治療症例において、8例に1例はSIRSの基準を満たしていないという結果が示された。これらの結果をもとに、臓器障害に基づいて敗血症を診断する基準としてSepsis-3¹⁾が誕生した。そして、Sepsis-1⁹⁾におけるSIRS診断および重症敗血症の重症度区分が敗血症の定義と診断から削除された。

Sepsis-3¹⁾の定義は、感染症における臓器障害の進行に注目したものである。その上で、Sepsis-1の定義における重症敗血症はSIRS基準を満たす上で臓器障害を進展させた敗血症であり、Sepsis-3の敗血症とは厳密には一致しないことに注意が必要である(図1)。

本ガイドラインでは、敗血症は感染症により重篤な臓器障害が引き起こされた状態とし、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る。本定義は、感染症に合併する臓器障害に着眼するものであり、SIRS基準を満たさない感染症においても臓器障害の進展を診断するものである。

表および図

表1

全身性炎症反応症候群（SIRS）とSepsis-1の定義

体温	> 38°C あるいは < 36°C
心拍数	> 90回/分
呼吸数	> 20回/分 あるいは PaCO ₂ < 32 mmHg
白血球数	> 12,000/mm ³ あるいは < 4,000/mm ³ 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おいて、SIRSを満たす場合に、敗血症と診断する。

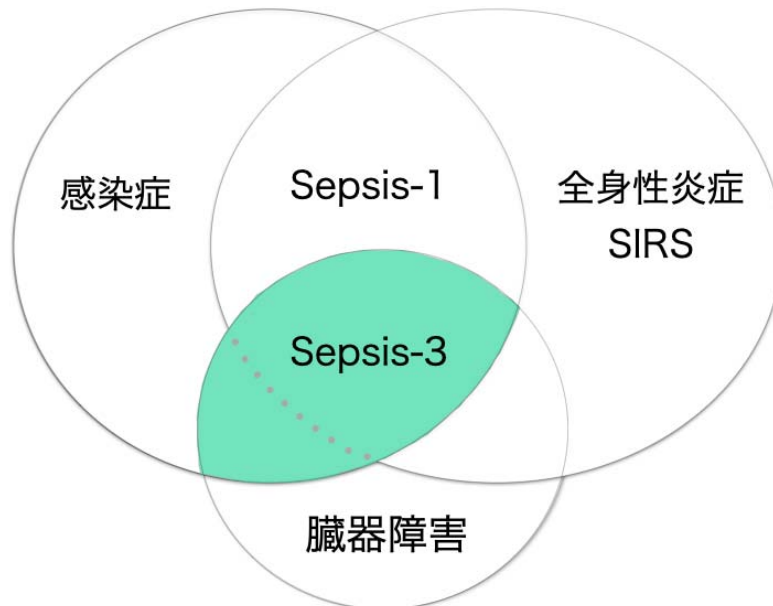
Sepsis-2の敗血症定義

表2

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：体温 > 38.3°C
 - ・低体温：体温 < 36°C
 - ・頻脈：心拍数 > 90回/分、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 > 120mg/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 < 90mmHg、平均血圧 < 70mmHg、もしくは成人では正常値より40mmHg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 (SvO₂) > 70%
 - ・心係数 (CI) > 3.5 L/分/m²
 - (4) 臓器障害所見
 - ・低酸素血症：PaO₂/F_iO₂ < 300 mmHg
 - ・急性乏尿：尿量 < 0.5 mL/kg/時が少なくとも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
-

図 1



【解説】 Sepsis-3¹⁾ の敗血症は、感染症あるいは感染症を疑う状態において、臓器障害が進展する状態として定義される。Sepsis-1⁹⁾ では、感染症あるいは感染症を疑う状態において全身性炎症反応症候群（SIRS）を合併した場合に敗血症と診断し、さらに臓器障害を進展させた場合に重症敗血症と診断した。Sepsis-3における敗血症とSepsis-1における重症敗血症では、以上のように臓器障害にSIRSを伴うかどうかの違いがあることに注意する。

文献

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus

DC. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.

2. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日集中医誌 J Jpn Soc Intensive Care Med Vol. 24 Suppl 2

3. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, Inoue S, Kakihana Y, Kotani J, Kushimoto S, Masuda Y, Matsuda N, Matsushima A, Nakada TA, Nakagawa S, Nunomiya S, Sadahiro T, Shime N, Yatabe T, Hara Y, Hayashida K, Kondo Y, Sumi Y, Yasuda H, Aoyama K, Azuhata T, Doi K, Doi M, Fujimura N, Fuke R, Fukuda T, Goto K, Hasegawa R, Hashimoto S, Hatakeyama J, Hayakawa M, Hifumi T, Higashibeppu N, Hirai K, Hirose T, Ide K, Kaizuka Y, Kan'o T, Kawasaki T, Kuroda H, Matsuda A, Matsumoto S, Nagae M, Onodera M, Ohnuma T, Oshima K, Saito N, Sakamoto S, Sakuraya M, Sasano M, Sato N, Sawamura A, Shimizu K, Shirai K, Takei T, Takeuchi M, Takimoto K, Taniguchi T, Tatsumi H, Tsuruta R, Yama N, Yamakawa K, Yamashita C, Yamashita K, Yoshida T, Tanaka H, Oda S. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock (J-SSCG 2016). *J Intensive Care*. 2018;6:7.

4. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, Inoue S, Kakihana Y, Kotani J, Kushimoto S, Masuda Y, Matsuda N, Matsushima A, Nakada TA, Nakagawa S, Nunomiya S, Sadahiro T, Shime N, Yatabe T, Hara Y, Hayashida K, Kondo Y, Sumi Y, Yasuda H, Aoyama K, Azuhata T, Doi K, Doi M, Fujimura N, Fuke R, Fukuda T, Goto K, Hasegawa R, Hashimoto S, Hatakeyama J, Hayakawa M, Hifumi T, Higashibeppu N, Hirai K, Hirose T, Ide K, Kaizuka Y, Kan'o T, Kawasaki T, Kuroda H, Matsuda A, Matsumoto S, Nagae M, Onodera M, Ohnuma T, Oshima K, Saito N, Sakamoto S, Sakuraya M, Sasano M, Sato N, Sawamura A, Shimizu K, Shirai K, Takei T, Takeuchi M, Takimoto K, Taniguchi T, Tatsumi H, Tsuruta R, Yama N, Yamakawa K, Yamashita C, Yamashita K, Yoshida T, Tanaka H, Oda S. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med Surg*. 2018;5:3-89.

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. Oda S, Aibiki M, Ikeda T, Imaizumi H, Endo S, Ochiai R, Kotani J, Shime N, Nishida O, Noguchi T, Matsuda N, Hirasawa H. Sepsis Registry Committee of The Japanese Society of Intensive Care Medicine. The Japanese guidelines for the management of sepsis. *J Intensive Care*. 2014;2:55. doi: 10.1186/s40560-014-0055-2. eCollection 2014.

7. Budelmann G. Hugo Schottmüller, 1867-1936. The problem of sepsis. *Internist (Berl)* 1969; 10: 92-101

8. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone severe sepsis study group. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-93

9. 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

10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6

11. Weiss M, Huber-Lang M, Taenzer M, Traeger K, Altherr J, Kron M, Hay B, Schneider M. 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.

12. Zhao H, Heard SO, Mullen MT, Crawford S, Goldberg RJ, Frenzl G, Lilly CM. 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.

13. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013;381:774-5.

14. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372:1629-38.

2 敗血症の診断と重症度分類

要約：敗血症の診断は、①感染症もしくは感染症の疑いがあり、かつ②SOFA (sequential 【sepsis-related】 organ failure assessment) スコア (表4) の合計2点以上の急上昇として行う。

敗血症診断に至るプロセスは、病院前救護、救急外来、一般病棟における場合と、集中治療室 (intensive care unit : ICU) あるいはICUに準じる場合に分けて行う。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場合には、敗血症のスクリーニングとしてquick SOFA (qSOFA) (表3) を評価する。qSOFAは、①意識変容、②呼吸数 \square 22回/分、③収縮期血圧 \square 100 mmHgの3項目で構成される。感染症あるいは感染症が疑われる状態において、qSOFAの2項目以上が満たされる場合に敗血症を疑う。

一方、ICUあるいはそれに準じる環境では、SOFAスコアを用いる。既に感染症と診断されている場合や感染症が疑われる状態では、SOFAスコアの推移を評価し、SOFAスコアの2点以上の急上昇により敗血症と診断する。

敗血症性ショックは、敗血症の中に含まれる重症度の高い1区分であり、「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」として区別する。敗血症性ショックの診断は、平均動脈血圧 \square 65 mmHg以上を保つために輸液療法に加えて血管収縮薬を必要とし、かつ血中乳酸値2 mmol/L (18 mg/dL) を超える場合とする。

以上のように、敗血症の診断においては、感染症の評価に加えて、ICU内外での診断プロセスが異なる。病院前救護、救急外来、一般病棟などのICU外では、qSOFAを用いて敗血症を疑う。しかし、敗血症の確定診断は、SOFAスコアの推移の確認が必要であり、ICUあるいはICUに準じる診療環境におけるSOFAスコアを用いた最終診断が必要である。

解説：日本版敗血症診療ガイドライン2020では、敗血症の重症度分類は、敗血症と敗血症性ショックの2つの区分とする。本稿1で示した敗血症の定義に従い、敗血症の治療ターゲットを臓器障害とし、感染症による臓器障害の進展として敗血症の診断と治療にあたる。Sepsis-1¹⁾ およびSepsis-2²⁾ の定義における全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndrome：SIRS）の診断にとらわれずに、感染症の増悪として臓器障害の進行と結びつけて敗血症を診断し、qSOFA⁴⁾ とSOFAスコア⁵⁾ を敗血症診断に用いる。この敗血症診断における方策は、日本版敗血症診療ガイドライン2016⁶⁻⁸⁾、さらにSurviving Sepsis Campaign^{9, 10)} や国際的動向に準じている。

qSOFAに関するSeymourらの原著論文⁴⁾ 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約130万件の電子カルテより感染を疑う148,907例を解析している。qSOFAは、派生コホート（derivation cohort）より院内死亡に関連した要因をロジスティック回帰分析で抽出し、作成された。次に、検証コホート（validation cohort）を利用して、全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory syndrome：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）、qSOFAの院内死亡に対する予測精度が比較され、ICU内外に関わらずqSOFAはSIRSより優れているが、ICUで用いられるSOFAには劣り、ICU外ではLODSと同等、かつSOFAやSOFA変化に勝るという結果となった。以上より、ICU外では敗血症を強く疑う初期スクリーニングとしてqSOFAの評価が推奨され、ICUではqSOFAによるスクリーニングは推奨されないこととなった。本研究では、検証コホートの約89%の症例はICU外であり、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倍に増加するという結果であった。

一方、本研究⁴⁾ のICU症例の解析では、SOFAスコア⁵⁾ とLODSが院内死亡の予測に優れている結果であった。ICU症例における後の前向き臨床研究でも同様の結果が得られている¹¹⁾。SOFAスコアは、本邦のICUにおける特定集中治療管理の必須評価

項目であるため、ICUにおいては感染症あるいは感染症が疑われる状態でSOFAスコアを評価し、合計2点以上の急上昇を敗血症と診断することは可能であると考えられた。以上より本ガイドラインでも、ICUにおける敗血症の確定診断にSOFAスコアを用いる。

一方、敗血症性ショックは、敗血症が重症化した1区分して敗血症とは別に定義される。敗血症性ショックは、輸液蘇生だけでは血圧を維持できず、ノルアドレナリンなどの血管収縮薬を必要とし、さらに血中乳酸値が2 mmol/L (18 mg/dL) を超える状態として敗血症と区分する。

Shankar-Hariら¹²⁾は、敗血症性ショックに関する臨床研究などをシステマティックレビューし、Delphi法などを用いて「持続する低血圧」、「血管収縮薬を用いた治療」、「血中乳酸値」の3つの組み合わせにより新しい敗血症性ショックの診断項目とすることを決定した。そして、surviving sepsis campaignデータベース28,150例を用いたコホート研究より血中乳酸値を評価できる18,840例を抽出し、乳酸値>2 mmol/L (18 mg/dL) を敗血症性ショックの診断の閾値と定めた。Sepsis-3³⁾では、敗血症性ショックにおける細胞・代謝異常の評価として、「持続する低血圧」、「血管収縮薬を用いた治療」、「血中乳酸値」を採用し、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方針とした。

日本版敗血症診療ガイドライン2016⁶⁻⁸⁾では、Sepsis-1¹⁾ およびSepsis-2²⁾ を踏襲するか、Sepsis-3³⁾ 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討議された。現在も、Sepsis-3の問題点として、1) Seymourら⁴⁾の原著論文における評価項目は敗血症発症の予測ではなく院内死亡の評価基準であること、2) qSOFAの敗血症診断の感度が低いこと（敗血症診断におけるSepsis-2の鋭敏性）、3) SOFAスコア項目の見直しが必要であること（ショックやDICやAKIなどにおける本邦の急性臓器障害の診断基準と合致しないこと）、4) qSOFAとSOFAとの評価基準に違いがあること（収縮期血圧 □ 100 mmHgもしくは □ 90 mmHg, 平均血圧 □ 65 mmHgもしくは □ 70 mmHgなど）、5) 感染症を疑う基準が不明瞭であ

ること、6) 本邦における乳酸値測定のルーティン化の問題があること、7) 全身性炎症の新定義の必要性などが残存する。

以上において、日本版敗血症診療ガイドライン2016⁶⁻⁸⁾ およびsurviving sepsis campaign ガイドライン2016 (SSCG2016)^{9, 10)} の公表後、本邦を含めてqSOFAを検証する論文が発表されている¹²⁻¹⁶⁾。qSOFAは、ベッドサイドで簡便かつ迅速に患者の重症度を評価できる利点があるが、2020年においても敗血症診断と死亡転帰に対する感度の低さが課題として指摘されており、敗血症のearly alert systemとしての評価は十分に定まっていない。また、Sepsis-3³⁾による診断は、従来のSepsis-1¹⁾による診断より、敗血症と確定する診断数が減少すると予想されている¹⁷⁻¹⁹⁾。ICU入室日にSepsis-1もしくはSepsis-3のクライテリアを満たした21,492例のデータベース検討¹⁷⁾では、Sepsis-1の診断基準を満たす症例のうち13.4%はSepsis-3の基準を満たさず、この21日死亡率は7.0%と報告されている。既往の臓器障害を持たない症例に限定すると、Sepsis-1診断例の18.4%がSepsis-3のクライテリアを満たさず、一方Sepsis-3診断例の6.0%がSepsis-1のクライテリアを満たしていなかった¹⁷⁾。このように、Sepsis-3による敗血症診断は、重症度の高い敗血症をより厳密に診断することに重きを置いていることに注意する。

また、Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE) 試験のpost hoc 解析¹⁸⁾における敗血症性ショックの解析では、Sepsis-1¹⁾の定義により敗血症性ショックと診断された1,591例において、qSOFAを満たしたのは1,139例(約71.6%)、qSOFAおよびSOFAによるSepsis-3³⁾の敗血症診断を満たしたものは1,010例(約63.4%)、さらにSepsis-3の敗血症性ショックの診断基準を満たしたものは203例(約12.8%)と解析されている。フロリダの救急部門を対象とした2つの研究からなる敗血症データベース470例の解析¹⁹⁾においては、Sepsis-3の診断で敗血症性ショックが評価されたのは200例(42.5%)、Sepsis-1およびSepsis-2による診断で敗血症性ショックが評価されたのは270例(57.4%)であり、Sepsis-3の敗血症性ショックはSOFAスコアと死亡率が統計学的に有意に高かった。このように、Sepsis-3による

敗血症性ショックの診断は、重症度の高い敗血症ショックを診断していることに注意して対応することになる。

以上より、日本版敗血症診療ガイドライン2020では、日本版敗血症診療ガイドライン2016⁶⁻⁸⁾と同様に、敗血症および敗血症性ショックの診断を図2として記載した。本定義と診断に準拠し、敗血症の早期診断と早期治療の一助として頂きたい。

表および図

表3 タイトル quick SOFAスコア

表3

quick SOFA スコア

意識変容

呼吸数 ≥ 22 回/分

収縮期血圧 ≤ 100 mmHg

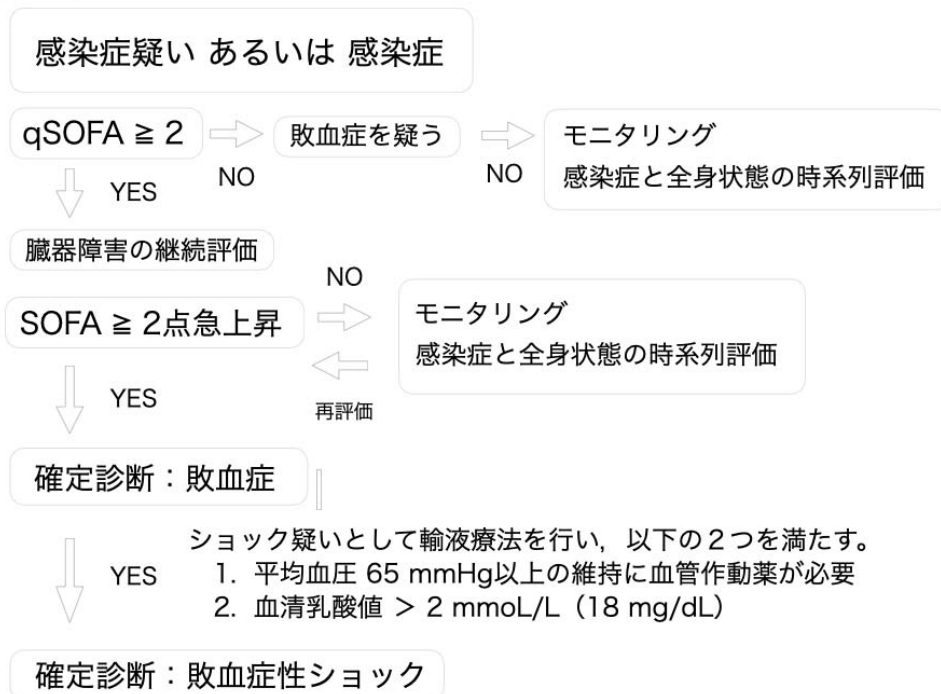
感染症あるいは感染症を疑う病態で、quick SOFA (qSOFA) スコアの3項目中2項目以上が存在する場合に敗血症を疑う。

表4 タイトル : SOFAスコア

表 4

スコア	0	1	2	3	4
意識					
Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
呼吸					
PaO ₂ /FIO ₂ (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/分 あるいはドブタミンの併用	ドパミン 5-15 μg/kg/分 あるいはノルエピネフリン ≤0.1 μg/kg/分 あるいはアドレナリン ≤0.1 μg/kg/分	ドパミン > 15 μg/kg/分 あるいはノルエピネフリン > 0.1 μg/kg/分 あるいはアドレナリン > 0.1 μg/kg/分
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	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	≥5.0
尿量 (mL/日)				<500	<200
凝固					
血小板数 (×10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20

図 2



解説: ICU以外の管理では, 感染症あるいは感染症の疑いのある場合, qSOFA (quick sequential sepsis-related organ failure assessment) を評価する。qSOFAの3項目である, ① 意識変容, ② 呼吸数 \square 22回/分, ③ 収縮期血圧 \square 100 mmHgを評価し、2項目以上満たす場合には積極的に敗血症を疑う。qSOFA \square 2点では, ICUまたはICUに準じた環境におけるSOFAスコアの評価に移行させる。ICUでは, 血液・生化学検査, 動脈血ガス分析などよりSOFAスコアを時系列で評価し, SOFAスコアの合計点数が2点以上の急上昇となる場合に敗血症の確定診断とする。敗血症において, 輸液蘇生だけでは平均血圧 \square 65 mmHgを維持できず, ノルアドレナリンなどの血管収縮薬を併用し, さらに血中乳酸値 $>$ 2 mmol/L (18 mg/dL) の場合に, 敗血症性ショックと確定診断する。敗血症と評価できない状況においては, 感染症の徴候や全身状態に注意し, ICU外ではqSOFA, ICU内ではSOFAを適宜再評価する。

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, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-74.
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 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.
6. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日集中医誌 J Jpn Soc Intensive Care Med Vol. 24 Suppl 2
7. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, Inoue S, Kakihana Y, Kotani J, Kushimoto S, Masuda Y, Matsuda N, Matsushima A, Nakada TA, Nakagawa S, Nunomiya S, Sadahiro T, Shime N, Yatabe T, Hara Y, Hayashida K, Kondo Y, Sumi Y, Yasuda H, Aoyama K, Azuhata T, Doi K, Doi M, Fujimura N, Fuke R, Fukuda T, Goto K, Hasegawa R, Hashimoto S, Hatakeyama J, Hayakawa M, Hifumi T, Higashibeppu N, Hirai K, Hirose T, Ide K, Kaizuka Y, Kan'o T, Kawasaki T, Kuroda H, Matsuda A, Matsumoto S, Nagae M, Onodera M, Ohnuma T, Oshima K, Saito N, Sakamoto S, Sakuraya M, Sasano M, Sato N, Sawamura A, Shimizu K, Shirai K, Takei T, Takeuchi M, Takimoto K, Taniguchi T, Tatsumi H, Tsuruta R, Yama N, Yamakawa K, Yamashita C, Yamashita K, Yoshida T, Tanaka H, Oda S. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care*. 2018;6:7.
8. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, Inoue S, Kakihana Y, Kotani J, Kushimoto S, Masuda Y, Matsuda N, Matsushima A, Nakada TA, Nakagawa S, Nunomiya S, Sadahiro T, Shime N, Yatabe T, Hara Y, Hayashida K, Kondo Y, Sumi Y, Yasuda H, Aoyama K, Azuhata T, Doi K, Doi M, Fujimura N, Fuke R, Fukuda T, Goto K, Hasegawa R, Hashimoto S, Hatakeyama J, Hayakawa

M, Hifumi T, Higashibeppu N, Hirai K, Hirose T, Ide K, Kaizuka Y, Kan'o T, Kawasaki T, Kuroda H, Matsuda A, Matsumoto S, Nagae M, Onodera M, Ohnuma T, Oshima K, Saito N, Sakamoto S, Sakuraya M, Sasano M, Sato N, Sawamura A, Shimizu K, Shirai K, Takei T, Takeuchi M, Takimoto K, Taniguchi T, Tatsumi H, Tsuruta R, Yama N, Yamakawa K, Yamashita C, Yamashita K, Yoshida T, Tanaka H, Oda S. The Japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med Surg*. 2018;5:3-89.

9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304-377.

10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486-552.

11. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, Pilcher DV; Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*. 2017;317:290-300

12. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; sepsis definitions task force. 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.

13. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, Ocelli C, Feral-Pierssens AL, Truchot J, Ortega M, Carneiro B, Pernet J, Claret PG, Dami F, Bloom B, Riou B, Beaune S; French Society of Emergency Medicine Collaborators Group. Prognostic accuracy of Sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency

department. *JAMA*. 2017;317:301-308

14. Umemura Y, Ogura H, Gando S, Kushimoto S, Saitoh D, Mayumi T, Fujishima S, Abe T, Ikeda H, Kotani J, Miki Y, Shiraishi SI, Shiraishi A, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N; JAAM Sepsis Registry (JAAMSR) Study Group. Assessment of mortality by qSOFA in patients with sepsis outside ICU: A post hoc subgroup analysis by the Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry Study Group. *J Infect Chemother*. 2017 Nov;23(11):757-762. doi: 10.1016/j.jiac.2017.07.005. Epub 2017 Aug 25.

15. Umemura Y, Ogura H, Gando S, Shiraishi A, Saitoh D, Fujishima S, Mayumi T, Kushimoto S, Abe T, Shiino Y, Nakada TA, Tarui T, Hifumi T, Otomo Y, Okamoto K, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiraishi SI, Takuma K, Tsuruta R, Hagiwara A, Masuno T, Takeyama N, Yamashita N, Ikeda H, Ueyama M, Yamakawa K; Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma (FORECAST) Study Group. Prognostic Accuracy of Quick SOFA is different according to the severity of illness in infectious patients. *J Infect Chemother*. 2019;25:943-949.

16. Kushimoto S, Gando S, Ogura H, Umemura Y, Saitoh D, Mayumi T, Fujishima S, Abe T, Shiraishi A, Ikeda H, Kotani J, Miki Y, Shiraishi SI, Suzuki K, Suzuki Y, Takeyama N, Takuma K, Tsuruta R, Yamaguchi Y, Yamashita N, Aikawa N. Complementary role of hypothermia identification to the quick sequential organ failure assessment score in predicting patients with sepsis at high risk of mortality: A retrospective analysis from a multicenter, observational study. *J Intensive Care Med*. 2020;35:502-510.

17. Fang X, Wang Z, Yang J, Cai H, Yao Z, Li K, Fang Q. Clinical evaluation of Sepsis-1 and Sepsis-3 in the ICU. *Chest*. 2018;153:1169-1176.

18. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R; ARISE investigators. Potential impact of the 2016 consensus definitions of sepsis and septic shock on future sepsis research. *Ann Emerg Med*. 2017;70:553-561

19. Sterling SA, Puskarich MA, Glass AF, Guirgis F, Jones AE. The impact of the sepsis-3 septic shock definition on previously defined septic shock patients. *Crit Care Med*. 2017;45:1436-1442.

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。感染症の診断を行う上でまず、検体の採取による病原微生物の同定が極めて重要であり、適切な治療にもつながる。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。培養の中でも、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。血液培養の結果で、感染巣が判明する場合もあるし、不明であった感染巣を推測する上で重要な情報を提供してくれることもある。また、培養および抗菌薬の感受性検査の結果によりデエスカレーションを含む治療の最適化が可能である。しかしながら、血液の採取する方法やタイミングを間違えると、菌のコンタミネーションや感受性に対して不正確な情報が得られる場合もあり、不必要な治療やコストの増加につながりかねない。血液培養に関してはこれまでも良質なエビデンスの有無にかかわらず重要であると記載されているが、血液の採取の方法やタイミングに関して依然として周知徹底されていないため、本ガイドラインでも取り上げることとした。そこで、CQ2-1として「血液培養はいつ採取するか？」を掲げる。

また、敗血症性ショック患者では血液培養検査の陽性率は69%との報告があるが、発熱があるからといって血液培養検査を行っても陽性率は高くないため、血液培養には限界がある¹⁾。特に、尿路感染、肺炎、髄膜炎といった感染症によって生じた敗血症の場合、血液培養だけで感染臓器および原因微生物を同定することは極めて難しい。多くのガイドラインでは、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、検体をできる限り抗菌薬開始前に採取することは、予後を改善するというエビデンスはないが、エキスパートコンセンサスの立場

で推奨されている。本ガイドラインでも血液培養以外の各種培養検査に関して述べることは極めて重要であると考え、CQ2-2として「血液培養以外の培養検体は、いつ採取するか?」を掲げる。

また、臨床の現場では、血液培養の結果を待たずして抗菌薬を選択するのだが、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言われている¹⁾。また、簡便で迅速に施行することができ、しかも安価である現実がある。しかしながら、グラム染色所見のみで抗菌薬を選択すると、重症病態にも拘わらず不適切な抗微生物薬が選択されるリスクがある²⁾。本ガイドラインでもグラム染色が有用であるか否かを述べることは極めて重要であると考え、CQ2-3として「抗菌薬投与前のグラム染色は有用か?」を掲げる。

さらに、感染症の診断に関して、バイオマーカーの有用性を確認する必要がある。敗血症の診断は、Sepsis-3の臓器障害を伴う感染症となっている。従来の全身性炎症性反応を伴う感染症であった際には、臨床上急性膵炎のように発熱や炎症反応の増加を認めるが非感染症である場合や、また感染症は存在するものの重症度を含め治療方法の選択に苦慮する場合が少なからず存在している。その際、敗血症の診断とともにバイオマーカーの検査結果を参考に治療を行う場合が多々ある。バイオマーカーとしては、C反応性蛋白(CRP)、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)の4種類のバイオマーカーが現在敗血症診断目的で用いられている。これら4種類のバイオマーカーに関して、日本版敗血症診療ガイドライン2016では、救急外来や一般病棟などの非重症患者とICUに入室する重症患者とに分けて、感染症診断の補助検査として非重症患者ではPCT、P-SEPまたはIL-6を日常的には評価しないことを弱く推奨し、重症患者ではPCTまたはP-SEPを評価すること

を弱く推奨した3, 4)。その後、バイオマーカーに関する数多くの報告がなされ、本ガイドラインにおいても敗血症診断目的で4種類のバイオマーカーの評価を述べることは極めて重要であると考えた。また、救急外来や一般病棟などの非重症患者とICUに入室するような重症患者とでは評価は異なるため、CQ2-4-1として「一般病棟あるいは救急外来において、敗血症診断のバイオマーカー検査としてC反応性蛋白(CRP)、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)の位置付けは?」、CQ2-4-2として「集中治療室において、敗血症診断のバイオマーカー検査としてC反応性蛋白(CRP)、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)の位置付けは?」を掲げる。

文献

1. Coburn B, et al. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? JAMA. 2012 Aug 1; 308(5): 502-11
2. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1; 300(7): e45-e67
3. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
4. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日救急医会誌 2017; 28: S1-232.

敗血症あるいは疑い患者

病原微生物の同定は？

バイオマーカー検査は？

No

培養検査？

Yes

No

血液培養？

Yes

CQ2-4 敗血症診断のバイオマーカー検査としてC反応性蛋白(CRP)、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)の位置付けは？

診療場所は？

一般病棟あるいは救急外来

集中治療室

CQ2-4-1

CQ2-4-2

CQ2-3 抗菌薬投与前のグラム染色は有用か？

CQ2-2 血液培養以外の培養検体は、いつ採取するか？

CQ2-1 血液培養はいつ採取するか？

開始

緑
BQ

黄色
GRADE/UnGRADE

薄めの赤
GPS

条件分岐

CQ2-1 血液培養はいつ採取するか？

Answer 『抗菌薬投与前に2セット以上採取する』

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、原因となる病原微生物の同定が極めて重要であり、適切な治療にもつながる。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であると記載されているが、依然として周知徹底されていないため、本ガイドラインでも踏襲する 1)。

救急外来などで、未治療の敗血症疑い患者に対し、アルゴリズム的に抗菌薬投与前に血液培養2セット以上を可及的速やかに採取することが重要である。また、術後感染や入院患者の敗血症の場合は事前に抗菌薬が投与されている場合が少なくない。が、しかしこのような患者においても、できるだけ早急に血液培養2セット以上を採取することが重要である。

2. 解説

一般的に、菌血症は、心内膜炎、中心静脈カテーテル感染、肺炎、膿瘍、骨髄炎、腹腔内感染症、尿路感染症などの感染症で生じ、高い死亡率をきたしている 2)。各種の迅速診断法が開発されているものの 3)、現在でも血液培養は菌血症を診断する上での標準的検査法である。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。

これまで、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、低血圧、意識障害(特に高齢者)、白血球数増加や減少、代謝性アシドーシス、免疫不全患者における呼吸不全・急性腎障害・急性肝機能障害などが見られたら敗血症を疑い、できるだけ早急に血液培養を2セット以上採取することが推奨されている4)。その中でも特に、38.5℃以上の発熱や戦慄が生じた場合は早急に血液培養を2セット以上採取することが勧められている。しかしながら、菌血症の可能性が低い場合の発熱や白血球上昇だけでは、無理に血液培養を採取しなくても良いとする報告もある5)。

原則として、抗菌薬の治療開始が遅滞することのないよう留意しつつ、抗菌薬投与前に採取することが重要である。なぜなら、抗菌薬投与後では検出感度が低下し、菌を同定できない場合が多いためである6)。抗菌薬治療中であれば、抗菌薬濃度がトランプ付近、すなわち次回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。

採血量に関しては多く採取すればするほど菌を同定する割合が高くなることは知られている7)。しかしながら、採血量が多くなると医原性貧血を引き起こす可能性があり、一般的には1セットあたり20-30mlの採血量が推奨されている。本邦では、汎用されている血液ボトルが10mlのものが多いため、1セットあたり20mLが一般的である。

Cheruvankyらは医療経済学的にも30mlに比べて20mLの方が良いと報告している

8)

何セット採取するかとの問題に関しては、1セットだけでは感度の低下とコンタミネーションを排除できないことより否定的であり、少なくとも2セット、可能なら3セット採取するのが望ましいとの報告がある(7, 9)。実際、血液培養の陽性率は5–13%に過ぎず、20–56%でコンタミネーションがあると言われている(10)。セットの数を増やせば感度は上昇する(1セットなら約80%、2セットなら約89%、3セットなら約98%との報告あり(6))。なお、4セット以上採取しても感度の上昇は見込めず、患者負担が多くなるので避けるべきである。

コンタミネーションの疑いを減らすために、適切な皮膚消毒、複数セットの採血が必要である。適切な皮膚消毒として、1%グルコン酸クロルヘキシジン、ポピドンヨード、70%アルコールのうちどれが最適な消毒薬かは依然として不明であるが、これらの薬剤を用いて正確な無菌操作を遵守することが重要であることは間違いない(11)。

なお、本 CQ に関して、担当班から「抗菌薬投与前に2セット以上採取する」という意見文が提案され、委員の全会一致により、「Good Practice Statement (GPS)」として可決された。

3. 文献

1. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016
2. Long B and Koyfman A. Best clinical practice: Blood culture utility in the emergency department. *J Emerg Med.* 2016; 51(5): 529-539.
3. Huang TD, Melnik E, Bogaerts P, Evrard S, Glupczynski Y. Evaluation of the ePlex

blood culture identification panels for detection of pathogens in bloodstream infections. *J Clin Microbiol* 2019; 57(2): e01597-18

4. Chandrasekar PH, Brown WJ. Clinical issues of blood cultures. *Arch Intern Med* 1994; 154: 841-9.
5. Coburn B, Morris AM, Tomlinson G, Detsky AS. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood culture? *JAMA* 2012; 308(5): 502-11.
6. Phau J, Ngerng WJ, See K, Tay CK, Kiong T, Lim HF, Chew MY, Yip HS, Tan A, Khalizah HJ, Capistrano R, Lee KH, Mukhopadhyay A. Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit Care* 2013; 17: R202.
7. Cockerill FR, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, Schleck CD, Ilstrup DM, Washington JA, Wilson WR. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1724–1730.
<http://dx.doi.org/10.1086/421087>.
8. Cheruvanky A, Kim TJ, Weinstein MP. Cost-effectiveness of 30-compared to 20-milliliter blood cultures: a retrospective study. *J Clin Microbiol* 2016; 54(1): 64-7.
9. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of blood- stream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* 2007; 45(11): 3546–8.

10. Lamy B, Dargere S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the art. *Front Microbiol* 2016; 7: 697
11. Kiyoyama T, Tokuda Y, Shiiki S, Hachiman T, Shimasaki T, Endo K. Isopropyl alcohol compared with isopropyl alcohol plus povidone-iodine as skin preparation for prevention of blood culture contamination. *J Clin Microbiol* 2009; 47(1): 54-8.

CQ2-2 血液培養以外の培養検体は、いつ採取するか?

Answer: 『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』

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極めて重要である。日本版敗血症診療ガイドライン 2016 においても、臨床像から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抗菌薬開始前に採取しておくことは感染臓器および原因微生物の同定に極めて重要であることが述べられており1)、本 CQ の重要度は高い。

2. 解説

血液培養は血流感染や菌血症を診断する標準的検査法とみなされている。敗血症性ショック患者では血液培養検査の陽性率は 69%との報告があるが、発熱があるからといって血液培養検査を行っても陽性率は高くないため、血液培養には限界がある 2)。特に、尿路感染、肺炎、髄膜炎といった感染症によって生じた敗血症の場合、血液培養だけで感染臓器および原因微生物を同定することは極めて難しい。多くのガイドラインでは、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検体を、できる限り抗菌薬開始前に採取することは、予後を改善するというエビデンスはないものの推奨されている 3-5)。

肺炎に関しては、肺炎の病態によって診断、治療は異なるが、喀痰培養が診断の手助けになる。しかしながら、喀痰は上気道のコンタミネーションのリスクを伴っているため、胸水、血液培養の結果と一致していない場合には解釈に注意が必要である。。患者が重症で人工呼吸管理のために気管挿管されている場合、気管内吸引痰を採取して定量培養を行い、菌数が 10^4 CFU/mL 以上であれば原因菌の可能性が高いと報告されている(抗菌薬投与前の吸引痰で、感度 90%、特異度 77%)

6)。また、人工呼吸器関連肺炎の診断においては、気管内吸引痰で菌が分離されない場合には原因菌でない確率が 94%であるとの報告がある 7)。さらに、肺炎が原因または合併している ARDS の場合にも、気管支肺胞洗浄液の微生物検索は治療方針決定のためにも重要であり、患者の免疫力が低下している場合は、ニューモシスチス肺炎や肺真菌症の除外のためにも有用である 8)。

尿路感染症の多くは、大腸常在菌による上行性尿路感染であり、原因菌の証明と薬剤感受性を調べるために抗菌薬投与前に尿培養検査を施行する。再発性または難治性の場合には抗菌薬投与が行われているため、2-3日間の休薬をはさんで尿培養検査を施行する 4, 9)。

細菌性髄膜炎に関しては、血液培養・髄液培養の有用性を確認した RCT はないが、頭部 CT や臨床所見より脳ヘルニアが疑われず、腰椎穿刺が禁忌で無い限り、頭痛、意識障害等により髄膜炎を疑う全ての患者に抗菌薬投与前に髄液を採取することが望ましい 5)。しかしながら髄液採取に時間がかかる場合には抗菌薬投与を優先すべきである。髄液培養の陽性率は未治療では 70-80%、抗菌薬治療後では 50%以下と言われている 10)。細菌性髄膜炎において、髄液培養の陽性率は採取量が多いほど、また遠心 ($1,500-2,500 \times g$, 15 分) を行うほど検出率は高くなる 11)。

なお、本 CQ に関して、担当班から「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 GPS 文案が提案され、委員の全会一致により、「GPS」として可決された。

13. 文献

1. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016
2. Coburn B, et al. Does this adult patient with suspected bacteremia require blood cultures? JAMA. 2012 Aug 1; 308(5): 502-11
3. 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会 成人肺炎診療ガイドライン 2017
日本呼吸器学会
4. 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—尿路感染症・男性性器感染症— 日本化学療法学会雑誌 2015; 64(1): 1-30
5. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014
6. El Solh AA, Akinnusi ME, Pineda LA, et al. Diagnostic yield of quantitative endotracheal aspirates in patients with severe nursing home-acquired pneumonia. Crit Care. 2007; 11: R57.
7. Blot F, Raynard B, Chachaty E, Tancrede C, Antoun S, Nitenberg G. Value of Gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1731-1737.
8. ARDS 診療ガイドライン 2016
9. Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M, et al.: The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the

Japanese Society of Chemo- therapy. *J Infect Chemother* 2011; 17: 126—38.

10. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet* 2016; 388: 3036-47
11. Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 1992; 5: 130-45.

CQ2-3:

抗菌薬投与前のグラム染色は有用か？

Answer:

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, エビデンス不十分)

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症診療ガイドライン2016^{1, 2)}で指摘されたように、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、実際にグラム染色は簡便で迅速に施行することができ、しかも安価である。本ガイドラインにおいてもグラム染色が有用であるか否かは、重要な課題であり、意見を記述しておくべきであると考えられる。

(2) PICO

P (患者) : 感染症、敗血症、敗血症性ショックを疑う患者

I (介入) : 血液培養検査判明前にグラム染色を行う

C (対照) : 非介入

O (アウトカム) : 病院死亡率, ICU 治療期間, あらゆる重篤な副作用, 感染性合併症, 血圧低下

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

(4) 益と害のバランス (Table.)

望ましい効果:

- 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。
- 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いる。
 - ✓ IDSA の市中肺炎のガイドライン 2019³⁾では、治療前の喀痰のグラム染色と培養は行うべきとなっている。(重症肺炎で挿管した場合、MRSA や緑膿菌のためにエンピリックに治療を開始する場合、MRSA や緑膿菌の既感染がある場合、入院中や 90 日以内に経口抗菌薬を投与されている場合には行うべきである。)

- ✓ JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015⁴⁾の尿路感染症・男性性器感染症では、カテーテル関連尿路感染症の場合、尿のグラム染色が原因菌の推定に役立つことが示されている。成人肺炎患者において、入院患者の下気道から分離される菌は定着菌であることも多いため、好中球貪食像の有無による起炎菌の判定にグラム染色が有用である。グラム染色所見に基づく抗菌薬選択は適切な empiric therapy につながり、definitive therapy につながる場合も多い。
- ✓ 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014⁵⁾では、グラム染色が簡易で、速やかに結果が得られる検査であり、感度 50-90%、特異度 60-90%、最小検出感度 105 cfu/mL であることが報告されている。また、菌株により検出感度が高いものもある（肺炎球菌 90%、インフルエンザ菌 86%、髄膜炎菌 75%など）。

望ましくない効果：

本検査結果のみで抗菌薬を選択すると、重症病態にも拘わらず不適切な狭域抗微生物薬が選択されるリスクがある。また、検査施行者により感度・特異度が影響され、不適切な抗菌薬選択のリスクがある（検者の不適切な検査手技、不十分な検鏡経験等による偽陽性・偽陰性の可能性がある。）。また、IDSA の市中肺炎のガイドライン 2019³⁾では、抗菌薬投与により菌株が変化する可能性があるため、治療後に得られた喀痰におけるグラム染色は推奨しない事になっている。

益と害のバランス：

PICO に合致する RCT は存在せず不明であるが、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。グラム染色は簡便で迅速に施行することができ、しかも安価であることから、その有用性と限界を理解した上で行うことは、おそらく益が害を上回るものと考えられる。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

(6) 価値観

死亡率が低下することは患者・家族は一般的に重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと考える。

(7) 容認性

グラム染色は簡便で迅速に施行することができ、しかも安価であることから、容認性はおそらく妥当なものといえる。

(8) 実行可能性

多くの集中治療室では、グラム染色が行えると考ええる。

(9) 判断の要約 (Table.)

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程 (Figure.)

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.015 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 91.7%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

市中肺炎、尿路感染、細菌性髄膜炎などのガイドラインにおいて、グラム染色の有用性、欠点に関して指摘されている。詳細は、(4) 益と害のバランスに記載したとおりである。

(12) 実施に関わる検討事項

検査前に抗菌薬を投与してしまった場合や、抗菌薬の投与を急ぐ場合、益と害のバランスが異

なる可能性がある。

(13) 今後の研究の可能性

グラム染色の有用性に関する RCT が無いことが明らかであり、グラム染色を行うことが生存率の改善、選択した抗菌薬の有効性などに関する検証を行う RCT が必要である。

(14) 文献

- 1) 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
- 2) 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
- 3) Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1; 300(7): e45-e67
- 4) 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—尿路感染症・男性性器感染症— 日本化学療法学会雑誌 2015; 64(1): 1-30
- 5) 「細菌性髄膜炎診療ガイドライン」作成委員会. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014. 南江堂. 東京

CQ2-4-1:

一般病棟あるいは救急外来において、敗血症診断のバイオマーカー検査として C 反応性蛋白 (CRP)、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) の位置付けは？

ANSWER: 『一般病棟あるいは救急外来において、敗血症を疑ったときのバイオマーカー検査の感度、特異度は、CRP では 59%、79%、PCT では 74%、81%、P-SEP では 75%、74%、IL-6 では 78%、78%であった。したがって、バイオマーカー単独による敗血症診断は一般的に困難と考えられ、その使用はいずれも全身状態観察などに加えた補助的な位置付けといえる。』

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症 (Sepsis-3) の診断は、現在“重篤な臓器障害を認める感染症”となっている。しかし、臨床上感染症を疑うが確定診断に直ちには至らない場合、治療方法の選択に苦慮する場合が少なくない。このような場合、バイオマーカーの利用可能性を確認する価値がある。バイオマーカーとしては、C反応性蛋白 (CRP)、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) の4種類のバイオマーカーが用いられている。これらのバイオマーカーに関して、前回の日本版敗血症診療ガイドライン2016では、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、PCT、IL-6を日常的には評価しないことを弱く推奨すると提言した^{1,2}。その後、バイオマーカーに関する数多くの報告がなされ、本ガイドラインにおいても一般病棟あるいは救急外来における敗血症診断目的で4種類のバイオマーカーを評価することが必要であると考え取り上げた。

2. 本 CQ が Background Question(BQ)となった経緯について

本 CQ は当初、『感染症診断にバイオマーカーとして C 反応性蛋白 (CRP)、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) のいずれを用いるか？』という GRADE に則った CQ であった。しかし、感染症診断となると、対象疾患が非常に広範囲となるため、本ガイドラインの特性を鑑みて全身状態に悪影響を及ぼす

ような重篤な病態である敗血症に焦点を置くこととなった。システマティックレビュー (SR) は CQ2-4-2 と合わせて網羅的文献検索を行い、その抽出論文から「一般病棟あるいは救急外来部門」あるいは、「集中治療部門」に分けて診断精度研究の SR を行った。「一般病棟あるいは救急外来部門」で対象となった論文は計 11 編で、各バイオマーカーのメタ解析で統合された論文は、CRP 8 編³⁻¹⁰、PCT 10 編^{3,5-13}、P-SEP 4 編^{8,9,12,13}、IL-6 4 編^{3,5,6,11} である。

その結果を元にエビデンスプロファイル(EP)、Evidence to decision (EtD)をまとめ、『PCT、P-SEP、IL-6 の診断精度は比較的正確であると考えられるが、患者や家族における重要なアウトカムに対する効果のバランスは拮抗していることから、CRPも含め、いずれのバイオマーカーも弱い非推奨』として Answer を提示し、委員会での投票が行われた。

2 回の投票の結果、合意形成に至らず(同意中央値7点、不一致指数 0.1826)、委員からは、これまで広く日常的に測定している CRP、PCT、P-SEP などの検査を行わなくて良いと解釈され、バイオマーカー測定が行われなくなることが懸念されるとの意見が出された。委員会で議論を重ねた結果、最終的に本 CQ は BQ として扱う方針となった。

3. 解説

以下の解説は、SR の結果および GRADE の推奨工程として作成したエビデンスプロファイル(EP) (表 1-4)を参考に作成した。

表 1. エビデンスプロファイル (一般病棟あるいは救急外来における CRP)

感度	0.59 (95% CI: 0.47 to 0.71)		有病率 10% 40% 80%								
特異度	0.79 (95% CI: 0.66 to 0.87)										
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					1,000 人あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスのリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (敗血症の患者)	8 研究 1802 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻*	深刻でない	深刻*	深刻*	なし	59 (47 to 71)	236 (188 to 284)	472 (376 to 568)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (敗血症でないと思っ て診断される患者)								41 (29 to 53)	164 (116 to 212)	328 (232 to 424)	
真陰性 (敗血症でない患者)	8 研究 1802 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻*	深刻でない	深刻*	深刻でない	なし	711 (594 to 783)	474 (396 to 522)	158 (132 to 174)	⊕⊕○○

表 2. エビデンスプロファイル (一般病棟あるいは救急外来における PCT)

感度	0.74 (95% CI: 0.62 to 0.83)		有病率 10% 40% 80%								
特異度	0.81 (95% CI: 0.73 to 0.88)										
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					1,000 人あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスのリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (敗血症の患者)	11 研究 3164 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻*	深刻でない	深刻*	深刻でない	出版バイアスが強く示唆される*	74 (62 to 83)	296 (248 to 332)	592 (496 to 664)	⊕○○○ 非常に低
偽陰性 (敗血症でないと思っ て診断される患者)								26 (17 to 38)	104 (68 to 152)	208 (136 to 304)	
真陰性 (敗血症でない患者)	11 研究 3164 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻*	深刻でない	深刻*	深刻でない	出版バイアスが強く示唆される*	729 (657 to 792)	486 (438 to 520)	162 (146 to 176)	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (敗血症と思っ て診断される患者)								171 (108 to 243)	114 (72 to 162)	38 (24 to 54)	

説明

a. 観察研究のみで 11 研究の bias がマーカー(インデックス)に対して大きい。
b. Q の p-value<0.05: heterogeneity あり 95% CI overlap/insufficient I2>75
c. Deeks' Funnel Plot Asymmetry Test で非対称性であった(p<0.01)

表3. エビデンスプロファイル（一般病棟あるいは救急外来における P-SEP）

感度	0.75 (95% CI: 0.69 to 0.80)		有病率			10%	40%	80%			
特異度	0.74 (95% CI: 0.62 to 0.84)										
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					1,000人あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスのリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (敗血症の患者)	4 研究 1574 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	75 (69 to 80)	300 (276 to 320)	600 (562 to 640)	⊕⊕○○ 低
偽陰性 (敗血症でないと思われて診断される患者)								25 (20 to 31)	100 (80 to 124)	200 (160 to 248)	
真陰性 (敗血症でない患者)	4 研究 1574 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	666 (558 to 756)	444 (372 to 504)	148 (124 to 168)	⊕⊕○○ 低
偽陽性 (敗血症と誤って診断される患者)								234 (144 to 342)	156 (96 to 228)	52 (32 to 76)	

説明

表4. エビデンスプロファイル（一般病棟あるいは救急外来における IL-6）

感度	0.78 (95% CI: 0.62 to 0.88)		有病率			10%	40%	80%			
特異度	0.78 (95% CI: 0.70 to 0.85)										
アウトカム	研究数	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					1,000人あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスのリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (敗血症の患者)	4 研究 563 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	78 (62 to 88)	312 (248 to 352)	624 (496 to 704)	⊕⊕○○ 低
偽陰性 (敗血症でないと思われて診断される患者)								22 (12 to 38)	88 (48 to 152)	176 (96 to 304)	
真陰性 (敗血症でない患者)	4 研究 563 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	702 (630 to 765)	468 (420 to 510)	156 (140 to 170)	⊕⊕⊕○ 中
偽陽性 (敗血症と誤って診断される患者)								198 (135 to 270)	132 (90 to 180)	44 (30 to 60)	

説明

- a. 観察研究のみで4研究の bias がマーカー(インデックス)に対して大きい。
- b. Q 値の p-value<0.05: heterogeneity あり 95%CI overlap insufficient I2=91

本 CQ における SR の結果では、一般病棟あるいは救急外来において、敗血症を疑

ったときのバイオマーカー検査の感度、特異度は、CRP では 59%、79%、PCT では 74%、81%、P-SEP では 75%、74%、IL-6 では 78%、78%であった。実際の臨床では、CRP のみしか測定できない施設もあれば、複数のバイオマーカーが測定可能な施設もある。そのため敗血症を疑った場合の補助として CRP を用いるのであれば、PCT、P-SEP、IL-6 よりも感度が劣ることを考慮する必要がある。もし CRP に加え PCT、P-SEP、IL-6 のいずれかのバイオマーカーを測定可能な施設であれば、上記 SR の結果から敗血症を疑う補助として、より参考になる可能性がある。このように、これらのバイオマーカーは一部の症例に対して有意義な結果をもたらす可能性もあるが、測定結果の解釈は、患者の状況、採血した時間、場所など様々な要因により変化することにも注意が必要である。そのため、メタ解析から得られた感度、特異度を具体的に提示した上で、さまざまな状況下に置かれた読者に個々に判断していただくこととした。

当委員会では、本 CQ に対して、『バイオマーカー単独による敗血症診断は一般的に困難と考えられ、その使用はいずれも全身状態観察などに加えた補助的な位置付けといえる。』という Answer を提示する。

4. 文献

1. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
2. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
3. Gaini, S., Koldkjaer, O. G., Pedersen, C. & Pedersen, S. S. Procalcitonin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study. *Crit Care* **10**, R53 (2006).
4. Jaimes, F. A. *et al.* A latent class approach for sepsis diagnosis supports use of procalcitonin in the emergency room for diagnosis of severe sepsis. *BMC*

- Anesthesiol.* **13**, (2013).
5. Jekarl, D. W. *et al.* Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **75**, 342-347 (2013).
 6. Jekarl, D. W. *et al.* Diagnosis and evaluation of severity of sepsis via the use of biomarkers and profiles of 13 cytokines: A multiplex analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* **53**, 575-581 (2015).
 7. Oshita, H., Sakurai, J. & Kamitsuna, M. Semi-quantitative Procalcitonin Test for the Diagnosis of Bacterial Infection: Clinical Use and Experience in Japan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **43**, 222-227 (2010).
 8. Romualdo, L. G. de G. *et al.* Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin. Biochem.* **47**, 505-508 (2014).
 9. de Guadiana Romualdo, L. G. *et al.* Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin. Chim. Acta* **464**, 6-11 (2017).
 10. García de Guadiana Romualdo, L. *et al.* Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for sepsis in patients with suspected infection in the emergency department. *Ann. Clin. Biochem.* **55**, 143-148 (2018).
 11. Angeletti, S. *et al.* Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and Cytokines Measurement in Sepsis Diagnosis: Advantages from Test Combination. *Dis Markers* **2015**, 951532 (2015).
 12. Liu, B., Chen, Y. X., Yin, Q., Zhao, Y. Z. & Li, C. S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit. Care* **17**, (2013).
 13. Ulla, M. *et al.* Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: A multicenter prospective study. *Crit. Care* **17**, (2013).

CQ2-4-2:

集中治療室において、敗血症診断のバイオマーカー検査としてC反応性蛋白(CRP)、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)の位置付けは？

ANSWER:『集中治療室において、敗血症を疑ったときのバイオマーカー検査の感度、特異度は、CRPでは71%、61%、PCTでは74%、70%、P-SEPでは82%、73%、IL-6では72%、76%であった。したがって、バイオマーカー単独による敗血症診断は一般的に困難と考えられ、その使用はいずれも全身状態観察などに加えた補助的な位置付けといえる。』

1. 背景および本CQの重要度

敗血症(Sepsis-3)の診断は、現在“重篤な臓器障害を認める感染症”となっている。しかし、臨床感染症を疑うが確定診断に直ちには至らない場合、治療方法の選択に苦慮する場合が少なくない。このような場合、バイオマーカーの利用可能性を確認する価値がある。バイオマーカーとしては、C反応性蛋白(CRP)、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)の4種類が集中治療室(ICU)において診断目的で用いられている。これらのバイオマーカーに関して、前回の日本版敗血症診療ガイドライン2016では、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を評価することを弱く推奨し、IL-6を日常的には評価しないことを弱く推奨するとした^{1,2}。その後、バイオマーカーに関する数多くの報告がなされ、本ガイドラインにおいてもICUにおける敗血症診断目的で4種類のバイオマーカーを評価することが必要であると考え取り上げた。

2. 本CQがBackground Question(BQ)となった経緯について

本CQは当初、『感染症診断にバイオマーカーとしてC反応性蛋白(CRP)、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)のいずれを用いるか？』というGRADEに則ったCQであったが、本ガイドラインの特性を鑑みて全身状態に悪影響を及ぼすような重篤な病態である敗血症に焦点を置くこととなった。システマティックレビュー(SR)はCQ2-4-1と合わせて網羅的文献検索を行い、その抽出論文

から「一般病棟あるいは救急外来部門」あるいは、「集中治療部門」に分けて診断精度研究のSRを行った。「集中治療部門」で対象となった論文は計9編で、各バイオマーカーのメタ解析で統合された論文は、CRP 7編³⁻⁹、PCT 9編³⁻¹¹、P-SEP 4編^{3,7,8,10}、IL-6 6編^{4-7,9,11}である。

その結果を元にエビデンスプロファイル(EP)、Evidence to decision (EtD)をまとめ、GRADEで評価を行い、『集中治療室において敗血症診断のバイオマーカーとして、CRP、PCT、P-SEPを測定することを弱く推奨する。IL-6を測定しないことを弱く推奨する。』という推奨文を提示し、委員会での投票が行われた。2回の投票の結果、合意形成に至らなかった(同意中央値7点、不一致指数 0.0184)。委員からは、「感染症ではなく敗血症の診断において、バイオマーカー単独の役割はあくまで補助的である。」「CRPがPCT、P-SEPと同じ弱い推奨、IL-6だけが弱い非推奨とする評価は、適切とはいえない。」などの意見が出された。委員会で議論を重ねた結果、最終的に本CQはBQとして扱う方が適切と判断した。

3. 解説

以下の解説は、SRの結果およびGRADEの推奨工程として作成したエビデンスプロファイル(EP)(表1-4)を参考に作成した。

疑問: 診断検査のCRPは、ICUにおいてin敗血症の診断に使われるべきか?

アウトカム	N 研究の (N 患者の)	研究デザイン	Factors that may decrease certainty of evidence					検査した患者 1,000 あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスのリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (ICUにおいてをもつ患者)	7 研究 758 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻	深刻でない	非常に深刻	非常に深刻		71 (53 to 84)	284 (212 to 336)	568 (424 to 672)	-
偽陰性 (誤って ICU においてを持っていないと分類された患者)								29 (16 to 47)	116 (64 to 188)	232 (128 to 376)	
真陰性 (ICU においてのない患者)	7 研究 758 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻	深刻でない	非常に深刻	非常に深刻		549 (351 to 711)	366 (234 to 474)	122 (78 to 158)	-
偽陽性 (誤って ICU においてをもつと分類される患者)								351 (189 to 549)	234 (126 to 366)	78 (42 to 122)	

疑問: 診断検査のプロカルシトンは、ICUにおいてin 敗血症の診断に使われるべきか?

感度	0.74 (95% CI: 0.64 to 0.83)
特異度	0.70 (95% CI: 0.60 to 0.78)

有病率	10%	40%	80%
-----	-----	-----	-----

アウトカム	N 研究の (N 患者の)	研究デザイン	Factors that may decrease certainty of evidence					検査した患者 1,000 あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスのリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (ICU においてをもつ患者)	9 研究 1142 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻		74 (64 to 83)	296 (256 to 332)	592 (512 to 664)	--
偽陰性 (誤って ICU においてを持っていないと分類された患者)								26 (17 to 36)	104 (68 to 144)	208 (136 to 288)	
真陰性 (ICU においてのない患者)	9 研究 1142 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻でない		630 (540 to 702)	420 (360 to 468)	140 (120 to 156)	--
偽陽性 (誤って ICU においてをもつと分類される患者)								270 (198 to 360)	180 (132 to 240)	60 (44 to 80)	

疑問: 診断検査のプロカルシトンは、ICUにおいてin 敗血症の診断に使われるべきか?

感度	0.74 (95% CI: 0.64 to 0.83)
特異度	0.70 (95% CI: 0.60 to 0.78)

有病率	10%	40%	80%
-----	-----	-----	-----

アウトカム	N 研究の (N 患者の)	研究デザイン	Factors that may decrease certainty of evidence					検査した患者 1,000 あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスのリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (ICU においてをもつ患者)	9 研究 1142 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻		74 (64 to 83)	296 (256 to 332)	592 (512 to 664)	--
偽陰性 (誤って ICU においてを持っていないと分類された患者)								26 (17 to 36)	104 (68 to 144)	208 (136 to 288)	
真陰性 (ICU においてのない患者)	9 研究 1142 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻でない		630 (540 to 702)	420 (360 to 468)	140 (120 to 156)	--
偽陽性 (誤って ICU においてをもつと分類される患者)								270 (198 to 360)	180 (132 to 240)	60 (44 to 80)	

疑問: 診断検査の IL-6 は、ICUにおいてin 敗血症の診断に使われるべきか?

感度	0.72 (95% CI: 0.49 to 0.88)
特異度	0.76 (95% CI: 0.62 to 0.86)

有病率	10%	40%	80%
-----	-----	-----	-----

アウトカム	N 研究の (N 患者の)	研究デザイン	Factors that may decrease certainty of evidence					検査した患者 1,000 あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスのリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	事前確率 10%	事前確率 40%	事前確率 80%	
真陽性 (ICU においてをもつ患者)	6 研究 855 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻	深刻でない	非常に深刻	非常に深刻		72 (49 to 88)	288 (196 to 352)	576 (392 to 704)	--
偽陰性 (誤って ICU においてを持っていないと分類された患者)								28 (12 to 51)	112 (48 to 204)	224 (96 to 408)	
真陰性 (ICU においてのない患者)	6 研究 855 患者	横断 (コホートタイプの精度研究)	深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻でない		684 (558 to 774)	456 (372 to 516)	152 (124 to 172)	--
偽陽性 (誤って ICU においてをもつと分類される患者)								216 (126 to 342)	144 (84 to 228)	48 (28 to 76)	

本 CQ における SR の結果では、集中治療室において、敗血症を疑ったときのバイオマーカー検査の感度、特異度は、CRP では 71%、61%、PCT では 74%、70%、P-SEP では 82%、73%、IL-6 では 72%、76%であり、この結果は、感度、特異度とも十分に高いとも、低いとも言えないものである。

SR に用いた個々の論文^{3-5,12}からは、バイオマーカーが敗血症の診断に対して有意な結果をもたらす可能性も示唆される。一方で、バイオマーカー測定結果が、患者の状況、採血した時期など様々な要因により変化したり、細菌の種類、感染部位によっても影響を受けることにも注意が必要である。そのため、メタ解析から得られた感度、特異度を具体的に提示した上で、さまざまな状況下に置かれた読者に個々に判断していただくこととした。

当委員会では、『バイオマーカー単独による敗血症診断は一般的に困難と考えられ、その使用はいずれも全身状態観察などに加えた補助的な位置付けといえる。』という Answer を提示する。

4. 文献

1. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
2. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
3. Ali, F. T., Ali, M. A. M., Elnakeeb, M. M. & Bendary, H. N. M. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin. Chim. Acta* **460**, 93-101 (2016).
4. Bacli, C., Sungurtekin, H., Gürses, E., Sungurtekin, U. & Kaptanoğlu, B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Critical Care* vol. 7 85-90 (2003).
5. Du, B., Pan, J., Cheng, D. & Li, Y. Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin. Med. J. (Engl)*. **116**, 538-542 (2003).
6. Meynaar, I. A., Droog, W., Batstra, M., Vreede, R. & Herbrink, P. In Critically Ill Patients, Serum Procalcitonin Is More Useful in Differentiating between Sepsis and SIRS than CRP, Il-6, or LBP. *Crit Care Res Pr*. **2011**, 594645 (2011).

7. Takahashi, W., Nakada, T. A., Yazaki, M. & Oda, S. Interleukin-6 Levels Act as a Diagnostic Marker for Infection and a Prognostic Marker in Patients with Organ Dysfunction in Intensive Care Units. *Shock* **46**, 254-260 (2016).
8. Yamamoto, T. *et al.* Diagnostic accuracy of presepsin for sepsis by the new Sepsis-3 definitions. *Am. J. Emerg. Med.* **37**, 1936-1941 (2019).
9. Yang, Y. *et al.* Combination of C-reactive protein, procalcitonin and sepsis-related organ failure score for the diagnosis of sepsis in critical patients. *Ann. Intensive Care* **6**, (2016).
10. Klouche, K. *et al.* Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann. Intensive Care* **6**, (2016).
11. Mat-Nor, M. B., MD Ralib, A., Abdulah, N. Z. & Pickering, J. W. The diagnostic ability of procalcitonin and interleukin-6 to differentiate infectious from noninfectious systemic inflammatory response syndrome and to predict mortality. *J. Crit. Care* **33**, 245-251 (2016).
12. Angeletti, S. *et al.* Procalcitonin, MR-Proadrenomedullin, and Cytokines Measurement in Sepsis Diagnosis: Advantages from Test Combination. *Dis Markers* **2015**, 951532 (2015).

画像診断と感染源のコントロール

敗血症に対して、早期に治療を開始することの重要性は広く受け入れられている。早期治療の中でも、感染源のコントロールは、敗血症の根源である「感染巣」を絶ち「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、初期治療の礎をなす。迅速に適切な感染源のコントロールを行うためには画像診断は必要不可欠である。したがって画像診断に関する CQ を 2 つまず取り上げ、続いて感染源のコントロールに関する CQ を 7 つ取り上げた。

まず画像診断に関する 1 つ目の CQ として、「CQ 3-1：敗血症を疑う患者に対して、感染源検索のために画像検査を行うか？」を取り上げた。感染源検索のための画像検査には、単純 X 線、超音波検査、CT 検査、MRI 検査があり、部位により有用性の高い検査方法は異なる。本 CQ の解説では、実際の診療現場で参考にしていただけるように、各臓器・疾患に特有と考えられる画像診断法について表も含め解説している。

次に画像診断に関する2つ目のCQとして、全身造影CT検査に関するCQ「CQ3-2 感染源が不明な敗血症患者に対して、全身造影CT検査を早期に行うか？」を取り上げた。感染源が不明である場合、早期に感染源の検索を行うことは治療方針を策定するためにも必要不可欠である。本邦で普及している画像診断であるCT検査を行うことは局所診断および感染源の重症度を判断するためにも重要であるため、CQとして取り上げた。

続いて感染源のコントロールに関するCQの選定について議論を重ね、特に感染源のコントロールが重要と考えられる、下記の6つの感染源、1) 腹腔内感染症、2) 感染性脾壊死、3) 尿管閉塞を原因とする急性腎盂腎炎、4) 壊死性軟部組織感染症、5) カテーテル関連血流感染、6) 膿胸を選び、CQとして設定した。

感染源のコントロールの基本方針は「迅速に」「適切に」であることは誰もが知るところである。手法に関しては、低侵襲で、合併症発生率が低く、十分な効果が期待できる手法が最善である。また、基本的に感染源のコントロールは迅速に行うべきであるが、例外として、待機的な介入を考慮するものとして感染

性腺壊死があげられることを提示した。

敗血症(あるいは疑い)

CQ3-1 敗血症を疑う患者に対して、感染源検索のために画像検査を行うか？

CQ3-2 感染源が不明な敗血症患者に対して、全身造影CT検査を早期に行うか？

除去すべき感染源が存在するか？

Yes

No

感染源のコントロール以外の治療を進める

CQ3-3 腹腔内感染症による敗血症患者に対して、外科手術/侵襲的ドレナージ術による感染源のコントロールを行うか？

CQ3-4-1 感染性膵壊死に対して早期に侵襲的なインターベンション治療による感染源のコントロールを行うか？

CQ3-4-2 感染性膵壊死に対してより低侵襲なインターベンション治療で感染源のコントロールを行うか？

CQ3-5 尿管閉塞を原因とする急性腎盂腎炎による敗血症患者に対して、侵襲的ドレナージ術による感染源コントロールを行うか？

CQ3-6壊死性軟部組織感染症による敗血症患者に対して、外科的デブリードマン術による感染源のコントロールを行うか？

CQ3-7 カテーテル関連血流感染が疑われる敗血症患者に対して、カテーテル抜去による感染源のコントロールを行うか？

CQ3-8 膿胸による敗血症患者に対して、侵襲的ドレナージ術による感染源コントロールを行うか？

開始

緑
BQ

黄色
GRADE/UnGRADE

薄めの赤
GPS

条件分岐

CQ 3-1：敗血症を疑う患者に対して、感染源検索のために画像検査を行うか？

Answer：感染源が明らかでない場合は、感染源検索のために画像検査を行う

1. 背景および本 CQ の重要度

早期の感染源のコントロールは、敗血症患者の転帰改善につながる重要な治療法である。そのため敗血症を疑う患者に対して、コントロールが必要な感染源が存在するかどうかを早期に評価することは重要であり、その手段として画像検査を考慮する必要があると考え、本 CQ の立案に至った。

2. 解説

感染源検索のための画像検査には、単純 X 線、超音波検査、CT 検査、MRI 検査があり、部位により有用性の高い検査方法は異なる。以下に各臓器・疾患に特有と考えられる画像診断法について解説する（表 1）

①頭頸部

脳膿瘍：CT 検査は MRI 検査に比して緊急検査として施行しやすいため、先行して施行される場合が多い。造影 MRI 検査は、膿瘍の被膜や周囲組織への炎症の波及を検出できるため最も推奨される画像検査である（PMID 25075836）。

頸部膿瘍（降下性縦隔炎）：体表に近い頸部膿瘍は超音波検査にて検出可能であるが、深頸部の膿瘍の検出には限界があり、CT検査が有用である。造影剤を用いたCT検査は感染による液体貯留と血管などの構造物を明瞭に鑑別できるため推奨される検査である¹。

②胸部

膿胸：単純 X 線検査、超音波検査は第一選択の検査である。膿胸を疑う際、造影 CT 検査は感染源のコントロールの実施や治療経過の評価を行うための指標として有用な検査である。

感染性心内膜炎：感染性心内膜炎の診断基準（Duke の診断基準）²の 2 大項目の一つは心臓超音波検査所見であり、感染性心内膜炎を疑う場合は、全症例に対して、経胸壁心臓超音波検査を first-line として実施する。経食道心臓超音波検査の感染性心内膜炎に対する診断精度は、経胸壁に比べ優れているた

め、必要例に経食道心臓超音波検査を追加することが推奨されている³。

③腹部

腸管穿孔・腹膜炎：単純 X 線検査、超音波検査は最初に施行される検査である。

さらに評価が必要な場合は引き続き CT 検査を行う。臓器や腸管の虚血の有無など詳細な評価が必要な場合は、造影 CT 検査が推奨される。(急性腹症ガイドライン)。

胆嚢炎・胆管炎：超音波検査・CT 検査は最も推奨される検査である。造影 CT 検査では有用な所見を描出できる。また MRI/MRCP も画像検査の選択肢として推奨されている⁴。

閉塞性尿路感染症：超音波検査が first-line として実施すべき検査である。もし閉塞性尿路感染症を疑う所見を認めれば、閉塞の原因を精査するために CT 検査を実施することが推奨されている⁵。

④その他

壊死性軟部組織感染症：造影 CT 検査は軟部組織の腫脹や軟部組織内の液体貯留を検出可能であり、施行すべき検査である。しかしながら、壊死性筋膜炎の確定診断を造影 CT 検査のみでは行えない。壊死性筋膜炎の確定診断は、外科的に皮下組織・筋膜を試験開創し、筋膜・筋を直接観察することが必要である⁶。

画像検査は、最適な治療法の選択を可能にするという観点で有益である。一方、レントゲン被曝・造影剤使用のリスク、特に重症患者の場合は検査室へ移動中の急変のリスクなどの害があることも十分に認識する必要がある。

3. 文献

1. Maroldi, R., Farina, D., Ravanelli, M., Lombardi, D. & Nicolai, P. Emergency Imaging Assessment of Deep Neck Space Infections. *Semin. Ultrasound, CT MRI* (2012) doi:10.1053/j.sult.2012.06.008.
2. Li, J. S. *et al.* Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* (2000) doi:10.1086/313753.

3. Habib, G. *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* (2015) doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
4. Kiriyama, S. *et al.* Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* (2018) doi:10.1002/jhbp.512.
5. Wagenlehner, F. M. *et al.* Diagnosis and management for urosepsis. *International Journal of Urology* (2013) doi:10.1111/iju.12200.
6. Stevens, D. L. *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases* (2014) doi:10.1093/cid/ciu296.

表1 感染源のコントロールが必要な疾患と画像検査

		主に想定される検査			
		単純X線	超音波検査	CT検査	MRI検査
頭頸部	脳膿瘍・髄膜脳炎			○造影	○造影, FLAIR像(脳炎)
	頸部膿瘍(降下性縦隔炎)		○	○造影	
胸部	膿胸	○	○	○造影	
	感染性心内膜炎		○		
腹部	腸管穿孔・腹膜炎	○	○	○造影	
	胆嚢炎・胆管炎		○	○造影	○(MRI/MRCP)
	閉塞性尿路感染症	○	○	○	
その他	壊死性軟部組織感染症			○造影	

経胸壁に比べ経食道心臓超音波検査の方が感染性心内膜炎の診断精度は優れている。

CQ3-2 感染源が不明な敗血症患者に対して、全身造影 CT 検査を早期に行うか？

Answer：感染源が不明な敗血症患者に対して、可及的速やかに全身造影 CT 検査を行うことを弱く推奨する。（エキスパートコンセンサス：エビデンス不十分）

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症では、感染源に対する早期に適切な治療介入が推奨されている¹⁾(De Waele, 2010)。感染源が不明である場合、早期に感染源の検索を行うことは治療方針を策定するためにも必要不可欠であり、本邦で普及している画像診断としての CT 検査を行うことは局所診断および感染源の重症度を判断するためにも重要である。そのため、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

2. PICO

P（患者）：感染源が不明な敗血症，敗血症性ショック患者

I（介入）：全身造影 CT 検査を行う

C（対照）：全身造影 CT 検査を行わない

O（アウトカム）：28 日死亡率，病院死亡率，ICU 治療期間，造影剤腎症，検査移動のリスク

3. エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致した敗血症診断基準を満たした患者および集中治療患者を対象とした RCT は、過去に施行されていないことが確認された。

4. 益と害のバランス

望ましい効果：

感染源が不明な敗血症では、標準治療を行っても全身状態の改善に至らない可能性がある。したがって、生命予後改善のためには早期に全身造影 CT 検査を施行し、感染源を明らかにする努力が必要であり、その結果によって患者にとって望ましい治療介入が可能となると考えられる。

望ましくない効果：

全身造影 CT 検査に際しては、ICU や病棟からの移動が必要である。ショック合併している場合など移動に伴うさらなる循環動態の不安定化が懸念される。また、造影剤を使用することから、ヨード剤アレルギーや造影剤腎症の発症も懸念される。

益と害のバランス：

PICO に合致する RCT は存在せず、不明であるが、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。少なくとも感染源が不明である場合には、全身造影 CT 検査を施行することにより感染源が判明する可能性がある。移動に伴う循環動態の不安定化や造影剤腎症、ヨードアレルギーなどの害との比較では益が上回るものと考えられる。

5. アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

6. 価値観

死亡率が低下することについて患者・家族は一般的に重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと考えられる。

7. 容認性

検査室への移動を伴うため、医師、看護師などの医療従事者の仕事量が増大するが、集中治療室での仕事の範疇であり、特にその影響は少ないと考えられる。全身造影 CT 撮像に伴うコストの増大があるが、全体の診療に占める割合は非常に少なく容認性は妥当なものと言える。

8. 実行可能性

本邦は世界の中で人口あたりの CT 撮像装置の普及が最も進んだ地域であり、敗血症診療を行う多くの施設に装備されており、実行可能であると考えられる。

9. 判断の要約

判断							
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

10. 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：95.8%）。

11. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016 では画像診断を行うことを強く推奨している²⁾(Rhodes et al., 2017)。

12. 実施に関わる検討事項

感染源の検索としてすべての臓器に対し造影 CT が有用とは限らない。臓器に特異的な検査方法が優先される場合もあり、感染源不明の敗血症における臓器別の造影 CT の有用性について検討が必要である。

13. 今後の研究の可能性

感染源を明確にし、重症度評価あるいは的確な介入計画を立案するためにも造影 CT は重要である。しかし、感染源が不明な場合に造影 CT 施行の有無による RCT は存在せず、今後も RCT の実施は困難である。また、造影剤使用による造影剤腎症やアレルギー発症のリスクと検査室移動に関する循環動態への影響など今後さらに検討が必要で

ある.

14. 文献

- 1) De Waele JJ. Early source control in sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 489-94.
- 2) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304-377.

CQ3-3: 腹腔内感染症による敗血症患者に対して、外科手術/侵襲的ドレナージ術による感染源のコントロールを行うか？

Answer: 腹腔内感染症による敗血症患者に対して、可及的速やかに外科手術/侵襲的ドレナージ術（膿瘍ドレナージ、胆道/胆嚢ドレナージを含む）による感染源のコントロールを行うことを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス：エビデンス不十分）

(1) 背景および本 CQ の重要度

腹腔内感染症は、適切な感染源のコントロール（外科手術または膿瘍/胆道/胆嚢ドレナージを含むドレナージ術）の必要な病態であり、敗血症ガイドラインに取り上げる重要臨床課題である。そのため、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

(2) PICO

P（患者）：腹腔内感染症による敗血症患者

I（介入）：感染源コントロール（外科手術またはドレナージ術 [膿瘍ドレナージ、胆道/胆嚢ドレナージを含む]）を行う

C（対照）：感染源コントロール（外科手術またはドレナージ術 [膿瘍ドレナージ、胆道/胆嚢ドレナージを含む]）を行わない

O（アウトカム）：28 日死亡率、病院死亡率、ICU 治療期間、病院滞在期間、感染源のコントロールに伴う合併症

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した敗血症診断基準を満たした患者および集中治療患者を対象とした RCT は、過去に施行されていないことが確認された。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果：下部消化管穿孔による汎発性腹膜炎など、感染源のコントロールを行わずに通常の抗菌薬治療のみでは改善する可能性が非常に乏しい腹腔内感染症による敗血症では、迅速な感染源コントロールを行うことにより患者に益する可能性が高いと考える。

望ましくない効果：実際の臨床で生じ得る予想される害としては外科手術またはドレナージ術施行に関連し、出血・臓器損傷・生体侵襲による全身状態悪化・感染等が考えられる。

益と害のバランス：PICO に合致する RCT は存在せず、効果のバランスは不明である。腹腔内感染症による敗血症は外科手術またはドレナージ術（膿瘍ドレナージ、胆道/胆嚢ドレナージを含む）を行って得られる利益と、外科手術またはドレナージ術に関連する出血・臓器損傷・生体侵襲による全身状態悪化・感染等の害を比較しても、おそらく益が害を上回ると考えられる。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

(6) 価値観

死亡率が低下することは患者・家族は一般的に重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと考える。

(7) 容認性

外科手術またはドレナージ術（膿瘍ドレナージ、胆道/胆嚢ドレナージを含む）は保険診療で認められた標準的治療法であり、原因の解消を行わなければ、回復する可能性は低く、迅速な感染源のコントロールを行うことは患者にとって益が害を上回る可能性が高いことから、容認性はおそらく妥当なものとする。

(8) 実行可能性

外科手術またはドレナージ術（膿瘍ドレナージ、胆道/胆嚢ドレナージを含む）は、敗血症診療を行う多くの施設で実行可能であると考えられる。しかしながら、状況によっては実行不可能な場合は、迅速に施行可能な施設への移送などの負担が存在する。

(9) 判断の要約

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない

判断							
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.292 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016においては、腹腔内感染症に限定したCQは取り上げられていない¹。米国外科感染症学会のガイドライン²・米国外科感染症学会³では迅速な感染源コントロールの重要性が強調されている。

(12) 実施に関わる検討事項

感染巣の部位・大きさ、患者の全身状態により、侵襲的処置（外科手術とドレナージ術）による益と害のバランスが異なる可能性がある。

(13) 今後の研究の可能性

腹腔内感染症による敗血症患者に対する感染源のコントロールに関する RCT が存在しないことが明らかとなった。感染源のコントロールの方法は、外科手術（開腹・腹腔鏡下）やドレナージ術（経皮的・内視鏡的）など複数存在するが、患者のエントリー基準設定や侵襲度の異なる処置を比較する RCT の実施は困難と思われる。感染源のコントロールの施行のタイミングに関しても、早期に行うことが有効であることは理論上明らかであり、検証する RCT の実施は困難と思われる⁴。早期に感染源のコントロールを行うことにつながる因子の研究、より低侵襲で効果的な感染源のコントロール方法の開発の研究が必要と考えられる。

(14) 文献

1. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* (2017) doi:10.1097/CCM.0000000000002255.
2. Solomkin, J. S. *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. *Surg. Infect. (Larchmt)*. (2010) doi:10.1089/sur.2009.9930.
3. Mazuski, J. E. *et al.* The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surgical Infections* (2017) doi:10.1089/sur.2016.261.
4. Azuhata, T. *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) doi:10.1186/cc13854.

CQ3-4-1: 感染性膵壊死に対して早期に侵襲的なインターベンション治療による感染源のコントロールを行うか？

Answer: 感染性膵壊死に対して早期に侵襲的なインターベンション治療による感染源のコントロールを行わないことを弱く推奨する (GRADE2C:エビデンスの確実性=「低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

壊死組織は感染の原因であり、早期介入が一般原則である。しかし膵壊死はこの早期介入の一般原則が該当しない。また、低侵襲で効果的な感染源のコントロール方法に取り組んだ RCT も行われていることから、本疾患の介入タイミングは重要臨床課題であると考ええる。

(2) PICO

P (患者) : 重症感染性膵壊死患者

I (介入) : 早期に侵襲的なインターベンション治療による感染源のコントロールを行う (48-72 時間以内)

C (対照) : 晩期に侵襲的なインターベンション治療による感染源のコントロールを行う (発症から 12 日後)

O (アウトカム) : 死亡率

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した 1 つのサンプル数の小さな RCT (早期介入 25 例, 晩期介入 11 例) があることが確認された。死亡率は早期介入 56%、晩期介入 27%、効果推定値はリスク差 (RD) 285 人/1000 人多い (95%CI : 71 人少ない~1000 人/1000 人多い) であり、介入群である早期介入は晩期介入に比べて生命転帰に関する望ましい効果を認めなかった。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果 : 1 つの小さなサンプル数の研究において早期介入は晩期介入に比べて生命転帰に関する望ましい効果を認めなかった。なお、副作用や医療コスト等検討されておらず、介入群の望ましい効果はわからない。

望ましくない効果 : 前述のように、死亡率は早期介入 56%、晩期介入 27%、効果推定値はリスク差

(RD) 285 人/1000 人多い (95%CI : 71 人少ない~1000 人/1000 人多い) であり、介入群である早期介入は、晩期介入に比べて望ましくない効果は大きい。

益と害のバランス：早期介入に比べて晩期介入の死亡率の低下が示されていることから、おそらく晩期介入の益が害を上回るであろう。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

1 つのサンプル数の小さな RCT があるが、治療法の比較のため隠蔽化はできておらず、95%CI が 1.25 を跨いでいるため「低」とした。

(6) 価値観

各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムが低下することを患者・家族は重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと考える。

(7) 容認性

晩期介入は入院期間の延長が予想されるが、早期介入に比べて晩期介入は死亡率の低下が示されていることから患者・家族の個人の視点からおそらく益が害を上回るであろう。

(8) 実行可能性

感染源コントロール介入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。

(9) 判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし

		判断					
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

感染性腭壊死は早期感染源コントロール介入の一般原則が該当しない。急性腭炎診療ガイドライン 2015 第4版においても介入タイミングの原則についての明確な見解が述べられていない。

(12) 実施に関わる検討事項

感染性腭壊死全例に対する標準的治療として早期介入は行わないことが望まれる。ただし、一つの小さな RCT の結果に基づいた推奨であるため、感染源のコントロールを行わず全身状態が悪化する場合などでは、早期にインターベンション治療を行うことが必要な場合もあるため、症例や状況に応じた適応判断を否定するものではない。

(13) 今後の研究の可能性

全身状態の悪化についての評価とインターベンションのタイミングの検証が必要と考えられる。また、感染性膵壊死に対する感染源のドレナージ方法に関しては、侵襲度の異なるいくつかのアプローチ方法があり、近年では治療効果に従って段階的に侵襲の強度を強めていくアプローチ（step-up approach）などいくつかの新しい治療戦略も報告されてきており¹²、現状では治療侵襲度と治療効果の関連についての評価は定まっていない。臨床現場でもドレナージのアプローチ方法については多様性があり、head-to-headの直接比較だけでは評価が困難になっている。

(14) 文献

1. Hollemans, R. A. *et al.* Superiority of Step-up Approach vs Open Necrosectomy in Long-term Follow-up of Patients With Necrotizing Pancreatitis. *Gastroenterology* (2019) doi:10.1053/j.gastro.2018.10.045.
2. van Brunschot, S. *et al.* Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* (2018) doi:10.1016/S0140-6736(17)32404-2.

CQ3-4-1

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	死亡率	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡率

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	14/25 (56.0%)	3/11 (27.3%)	RR 2.05 (0.74 to 5.73)	286 more per 1,000 (から 71 fewer to 1,000 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	---------------	--------------	---------------------------	---	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 治療法の比較のため、隠蔽化できません。
- b. 95%CIが1.25をまたいでいるため。

CQ3-4-2 感染性腭壊死に対してより低侵襲なインターベンション治療で感染源のコントロールを行うか？

Answer：感染性腭壊死による敗血症患者に対して、より低侵襲なインターベンション治療による感染源のコントロールを行うことを推奨する（Grade 2B：エビデンスの確実性＝「中」）。

1. 背景および本 CQ の重要度

感染性腭壊死は、何らかのインターベンション治療で感染源を除去することが必要な疾患である。近年、ドレナージ手技としては①手術的ドレナージ、②内視鏡的ドレナージ、③経皮的ドレナージ（主に後腹膜経路）、④治療効果に従って段階的に侵襲の強度を強めていくアプローチ（step-up approach）など、いくつかの治療戦略が報告されてきており、治療侵襲度と治療効果の関連については重要臨床課題である。

2. PICO

P（患者）：感染性腭壊死による敗血症患者

I（介入）：より低侵襲的な方法で感染源のコントロールを行う

C（対照）：侵襲的な方法で感染源のコントロールを行う

O（アウトカム）：死亡率（6か月、3年、10年）、ICU滞在日数、病院滞在日数、感染源のコントロールに伴う合併症

3. エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致した2つのRCTがあることが確認された（より低侵襲的な方法 94例、侵襲的な方法 92例）。

死亡アウトカムに関しては、6か月死亡アウトカムの効果量は、リスク差（RD）40人/1000人多い（48人少ない～211人/1000人多い）であり、ICU滞在期間および入院期間については、効果量はそれぞれ、平均差（MD）19.74日（-20.84-60.31日）・平均差（MD）-7.76日（-27.86-12.34日）であった。効果量の幅が広く、侵襲的なインターベンション治療に比べてより低侵襲なインターベンション治療が感染源のコントロールに及ぼす効果は分からない。

一方、より低侵襲的な方法（ドレナージ手技）で感染源のコントロールを行うと侵襲的な方法に比べて合併症発生は低い（リスク差（RD）187人/1000人少ない（95%信頼区間：305人少ない～55人/1000人多い）という結果となり、より低侵襲的なインターベンション治療の効果が認められた。

4. 益と害のバランス

望ましい効果：

2つのRCTのデータでは、より低侵襲的な方法（ドレナージ手技）で感染源のコントロールを行うと侵襲的な方法に比べて合併症発生は低い（リスク差（RD）187人/1000人少ない（95%信頼区間：305人少ない～55人/1000人多い））。以上の結果から、より低

侵襲的なインターベンション治療の望ましい効果は中と考えられる。

望ましくない効果：

死亡アウトカムに関しては、短期（6か月）・中期（3年）・長期（10年）の3つの時間軸で検討した。ICU滞在期間および入院期間も合わせて検討した。

6か月死亡のみで2つのRCTのデータ（より低侵襲的な方法 94例, 侵襲的な方法 92例）をpoolでき、死亡アウトカムの効果量は、リスク差（RD）40人/1000人多い(48人少ない~211人/1000人多い)であった。またICU滞在期間・在院期間の効果量はそれぞれ、平均差（MD）19.74日(-20.84-60.31日)・平均差（MD）-7.76日(-27.86-12.34日)であった。

効果量の幅が広く、侵襲的なインターベンション治療に比べてより低侵襲的なインターベンション治療で感染源のコントロールを行うことによる望ましくない効果は分からない。

益と害のバランス：

本CQの介入における望ましい効果は中であり、望ましくない効果は効果量の幅が広くわからないと判断した。その効果のバランスは介入あるいは比較対照のいずれも支持しない。

5. アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致している（効果なし）ため、一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「中」である。

6. 価値観

各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムが低下することを患者・家族は重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと考える。

7. 容認性

より低侵襲的なインターベンション治療で感染源のコントロールを行う場合、ドレナージ手技の回数が増す可能性があり、医師、看護師など医療従事者の仕事量が増大することも考えられるが、集中治療に伴う一連の仕事の範疇であり、特にその影響は少ないと考えられる。有害事象に関しては、有意差は認めなかった。

介入に伴うコストは、手技回数や入院期間が延長するとコストが増大する可能性があるが、その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。

8. 実行可能性

より低侵襲的なインターベンション治療で感染源のコントロールを行うことは、敗血症診療を行う多くの施設で実行可能であると考えられるが、施設のハード面およびソフト面の技量を要する。

9. 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

10. 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：83.3%）。

11. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

急性膵炎診療ガイドライン 2015¹⁾では、低侵襲ドレナージである、経皮的（後腹膜経路）あるいは内視鏡的経消化管的ドレナージを最初に行うことを推奨している。

12. 実施に関わる検討事項

感染源のコントロールとして手技の侵襲度、手技のタイミング、デブリードマンを行う範囲、繰り返すデブリードマン術の必要性などについて、患者の全身状態と合わせて検討が必要であり、全例に対する標準的治療としての推奨ではない。

13. 今後の研究の可能性

感染性膵壊死に対するドレナージ手技は、①手術的ドレナージ、②内視鏡的ドレナージ、③経皮的ドレナージ（主に後腹膜経路）、④治療効果に従って段階的に侵襲の強度を強めていくアプローチ（step-up approach）など、近年異なるいくつかの治療戦略が報告されてきている。

また、step-up approach の中でも、内視鏡的 step-up approach（内視鏡的経消化管的

ドレナージと、それに引き続く内視鏡的ネクロセクトミー) と、低侵襲外科的 step-up approach (経皮的ドレナージと、それに引き続く video-assisted retroperitoneal debridement) の2種類の報告がある。2018年に報告された TENSION trial²⁾(van Brunschot et al., 2018)では、内視鏡的 step-up approach と低侵襲的外科的 step-up approach での生命予後に差はなかったものの、ICU 滞在日数や膵液瘻などの合併症は前者で有意に少なかった。このように、より低侵襲なインターベンションによる治療介入が推奨される可能性があるが、それぞれの手技を行う際の麻酔方法や鎮静方法にも違いがあり、患者の全身状態やそれぞれの手技にともなう循環動態への影響が考えられるため、デブリードマン手技の選択やタイミング、アプローチ方法の組み合わせなどについては、今後さらに検討が必要である。

14. 文献

- 1) 急性膵炎診療ガイドライン 2015 (第4版). 高田忠敬編. 金原出版株式会社. 東京. 2015.
- 2) van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, Bakker OJ, Besselink MG, Boermeester MA, Bollen TL, Bosscha K, Bouwense SA, Bruno MJ, Cappendijk VC, Consten EC, Dejong CH, van Eijck CH, Erkelens WG, van Goor H, van Grevenstein WMU, Haveman JW, Hofker SH, Jansen JM, Laméris JS, van Lienden KP, Meijssen MA, Mulder CJ, Nieuwenhuijs VB, Poley JW, Quispel R, de Ridder RJ, Römkens TE, Scheepers JJ, Schepers NJ, Schwartz MP, Seerden T, Spanier BWM, Straathof JWA, Strijker M, Timmer R, Venneman NG, Vleggaar FP, Voermans RP, Witteman BJ, Gooszen HG, Dijkgraaf MG, Fockens P; Dutch Pancreatitis Study Group. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotising pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2018; 391(10115): 51-58. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32404-2.

CQ3-4-2

Certainty assessment							患者の数		効果		Certainty	重要性
No 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	より低侵襲的な方法	侵襲的な方法	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡率 (6ヶ月)												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	17/94 (18.1%)	13/92 (14.1%)	RD 0.04 (-0.06 to 0.15)	40 more per 1,000 (から 48 fewer to 211 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
死亡率 (3年)												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	8/43 (18.6%)	7/45 (15.6%)	RD 0.03 (-0.16 to 0.19)	31 more per 1,000 (から 82 fewer to 313 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
死亡率 (10年)												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	13/43 (30.2%)	9/45 (20.0%)	RR 0.10 (-0.08 to 0.28)	102 more per 1,000 (から 56 fewer to 434 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間, RR: リスク比

説明

a. 治療法の比較のため隠蔽化はできません

b. 不精確は 1.25 と 0.75 を両方ともまたいでいるので 2段階ダウン（非常に深刻）とした。

Certainty assessment							患者の数		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	より低侵襲的な方法	侵襲的な方法	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

合併症 (6ヶ月)

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	22/94 (23.4%)	39/92 (42.4%)	RD -0.19 (-0.45 to 0.06)	187 fewer per 1,000 (から 305 fewer to 55 more)	⊕○○○ 非常に低	重要でない
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-----------------	----	---------------	---------------	--------------------------	---	--------------	-------

a. 治療法の比較のため隠蔽化はできません

b. I²=59%のため、深刻とした。

c. CIが0.75をまたいでいるため、深刻とした。

Certainty assessment							日数		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	より低侵襲的な方法	侵襲的な方法	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

ICU 滞在期間

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	94	92	-	MD 19.74 より高 (20.84 より低 to 60.31 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-------	----	----	----	---	---------------------------------------	-----------	----

a. 治療法の比較のため隠蔽化はできません

b. Heterogeneity I²=92%のため、非一貫性は深刻とした。

Certainty assessment							日数		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	より低侵襲的な方法	侵襲的な方法	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

在院日数

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	94	92	-	MD 7.76 より低 (27.86 より低 to 12.34 より高)	⊕⊕○○ 低	重要
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-------	----	----	----	---	--------------------------------------	-----------	----

a. 治療法の比較のため隠蔽化はできません

b. I²=45%であり、非一貫性は深刻とした。

CQ3-5: 尿管閉塞を原因とする急性腎盂腎炎による敗血症患者に対して、侵襲的ドレナージ術による感染源コントロールを行うか？

Answer: 尿管閉塞を原因とする急性腎盂腎炎による敗血症患者に対して、可及的速やかに経尿道的尿管ステント留置術あるいは経皮的腎ろう造設術による感染源のコントロールを行うことを弱く推奨する。(エキスパートコンセンサス：エビデンス不十分)

(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疾患である。尿路感染の兆候を伴う尿管閉塞は泌尿器科領域における緊急対応を要する病態であり、尿管ステント留置術・腎ろう造設術などを用いた緊急の減圧術は感染を伴う水腎症に起因する更なる合併症を予防する目的でしばしば必要な処置である。したがって、尿管閉塞を原因とする急性腎盂腎炎に対し、感染源コントロールを行うか否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患者

I (介入)：感染源コントロール (尿管ステント留置術・腎ろう造設術) を行う

C (対称)：感染源コントロール (尿管ステント留置術・腎ろう造設術) を行わない

O (アウトカム)：死亡率 (28 日, 病院)、ICU 滞在日数、病院滞在日数、感染源のコントロールに伴う合併症

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致する RCT は存在しないことが確認された。

(4) 益と害のバランス

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

望ましくない効果：侵襲的な処置に伴う害として、出血、臓器損傷や後腹膜 (腔) への感染の波及等が考えられる。

益と害のバランス：PICO に合致する RCT は存在せず、効果のバランスは不明であるが、尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎は経尿道的尿管ステント留置術あるいは経皮的腎ろう造設術を行って得られる利益と、出血などの合併症や専門施設への移送費用などの害を考慮しても益が害を上回ると考えられる。

(5) アウトカム全般に関するエビデンス

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

(6) 価値観

死亡率が低下することは患者および患者家族は一般的に重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと思われる。

(7) 容認性

本介入（経尿道的尿管ステント留置術あるいは経皮的腎ろう造設術）は保険診療で認められた標準的治療法であり、原因の解消を行わなければ、敗血症から回復する可能性は低く、迅速な感染源のコントロールを行うことは患者にとって益が害を上回る可能性が高いと考えることから、容認性はおそらく妥当なものとする。

(8) 実行可能性

本介入（経尿道的尿管ステント留置術あるいは経皮的腎ろう造設術）は保険診療で認められた標準的治療法であるため実効性は高いといえる。しかしながら、迅速に専門性のある処置（経尿道的尿管ステント留置術あるいは経皮的腎ろう造設術）を行うためには、施行可能な施設への移送などの負担が生じる可能性がある。

(9) 判断の要約 (Table.)

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			

		判断					
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：95.8%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

AUA ガイドライン^(a)では、尿管閉塞に起因する腎盂腎炎や膿腎症では迅速な閉塞の解除が推奨されている（強い推奨 Evidence Level Grade C）（D. et al., 2016）。後方視的研究であるが、（Borofsky et al., 2013）^(b)らは 2007-2009 年の尿路結石による敗血症を対象とした 1724 名について多変量解析を行った結果、外科的閉塞解除を行わなかった群は、閉塞解除を行った群と比較し、死亡率が有意に高かった（19.2% vs 8.82%, $p < 0.001$ ）と報告し、AUA ガイドラインでもこの報告が支持されている。EAU ガイドライン^(c)においても、速やかな閉塞の解除が強く推奨されている（Grade A）（Türk et al., 2016）。また、尿管閉塞の緊急解除の方法である経皮的腎瘻造設術と経尿道的尿管ステント留置術には有意な差は認められない。敗血症患者ではなく結石性尿管閉塞による感染患者での研究であるが、Pearle らの小規模 RCT（Pearle et al., 1998）^(d)（1998 年、対象者数 計 42 名）ではいずれの方法も同等に効果的であると報告し、前述のガイドライン^{(a)(c)}でもこの結果が支持されている。

(12) 実施に関わる検討事項

感染源のコントロールが行われたタイミングにより結果が異なる可能性がある。本ガイドラインでは可及的速やかに感染源のコントロールを行うことを弱く推奨している。

(13) 今後の研究の可能性

尿管閉塞を原因と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に関する RCT

がないことが明らかとなった。感染源のコントロールが死亡率に与える影響や感染源に伴う出血や炎症の波及などを検証するランダム化比較試験の実施が望まれる。しかしながら、感染源のコントロールを施行することの益が害を上回ることが予想されることから今後もランダム化比較試験の実施は困難であると思われる。今後は、感染源のコントロールの方法やタイミングに関する検討が新たなエビデンスの構築に不可欠と思われる。

(14)文献

(a)Assimos D, Krambeck A, Miller NL, Monga M, Murad MH, Nelson CP, Pace KT, Pais VM Jr, Pearle MS, Preminger GM, Razvi H, Shah O, Matlaga BR. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART I. J Urol. 2016 ;196(4):1153-60.

(b)Borofsky MS, Walter D, Shah O, Goldfarb DS, Mues AC, Makarov DV. Surgical decompression is associated with decreased mortality in patients with sepsis and ureteral calculi. J Urol. 2013;189(3):946-51.

(c)Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. Eur Urol. 2016;69(3):475-82.

(d)Pearle, M.S., et al. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi. J Urol, 1998. 160: 1260.

CQ3-6: 壊死性軟部組織感染症による敗血症患者に対して、外科的デブリードマン術による感染源のコントロールを行うか？

Answer: 壊死性軟部組織感染症による敗血症患者に対して、可及的速やかに外科的デブリードマン術による感染源のコントロールを行うことを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス：エビデンス不十分）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

壊死性軟部組織感染症は、早期の感染源の外科的コントロールが必要な疾患である。デブリードマンの必要性の有無が画像検査では困難であることなども知られており、重要臨床課題であるため、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

(2) PICO

P（患者）：壊死性軟部組織感染症による敗血症患者

I（介入）：外科的デブリードマン術を行う

C（対照）：外科的デブリードマン術を行わない

O（アウトカム）：死亡率（28 日、病院）、ICU 滞在日数、病院滞在日数、感染源のコントロールに伴う合併症

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した RCT は存在しなかった。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果：敗血症の原因となっている壊死組織（軟部組織）に対し外科的デブリードマン術を行うことで、感染源の確実なコントロールが可能となり、生命予後や治療日数の短縮などの望ましい効果が得られる可能性が高いと考えられる。

望ましくない効果：多くは全身麻酔下での手術が必要である。循環動態の不安定例では麻酔導入によるさらなる不安定化も懸念される。また、出血等での循環動態への影響も懸念される。外科的デブリードマン術により、新たな臓器虚血をきたし、追加の外科的デブリードマン術が必要となることもある。

益と害のバランス：PICO に合致する RCT は存在せず不明であるが、感染源を外科的に除去することは、外科的治療を行わない場合よりも益が害を上回るものと考えられる。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

(6) 価値観

死亡率が低下することは患者・家族は一般的に重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと考える。

(7) 容認性

手術室への移動を伴うため、医師、看護師など医療従事者の仕事量が増大するが集中治療室での仕事の範疇であり、特にその影響は少ないと考えられる。外科的治療に伴うコストの増大はあるが、全体の診療に占める割合は小さく容認性は妥当なものと言える。

(8) 実行可能性

外科的デブリードマン術は、敗血症診療を行う多くの施設で実行可能であると考えられる。しかしながら、状況によっては実行不可能な場合は、迅速に施行可能な施設への移送などの負担が存在する。

(9) 判断の要約

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実	非常に低	低	中	高			採用研究なし

		判断					
性							
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくない	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.178 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 においては、敗血症や敗血症性ショックの患者においては、緊急で感染源コントロールを要する特定の解剖学的部位がないかどうかの診断を速やかに行うことが推奨されており、診断後は可能な限り速やかに感染源コントロールのためのインターベンションを行うことを推奨する「Best Practice Statement」となっている¹。

筋膜や筋区画などの深部感染を来しているかどうかの判断が重要となるが、IDSA(Infectious Diseases Society of America)のガイドラインにおいては、CT や MRI などの画像診断が診断に有用ではあるが、画像診断のために治療介入が遅れる可能性がある場合には、早期に外科的デブリードマン術を行って筋膜組織まで感染が及んでいるかどうかを直接目視にて確認することが推奨されている

²。

(12) 実施に関わる検討事項

一度に広範囲に外科的デブリードマン術を行う場合と、段階的に外科的デブリードマン術を行う場合とで、益と害のバランスが異なる可能性がある。

(13) 今後の研究の可能性

壊死性軟部組織感染症による敗血症患者に対して、外科的デブリードマン術による感染源のコントロールに関する RCT が存在しないことが明らかとなった。壊死性軟部組織感染症は時に急速に進行するため（溶連菌感染症などでは急速に進行することがある）、外科的デブリードマン術が遅れると致命的となる可能性がある³。そのため、外科的デブリードマン術を行わないという選択を強要することは難しく、今後も RCT の実施は困難ではないかと考える。また、全身麻酔にともなう循環動態への影響が考えられるため、外科的デブリードマン術を行うタイミングや、一回の外科的デブリードマン術を行う処置の範囲などについては、今後さらに検討が必要である。

(14) 文献

1. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* (2017) doi:10.1097/CCM.0000000000002255.
2. Stevens, D. L. *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases* (2014) doi:10.1093/cid/ciu296.
3. Nawijn, F., Smeeing, D. P. J., Houwert, R. M., Leenen, L. P. H. & Hietbrink, F. Time is of the essence when treating necrotizing soft tissue infections: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Emergency Surgery* (2020) doi:10.1186/s13017-019-0286-6.

CQ3-7: カテーテル関連血流感染が疑われる敗血症患者に対して、カテーテル抜去による感染源のコントロールを行うか？

Answer: カテーテル関連血流感染が疑われる敗血症患者に対して、可及的速やかにカテーテル抜去による感染源のコントロールを行うことを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス：エビデンス不十分）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

カテーテル関連血流感染(CRBSI)では、覚知と対処の遅れは転帰悪化につながり得る。CRBSI 予防が重要であることは周知の事実であるが、カテーテルの留置期間や抜去のタイミングについては、最終的なコンセンサスを得られていない。そのため、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

(2) PICO

P (患者)：血管カテーテル感染による敗血症を疑う患者

I (介入)：感染源コントロール（カテーテル抜去）を行う

C (対照)：感染源コントロール（カテーテル抜去）を行わない

O (アウトカム)：28 日死亡率、病院死亡率、ICU 治療期間、病院滞在期間、感染源のコントロールに伴う合併症

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した RCT は存在しなかった。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果：血管カテーテル感染は、感染源のコントロールを行わずに通常の抗菌薬治療のみでは改善しない可能性がある。原因の解消を行わなければ、予後や死亡率の悪化につながる症例があるため、迅速な感染源のコントロールを行うことは患者に益する可能性が高いと考える。この望ましい効果はカテーテル感染診断の正確性の影響を受ける。

望ましくない効果：血管カテーテルが必要な患者は、感染源のコントロールとして血管カテーテルを抜去するのみではなく、血管カテーテルの再挿入が必要であり、血管カテーテル挿入に関連する合併症が考えられ、再挿入に関する状況に影響を受ける。頻回なルート交換は、コスト・作業負担を増加させる。

益と害のバランス：PICO に合致する RCT は存在せず、効果のバランスは不明である。血管カテーテル感染の場合、感染源コントロール（カテーテル抜去）行って得られる利益と、血管カテーテル挿入に関連する合併症による害を比較しても、おそらく益が害を上回ると考えられる。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

(6) 価値観

死亡率が低下することを患者・家族は一般的に重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと考える。

(7) 容認性

感染源コントロール（カテーテル抜去）は標準的治療法であり、原因の解消を行わなければ、敗血症から回復する可能性は低く、迅速な感染源のコントロールを行うことは患者にとって益が害を上回る可能性が高いと考えることから、容認性はおそらく妥当なものとする。カテーテルの再挿入に関連する負担が存在する。

(8) 実行可能性

感染源コントロール（カテーテル抜去）は、敗血症診療を行う多くの施設で実行可能であると考えられる。

(9) 判断の要約

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない

判断							
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくない	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.178 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 においては、敗血症や敗血症性ショックの感染源の可能性のある血管カテーテルは、他の血管カテーテルを挿入後直ちに抜去することを推奨する「Best Practice Statement」となっている¹。

(12) 実施に関わる検討事項

血管カテーテル留置の必要度、再留置の難易度による益と害のバランスが異なる可能性がある。

(13) 今後の研究の可能性

血管カテーテル感染を迅速に高精度に診断する方法のさらなる研究が必要と考えられる。

(14) 文献

1. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* (2017) doi:10.1097/CCM.0000000000002255.

CQ3-8 膿胸による敗血症患者に対して、侵襲的ドレナージ術による感染源コントロールを行うか？

Answer: 膿胸による敗血症患者に対して、可及的速やかに開胸ドレナージまたは経皮的胸腔ドレナージによる感染源のコントロールを行うことを弱く推奨する（エキスパートコンセンサス：エビデンス不十分）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

膿胸は感染源のコントロールが必要な病態であり、開胸ドレナージまたは経皮的胸腔ドレナージによる感染源のコントロールが行われる。臨床現場においては、タイミングや処置法について最終的なコンセンサスを得ていない。また、感染巣コントロール処置をいつ行うべきか、適切な方法は何かについて科学的根拠を明示しているガイドラインはない。侵襲的処置（開胸・経皮的ドレナージ術）の有効性、有害性の評価は定まっておらず、侵襲的処置に関する本 CQ の優先度は高いと考える。

(2) PICO

P（患者）：膿胸、気管支断端瘻、胸膜炎、肺炎随伴性胸水を伴う敗血症患者

I（介入）：感染源コントロール（開胸・経皮的ドレナージ術）を行う

C（対称）：感染源コントロール（開胸・経皮的ドレナージ術）を行わない

O（アウトカム）：死亡率（28 日、病院）、ICU 滞在日数、病院滞在日数、感染源のコントロールに伴う合併症

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致する RCT 比較試験は存在しないことが確認された。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果：被包化を伴った膿胸は通常の抗菌薬治療では改善しないため、原因の解消を行わなければ、敗血症から回復する可能性は低いと考えられる。したがって、迅速な感染源のコントロールを行うことは患者に益する可能性が高いと考える。

望ましくない効果：侵襲的な処置に伴う害として、出血や肺損傷、創部やドレーンの痛み等が考えられる。開胸術は経皮的ドレナージ術に比して侵襲が大きく、望ましくない効果の程度は大きいと考えられる。

益と害のバランス：PICO に合致する RCT は存在せず、効果のバランスは不明であるが、膿胸による敗血症では、開胸・経皮的ドレナージ術を行って得られる利益と、出血や肺損

傷などの合併症を考慮してもおそらく益が害を上回ると考えられる。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

(6) 価値観

死亡率が低下することを患者および患者家族は一般的に重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと思われる。

(7) 容認性

本介入（開胸・経皮的ドレナージ術）は保険診療で認められた標準的治療法であり、原因の解消を行わなければ、敗血症から回復する可能性は低く、迅速な感染源のコントロールを行うことは患者にとって益が害を上回る可能性が高いと考えることから、容認性はおそらく妥当なものとする。組織の癒着などによりドレナージの経路に実質臓器が存在し、経皮的ドレナージが困難な場合には、開胸ドレナージも考慮して迅速に施行可能な施設への移送などの負担が存在する。

(8) 実行可能性

開胸・経皮的ドレナージ術の実行可能性は高い。施設によっては実行できない場合は、実行可能な施設に移送により実行可能と考えられる。

(9) 判断の要約 (Table.)

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性または	重要な不確実性またはばら	重要な不確実性またはばら	重要な不確実性または			

		判断					
	ばらつきあり	つきの可能性あり	つきはおそらくなし	ばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.014 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：95.8%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

BTS ガイドライン^(a)(Davies et al., 2010)や ACCP ガイドライン^(b)(Colice et al., 2000)では、膿胸の患者には経皮的胸腔ドレナージを施行し、胸部レントゲンや全身状態を観察することが推奨されている。BTS ガイドライン^(a)では厚さ 10mm を超える胸水や胸水の増量を認める場合や症状が軽快しない場合は診断のためのサンプリングを推奨している。膿胸の診断には画像所見のみならず検体をサンプリングし、細菌培養、グラム染色、生化学的検査（pH や血糖値）からの総合的診断が有用である。胸膜感染患者では血液培養以外に細菌を認めない場合もあることから、血液培養の施行も重要である。抗菌薬の投与とドレナージにて 5-7 日以内に改善がみられない（胸水の増量や症状が軽快しない）場合には外科的手術も考慮する^(a)。

膿胸に対する侵襲的処置である経皮的ドレナージと開胸ドレナージについて、Redden らはシステマティックレビュー(2017 年、対象者数 計 391 名)を行い、いずれの方法も合併症に有意差を認めなかったことを報告している^(c)(Redden et al., 2017)。

(12) 実施に関わる検討事項

膿胸の形状（単房性、多房性）、大きさや肺実質の胸膜への癒着、並びに患者の重篤度によ

り、侵襲的処置（開胸・経皮的ドレナージ）により、益と害のバランスが異なる可能性がある。

(13)今後の研究の可能性

膿胸による敗血症患者の侵襲的処置（開胸・経皮的胸腔ドレナージ）に関するランダム化比較試験(RCT)がないことが明らかになり、侵襲的処置が死亡率に与える影響について検証する RCT の実施が望まれるが、患者の病態（膿胸の形状（単房性、多房性）、大きさや肺実質の胸膜への癒着、並びに患者の重篤度など）は均一ではなく、RCT の実施は困難と思われる。今後は、実施のタイミングや方法がアウトカムに及ぼす影響について検証する RCT の早期実施が望まれる。

(14)文献

a)(Davies et al., 2010), Davies RJ, Davies CW; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(2):ii41-53.

b)Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B, Sahn S, Weinstein RA, Yusef RD. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions : an evidence-based guideline. *Chest*. 2000;118(4):1158-71.

c)Redden MD, Chin TY, van Driel ML. Surgical versus non-surgical management for pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 17;3:CD010651.

CQ4. 抗菌薬治療

(はじめに)

本項では、抗菌薬投与の開始から中止に関する臨床課題の中で、特に敗血症診療において重要と思われる11CQ を取り上げた。内容はエビデンスの有無により、GRADE 評価を導入したもの、GRADE 評価を試みるも叶わずエキスパートコンセンサスとしたもの、Background Question として情報提供にとどめたものがあり、留意のうえ上手く活用していただきたい。研究の乏しい領域では、今後の知見集積に伴い考え方が変化する可能性がある。

抗菌薬治療は、敗血症診療における原疾患に対する必須の根本治療である。抗菌薬治療の難しさは、その介入が直接転帰に関わるだけでなく、世界的に深刻化する薬剤耐性菌 (antimicrobial resistance, AMR) の問題とも関係しており、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る必要があるが、同時に過剰な治療も慎む必要がある。いわゆる antimicrobial stewardship(AS)の考え[1]を十分に取り入れた分別のある抗菌薬治療が求められる。

本ガイドラインは、敗血症診療に特化したガイドラインであるため、抗菌薬選択の各論には言及しない。敗血症における抗菌薬選択の原則は、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等から、可能な限り具体的な微生物や薬剤耐性を想定した上で投与すべき抗菌薬を選択する。ただし、敗血症患者では、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、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。

CQ4-1: 経験的抗菌薬はどのようにして選択するか？

適切な経験的抗菌薬治療の選択は、適切な外科的感染巣コントロールと並ぶ敗血症の根本治療であり、患者予後に関連する重要な治療介入である[2]。抗菌薬選択に関する原則は敗血症においても一般的な感染症診療と同様であるが、一刻を争う敗血症診療では抗菌薬選択に必要な情報収集に割ける時間に制約があり、しばしば困難を伴う。個別の状況を考慮せずに画一的な第一選択薬を決めておくと迅速な投与はしやすくなるが、個々の患者にとっては不十分なもしくは過剰な治療になるリスクを伴う。

敗血症患者に対する経験的抗菌薬の選択の方法について、CQ として設定し、各感染症別の選択肢一覧とともに示すことは、臨床現場の意思決定にとって重要と考えた。経験的抗菌薬は原因微生物の想定の下に選択し、原因微生物が確定した後には標的抗菌薬へ最適化されることが前提の治療であり、最初の段階でいかに原因微生物を想定するかが重要である[3][4] [5]。疑わしい感染巣ごとに、患者背景、疫学や迅速微生物診断法に基づいて原因微生物を推定し、臓器移行性と耐性菌の可能性も考慮して選択する方法がある(詳細は本文参照)。選択薬リスト作成にあたっては、2012年日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG)(初版)に示された表と、各感染症のガイドラインおよび抗菌薬感受性試験のための標準検査法を参照して作成し

た(本文表参照)[6][7][8]。

CQ4-2: 経験的抗菌薬にカルバペネム系抗菌薬を含めるのはどのような場合か？

広域抗菌薬の中で、カルバペネム系薬剤(以下、カルベペネム)は最も広域のスペクトラムを有する薬剤であり、治療の適切性を高める目的で、敗血症の経験的抗菌薬として比較的よく選択されうる。しかし、カルバペネム系薬剤の過剰使用は、カルバペネム耐性菌の増加のほか、抗菌薬関連の副作用やコストを高める危険性を伴っている[9]。カルバペネムを遍く使用するのではなく、適切な症例に対して選択的に使用することは、抗菌薬スチュワードシップの観点から望ましいと考えられる。よって、臨床現場においてカルバペネムを使用したほうがよい適応病態をまとめておくことには意義があると考え、具体的な情報提供を行うこととした。

CQ4-3: どのような場合に、MRSA や一般細菌以外(カンジダ, ウイルス, レジオネラ, リケッチア, クロストリジオイデスディフィシルなど)に対する経験的抗微生物薬を選択するか？

敗血症に対する経験的抗菌薬を適切に選択することは、患者予後に関連し、非常に重要である[2]。通常用いられる広域βラクタム系抗菌薬以外の抗微生物薬が必要な病原体について、どのような場合に想起すべきかを知っておくことは、迅速な対応が求められる敗血症診療における臨床現場の意思決定に有用であると考え、CQとして設定した。

経験的抗菌薬は原因微生物の想定の下に選択し、原因微生物が確定した後には標的抗菌薬へ最適化されることが前提の治療であり、最初の段階でいかに原因微生物を想定するかが重要である[3]。患者背景や検査結果などから、それぞれの微生物が原因として想定される場合を作成し、表にまとめた。

CQ4-4: 敗血症が疑われて経験的抗菌薬を使用する患者において、投与前の各種培養陰性の確認をしたら抗菌薬を中止するか？

臨床的に敗血症と診断し、しかるべき培養検査を行っても、その約 30-60%は培養陰性となり“culture negative sepsis”と称される[10]。敗血症の診断に基づき経験的抗菌薬を開始した後、培養が陰性であった場合、安全に抗菌薬を終了可能かどうかは明らかではなく、culture negative sepsisの疫学や予後をまとめた知見は少ない。敗血症と診断した最大半数の患者が遭遇しうる状況であり、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えCQとして設定した。システマティックレビューの結果、本CQにこたえるRCTは存在せず、エビデンス不十分として、エキスパートコンセンサスとした。

CQ4-5: 感染症専門家あるいは抗菌薬適正使用支援チームに相談するのはどのような場合か？

抗菌薬適正使用支援チーム(Antimicrobial Stewardship Team: AST)は、感染症専門の薬剤師や医師を中心として臨床検査技師や看護師、事務職員で構成され、医療機関において抗菌薬適正使用を実践するチームである。

敗血症の診療において、抗菌薬の選択や投与経路、投与間隔、投与期間の決定は患者の予後に影響を与える重要な介入である[2]。そのため、敗血症診療においては、想定される原因微生物を十分カバーする抗菌薬の選択が求められる。しかしながら、敗血症の初期抗菌薬として何を選択するべきかに関しては、画一的な回答はなく、実際には個々の症例に応じて抗菌薬を選択する必要があるため、対応する医師の大きな負担となり得る。ASTへ相談することで、適切な感染巣の評価や抗菌薬選択、抗菌薬の投与期間設定の援助がなされ、医師の負担を軽減すると共に、適切な感染症治療遂行が期待できる[11]。具体的にどのような場合に相談すべきかについて、情報提供した。

CQ4-6:敗血症に対する経験的抗菌薬は、敗血症認知後1時間以内を目標に投与開始するか？

敗血症における抗菌薬投与のタイミングに関しては、無作為化比較試験の施行が難しいが、可及的速やかに抗菌薬投与を開始する有益性は、理論的に受け入れやすく、それを指示する観察研究が複数報告されている[12][13][14]。Kumarらの観察研究では敗血症性ショック患者に置いて、抗菌薬投与が1時間遅れるごとに死亡率が7.6%増加すると報告されている[15]。しかし、1時間内の抗菌薬投与に固執した場合、原因微生物診断の推定が不十分となり、不必要かつ過剰に広域・多剤の抗菌薬投与が増える可能性がある。そのため、現時点のエビデンスを再精査し、RCTと観察研究を含めたシステマティックレビューを行い、推奨文を作成した。

CQ4-7 敗血症に対してβラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長を行うか？

本CQは抗菌薬のPK-PD理論に基づき、既存の抗菌薬の治療効果を高められなさを検討した臨床課題である。βラクタム系薬は敗血症治療に最も広く選択される抗菌薬であり[16]、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(MIC)を越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か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できる可能性がある[17]。しかし、これまでわが国において抗菌薬は間欠的投与されることが多かった。近年、この疑問に答えるRCTが報告されており、これらのRCTを対象としたシステマティックレビューをおこない、推奨文を作成した。

CQ 4-8: 敗血症に対する抗菌薬治療で、デエスカレーションを行なうか？

デエスカレーションとは、経験的治療として投与開始された広域ないし多剤の抗菌薬が適切で、かつ必要なソースコントロールができている場合において、原因菌の同定/抗菌薬感受性が判明したのちに、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[18]。デエスカレーションは、AMR対策、感染管理、そして医療経済的な視点から理にかなった戦略である。J-SSCG2016では[4][5]、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が弱く推奨(2D)されており、SSCG2016[3]でもbest practice statementとして推奨されていた。

しかし、デエスカレーションという介入を直接的に評価するRCTを企図することは容易ではなく、過去の報告は観察研究が多い。今回はRCTおよび観察研究の双方においてエビデンスを評価し、推奨を作成した。とりわけ、デエスカレーションは現在広く普及している診療手法であること、かつ、抗菌薬スチュワードシップの観点が世界的にも国内でも強調されているという背景も踏まえ、推奨文を作成した。

CQ4-9 敗血症に対する抗菌薬治療で、プロカルシトニンを指標とした治療終了を行うか？

感染症における抗菌薬の中止基準に関する質の高い科学的根拠は少ない。敗血症の経過におけるプロカルシトニンの低下は死亡リスクの減少と関連していることが報告されている[19][20]。そこで、プロカルシトニンをガイドに用いて抗菌薬中止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日数を短縮できるのではないかという研究が近年活発に行われてきた。今回、敗血症および敗血症性ショックを対象にプロカルシトニンを指標とした抗菌薬の中止を検討したランダム化比較試験(RCT)を対象にシステマティックレビューを行い、推奨文を作成した。

CQ4-10 敗血症に対して、比較的短期間(7日間以内)の抗菌薬治療を行うか？

敗血症に対する抗菌薬治療に伴う害として、投与期間が長いほど常在菌叢の中で耐性菌や *Clostridium difficile*、真菌が定着・増殖するリスクが高まり、次の新たな敗血症のリスクになる[21,22]。近年、薬剤耐性の問題は世界的な脅威となっており[23]、肺炎等の各種感染症における抗菌薬の治療期間について、短期間治療は長期間治療と比較して死亡率や臨床的治癒率に差がない報告が増えてきた[24,25]。しかし、敗血症における抗菌薬の治療期間に関する知見は確立していない。そこで、敗血症または集中治療を要する感染症のうち 4 週間以上の長期治療を要するもの(心内膜炎、化膿性脊椎炎)を除いて、1週間(8日)以内の抗菌薬治療を1週間(8日)以上の抗菌薬治療と比較したランダム化比較試験(RCT)を対象にシステマティックレビューを行い、推奨文を作成した。

CQ4-11: 腎排泄型の抗微生物薬の用量調整に際して、何が参考になるか？

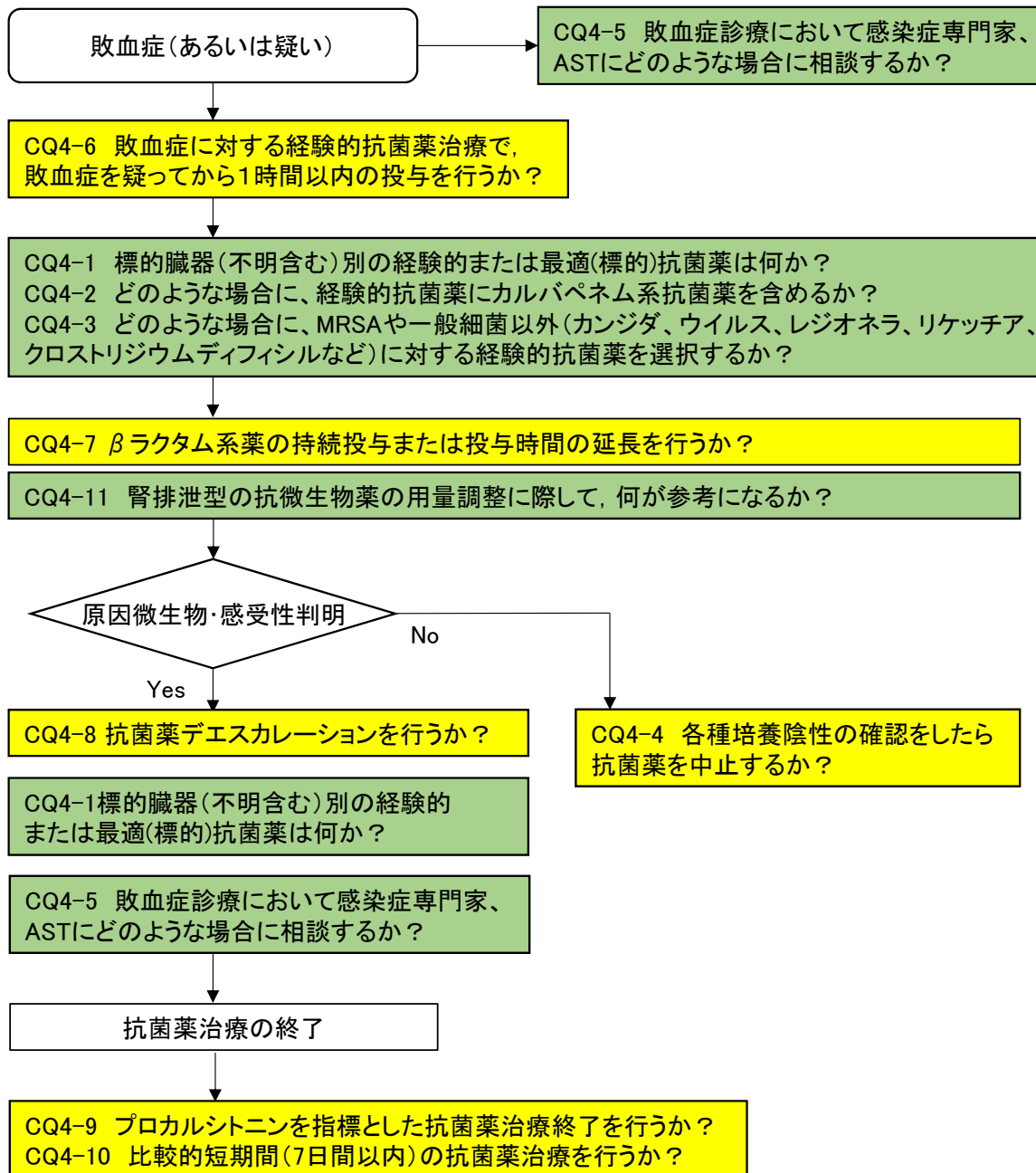
敗血症患者では臓器障害として腎障害を生じることが多く、腎障害時には腎排泄型の抗微生物薬は用量調整を行う必要がある[15][26][27][28]。この観点から、腎排泄型の抗微生物薬の用量調整に際して参考とすべき指標についてBQとして記述した。特に、1)腎機能の指標、2)分布容積の増加と血漿や細胞外液における抗微生物薬の希釈、3)腎クリアランスや体液量の変動、4)体外式膜型人工肺(Extracorporeal membrane oxygenation; ECMO)や腎代替療法による影響に関する情報提供を行った。

文献

1. Pollack LA, Van Santen KL, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A. Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: Findings from the 2014 national healthcare safety network annual hospital survey. Clin Infect Dis. 2016;63:443-9.

2. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4851-63.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-77.
4. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. *日集中医誌* 2017;24:S1-232.
5. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. *日救急医学会誌* 2017; 28: S1-232.
6. Oda S, Aibiki M, Ikeda T, Imaizumi H, Endo S, Ochiai R, et al. The Japanese guidelines for the management of sepsis. *J Intensive Care. BioMed Central Ltd.;* 2014;2.
7. 日本版敗血症治療ガイドライン. *日本集中治療医学会誌.* 2013;20:124-73.
8. CLSI M100-S27 - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 27th Edition.
9. Patrier J, Timsit JF. Carbapenem use in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2020;33:86-91.
10. Sigakis MJG, Jewell E, Maile MD, Cinti SK, Bateman BT, Engoren M. Culture-Negative and Culture-Positive Sepsis: A Comparison of Characteristics and Outcomes. *Anesth Analg.* 2019;129:1300-9.
11. Raineri E, Pan A, Mondello P, Acquarolo A, Candiani A, Crema L. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control.* 2008;36:283-90.
12. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, 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.
13. Yokota PKO, Marra AR, Martino MD V, Victor ES, Durão MS, Edmond MB, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock - A quality improvement study. *PLoS One.* 2014;9:1-10.
14. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:861-6.
15. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, 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;
16. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions. *Lancet Infect. Dis.* 2014.
17. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, 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;
18. De Waele JJ, Schouten J, Beovic B, Tabah A, Leone M. Antimicrobial de-escalation as part of antimicrobial stewardship in intensive care: no simple answers to simple questions—a viewpoint of experts. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 2020;46:236-44.
19. Charles PE, Tinel C, Barbar S, Aho S, Prin S, Doise JM, et al. Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: Relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit Care.* 2009;
20. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive

- value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: A prospective observational study. *Crit Care*. 2010;
21. Micek S, Johnson MT, Reichley R, Kollef MH. An institutional perspective on the impact of recent antibiotic exposure on length of stay and hospital costs for patients with gram-negative sepsis. *BMC Infect Dis*. 2012;12:56.
 22. Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL, Epstein L, Hatfield KM, McDonald LC. Risk of Subsequent Sepsis Within 90 Days After a Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1004–12.
 23. The Government of Japan. National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR). 2016.
 24. Royer S, Demerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Hosp. Med. Society of hospital medicine*; 2018. p. 336–42.
 25. Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS, Spencer EA, Gbinigie OA, Cook J, et al. Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS One. Public Library of Science*; 2018;13:e0194858.
 26. Godin M, Murray P, Mehta RL. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin Nephrol*. 2015;35:12–22.
 27. Sime FB, Roberts MS, Roberts JA. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:886–93.
 28. Lewis SJ, Mueller BA. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: “Enough But Not Too Much”. *J Intensive Care Med*. 2016;31:164–76.



CQ4-1: 経験的抗菌薬はどのようにして選択するか？

Answer:

疑わしい感染巣ごとに、患者背景、疫学や迅速微生物診断法に基づいて原因微生物を推定し、臓器移行性と耐性菌の可能性も考慮して選択する方法がある（本文表参照）。

1. 背景および本 CQ の重要度

適切な経験的抗菌薬治療の選択は、適切な外科的感染巣コントロールと並んで敗血症の根本治療であり、患者予後に関連する重要な治療介入である¹。経験的抗菌薬は原因微生物の想定の下に選択し、原因微生物が確定した後は標的抗菌薬へ最適化されることが前提の治療であり、最初の段階でいかに原因微生物を想定するかが重要となる²³。

抗菌薬選択に関する原則は、敗血症においても一般的な感染症診療と同様であるが、一刻を争う敗血症診療では抗菌薬選択に必要な情報収集に割ける時間に制約があり困難を伴う。個別の状況を考慮せずに画一的な第一選択薬を決めておくと迅速な投与はしやすくなるが、個々の患者にとっては不十分なもしくは過剰な治療になるリスクを伴う。

これまでの国際版および日本版敗血症診療ガイドラインでは、適切な経験的抗菌薬の選択は重要であるという記載はあるものの、具体的な選択については各感染症別のガイドラインに委ねる形で記載していないものが多かった²³⁴⁵。しかし、各感染症別ガイドラインの主な対象は一般病棟であり、敗血症に関する記載がないものが多い⁶⁻⁹¹⁰¹¹¹²¹³¹⁴。

そこで、敗血症患者に対する経験的抗菌薬の選択の方法について、CQ として設定し、各感染症別の選択肢一覧とともに示すことは、臨床現場の意思決定にとって重要と考えた。選択薬リスト作成にあたっては、2012 年日本版敗血症診療ガイドラインに示された類似の表と、各感染症のガイドラインおよび抗菌薬感受性試験のための標準検査法を参照して作成した⁴⁵¹⁵。

2. 解説

経験的抗菌薬の選択は、疑われる感染巣ごとに、患者背景、疫学に基づいて原因微生物を想定し、利用可能な範囲で迅速微生物診断法を用いてその確認をした上で、臓器移行性やスペクトラム（耐性菌の可能性を含む）、および臨床的なエビデンスを踏まえて行う。

表1（各感染症別の経験的治療薬）は、頻度の高い感染巣と患者背景の組み合わせごとに、敗血症を前提とした経験的抗菌薬の選択肢リストを専門家の意見として示した。本表は、個別の状況や地域の疫学等の情報を加味し、各地域・施設におけ

る抗菌薬ガイドラインと共に利用することで、意思決定の参考になることを想定している。また、各地域・施設における抗菌薬ガイドラインが存在しなければ、本表をベースとして作成することも可能である。

原因微生物は、感染巣ごとの疫学により想定される。したがって、感染巣の同定は、感染巣からの検体採取や外科的ドレナージのためだけではなく、抗菌薬の選択のために重要である。敗血症の原因になり得る感染巣は、日本の2つの疫学研究（2010～11年:15施設、2016～17年:59施設）によると、呼吸器感染症、腹腔内感染症、尿路感染症、軟部組織感染症が多く、これらで約90%を占めていた^{16,17}。この傾向は海外の複数の研究でも同様の結果であった¹⁸⁻²²。一方、敗血症患者の約1/6は感染巣が同定されないとも報告されている¹⁸⁻²²。感染巣の特異的な所見を認めない場合に考慮すべき感染症として、感染巣はあるが特異的な所見を捉えにくい感染症（感染性心内膜炎、カテーテル関連血流感染症など）、感染巣を形成しない／不明の全身感染症（劇症型脾摘後感染症、電撃性紫斑病、リケッチア感染症、感染巣のない発熱性好中球減少症など）などがある。人工物関連感染症は特異的な所見が得られにくいいため注意する（カテーテル関連血流感染症、人工弁心内膜炎、脳室腹腔シャント関連髄膜炎、人工関節感染症など）⁶⁻⁹。

原因微生物は、患者背景によっても想定される。①外的因子としての患者周囲環境からの曝露歴（医療関連、渡航歴を含む）と、②内的因子としての患者自身の状態（年齢、性別、基礎疾患を含む）の2つがある。抗菌薬選択の際にどの患者背景因子で分類するかは、感染巣ごとに異なっている。一般的に市中感染症は医療関連感染症と異なる微生物が原因になることが多く、緑膿菌は例外を除いて市中感染症でルーチンにカバーする必要はない。医療関連感染症の危険因子となる曝露には、侵襲的手技またはデバイス（手術、移植、血管内カテーテル、尿道留置カテーテル、気管チューブ、経管栄養チューブ、その他の人工物）や、抗菌薬治療歴がある。海外渡航歴のある敗血症患者では、マラリアや髄膜炎菌感染症、ウイルス性出血熱、レプトスピラ症、リケッチア症等の全身性感染症や、薬剤耐性菌による感染症を考慮する必要がある^{23,24}。国内でもダニ媒介感染症流行地への旅行歴があれば、リケッチア感染症（日本紅斑熱、ツツガムシ病）や重症熱性血小板減少症候群（SFTS）による敗血症を鑑別に含める²⁵。また、宿主である患者の要因として年齢は重要であり、髄膜炎の原因菌は50歳以上か否かで異なる¹⁰。肺炎の原因としてのレジオネラ症の約90%は50歳以上で発生している²⁶。糖尿病患者では、尿路感染症、軟部組織感染症が多い²⁷。好中球減少患者の敗血症では、緑膿菌や状況によってMRSAなどを想定する¹¹。細胞性免疫不全患者（HIVを含む）の肺炎ではニューモシスチスを鑑別に含める¹²。

感染巣と患者背景に関連する疫学情報から原因微生物を想定した後、可能であれ

ば迅速微生物診断法を実施する。迅速微生物診断法としてグラム染色は、採取検体の白血球の有無により局所炎症があるかどうか、有意な微生物が存在するかを確認できる。グラム染色を実施した場合、検体の質を踏まえた上で経験的抗菌薬によるカバーの過不足がないかを検討することが重要である¹³。

原因微生物の想定・確認ができれば、臓器移行性やスペクトラム（耐性菌の可能性を含む）、および臨床的なエビデンスを踏まえて抗菌薬を選択する。抗菌薬の臓器移行性と到達部位での活性に関して注意すべきものを以下に示す。髄膜炎に対するβラクタム系薬としてセフトリアキソン、セフェピム、メロペネムは使用できるが、髄液移行性の観点からセファゾリンは避けるべきである。心内膜炎に頭蓋内への播種として脳膿瘍を合併した場合は、同様に髄液移行性に注意を要する。肺炎に対してのダプトマイシンは、肺胞のサーファクタントで不活化されるため避ける¹⁴。

世界的に薬剤耐性の問題が大きくなってきており、敗血症診療においても耐性菌の増加は脅威である²⁸⁻³²。抗菌薬の感受性率は、時と場所（国、地域、施設、病棟）によって変化するので、各地域・施設のローカル・データ（アンチバイオグラムを含む）の把握が重要である⁴⁵。なお、アンチバイオグラムは様々な目的で提出された検体の集計なので、抗菌薬開始前の検体のみを集めた実際の感受性率よりも耐性度が高く示されることが報告されており、注意して使用する³³。また、患者自身の細菌検査歴も重要である。過去の保菌（定着菌）や感染症の検出菌は、必ずしも敗血症の原因微生物になるとは限らないが、耐性菌の検出歴がある場合は危険因子でありカバーすることを考慮する。

経験的抗菌薬は、想定される原因微生物のカバー漏れを少なくするように選択するが、原因微生物が確定すれば標的抗菌薬に移行することが前提の治療である。もしカバーができていないことが判明した場合は、速やかな変更を要する。標的抗菌薬は、治療効果を最大限引き出し、副作用および菌交代に伴うコラテラルダメージ（常在微生物叢に対する悪影響）を最小限にするものがよい³⁴。たとえば、頭蓋内播種のないメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)菌血症に対する第一選択薬は日本ではセファゾリンであり、メチシリン耐性が判明していない段階で頻用されるバンコマイシンよりもMSSA菌血症に対する治療成績が優れている^{35,36}。これを踏まえると、MRSAカバー目的で経験的抗菌薬としてバンコマイシンを使用する際に、MSSAの可能性が高いと判断した場合は、バンコマイシンとセファゾリンの併用も考慮される。このように、経験的抗菌薬の選択に際しては、後に移行する予定の標的抗菌薬の選択肢を事前に把握しておくことが有用である。表2（原因微生物別の標的治療薬）には、敗血症診療で遭遇する可能性が高い標的抗菌薬リストを感受性パターン別に示した。なお、経験的抗菌薬から標的抗菌薬に移行する際にスペクトラムのみに焦点をあてた考え方として、広域抗菌薬を狭域抗菌薬に変更する場合はde-escalationと表現し、その反対はescalationと表現する^{23 37}。敗血症において

de-escalationが有効な戦略かについてはCQ4-8を参照する。

敗血症に対する抗菌薬選択を最適化することで予後を改善しようとする種々の検討がなされてきた。2016年の日本版敗血症診療ガイドラインでは、経験的抗菌薬治療におけるルーチンの併用療法は、予後を改善せず腎障害を含む治療の害が問題になるため、行わないことが推奨された（1B）³。また、敗血症診療ではカルバペネムが比較的良好に選択されるが、薬剤耐性の脅威が世界的な課題となる中で、カルバペネムの過剰使用を控えるレジメン（carbapenem-sparing regimen）を戦略的に採用する取り組みがなされてきた。日本では、2018年からは抗菌薬適正使用支援加算が新設され、感染症専門家や抗菌薬適正使用支援チームへの相談体制の整備が推進されている。これらを踏まえて、経験的抗菌薬を選択する際には、CQ4-2（経験的抗菌薬にカルバペネム系抗菌薬を含めるのはどのような場合か）、CQ4-3（どのような場合に、MRSAや一般細菌以外：カンジダ、ウイルス、レジオネラ、リケッチア、クロストリジオイデスディフィシルに対する経験的抗菌薬を選択するか）、CQ4-5（感染症専門家あるいは抗菌薬適正使用支援チームに相談するのはどのような場合か？）も参考になる。

最後に、敗血症の原因となる感染症の種類が多岐にわたることに加えて、薬剤耐性の世界的な脅威、抗菌薬の開発・供給制限に関する課題、感受性試験の検査基準の近年の度重なる改訂など、抗菌薬治療を取り巻く専門的知見は複雑さを増す一方である。また、しかるべき培養検査を行っても3-5割は培養陰性となり"culture-negative sepsis"と称されるように（CQ4-4）、限界もある。限られた抗菌薬を有効に利用して敗血症に対応していくためには、「疑われる感染巣ごとに、患者背景、疫学や迅速微生物診断法に基づいて原因微生物を推定し、臓器移行性と耐性菌の可能性も考慮して選択する」という感染症診療の原則を、忠実に実践していくことが重要である。

3. 文献

1. Paul, M. *et al.* Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **54**, 4851–4863 (2010).
2. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* vol. 45 486–552 (2017).
3. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med. Surg.* **5**, 3–89 (2018).
4. Oda, S. *et al.* The Japanese guidelines for the management of sepsis. *J. Intensive Care* **2**, (2014).

5. 日本版敗血症治療ガイドライン. 日本集中治療医学会誌 **20**, 124–73 (2013).
6. Baddour, L. M. *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* vol. 132 1435–1486 (2015).
7. Zou, H. & Li, G. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy* vol. 10 81–84 (2010).
8. Tunkel, A. R. *et al.* 2017 Infectious Diseases Society of America’s Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin. Infect. Dis.* **64**, e34–e65 (2017).
9. Osmon, D. R. *et al.* Diagnosis and management of prosthetic joint infection: Clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* vol. 56 (2013).
10. van de Beek, D. *et al.* ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Infect.* **22**, S37–S62 (2016).
11. Freifeld, A. G. *et al.* Idsa Fiebre Y Neutropenia. **52**, (2011).
12. Maschmeyer, G. *et al.* ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J. Antimicrob. Chemother.* **71**, 2405–2413 (2016).
13. Stevens, D. L. *et al.* Executive summary: 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.* **59**, 147–159 (2014).
14. IDSA. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines. *Clin. Infect. Dis.* @ **63**, 61–111 (2016).
15. CLSI M100-S27 - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 27th Edition. <https://webstore.ansi.org/standards/clsim100s27>.
16. Ogura, H. *et al.* Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: A prospective multicenter study. *J. Infect. Chemother.* **20**, 157–162 (2014).
17. Abe, T. *et al.* Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan. *J. Intensive Care* **7**, 28 (2019).
18. Angus, D. C. *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* **29**, 1303–1310 (2001).

19. Finfer, S. *et al.* Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med.* **30**, 589–96 (2004).
20. Vincent, J. L. *et al.* Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* **34**, 344–353 (2006).
21. van Vught, L. A. *et al.* Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA* **315**, 1469–79 (2016).
22. A., L. *et al.* Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **189**, 1204–1213 (2014).
23. Hayakawa, K. *et al.* High rate of multidrug-resistant organism colonization among patients hospitalized overseas highlights the need for preemptive infection control. *Am. J. Infect. Control* **44**, e257–e259 (2016).
24. Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. *Lancet. Glob. Heal.* **5**, e157–e167 (2017).
25. Yamaji, K., Aonuma, H. & Kanuka, H. Distribution of tick-borne diseases in Japan: Past patterns and implications for the future. (2018) doi:10.1016/j.jiac.2018.03.012.
26. IASR 34(6), 2013 【Topic】 Legionellosis, January 2008-December 2012. <https://www.niid.go.jp/niid/en/iasr-vol33-e/865-iasr/4237-tpc400.html>.
27. Koh, G. C. K. W., Peacock, S. J., van der Poll, T. & Wiersinga, W. J. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31**, 379–88 (2012).
28. Bretonnière, C. *et al.* Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric). *Intensive Care Med.* **41**, 1181–96 (2015).
29. Ammerlaan, H. S. M. *et al.* Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin. Infect. Dis.* **56**, 798–805 (2013).
30. Saito, H. *et al.* First major practical step toward appropriate antimicrobial use by the government of Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases* vol. 72 56–57 (2019).
31. National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR). (2016).
32. Collignon, P. C. *et al.* World Health Organization Ranking of Antimicrobials According to Their Importance in Human Medicine: A Critical Step for Developing Risk Management Strategies to Control Antimicrobial Resistance from Food Animal Production. in *Clinical Infectious Diseases* vol. 63 1087–1093 (Oxford University Press, 2016).
33. Ti, T. Y. *et al.* What is true community-acquired urinary tract infection? Comparison

- of pathogens identified in urine from routine outpatient specimens and from community clinics in a prospective study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **22**, 242–5 (2003).
34. Paterson, D. L. ‘Collateral damage’ from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin. Infect. Dis.* **38 Suppl 4**, S341-5 (2004).
 35. Schweizer, M. L. *et al.* Comparative effectiveness of nafcillin or cefazolin versus vancomycin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMC Infect. Dis.* **11**, 279 (2011).
 36. McDanel, J. S. *et al.* Comparative Effectiveness of Beta-Lactams Versus Vancomycin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections among 122 Hospitals. *Clinical Infectious Diseases* vol. 61 361–367 (2015).
 37. Leone, M. *et al.* De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* **40**, 1399–408 (2014).

表 1 各感染症別の経験的治療薬

【利用にあたって】本表は、各種感染症に関するガイドラインおよび日本感染症学会/化学療法学会感染症治療ガイドを参照し、下記の考え方を加味して、敗血症に関係するものを一覧にまとめたものである。実践的にするために、代表的な選択肢を提示した。

経験的治療薬は、その性格上唯一絶対的な選択肢として提示することは難しく、各種ガイドラインにおいてもエビデンスと専門家の意見による提案として提示されるが、作成された年代および地域のアンチバイオグラムによっても、各施設で利用可能な採用抗菌薬の種類によっても左右される。本表は、各施設の敗血症および抗菌薬適性使用支援チームの専門家が、施設毎の抗菌薬ガイドラインを作成する際の参考にできる。

感染症	患者背景・病態		主に想定される原因菌	薬剤の例 (VCMの用量は注釈k)を参照)	備考
肺炎 ^{a)}	市中	下記以外	肺炎球菌, インフルエンザ桿菌, クレブシエラ, マイコプラズマ, レジオネラ	CTRX 2g 24時間毎 ¹ ±AZM 500mg 24時間毎 ¹	レジオネラリスクはCQ4-3を参照。
		インフルエンザ後、壊死性肺炎	上記+黄色ブドウ球菌(市中型MRSAを含む)	CTRX 2g 24時間毎 ¹² ±VCM ^{12k)}	MRSA リスクはCQ4-3を参照。
	医療関連・人工呼吸器関連		肺炎球菌, 大腸菌, 緑膿菌, 黄色ブドウ球菌	「CFPM 2g 8時間毎 or TAZ/PIPC 4.5g 8時間毎」 ±VCM ^{1k)}	早期あるいは耐性菌リスクがない場合には市中肺炎の選択肢が適用可能。 MRSA リスクはCQ4-3を参照。
	細胞性免疫低下+ニューモシスチス予防なし+両側陰影		ニューモシスチス	ST トリメトプリムとして240~320mg 8時間毎 or ペンタミジン 4mg/kg 24時間毎 ¹	ST:トリメトプリムとして15mg/kg/日⇨日本のST合剤(1錠または1g中のトリメトプリムは80mg)で1回3~4錠または3~4g 8時間毎。
尿路感染症 ^{b)}	市中 (ESBL産生菌リスク低い)		大腸菌	CTRX 1~2g 24時間毎 ¹	ESBL産生菌リスクはCQ4-2参照。
	市中 (ESBL産			CMZ 1~2g 8時間毎 ³⁴ or	

	生菌リスク高い)		TAZ/PIPC 4.5g 8時間毎 ⁵ or MEPM 1g 8時間毎 ¹	
	医療関連	大腸菌, クレブシエラ, エンテロバクター, 緑膿菌, 腸球菌	「TAZ/PIPC 4.5g 8時間毎 or MEPM 1g 8時間毎」 ±VCM ^{1k)}	VCM はグラム染色でレンサ状グラム陽性球菌を認める場合などに追加。
胆道・ 腹腔内 感染症 ^{c)}	市中 (ESBL 産生菌リスク低い)	大腸菌, バクテロイデス等の嫌気性菌	SBT/ABPC 3g 6時間毎 ⁶ or 「CTRX 2g 24 時間毎 + MNZ 500mg 8時間毎」 ⁶	ESBL 産生菌リスクは CQ4-2 参照。 SBT/ABPC を選択肢にしてよいか施設・地域のアンチバイオグラムを確認する。
	市中 (ESBL 産生菌リスク高い)		CMZ 1~2g 8時間毎 ⁶ or TAZ/PIPC 4.5g 8時間毎 ¹	
	医療関連	大腸菌, バクテロイデス等の嫌気性菌, エンテロバクター, 緑膿菌, 腸球菌 ±カンジダ	「TAZ/PIPC 4.5g 8時間毎 or (CFPM 2g 8 時間毎 + MNZ 500mg 8 時間毎) or MEPM 1g 8 時間毎」 ¹⁶ ±MCFG 100mg 24 時間毎 ¹	カンジダリスクは CQ4-3 を参照。
壊死性 軟部組織 感染症 ^{d)}	単一菌疑い (グラム陽性球菌あるいはグラム陽性桿菌)	β 溶血性レンサ球菌, クロストリジウム, まれに黄色ブドウ球菌 (市中型 MRSA を含む)	「CTRX 2g 24 時間毎 or SBT/ABPC 3g 6 時間毎」 ±VCM ^{1k)} ±CLDM 600mg 8 時間毎 ¹	MRSA リスクは CQ4-3 を参照。 CLDM は、トキシックショック症候群におけるトキシン産生の抑制目的。
	複数菌疑い (糖尿病性、フルニエ壊疽)	黄色ブドウ球菌, 大腸菌, 嫌気性菌	TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎 ¹ ±VCM ^{1k)}	
	海水・淡水への曝露	アエロモナス、ビブリオ	CTRX 2g 24 時間毎 +MINO 100mg 12 時間毎 ¹	
脊椎炎 ^{e)}	市中	MSSA, レンサ球菌, まれに肺炎球菌、グラム陰性桿菌	CEZ 2g 8 時間毎 ¹ or CTRX 2g 24 時間毎 ¹	MRSA リスクは CQ4-3 を参照。
	医療関連	黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌	CFPM 2g 12 時間毎 +VCM ^{1k)}	
心内膜炎 ^{f)}	自己弁： MRSA リスクなし	MSSA, レンサ球菌, 腸球菌	SBT/ABPC 3g 6 時間毎 ¹ or 「CTRX 2g 24 時間毎 +ABPC 2g 4 時間毎」 ¹⁷	腸球菌の可能性が高い場合は「CTRX +ABPC」を選択。 頭蓋内播種病変がある場合は CTRX は 2g 12 時間毎。

	自己弁： MRSA リスクあり	上記+MRSA	CTRX 2g 24 時間毎 +VCM ^{17k)}	頭蓋内播種病変がある場合は CTRX は 2g 12 時間毎。 MRSA リスクは CQ4-3 を参照。
	人工弁 or ペースメーカー	上記+表皮ブドウ球菌、グラム陰性桿菌	「CTRX 2g 24 時間毎 or CFPM 2g 12 時間毎」 +VCM ^{17k)}	
感染性 動脈瘤 <small>g)</small>	市中	黄色ブドウ球菌, サルモネラ, グラム陰性桿菌	「CFPM 2g 12 時間毎 or TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎」 ±VCM ^{k)}	MRSA リスクは CQ4-3 を参照。
	人工血管	黄色ブドウ球菌, 表皮ブドウ球菌, 緑膿菌	「CFPM 1g 8 時間毎 or TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎 or MEPM 1g 8 時間毎」 +VCM ^{k)}	
カテー テル関 連血流 感染症 <small>h)</small>	血管内カテー テル	表皮ブドウ球菌, 黄色ブドウ球菌 (MRSA 含む), 大腸菌, 緑膿菌, ±カンジダ	VCM ^{k)} +CFPM 2g 8~12 時間毎 ±MCFG 100mg 24 時間毎 ¹⁾	カンジダリスクは CQ4-3 を参照。
髄膜炎 <small>i)</small>	市中 (50 歳未 満)	肺炎球菌, 髄膜炎菌	CTRX 2g 12 時間毎 +VCM ^{18k)}	
	市中 (50 歳以 上, 細胞性免 疫不全)	肺炎球菌, 髄膜炎菌, リステリア	ABPC 2g 4 時間毎 +CTRX 2g 12 時間毎 +VCM ^{18k)}	
	脳外科術後 or シヤント 関連髄膜炎	MRSA, 緑膿菌	「CAZ or CFPM or MEPM (2g 8 時間毎)」 +VCM ^{18k)}	
感染巣 不明 または 全身性 <small>j)</small>	市中 (下記の いずれでもな い)	肺炎球菌, 髄膜炎菌, β 溶血性レンサ球菌, 大腸菌	CTRX 2g 24 時間毎 ¹⁾	髄膜炎の可能性が ある場合は、髄膜 炎の項目を参照。
	医療関連 (下 記のいずれで もない)	緑膿菌, MRSA	「CFPM 2g 8 時間毎 or TAZ/PIPC 4.5g 8 時間毎 or MEPM 2g 8 時間毎」 +VCM ^{k)}	
	トキシックシ ョック症候群	黄色ブドウ球菌, β 溶 血性レンサ球菌, クロ ストリジウム	「CTRX 2g 24 時間毎 or SBT/ABPC 3g 6 時間毎」 +CLDM 600mg 8 時間毎	MRSA リスクは CQ4-3 を参照。

			±VCM ^{k)}	
リケッチア流行地	日本紅斑熱，ツツガムシ病		MINO 100mg 12 時間毎 ⁹	
発熱性好中球減少症	緑膿菌，MRSA		CFPM 2g 12 時間毎 +VCM ^{1k)}	抗緑膿菌薬の併用は 4-2 を参照。
脾摘後	肺炎球菌，髄膜炎菌，インフルエンザ桿菌，カプノサイトファーガ		髄膜炎の可能性がない場合： CTRX 2g 24 時間毎 ¹	髄膜炎の可能性がある場合は、髄膜炎の項参照。
ショック＋発疹	電撃性紫斑病（髄膜炎菌，肺炎球菌），リケッチア		CTRX 2g 12 時間毎 +VCM ^{1k)} +MINO 100mg 12 時間毎 ⁹¹⁰	心内膜炎の可能性がある場合は、心内膜炎の項目を参照。

【略語】 ABPC：アンピシリン、AZM：アジスロマイシン、CAZ：セフトアジジム、CFPM：セフェピム、CLDM：クリンダマイシン、CMZ：セフメタゾール、CTRX：セフトリアキソン、GM：ゲンタマイシン、MCFG：ミカファンギン、MEPM：メロベネム、MINO：ミノサイクリン、MNZ：メトロニダゾール、SBT/ ABPC：スルバクタム／アンピシリン、ST：スルファメトキサゾール／トリメトプリム、TAZ/PIPC：タゾバクタム／ピペラシリン、VCM：バンコマイシン。（抗菌薬の略語は JAID/JSC 感染症治療ガイドに準じた）

- a) 肺炎：インフルエンザウイルス感染後や壊死性肺炎は、通常の市中肺炎の原因に加えて黄色ブドウ球菌（MRSA を含む）が問題になるため、別項を作成して記載した。
- b) 尿路感染症：日本の ESBL 産生菌の疫学および治療の報告を加味して提示した。
- c) 胆道・腹腔内感染症：日本の ESBL 産生菌の疫学および治療の報告を加味して提示した。
- d) 壊死性軟部組織感染症：患者背景（曝露歴、基礎疾患）や経過などから（場合によっては試験切開検体の迅速検査結果も加味する）原因菌を推定できる場合の選択肢として 3 種類を提示した。
- e) 脊椎炎：血行動態的および神経学的に安定している脊椎炎では経験的治療薬は控えることが推奨されているが、敗血症を合併した場合は経験的治療の適応である¹¹。経験的治療のレジメンは確立してはいないが、JAID/JSC 感染症治療ガイドを参考に選択肢を提示した¹。
- f) 心内膜炎：自然弁の心内膜炎における GM の併用は、黄色ブドウ球菌の場合以前は推奨されていたが¹、近年推奨されなくなっている⁷。腸球菌の場合には、GM の代わりに CTRX を ABPC と併用するレジメンが示された。これらのことを加味して経験的治療として GM を併用しないレジメン提示した⁷。また、心内膜炎で高率に合併する頭蓋内播種を有する場合について JAID/JSC 感染症治療ガイド等に記載がなかったが、本表では髄液移行性を加味して提示した。人工弁の心内膜炎では、GM の腎毒性を考慮して、原因菌が未確定な段階での経験的治療としては GM を含まない選択肢を提示した。
- g) 感染性動脈瘤：JAID/JSC 感染症治療ガイド等に記載がなく確立した推奨はないが¹¹²、選択肢として提示した。
- h) カテーテル関連血流感染症：JAID/JSC 感染症治療ガイドを参考に選択肢を提示した¹。

- i) 髄膜炎：JAID/JSC 感染症治療ガイド等を参考に選択肢を提示した¹⁸。
- j) 感染巣不明または全身性：JAID/JSC 感染症治療ガイド等に記載がないが、敗血症では感染巣不明の場合が少なくないため、想定される病態ごとの選択肢を提示した。
- k) VCM の用量は、TDM ガイドライン 2016 等の記載（初回ローディング：25～30mg/kg 静注，その後維持量（腎機能正常）：15～20mg/kg 静注 12 時間毎）が参考になる¹³。

参考文献

1. JAID/JSC感染症治療ガイド2019. JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. 日本感染症学会・日本化学療法学会. ライフサイエンス出版. 東京都.
<http://www.chemotherapy.or.jp/publications/publications.html#jaidjsc2019>.
2. Chertow, D. S. & Memoli, M. J. Bacterial coinfection in influenza: A grand rounds review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **309**, 275–282 (2013).
3. Matsumura, Y. *et al.* Multicenter Retrospective Study of Cefmetazole and Flomoxef for Treatment of Extended-Spectrum-Lactamase-Producing *Escherichia coli* Bacteremia. (2015)
doi:10.1128/AAC.00701-15.
4. Doi, A., Shimada, T., Harada, S., Iwata, K. & Kamiya, T. The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int. J. Infect. Dis.* **17**, (2013).
5. P.N.A., H. *et al.* Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *e coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **320**, 984–994 (2018).
6. Gomi, H. *et al.* Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.* **25**, 3–16 (2018).
7. 日本循環器学会：感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017年改訂版）。（2017）。
8. 細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014.
9. 山藤 栄一郎. リケッチア感染症. *Hosp.* **5**, 519 (2017).
10. IASR 31-5 日本紅斑熱, *Rickettsia japonica*, 急性感染性電撃性紫斑病の合併, DIC, 間接蛍光抗体法, PCR. <http://idsc.nih.gov/iasr/31/363/dj363b.html>.
11. Berbari, E. F. *et al.* 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clinical Infectious Diseases* vol. 61 e26–e46 (2015).
12. Wilson, W. R. *et al.* Vascular Graft Infections, Mycotic Aneurysms, and Endovascular Infections: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* **134**, e412–e460 (2016).
13. 抗菌薬TDMガイドライン2016. 日本化学療法学会.
http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/tdm_es.html.

表2 原因微生物別の標的治療薬

【利用にあたって】 本表は、各種感染症に関するガイドラインおよび日本感染症学会/化学療法学会感染症治療ガイドを参照し、感受性検査の基準¹および抗菌薬適性使用の考え方²を加味して、敗血症に関係するものを一覧にまとめたものである。実践的にするために、代表的な選択肢を提示した。

各施設の敗血症および抗菌薬適性使用支援チームの専門家は、de-escalation を推進する際に、各施設の状況（利用可能な採用抗菌薬など）を加味して本表を利用できる。

原因微生物	感染巣	感受性結果	選択肢	代替薬	備考
グラム陽性球菌（ブドウ状） <GPC in clusters>					
<i>Staphylococcus aureus</i> 黄色ブドウ球菌	カテーテル関連 血流感染症、 脊椎炎・関節炎・ 腸腰筋膿瘍、 自己弁心内膜炎 （ <u>頭蓋内播種の 合併なし</u> ）、 肺炎	MSSA (PCG: S & CEZ: S) ※PCG: S とは、ペニシリナーゼ非 産生が確認できた場合	PCG 400万単位 4～6時間毎 ³⁻⁵ or ABPC 2g 4～6時間毎 ⁶ (心内膜炎: 4時間毎、他: 4-6時間毎)	CEZ	
		MSSA (PCG: R & CEZ: S)	CEZ 2g 8時間毎 ⁶⁷⁸		GM 併用は推奨され ない ⁷ 。
		MRSA (CEZ: R & VCM: S)	VCM 初回 25～30mg/kg, その後 15～ 20mg/kg 12時間毎 ⁹⁷¹⁰⁶⁸¹¹	DAP(肺炎は除 く) or TEIC or LZD ⁹⁷¹⁰⁶	VCM 目標トラフ値15 ～20 μg/mL ⁹⁷¹⁰ 。
	自己弁心内膜炎 （ <u>頭蓋内播種の 合併あり</u> ）、 術後髄膜炎（髄液 シャント感染症 を含む）	MSSA (PCG: S & CEZ: S) ※PCG: S とは、ペニシリナーゼ非 産生が確認できた場合	PCG 400万単位 4～6時間毎 ³⁻⁵ or ABPC 2g 4～6時間毎 ⁶ (心内膜炎: 4時間毎、他: 4-6時間毎)	CEZ は避ける	
		MSSA (CEZ: S)	CTX 2g 12時間毎 or CFPM 2g 8時間毎 or MEPM 2g 8時間毎 ⁷¹²	CEZ は避ける	ESC2015 では CTX の 記載あり ⁸ 。
		MRSA (CEZ: R & VCM: S)	VCM 初回 25～30mg/kg, その後 15～ 20mg/kg 12時間毎 ⁹⁷¹⁰⁶⁸¹¹	DAP or TEIC or LZD ⁹⁷¹⁰	VCM 目標トラフ値は 15～20 μg/mL ⁹⁷¹⁰ 。 BSAC2012 で は VCM+RFP など ¹³ 。

<i>Staphylococcus aureus</i> (続き)	人工弁心内膜炎	GM: S & RFP: S	自己弁心内膜炎の各レジメン (上記) + GM 2~3mg/kg 24 時間毎±RFP 600mg 経口 1 日 1 回 (3 剤併用) ⁷¹⁰⁸¹¹ 。		GM は 2 週間併用。 GM 目標濃度は、ピークは 3~5 μg/mL, トラフは 1 μg/ml 未満 ⁹⁷ 。 RFP の追加について「 Coagulase Negative <i>Staphylococcus</i> (CNS)」の項目 (次項) を参照。
		GM: R, AMK or LVFX: S	前項の GM の代わり : AMK or LVFX		
	トキシックショック症候群	CLDM: S	上記各レジメン+CLDM 600mg 8 時間毎 ¹⁴		
		CLDM: R & LZD: S	上記各レジメン+CLDM 600mg 8 時間毎 or 上記各レジメン+LZD 600mg 12 時間毎 ¹⁴		CLDM はトキシン産生抑制目的 (R でも抑制できる) ¹⁵ 。
Coagulase Negative <i>Staphylococcus</i> (CNS) コアグララーゼ陰性ブドウ球菌	カテーテル関連血流感染症、人工弁心内膜炎、人工関節感染症	<ul style="list-style-type: none"> 感受性別の選択は <i>Staphylococcus aureus</i> と同様。→「<i>Staphylococcus aureus</i>」の項目 (上記) を参照。 人工弁心内膜炎や、人工関節感染症で温存療法を行う場合は、RFP の追加を考慮する。→RFP は耐性化しやすいため単剤で使用しない。菌量が多い時は避けた方がよいとする専門家の意見がある。感受性検査結果が参考になる ⁷⁶⁸¹¹。 			

グラム陽性球菌（レンサ状） <GPC in chains>					
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 肺炎球菌 ※PCG の感受性基準は、髄膜炎と非髄膜炎で異なるので注意	髄膜炎以外 (肺炎など)	PCG: S (MIC ≤ 2 μg/mL)	PCG 200万単位 4時間毎 or ABPC 2g 6~8時間毎 ⁶ (心内膜炎・侵襲性感染症は、PCG 400万単位 4時間毎 or ABPC 2g 4時間毎)	CTRX	
		PCG: I or R (MIC ≥ 4 μg/mL)	CTRX 2g 24時間毎 ⁶	VCM or LVFX(Sなら)	
	髄膜炎	PCG: S (MIC ≤ 0.06 μg/mL)	PCG 400万単位 4時間毎 ¹⁶⁶ or ABPC 2g 4時間毎 ⁶¹⁷	CTRX	
		PCG: R (MIC ≥ 0.12 μg/mL) & CTRX: S (MIC ≤ 0.5 μg/mL)	CTRX 2g 12時間毎 ¹⁶⁶	CFPM ¹²	
		PCG: R (MIC ≥ 0.12 μg/mL) & CTRX: I or R (MIC ≥ 1.0 μg/mL)	VCM 初回 25~30mg/kg, その後 15~20mg/kg 12時間毎 + CTRX 2g 12時間毎 ⁹¹⁶⁶ (CTRX MIC > 2 μg/mL & RFP: S で、RFPの追加を考慮) ⁶¹⁷		VCM 目標トラフ値 15~20 μg/mL ⁹¹⁶ 。
Group A, B, C, F, G <i>Streptococcus</i> β溶血性レンサ球菌	菌血症、軟部組織感染症	PCG: S	PCG 200~400万単位 4時間毎 ⁶ or ABPC 2g 4~6時間毎	CEZ or CTRX	CLDM はトキシン産生抑制目的 (R でもよく使用される)。
	トキシックショック症候群	PCG: S	上記各レジメン + CLDM 600mg 8時間毎 ⁶¹⁸		

Viridans Streptococcus, <i>S. gallolyticus</i> (<i>S. bovis</i>)	心内膜炎	PCG の MIC $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$	PCG 400 万単位 4 時間毎 ⁶ or ABPC 2g 4~6 時間毎 ⁷	CTRX ⁶	PCG は、24 時間持続 静注や ⁶ 、6 時間毎に 分割する方法もあ り ⁸¹¹ 。 PCG 200~300 万単位 4 時間毎も選択肢 (自然弁 ⁸¹¹ 、人工弁 ⁸)
		PCG の MIC $= 0.25 \mu\text{g/mL}$	「PCG 400 万単位 4 時間毎 or ABPC 2g 4 時間毎」 +GM 3mg/kg 24 時間毎 (or 1mg/kg 1 日 2-3 回) ⁹⁷⁶⁸¹¹	CTRX (MIC $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ なら) +GM	PCG は、24 時間持続 静注する方法もあ り ⁶ 。 GM 目標濃度は、ピー クは 3~5 $\mu\text{g/mL}$ 、 トラフは 1 $\mu\text{g/mL}$ 未満 ⁹⁷ 。 GM は自然弁 2wk、人 工弁 6wk 併用。
		PCG の MIC ≥ 0.5	感染症専門家に相談 ⁷⁸¹¹ 。		
	心内膜炎以外 (肺炎、菌血症、 発熱性好中球減 少症など)	PCG: S	PCG 200~300 万単位 4~6 時間毎 or ABPC 2g 6~8 時間毎 ⁶¹⁹	CTRX	PCG は、1 日量を、 24 時間持続静注す る方法もあり ⁶ 。
		PCG: I/R & CTRX: S	CTRX 2g 24 時間毎 ¹⁹		
		PCG: I/R & CTRX: R & VCM: S	VCM 初回 25~30mg/kg, その後 15~ 20mg/kg 12 時間毎 ¹⁹		

<i>Enterococcus</i> sp.	心内膜炎	PCG: S	(1) GM 高度耐性試験で MIC ≤ 500 μg/mL の場合： 「PCG 400 万単位 4 時間毎 or ABPC 2g 4 時間毎」 + GM 3mg/kg 24 時間毎 (or 1mg/kg 1 日 2-3 回) ⁷⁶⁸¹¹ (2) GM MIC > 500 μg/mL、または GM を併用しない場合： ABPC 2g 4 時間毎 + CTRX 2g 12 時間毎 ⁷⁶⁸¹¹		心内膜炎では GM の高度耐性試験を実施。 GM 目標濃度は、ピークは 3~5 μg/mL、トラフは 1 μg/mL 未満 ⁹⁷ 。
		PCG: R (MIC ≥ 16 μg/mL) & VCM: S	GM 高度耐性試験で MIC ≤ 500 μg/mL の場合： VCM 初回 25~30mg/kg, その後 15~20mg/kg 12 時間毎 ⁹ + GM 3mg/kg 24 時間毎 (or 1mg/kg 1 日 2-3 回) ⁷⁶	SBT/ABPC: S なら SBT/ABPC+ GM ⁸¹¹	GM 目標濃度は、ピークは 3~5 μg/mL、トラフは 1 μg/mL 未満 ⁹⁷ 。 VCM 目標トラフ値 15~20 μg/mL ⁹⁷ 。
		VCM: R (VRE)	DAP + ABPC (Curr Infect Dis Rep 16: 431, 2014) ⁸¹¹		感染症専門家に相談も必要。
	心内膜炎以外	PCG: S	PCG 300 万単位 4 時間毎 or ABPC 2g 4~6 時間毎 ⁶		
		PCG: R & VCM: S	VCM 初回 25~30mg/kg, その後 15~20mg/kg 12 時間毎 ⁹		

グラム陽性桿菌 <GPR>					
<i>Bacillus</i> sp. (<i>Bacillus anthracis</i> 以外)	カテーテル関連 血流感染症など	VCM: S	VCM 初回 25～30mg/kg, その後 15～20mg/kg 12 時間毎 ⁹⁶	CLDM ⁶	
<i>Corynebacterium</i> sp.	カテーテル関連 血流感染症、人工 物感染症など	VCM: S	VCM 初回 25～30mg/kg, その後 15～20mg/kg 12 時間毎 ⁹⁶	PCG(S なら) or TEIC or LZD(S なら) ⁶	
<i>Listeria monocytogenes</i>	髄膜炎	ABPC: S	ABPC 2g 4 時間毎 ⁶ ±GM 1.7mg/kg 8 時間 毎	ST or 「ABPC +ST」	併用等は感染症専 門家に相談も必要。
<i>Nocardia</i> sp.	重症肺炎・ 脳膿瘍・ 播種性感染症	(ルーチンの感受性検査実施は困 難なので、 <i>Nocardia</i> 疑いで重症 例における抗菌薬選択肢を示す)	「ST トリメトプリムとして 240～320mg 8 時間毎 + IPM/CS 0.5g 6 時間毎」 or 「IPM/CS 0.5g 6 時間毎 + AMK 15mg/kg 24 時間毎」 ⁶²⁰	LZD, MEPM, CTRX, MINO	感染症専門家に相 談も必要。 LZD は基本的に S。 ST はまれに R だが、 感受性結果と臨床 効果の相関は議論 あり。 ST: トリメトプリム として 15mg/kg/日 ≒日本の ST 合剤(1 錠または 1g 中のト リメトプリムは 80mg) で 1 回 3～4 錠または 3～4g 8 時 間毎。

グラム陰性球菌 <GNC>					
<i>Neisseria meningitidis</i>	髄膜炎、 菌血症	PCG: S (MIC<0.1 mg/mL)	PCG 400万単位 4時間毎 or ABPC 2g 4時間毎 ⁶¹⁷	CTRX	
		PCG: R	CTRX 2g 12時間毎 ⁶¹⁷		

グラム陰性桿菌 (腸内細菌科) <GNR①>					
<i>Escherichia coli</i> 、 <i>Proteus mirabilis</i> 注： <i>Proteus vulgaris</i> は <i>Enterobacter</i> の項を参照	尿路感染症、 菌血症など (髄膜炎は除く)	ABPC: S	ABPC 1~2g 6時間毎 ²¹	CPFX(Sなら) or ST(Sなら)	
		ABPC: R & CEZ: S	CEZ 2g 8時間毎 ⁶¹²²		
		ABPC: R & CEZ: R & CTRX(CTX): S	CTX 1~2g 24時間毎 ⁶²³¹		
		ESBL産生菌 「CTX(CTX): R or CAZ: R」 & 「MEPM:S & TAZ/PIPC: S & CMZ: S」	CMZ 1~2g 8時間毎 ^{2425, 26} TAZ/PIPC 4.5g 6~8時間毎 ²⁷²⁸ MEPM 1g 8時間毎 ⁶²³¹		CMZ、TAZ/PIPCは臨床的安定、腎盂腎炎などで選択肢になるという報告あり。
	MEPM or IPM/CSのいずれかがSでない	感染症専門家に相談。			
	髄膜炎	CTRX: S	CTRX 2g 12時間毎 ⁶¹²		髄膜炎ではCEZは避ける。
		CTRX: R & MEPM: S	MEPM 2g 8時間毎 ¹²		
MEPM or IPM/CSのいずれかがSでない		感染症専門家に相談。			
<i>Klebsiella sp.</i>	尿路感染症、 肺炎、 肝膿瘍など	<ul style="list-style-type: none"> ・ ABPC: Sでも自然耐性なのでABPCは選択しない。 ・ ABPC以外は、<i>Escherichia coli</i>と同様なので、上記「<i>Escherichia coli</i>、<i>Proteus</i>」の項目を参照。 ・ 侵襲性肝膿瘍症候群では、CEZ: Sであっても、CEZよりCTRXの方が成績がよいとする観察研究あり²⁹。 			

<i>Enterobacter</i> sp.、 <i>Citrobacter</i> sp.、 <i>Serratia marcescens</i> 、 <i>Proteus vulgaris</i> 、 <i>Morganella</i> sp.	菌血症、肺炎など (髄膜炎は除く)	「CTRX(CTX): S & CAZ: S」 & CFPM: S		CFPM (1g 8 時間毎 or 2g 8~12 時間毎) ⁶²³¹³⁰ TAZ/PIPC 4.5g 6~8 時間毎 ²³ or CTRX 1~2g 24 時間毎 ⁶²³¹	MEPM or CPFX(S なら) or ST (S なら)	ABPC は自然耐性。 CTRX、CAZ、TAZ/PIPC は治療中に AmpC セファロスポリナーゼ産生により耐性化する可能性がある。胆道系悪性腫瘍に伴う胆管炎などでは注意 ³¹ 。 <i>Serratia</i> はコリスチンに自然耐性。	
		「CTRX(CTX): R or CAZ: R」	CFPM: S & MEPM: S	CFPM (1g 8 時間毎 or 2g 8~12 時間毎) ⁶²³¹	CPFX(S なら) or ST (S なら)		
			CFPM: R & MEPM: S	MEPM 1g 8 時間毎 ⁶²³¹			
		MEPM or IPM/CS のいずれかが S でない		感染症専門家に相談。			
	髄膜炎	CFPM: S		CFPM 2g 8 時間毎 ¹²		感染症専門家に相談も必要。 <i>C. koseri</i> は CTRX も選択肢。 <i>Serratia</i> はコリスチンに自然耐性。	
		MEPM: S		MEPM 2g 8 時間毎 ¹²³²			
		MEPM or IPM/CS のいずれかが S でない		感染症専門家に相談。			
<i>Salmonella</i> sp. (腸チフス以外)、	菌血症、腸管外感染症 (感染性大動脈瘤など)	ABPC: S		ABPC 2g 6 時間毎 ³²	CPFX(S なら)		
		ABPC: R & CTRX: S		CTRX 2g 24 時間毎 ³²			髄膜炎では 2g 12 時間毎
		ABPC: R & CTRX: R & MEPM: S		MEPM 1g 8 時間毎 ³²			髄膜炎では 2g 8 時間毎

グラム陰性桿菌（ブドウ糖非発酵菌） <GNR②>					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	肺炎、 尿路感染症、 菌血症、 発熱性好中球減少症など (髄膜炎は除く)	CAZ: S	CAZ 2g 8時間毎 (or 1g 6時間毎) ⁶¹	MEPM(S なら)	
		CFPM: S	CFPM 2g 8-12時間毎 (or 1g 8時間毎) ⁶¹		
		PIPC: S	PIPC 4g 6時間毎 ⁶		
		上記いずれも R & MEPM: S	MEPM 1g 8時間毎 ⁶¹	CPFEX(S なら)	
		MEPM or IPM/CS のいずれかが S でない	感染症専門家に相談。		
	髄膜炎	CAZ: S or CFPM: S	CAZ 2g 8時間毎 or CFPM 2g 8時間毎 ¹²		
	MEPM: S	MEPM 2g 8時間毎 ¹²			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	院内肺炎・人工呼吸器関連肺炎、 創傷感染	CFPM: S	CFPM 2g 8時間毎 ⁶	CPFEX (S なら)	
		SBT/ABPC: S	SBT/ABPC 3g 6時間毎 以上 (重症例は用量を感染症専門家に相談) ⁶³³		
		MEPM: S	MEPM 1g 8時間毎 ¹		
		MEPM or IPM/CS のいずれかが S でない	感染症専門家に相談。		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	菌血症、 肺炎	ST: S	ST トリメトプリムとして 240~320mg 8時間毎 ⁶	MINO ⁶ or CPFEX (S なら)	カルバペネム系に自然耐性。 ST:トリメトプリムとして 15mg/kg/日 ≡日本のST合剤(1錠または 1g 中のト

					リメトプリムは 80mg) で1回3~4 錠または3~4g 8時 間毎。
グラム陰性桿菌 (その他) <GNR③>					
<i>Haemophilus influenzae</i>	髄膜炎	ABPC: S	ABPC 2g 4時間毎 ¹⁶¹⁷	CTRX ¹²	
		ABPC: R & CTRX (CTX): S	CTRX 2g 12時間毎 ⁶¹⁷	CFPM ¹²	
	肺炎、 喉頭蓋炎	ABPC: S	ABPC 2g 6時間毎 ⁶		
		ABPC: R & SBT/ABPC: S	SBT/ABPC 3g 6時間毎 ⁶		
		ABPC: R & CTRX (CTX): S	CTRX 1~2g 24時間毎 ⁶		
<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	動物咬傷	PCG: S	SBT/ABPC 3g 6時間毎 ¹⁸	CTRX	単一菌による感染 症ではPCG 400万単 位 4時間毎。
		PCG: R & SBT/ABPC: S	SBT/ABPC 3g 6時間毎 ¹⁸	CTRX	
<i>Aeromonas sp.</i>	軟部組織感染症、 菌血症	CTRX: S or MINO: S	CTRX 2g 24時間毎+MINO 100mg 12時間 毎 ¹⁸	CPFX+MINO, LVFX	
<i>Vibrio vulnificus</i>	軟部組織感染症、 菌血症	CTRX: S & MINO: S	CTRX 2g 24時間毎+MINO 100mg 12時間 毎 ¹⁸	CTX+CPFX, LVFX	βラクタム単剤は 併用療法より死亡 率が高かったとす る観察研究あり ³⁴ 。

偏性嫌気性菌 (<i>C. difficile</i> 以外)					
偏性嫌気性菌	複数菌感染症	<ul style="list-style-type: none"> ・ 検出できていない偏性嫌気性菌も含めてどこまでカバーするかは、ドレナージが十分かどうかによって左右される。 ・ 偏性嫌気性菌が原因になる複数菌感染症の抗菌薬選択では、検出された嫌気性菌の感受性結果のみにより判断するのではなく、複数の嫌気性菌・好気性菌の混合感染を想定する。 ・ 偏性嫌気性菌は、感受性率により次の3つの特徴がある。 <ul style="list-style-type: none"> ① 横隔膜より上の偏性嫌気性菌 (<i>Peptostreptococcus</i> sp.、<i>Prevotella</i> sp. など) の大部分は、PCG (に代表されるβラクタム系薬) やCLDMが感性である。ただし一部には、βラクタマーゼ産生菌やCLDM耐性菌 (<i>Prevotella</i>の一部など) がある。 ② 横隔膜より下の偏性嫌気性菌 (<i>Bacteroides</i> sp. など) は、βラクタマーゼ産生菌である。とくに non-fragilis <i>Bacteroides</i> (<i>B. fragilis</i> 以外) のCLDM、CMZの耐性率が増加している。 ③ ①②をあわせた偏性嫌気性菌のほとんどは、SBT/ABPC、TAZ/PIPC、MEPM、MNZに対して感性である。 ・ したがって、偏性嫌気性菌が関与する複数菌感染症の標的治療薬を選択する際には、 <ul style="list-style-type: none"> (1) 横隔膜より上か下か、ドレナージが十分かという情報から、偏性嫌気性菌カバーをどこまでするか、 (2) 偏性嫌気性菌以外の原因菌をカバーするか、 <p>の2点を考慮する。</p>			
<i>Peptostreptococcus</i> sp.、 <i>Prevotella</i> sp. (横隔膜より上の偏性嫌気性菌)	肺化膿症、 深頸部感染症など	右記では代表的な選択肢を示す。 <u>偏性嫌気性菌以外</u> に検出されている細菌の感受	SBT/ABPC 3g 6時間毎 or CLDM 600mg 8時間毎 or 「MNZ 500mg 8時間毎 + (PCG 200~300万単位 4時間毎 or CTRX 2g 24時間毎)」 ³⁵	TAZ/PIPC	
	脳膿瘍	性結果も、選択の参考になる。	「(PCG 400万単位 4時間毎 or CTRX 2g 12時間毎 or CFPM 2g 8時間毎) + MNZ 500mg 8時間毎」 ³⁶		

<i>Bacteroides</i> sp. (横隔膜より下の偏性嫌気性菌)	腹腔内の複数菌感染症 (二次性腹膜炎、 腹腔内膿瘍、 胆管炎)	ドレナージ不十分	右記では代表的な選択肢を示す。 <u>偏性嫌気性菌以外</u> に検出されている細菌の感受性結果も、選択の参考になる。	SBT/ABPC 3g 8時間毎 or TAZ/PIPC 4.5g 8時間毎 or 「MNZ 500mg 8時間毎+(CEZ 2g 8時間毎 or CTRX 2g 24時間毎 or CFPM 2g 12時間毎 or CPMX 400mg 12時間毎)」 ⁶	MEPM	CMZ: R、CLDM: Rが増えている ⁶ 。
		ドレナージ十分		CMZ 1g 8時間毎 or 「CLDM 600mg 8時間毎+(CEZ 2g 8時間毎 or CTRX 2g 24時間毎 or CFPM 2g 12時間毎 or CPMX 400mg 12時間毎)」 or 前項の「ドレナージ不十分」の選択肢 ⁶		
<i>Clostridium</i> sp. (<i>C. perfringens</i> など)	ガス壊疽	PCG: S		PCG 400万単位 4時間毎 +CLDM 600mg 8時間毎 ⁶¹⁸		CLDM はトキシン産生抑制目的 (R でもよく使用される) ⁶ 。
<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i>						
<i>Clostridioides (Clostridium) difficile</i>	<i>Clostridioides difficile</i> 感染症 (CDI)	初発		VCM 125mg 1日4回 (経口または経鼻胃管) ⁶³⁷	非重症: MNZ 経口	VCM 静注は無効。
		再発		VCM 漸減レジメン (125mg 1日4回から開始) or FDX 200mg 1日2回 ³⁷	初発治療が MNZ の時: VCM	
		ショック、低血圧、巨大結腸症、イレウス、VCM 125mg レジメン不応の時		「VCM 500mg 6時間毎 (経口 or 経鼻胃管) or イレウスでは500mg/生食100mL 停留浣腸として経肛門注入」 ±MNZ 500mg 静注 8時間毎 ³⁷		

その他の細菌					
<i>Legionella</i> sp.	肺炎		LVFX 500～750mg 24 時間毎 ⁶ or AZM 500mg 24 時間毎 ⁶	MINO ⁶⁾	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	肺炎		MINO 100mg 12 時間毎 ⁶	AZM or LVFX	
<i>Rickettsia japonica</i>	日本紅斑熱		MINO 100mg 12 時間毎 ³⁸	CPFV	
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	ツツガムシ病		MINO 100mg 12 時間毎 ³⁸⁾	AZM	CPFV は無効。
<i>Leptospira interrogans</i>	レプトスピラ症		PCG 150 万単位 6 時間毎 ³⁹	CTR or MINO	

真菌					
<i>Candida</i>	カンジダ血症、 播種性カンジダ症 (発熱性好中球減少症を含む)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 経験的治療 (通常は MCFG) は、血液培養の陰性化と臨床的安定が確認できれば、下記の FLCZ または VRCZ 経口へのステップダウン。 ・ 眼内炎の合併があれば、MCFG は眼内移行性が悪いため、FLCZ または VRCZ への変更 (両方とも耐性の場合は、L-AMB±5-FC)。 ・ <i>C. albicans</i>, <i>parapsilosis</i>, <i>tropicalis</i> の大部分は FLCZ に感性、<i>C. glabrata</i> は感性または耐性、<i>C. krusei</i> は自然耐性である。同定が難しい <i>C. auris</i> (FLCZ に耐性、多剤耐性のことあり) が近年報告されている。 ・ カンジダ尿の大部分は治療対象ではないが、カンジダ尿を契機としてカンジダ血症・播種性カンジダ症と診断される場合がある。また、まれだがカンジダ性尿路感染症として治療を要する場合は、感染症専門家に相談 (MCFG や L-AMB は尿路移行性が悪い)。 			
<i>Candida albicans</i> ,	カンジダ血症の	FLCZ: S	FLCZ 初回 800mg (その後 400mg) 24 時間		

<i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i>	安定後		毎 ⁴⁰		
<i>C. glabrata</i>		FLCZ: S	FLCZ 初回 800mg (その後 400mg) 24 時間 毎 ⁴⁰		MCFG のまま治療を 完遂するのも選択 肢。 感染症専門家に相 談。
		FLCZ: R & VRCZ: S	VRCZ 初日 6mg/kg 12 時間毎 (その後 4mg/kg 12 時間毎) ⁴⁰		
<i>C. krusei</i>		FLCZ: R & VRCZ: S	VRCZ 初日 6mg/kg 12 時間毎 (その後 4mg/kg 12 時間毎) ⁴⁰		
<i>Aspergillus sp.</i>	侵襲性肺アスペ ルギルス症		VRCZ 初日 6mg/kg 12 時間毎 (その後 4mg/kg 12 時間毎) ⁶⁴⁰	L-AMB ⁶⁾	
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	ニューモシスチ ス肺炎		ST トリメトプリムとして 240~320mg 8 時間毎 ⁶	ペンタミジン 点滴静注 ⁶	ST:トリメトプリム として 15mg/kg/日 ≡日本のST合剤(1 錠または 1g 中のト リメトプリムは 80mg) で 1 回 3~4 錠または 3~4g 8 時 間毎。
<i>Cryptococcus sp.</i>	髄膜炎 (非 HIV)		L-AMB 3 ~ 4mg/kg 24 時間 毎 + 5-FC 25mg/kg 経口 6 時間毎 ⁴⁰	FLCZ(高用量)	
<i>Mucor sp.</i> など	ムコール症		L-AMB 5~10mg/kg 24 時間毎 ⁴⁰		

ウイルス

インフルエンザ	肺炎など		オセルタミビル 75mg 経口 1日2回 ⁴¹	ペラミビル	
SFTS	重症血小板減少症候群		研究中 ⁴²		
CMV	肺炎など		ガンシクロビル 5mg/kg 12時間毎 ⁶	ホスカルネット	
HSV	脳炎など		アシクロビル 10mg/kg 8時間毎 ⁴³		

【略語】 PCG：ペニシリン G、ABPC：アンピシリン、AMK：アミカシン、AZM：アジスロマイシン、CAZ：セフトアジジム、CEZ：セファゾリン、CFPM：セフェピム、CLDM：クリンダマイシン、CMZ：セフメタゾール、CPFX：シプロフロキサシン、CTRX：セフトリアキソン、CTX：セフォタキシム、DAP：ダプトマイシン、5-FC：フルシトシン、FDX：フィダキソマイシン、FLCZ：フルコナゾール、GM：ゲンタマイシン、IPM/CS：イミペネム／シラスタチン、L-AMB：リポソーマル・アムホテリシン B、LVFX：レボフロキサシン、LZD：リネゾリド、MCFG：ミカファンギン、MEPM：メロペネム、MINO：ミノサイクリン、MNZ：メトロニダゾール、PIPC：ピペラシリン、RFP：リファピシン、SBT/ ABPC：スルバクタム／アンピシリン、ST：スルファメトキサゾール／トリメトプリム、TAZ/PIPC：タゾバクタム／ピペラシリン、TEIC：テイコプラニン、VCM：バンコマイシン、VRCZ：ポリコナゾール。(抗菌薬の略語は JAID/JSC 感染症治療ガイドに準じた)

参考文献

1. Patel, J. B. & Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing CLSI M100-S27*.
2. 8 学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会. 抗菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス. (2017).
3. Fraimow, H. Systemic Antimicrobial Therapy in Osteomyelitis. *Semin. Plast. Surg.* **23**, 090-099 (2009).
4. Bille, J. Medical treatment of staphylococcal infective endocarditis. *Eur. Heart J.* **16**, 80-83 (1995).
5. Penicillins - Infectious Disease and Antimicrobial Agents. <http://www.antimicrobe.org/d24.asp>.
6. JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. JAID/JSC感染症治療ガイド2019. http://www.kansensho.or.jp/modules/journal/index.php?content_id=11 (2019).
7. 日本循環器学会：感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版). (2017).
8. Habib, G. *et al.* 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: The task force for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC): Endorsed by: European association for cardio-thoracic surgery (EACTS), the European association of

- nuclear medicine (EANM). *Russian Journal of Cardiology* vol. 133 65-116 (2016).
9. 抗菌薬TDMガイドライン2016. 日本化学療法学会. http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/tm_es.html.
 10. *MRSA 感染症の治療ガイドライン—改訂版—2019*. 公益社団法人 日本化学療法学会・一般社団法人 日本感染症学会. *MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会*. . (2019).
 11. Baddour, L. M. *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* vol. 132 1435-1486 (2015).
 12. Tunkel, A. R. *et al*. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin. Infect. Dis.* **64**, e34-e65 (2017).
 13. Gould, F. K. *et al*. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: A report of the working party of the british society for antimicrobial chemotherapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* vol. 67 269-289 (2012).
 14. Lappin, E. & Ferguson, A. J. Gram-positive toxic shock syndromes. *The Lancet Infectious Diseases* vol. 9 281-290 (2009).
 15. Schlievert, P. M. & Kelly, J. A. Clindamycin-Induced Suppression of Toxic-Shock Syndrome-Associated Exotoxin Production. *J. Infect. Dis.* **149**, 471-471 (1984).
 16. *細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014*.
 17. Tunkel, A. R. *et al*. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 1267-1284 (2004).
 18. Stevens, D. L. *et al*. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. (2014) doi:10.1093/cid/ciu296.
 19. Han, S. B. *et al*. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibilities of viridans streptococcal bacteremia during febrile neutropenia in patients with hematologic malignancies: a comparison between adults and children. *BMC Infect. Dis.* **13**, 273 (2013).
 20. Restrepo, A. & Clark, N. M. Nocardia infections in solid organ transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clin. Transplant.* **33**, (2019).
 21. *Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing guideline Evidence review NICE guideline 111 October 2018*. (2018).
 22. Wang, K. C., Liu, M. F., Lin, C. F. & Shi, Z. Y. The impact of revised CLSI cefazolin breakpoints on the clinical outcomes of Escherichia coli bacteremia. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **49**, 768-774 (2016).
 23. European Association of Urology. *EAU Guidelines on Urological Infections*. (2018).

24. Fukuchi, T., Iwata, K., Kobayashi, S., Nakamura, T. & Ohji, G. Cefmetazole for bacteremia caused by ESBL-producing enterobacteriaceae comparing with carbapenems. *BMC Infect. Dis.* **16**, (2016).
25. Matsumura, Y. *et al.* Multicenter Retrospective Study of Cefmetazole and Flomoxef for Treatment of Extended-Spectrum-Lactamase-Producing Escherichia coli Bacteremia. (2015) doi:10.1128/AAC.00701-15.
26. Doi, A., Shimada, T., Harada, S., Iwata, K. & Kamiya, T. The efficacy of cefmetazole against pyelonephritis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int. J. Infect. Dis.* **17**, (2013).
27. P.N.A., H. *et al.* Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with e coli or Klebsiella pneumoniae bloodstream infection and ceftriaxone resistance. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **320**, 984-994 (2018).
28. Harris, P. N. A., Tambyah, P. A. & Paterson, D. L. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: Time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *The Lancet Infectious Diseases* vol. 15 475-485 (2015).
29. Cheng, H.-P., Siu, L. K. & Chang, F.-Y. Extended-spectrum cephalosporin compared to cefazolin for treatment of Klebsiella pneumoniae-caused liver abscess. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**, 2088-92 (2003).
30. Tamma, P. D. *et al.* The use of cefepime for treating AmpC β -lactamase-producing enterobacteriaceae. *Clin. Infect. Dis.* **57**, 781-788 (2013).
31. Choi, S. H. *et al.* Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by Enterobacteriaceae producing AmpC β -lactamase: Implications for antibiotic use. *Antimicrob. Agents Chemother.* **52**, 995-1000 (2008).
32. David A. Pegues and Samuel I. Miller. Salmonella Species. IN: Mandell, Douglas, and Bennett' s Principles and Practice of Infectious Diseases (Elsevier Inc., 2019). in.
33. Chu, H. *et al.* Sulbactam-based therapy for Acinetobacter baumannii infection: A systematic review and meta-analysis. *Brazilian J. Infect. Dis.* **17**, 389-394 (2013).
34. Wong, K. C., Brown, A. M., Luscombe, G. M., Wong, S. J. & Mendis, K. Antibiotic use for Vibrio infections: important insights from surveillance data. *BMC Infect. Dis.* **15**, (2015).
35. Desai, H. & Agrawal, A. Pulmonary emergencies: Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, lung abscess, and empyema. *Medical Clinics of North America* vol. 96 1127-1148 (2012).
36. Brouwer, M. C., Tunkel, A. R., McKhann, G. M. & Van De Beek, D. Brain abscess. *New England Journal of Medicine* vol. 371 447-456 (2014).

37. 公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本感染症学会 CDI 診療ガイドライン作成委員会. Clostridioides (Clostridium) difficile 感染症 診療ガイドライン. (2018).
38. 山藤 栄一郎. リケッチア感染症. *Hosp.* **5**, 519 (2017).
39. Haake, D. A. & Levett, P. N. Leptospirosis in humans. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **387**, 65-97 (2015).
40. 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).
41. Infectious Diseases Society of America. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical Infectious Diseases* vol. 30 97-98 (2019).
42. 重症熱性血小板減少症 (SFTS) 診療の手引き 改訂版 (第4版). (2016).
43. 日本神経感染症学会・日本神経学会・日本神経治療学会 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン作成委員会. 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン 2017. (2017).

CQ4-2: 経験的抗菌薬にカルバペネム系抗菌薬を含めるのはどのような場合か？

Answer: ESBL 産生菌，あるいはカルバペネムのみ感受性を持つ耐性緑膿菌，耐性アシネトバクターなど，カルバペネム系薬剤が特に有効と考えられる微生物が原因として想定される場合である。

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症の抗菌療法において、経験的治療の適切性が死亡率低下に関連するとの観察研究が多数存在する(1)。このため、SSCG2016 においては、“敗血症あるいは敗血症性ショック患者には、想定されるすべての病原体(細菌、真菌やウイルス感染まで考慮する)をカバーするため、経験的選択に基づく広域スペクトラム抗菌薬の単剤あるいは併用をすることを推奨する(強い推奨、中等度のエビデンスレベル)”と記述されていた(2)。

広域抗菌薬の中で、カルバペネム系薬剤(以下、カルバペネム)は最も広域のスペクトラムを有する薬剤であり、治療の適切性を高める目的で、敗血症の経験的抗菌薬として比較的良好に選択される。しかし、カルバペネム系薬剤の過剰使用は、カルバペネム耐性菌の増加のほか、抗菌薬関連の副作用やコストを高める危険性を伴っている。カルバペネムを日常的に使用するのではなく、適切な症例に対して選択的に使用することは、抗菌薬 stewardship の観点から望ましいと考えられるため、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

2. 解説

現時点で本邦において使用可能な経静脈カルバペネムには、メロペネム、ドリベネム、イミペネム/シラスチン、パニペネム/ベタミプロン、ピアペネムがある。いずれの薬剤も抗菌スペクトラムはほぼ同様であり、グラム陽性菌から陰性菌まで幅広い。ただし、メチシリン耐性ブドウ球菌あるいは腸球菌群や、ステノトロフォモナス マルティフィリア、真菌などには感受性を有さない。

2001年ころまでの研究を集めたレビューで、敗血症に対して経験的/標的治療を区別せず行われた、カルバペネムと他の広域βラクタム系薬剤の効果を比較したランダム化比較試験(RCT)では、カルバペネムの治療効果はβラクタム系薬剤単剤あるいはβラクタム系薬剤+アミノグリコシドまたはメロニダゾールの併用と同等であった(3)。重症感染症患者を対象としたRCTにおいても、カルバペネムは肺炎においてタゾバクタムピペラシリン(4)(5)(6)、腹腔内感染症においてタゾバクタムピペラシリン(7)やキノロン(8)、あるいは髄膜炎において第3世代セフェム(9)(10)といずれも同等の効果であった。つまり現時点で、敗血症患者に対してカルバペネムを日常的に使用することの優位性は示されていない。

ある特定の微生物が原因と考えられる際に、カルバペネムを選択的に使用するという考えがある。近年、腸内細菌科グラム陰性桿菌群の中で、基質拡張型βラクタマーゼ(ESBL)を産生する株の増加が問題となっている(11)。ESBL 産生菌に対する治療選択肢には、カルバ

ペネム系薬剤の他に、 β ラクタマーゼ阻害薬配合広域ペニシリン、セファマイシン、アミノグリコシドなどがある。観察研究ではカルバペネムとの非劣性を示唆する結果もあるが(12)、RCTではカルバペネムの優位性が指摘されており(13)(14)、特に敗血症/敗血症性ショックなどの重症病態では、少なくとも経験的治療の段階ではカルバペネムが第一選択となり得る。また、緑膿菌やアシネトバクターは耐性化しやすく、 β ラクタム系薬剤の中でカルバペネムのみ感受性を有する耐性パターンの菌株が存在する。これら微生物が想定されるときに、カルバペネム系薬剤を選択することは理にかなっている。ただし、現時点の日本の臨床現場においてこの様な耐性株に出会うことは希である、

一方、他の薬剤と同様に、カルバペネムには耐性菌が存在する。カルバペネム耐性のグラム陰性桿菌群の存在は、現在全世界的に問題となっている。特に、抗菌薬治療に伴う緑膿菌の耐性獲得率はカルバペネムが最も高い(15)(16)。カルバペネムの使用は多剤耐性緑膿菌あるいは多剤耐性アシネトバクターの最も大きな危険因子である(17)。メタ解析ではカルバペネム使用によるカルバペネム耐性緑膿菌感染症発生のオッズ比は 7.09(95%CI=5.43-9.25)である(18)。そして、日本の JANIS サーベイランスにおいてカルバペネム耐性緑膿菌の割合はメロペネム 11%、イミペネム 17%と高い(19)。また、カルバペネムはカルバペネマーゼ産生菌を含めたカルバペネム耐性腸内細菌科グラム陰性桿菌の危険因子でもある(20)。この耐性菌は世界的には特に発展途上国においてその増加が問題となっており、我が国における分離頻度は 0.5%未満とまだ低いが(19)、グローバリゼーションの中で今後分離頻度が増加することが予測される。耐性菌は経験的抗菌薬の不適切性を高め、不良な転帰に影響することが問題となる(21)(22)(23)。つまり、カルバペネムの使用に際しては耐性菌選択の危険性を意識した適正使用の観点が欠かせない。

カルバペネムの適正使用に重きを置けば、カルバペネムは他の薬剤では代替しがたい上記の微生物が病原菌であると想定されるような希な状況においてのみ使用する、という戦略が成り立つ。これは、カルバペネム使用にかかる最も保守的な選択肢だが、抗菌薬 stewardship を重視する観点から、また、我が国においてカルバペネムが頻用されているという現状を踏まえ、本ガイドラインはこの保守的選択を支持する。具体的には、“ESBL 産生菌、あるいはカルバペネムのみ感受性を持つ耐性緑膿菌、耐性アシネトバクターなどが想定される場合”に、カルバペネムを選択する。

問題は、上記の微生物の可能性をどのような方法で評価するのかである。体系的レビューを含む複数の研究が ESBL 産生菌(11)(24)(25)、第 3 世代セフェム耐性腸内細菌科(26)、あるいは耐性緑膿菌感染症(20)の危険因子について報告している。微生物毎に差違はあるものの、多くの研究に共通する最も主要な危険因子は、1)抗菌薬の投与歴、2)耐性菌の保菌/定着、である。

Rottier らは(26)、腸内細菌科グラム陰性桿菌群による菌血症患者を対象に、第三世代セフェム耐性腸内細菌科グラム陰性桿菌群の危険因子を評価し、耐性菌の保菌定着が存在する場合のみにカルバペネムを使用するとした場合に適切率を下げることなくカルバペ

ネムやアミノグリコシドの過剰使用を回避できるとした。

Lambregts らは(27)、グラム陰性桿菌菌血症において第 2 世代セフェム+アミノグリコシド耐性菌の危険因子を耐性菌保菌+抗菌薬使用歴で抽出し、選択的にカルバペネムを投与した場合、カルバペネム使用を削減でき、経験的治療の適切性が高まるとした。

これらの研究結果を参考にすれば、1)各耐性菌の保菌/定着あるいは感染/分離既往、に加えて、2)抗菌薬の投与歴を、“ESBL 産生菌, あるいはカルバペネムのみに感受性を持つ耐性緑膿菌, 耐性アシネトバクターなどが想定される場合”の危険因子として設定し、カルバペネムを経験的治療に用いることを考慮する。

ただし、カルバペネムの代替として使用できる薬剤や、想定する耐性菌の頻度や耐性度は国や地域、あるいは施設や部署毎に異なり、日本においても臨床現場における解析が必要である。

3. 文献

1. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis †. 2010;54(11):4851-63.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2017.
3. Bochud P, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. 2004;32(11):495-512.
4. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A, Kassis N, Chastre J, Gibert C. Pseudomonas aeruginosa Ventilator-Associated Pneumonia: Comparison of Episodes Due to Piperacillin-Resistant versus Piperacillin-Susceptible Organisms. 2002;34:1047-54.
5. Schmitt D V, Leitner E, Welte T, Lode H. Piperacillin / Tazobactam vs Imipenem / Cilastatin in the Treatment of Nosocomial Pneumonia – a Double Blind Prospective Multicentre Study. 2006;(3):127-34.
6. Joshi M, Metzler M, Mccarthy M, Olvey S, Kassira W, Cooper A. Comparison of piperacillin / tazobactam and imipenem / cilastatin , both in combination with tobramycin , administered every 6 h for treatment of nosocomial pneumonia. 2006;1554-65.
7. Erasmo AA, Crisostomo AC, Yan L, Hong Y, Lee K, Lo C. Randomized Comparison of Piperacillin / Tazobactam Versus Imipenem / Cilastatin in the Treatment of Patients with Intra-abdominal Infection. Asian J Surg [Internet]. 2004;27(3):227-35. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1015-9584\(09\)60039-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1015-9584(09)60039-7)
8. Solomkin JS, Wilson SE, Christou N V, Rotstein OD. Results of a Clinical Trial of Clinafloxacin Versus Imipenem / Cilastatin for Intraabdominal Infections. 2001;233(1):79-87.

9. Klugman KP, Dagan RON. Randomized Comparison of Meropenem with Cefotaxime for Treatment of Bacterial Meningitis. 1995;39(5):1140–6.
10. Schmutzhard E, Williams KJ, Vukmirovitsf G, Chmelik V, Pfausler B. A randomised comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. 1995;85–97.
11. Goodman KE, Lessler J, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Han JH, et al. MAJOR ARTICLE A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β -Lactamase – Producing Organism. 2016;63.
12. Palacios-Baena ZR, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, Viale P, Oliver A, et al. Empiric Therapy with Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Results from the INCREMENT Cohort. Clin Infect Dis. 2017;65(10):1615–23.
13. Tamma PD, Rodríguez-Baño J. The use of noncarbapenem β -lactams for the treatment of extended-spectrum β -lactamase infections. Clin Infect Dis. 2017;64(7):972–80.
14. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. Clin Infect Dis. 2015;60(9):1319–25.
15. Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann M. Risk Factors for Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* among Hospitalized Patients. 2002;34.
16. Owens RC. An overview of harms associated with β -lactam antimicrobials: Where do the carbapenems fit in? Crit Care. 2008;12(SUPPL. 4):1–11.
17. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. 2006;
18. Voor AF, Severin JA, Lesaffre EMEH, Vos C. A Systematic Review and Meta-Analyses Show that Carbapenem Use and Medical Devices Are the Leading Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. 2014;58(5):2626–37.
19. 院内感染対策サーベイランス 検査部門 院内感染対策サーベイランス 検査部門. 2018;
20. Liu P, Li X, Luo M, Xu X, Su K, Chen S, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant. 2018;24(2).
21. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Resistance to empiric antimicrobial treatment predicts outcome in severe sepsis associated with gram-negative bacteremia. J Hosp Med. 2011;6(7):405–10.
22. Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. BMC Infect Dis. 2017;17(1):1–13.

23. Kohler PP, Volling C, Green K, Uleryk EM, Shah PS, Mcgeer A. Carbapenem Resistance , Initial Antibiotic Therapy , and Mortality in *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2017;38(11).
24. Kang C, Wi M, Lee Y, Ko S, Chung R, Peck R, et al. Epidemiology and Risk Factors of Community Onset Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains. 2012;312-7.
25. Gijo P, Rui M, Pen C, Almela M, Almirante B, Grill F, et al. Community-Onset Bacteremia Due to Extended- Spectrum β -Lactamase - Producing *Escherichia coli*: Risk Factors and Prognosis. 2010;50.
26. Rottier WC, Bamberg YRP, Dorigo-Zetsma JW, Van Der Linden PD, Ammerlaan HSM, Bonten MJM. Predictive value of prior colonization and antibiotic use for third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae bacteremia in patients with sepsis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(11):1622-30.
27. Lambregts MMC, Hendriks BJC, Visser LG, Bernards ST, De Boer MGJ. Using local clinical and microbiological data to develop an institution specific carbapenem-sparing strategy in sepsis: A nested case-control study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):1-9.

CQ4-3:

どのような場合に、MRSA や一般細菌以外(カンジダ, ウイルス, レジオネラ, リケッチア, クロストリジオイデスディフィシルなど)に対する経験的抗微生物薬を選択するか？

Answer:

感染巣, 患者背景および検査結果などから, それぞれの微生物が原因として想定される場合である(表)。

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症の抗菌療法において、経験的治療の適切性が死亡率低下に関連するとの観察研究が多数存在する。[1]このため、SSCG2016 においては、“敗血症あるいは敗血症性ショック患者には、想定されるすべての病原体(細菌、真菌やウイルス感染まで考慮する)をカバーするため、経験的選択に基づく広域スペクトラム抗菌薬の単剤あるいは併用投与をすることを推奨する(強い推奨、中等度のエビデンスレベル)”と記述されていた。[2]

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)や、*Legionella pneumophila*、リケッチア、*Clostridioides difficile*などの細菌、また *Candida* 属、さらにウイルスは一般的な細菌感染症診療で用いられる抗菌療法では治療が難しい。治療の適切性を高める目的で、これらすべての病原体を考慮した経験的抗微生物薬を選択した場合、副作用やコストを高める危険性を伴うだけでなく、耐性微生物の選択を助長し得る。適切な症例に対し、適切な抗微生物薬を選択的に使用することは、抗菌薬ステewardシップの観点からも望ましいと考え、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

2. 解説

MRSA や一般細菌以外に対して、経験的抗微生物薬を選択する際に考慮すべき感染症発症のリスク、重症化のリスクを記載する。

➤ MRSAについて

黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)はおおよそ50%の成人が一時的(30%)または永続的(20%)に保菌しているとの報告がある(日本人では36%)。[3][4]特に永続的な保菌者は菌量が多く、*S. aureus*による感染症を発症するリスクが高い。[5]そして、インスリン依存性の糖尿病、血液透析、腹膜透析、アトピー性皮膚炎、医療曝露、繰り返す*S. aureus*皮膚感染症、HIV感染症、麻薬常習者は保菌リスクが高い。[6]多剤耐性菌であるMRSAの保菌リスクも糖尿病、COPD、心不全などの医療曝露である。[7]

*S. aureus*による感染症としては、皮膚軟部組織感染症、骨髄炎、関節炎、手術部位感染症、インフルエンザウイルス感染症後の市中肺炎、院内肺炎/人工呼吸器関連肺炎、菌血症、カテーテル関連血流感染症、感染性心内膜炎、トキシックショック症

候群など幅広い。[8]そして *S. aureus*によるこれらの感染症を起こすリスクは血液透析（リスク比: RR 257-291）、腹膜透析（RR 150-204）、糖尿病（RR 7）、心疾患（RR 20.6）、脳卒中（RR 6.4）、担癌患者（RR 7.1-12.9）、SLE（RR 2.4）、関節リウマチ（RR 2.2）、HIV感染症（RR 23.7）、固形臓器移植後（RR 20.7）、アルコール依存症（RR 8.2）が知られている。[8]皮膚軟部組織感染症において皮下膿瘍やリンパ節膿瘍などを穿刺して集簇するGram陽性球菌を認めた場合も、*S. aureus*が原因菌である可能性を考慮する。[9]

➤ *Legionella pneumophila*について

レジオネラ症は臨床的に細菌性肺炎との区別は難しい。[10]*L. pneumophila*は水系の環境に存在するGram陰性桿菌であり、25°Cから40°Cの暖水でよく発育する。汚染した水がエアロゾル化した場合、レジオネラ症の最も重要な供給源となる。[11][12]発症リスクが高いのは、男性、喫煙、慢性心疾患、肺疾患、糖尿病、末期腎不全、固形臓器移植、免疫不全、担癌、50歳以上である。[12]

水系曝露がある肺炎患者で上述したような危険因子がある場合に *L. pneumophila*による感染症を考慮する。

➤ リケッチア属について

日本で報告されているリケッチア症は、*Orientia tsutsugamushi*によるツツガムシ病と *Rickettsia japonica*による日本紅斑熱である。ともにダニ媒介性疾患であり、前者はツツガムシの幼虫、後者はマダニ *Haemaphysalis*属、*Ixodes*属の一部に咬まれることにより感染する。

ツツガムシ病では発熱（95%）、発疹（86%）、黒色の痂皮/刺し口（eschar）（85%）が三主徴である。[13]痂皮は四肢よりも体幹にできることが多く、疑わなければ見つけることは困難である。治療介入が遅くなると肝逸脱酵素の上昇や血小板減少などの症状が出現し、死亡率は0.5%である。

日本紅斑熱は発熱（99%）、皮疹（94%）を高率に認めるが、ツツガムシ病に比べ、痂皮を伴う頻度は少なく66%に過ぎない。肝逸脱酵素の上昇（73%）、頭痛（31%）、播種性血管内凝固（DIC）（20%）を多く認め、死亡率は0.9%である。[13]

ダニの生息地での野外活動歴やダニ咬傷歴、痂皮は重要な所見だが、必ずしも認めないことがあり、治療が遅れた場合は臓器不全から致命的になり得る。敗血症の原因として疑った場合は保健所と相談して検体採取を行い、結果を待たずに経験的治療を開始すべきとの意見もある。また、海外渡航後などではQ熱、アナプラズマ、エーリキア、ロッキー山紅斑熱、発疹チフスなどのリケッチアにも注意する。敗血症の原因として疑った場合、保健所と相談し検体採取の上で結果を待たずに経験的治療を開始する。

➤ *Clostridioides difficile*について

*C. difficile*は土壌や水、食物など環境に遍在する微生物である。毒素産生型の*C. difficile*による感染症(*C. difficile* infection: CDI)では下痢のみで自然軽快する軽症から、重症まで幅広い重症度の症例が報告されている。生命予後に関わる重症例では高熱、腹痛、高白血球血症($\geq 25,000 / \mu\text{L}$)、低アルブミン血症、腎不全、ショック、中毒性巨大結腸症などの所見がみられる。[14]

抗菌薬曝露は最も重要なCDI発症のリスク因子であり、抗菌薬治療中および終了後1か月以内に発症するリスクが高い。抗菌薬の種類によってもリスクは異なり(表参照)、[15]プロトンポンプ阻害薬や、ヒスタミン2受容体阻害薬などの制酸剤もCDI発症のリスクとして知られている。[16]その他、高齢、入院の既往、基礎疾患の重症度、腹部手術後、経鼻カテーテル留置、長期入院などもCDIの発症リスクである。[17] 抗菌薬曝露歴があり、腹部症状やショックの患者に上記リスクがある場合にCDIを考慮する。

➤ *Candida*属について

*Candida*属は酵母様真菌の一種であり、人体に遍在する微生物である。通常は感染症を起こすことはないが、免疫抑制状態では鵝口瘡や食道カンジダなどの表層感染症だけでなく、菌血症やカテーテル関連血流感染症、感染性心内膜炎、固形臓器膿瘍、髄膜炎、眼内炎などの侵襲性感染症を起こすことがある。[18]侵襲性*Candida*感染症の発症リスクは、広域抗菌薬の使用、血管内カテーテル留置、人工物留置、絶食/経静脈栄養の高カロリー輸液、細胞毒性のある抗がん剤使用、固形臓器移植後、カンジダ定着などである。早期の適切な抗真菌薬投与は死亡率を最大50%減らすという報告があり、これらのリスク因子がある患者において敗血症の診療を行う際には、抗真菌薬の併用を検討するという意見もある。[19]しかし、カンジダの定着のみで抗真菌薬を投与する方法は不適切との意見もあり、その他の臨床情報と併せて検討する必要があると考えられている。[20]

➤ ウイルス感染症について

インフルエンザウイルス

季節性インフルエンザは急激な高熱、悪寒、筋肉痛、悪心などで発症し、多くは合併症なく自然軽快するが、一部で肺炎、心筋炎や脳炎・脳症を合併し重篤化する症例もある。[21]輸入感染症として鳥インフルエンザ(H7N9など)は急性呼吸窮迫症候群を発症し、死亡率は約30%と非常に高い。[22]インフルエンザ感染症の重症化リスクとして、65歳以上、流行期の妊婦、喘息を含む慢性呼吸器疾患、心・腎・肝・血液障害や糖尿病、免疫不全、呼吸機能低下、誤嚥のリスクが高い患者または気道分泌物を扱

う職業、BMI40以上の肥満、長期ケア病棟入院、鳥インフルエンザや新型インフルエンザ流行地への渡航歴などが報告されている。[23]診断に際して、インフルエンザ抗原迅速検査の感度は低いため(62%) [24]、季節性インフルエンザの流行期や、鳥インフルエンザの流行地への渡航歴がある患者の呼吸不全や心筋炎、脳炎・脳症を疑った場合には抗インフルエンザ薬の投与を考慮するという意見もある。[23]

単純ヘルペスウイルス

単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus: HSV)はDNAウイルスであり、HSV I型は成人のおよそ90%以上が既感染と報告されている。[25]通常は繰り返す口唇ヘルペスなどを起こすが、免疫不全状態の患者では脳炎や播種性感染症などの致死的な感染症を起こすことがある。

脳炎は30歳未満と50歳以上の二峰性の年齢分布を示し、免疫能が低下していない状態での発症も報告されている。[26]他のウイルス性脳炎に比較して側頭葉の神経巣症状を伴うことが特徴であるが、区別は難しい。[27]

固形臓器移植後、骨髄移植後、HIV感染症などの免疫抑制状態では再活性化により重症HSV感染症を起こし、広範な粘膜疹や、肝不全などの内臓の障害を伴う致死性播種性感染症となりうる。重症HSV感染症の発症リスクが高いのは、臓器移植患者ではT細胞への免疫抑制が最も強い移植後30日以内[28]、骨髄移植ではHSV1陽性レシピエントがHSV1陰性ドナーから移植を受けた場合である。[29]また、妊婦ではHSV2の初感染が播種性感染症となる危険性がある。[25]

診断は、血清抗体価検査は時間がかかるうえに、免疫不全患者では結果の解釈が難しいため、血清や髄液、水疱内容液などの検体でPCR検査を行う。しかしこれらの検査も迅速に結果を得ることが困難であるため、重症HSV感染症の発症リスクが高い患者では、HSV感染症を疑ったら治療の開始を考慮するという意見がある。

サイトメガロウイルス

サイトメガロウイルスはDNAウイルスであり、先進国に在住の成人では50%以上が既感染であると報告されている。[30]通常は致死的な感染症を起こさないが、固形臓器移植後、骨髄移植後、HIV感染症などの免疫抑制状態の患者では脳炎、網脈絡膜炎、腸炎、肺炎などのcytomegalovirus diseaseを起こし致死的となる。そのため、免疫抑制状態の患者ではウイルス迅速同定(シェルバイアル法)、CMV抗原血症検査(CMVアンチゲネミア法)、定量PCR法などで、定期的に血液中のサイトメガロウイルス量をモニタリングして、症状が出現した時に速やかに治療を開始できるようにしておくことが望ましいとの意見がある。[31]

重症発熱性血小板減少症候群(SFTS)ウイルス

SFTSウイルスは2010年に中国で見つかったウイルスで、中国および日本や韓国から感染症の報告がある。[32]ダニ媒介性疾患であり、中間宿主であるフタトゲチマダニ (*Haemaphysalis longicornis*) に咬まれることで感染する。日本では西日本を中心に報告があり、2019年6月時点で402例が報告されている。[33]症状は発熱、消化器症状、頭痛、筋肉痛など非特異的であるが、SFTSでは意識障害などの中枢神経症状、出血症状、肝逸脱酵素の上昇を認める場合がある。1-2週間程度で自然軽快するが、27%が死亡しており、死亡例では悪性腫瘍の合併が多かったと報告されている。[33]また、感染者の半数が農作業に従事し、発症前に屋外活動を行っていたとの報告もある。[33]SFTSに対する有効な薬剤は開発途中であり、現在、抗ウイルス薬(ファビピラビル)の医師主導治験が行われている。[34]

3. 文献

1. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:4851-63.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit. Care Med.* 2017. p. 486-552.
3. Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:505-20.
4. Uemura E, Kakinohana S, Higa N, Toma C, Nakasone N. Comparative characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from throats and noses of healthy volunteers. *Jpn J Infect Dis.* 2004;
5. Wertheim HFL, Melles DC, Vos MC, Van Leeuwen W, Van Belkum A, Verbrugh HA, et al. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *Lancet Infect. Dis.* 2005.
6. Sollid JUE, Furberg AS, Hanssen AM, Johannessen M. *Staphylococcus aureus*: Determinants of human carriage. *Infect Genet Evol [Internet]. Elsevier B.V.;* 2014;21:531-41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2013.03.020>
7. McKinnell JA, Miller LG, Eells SJ, Cui E, Huang SS. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Factors Associated with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization at Time of Hospital or Intensive Care Unit Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34:1077-86.
8. Que Y, Moreillon P. *Staphylococcus aureus*(Including *Staphylococcal Toxic Shock Syndrome*) [Internet]. Ninth Edit. Mand. Douglas, Bennett's Princ. Pract. Infect. Dis. Elsevier Inc.; 2019. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48255-4.00194-6>

9. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, 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.
10. Roig J, Aguilar X, Ruiz J, Domingo C, Mesalles E, Manterola J, et al. Comparative study of *Legionella pneumophila* and other nosocomial- acquired pneumonias. *Chest*. 1991;
11. Edelstein PH. *Legionella and Legionnaires' Disease: 25 Years of Investigation*. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1982;16:697–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC118082/pdf/0026.pdf>
12. Paul H. Edelstein, Craig R. Roy. *Legionnaires' disease and pontiac fever* [Internet]. Ninth Edit. U.S. Pharm. Douglas, Bennett's Princ. Pract. Infect. Dis. Elsevier Inc.; 2019. Available from:
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48255-4.00232-0>
13. National Institute of Infectious Diseases. Scrub typhus and Japanese spotted fever in Japan 2007–2016. *Infect AGENTS Surveill Rep*. 2017;38:109–12.
14. Formerly C, Infection C, Gerding DN, Young VB, Donskey CJ. *Clostridioides difficile* (Formerly *Clostridium difficile*) Infection [Internet]. Ninth Edit. Mand. Douglas, Bennett's Princ. Pract. Infect. Dis. Elsevier Inc.; 2019. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48255-4.00243-5>
15. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, Van Wijngaarden E. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53:42–8.
16. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 2012.
17. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and Pathogen Factors for *Clostridium difficile* Infection and Colonization. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;365:1693–703. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22047560>
18. Lionakis MS, Jr JEE. *Candida Species* [Internet]. Ninth Edit. Mand. Douglas, Bennett's Princ. Pract. Infect. Dis. Elsevier Inc.; 2019. Available from:
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48255-4.00256-3>
19. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015;62:e1–50.
20. Troughton JA, Browne G, McAuley DF, Walker MJ, Patterson CC, McMullan R. Prior colonisation with *Candida* species fails to guide empirical therapy for candidaemia in critically ill adults. *J Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;61:403–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2010.08.013>
21. TREATOR JJ. *Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine Influenza* [Internet]. Ninth Edit. Mand. Douglas, Bennett's Princ. Pract. Infect. Dis. Elsevier Inc.; 2010. Available from:
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48255-4.00165-X>

22. Gao HN, Lu HZ, Cao B, Du B, Shang H, Gan JH, et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med*. 2013;368:2277–85.
23. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018;68:1–47. Available from:
<https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciy866/5251935>
24. C. C, M.M.G. L, J. M, T. B, M. P. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: A meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2012;156:500–11. Available from:
<http://www.annals.org/content/156/7/500.full.pdf+html%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2012193552>
25. Schiffer JT, Corey L. Herpes Simplex Virus [Internet]. Ninth Edit. Mand. Douglas, Bennett's Princ. Pract. Infect. Dis. Elsevier Inc.; 2019. Available from:
http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-443-06839-3.00136-3%5Cnhttp://www.crossref.org/deleted_DOI.html%5Cnhttp://search.jamas.or.jp/link/ui/2002275861
26. Whitley RJ. Herpes Simplex Virus Infections of the Central Nervous System. *Clin Infect Dis*. 1995;20:414–20.
27. Whitley RJ. Diseases that mimic herpes simplex encephalitis. Diagnosis, presentation, and outcome. NIAD Collaborative Antiviral Study Group. *JAMA J Am Med Assoc*. 1989;
28. Kusne S, Schwartz M, Breinig MK, Dummer JS, Lee RE, Selby R, et al. Herpes simplex virus hepatitis after solid organ transplantation in adults. *J Infect Dis*. 1991;163:1001–7.
29. Nichols WG, Boeckh M, Carter RA, Wald A, Corey L. Transferred Herpes Simplex Virus Immunity after Stem-Cell Transplantation: Clinical Implications. *J Infect Dis*. 2003;187:801–8.
30. William J. Britt. Cytomegalovirus. Mand Douglas, Bennett's Princ Pract Infect Dis. Elsevier Inc.; 2019. p. 1857–71.
31. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2019;19:e260–72. Available from:
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0)
32. Liu Q, He B, Huang SY, Wei F, Zhu XQ. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;14:763–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70718-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70718-2)
33. National Institute of Infectious Diseases. 重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) 2019年6月現在. *Infect AGENTS Surveill Rep*. 2019;40:111–2.
34. 安川正貴, 西條政幸. SFTSに対するファビピラビル治療効果を調べるための医師主導型臨床研究. *Infect AGENTS Surveill Rep*. 2019;40:121.

表：成人における各病原体の感染巣とリスクとなる患者背景

病原体	感染巣と症状・所見	リスク患者背景
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	皮膚軟部組織感染症、骨髄炎、関節炎、手術部位感染症、インフルエンザウイルス感染症後の市中肺炎、院内肺炎/人工呼吸器関連肺炎、菌血症、カテーテル関連血流感染症、感染性心内膜炎、トキシックショック症候群	血液透析、腹膜透析、糖尿病、心疾患、脳卒中、担癌患者、SLE、関節リウマチ、HIV 感染症、固形臓器移植後、アルコール依存症 90 日以内の抗菌薬治療歴、MRSA の保菌
<i>Clostridioides difficile</i>	偽膜性腸炎、中毒性巨大結腸症	抗菌薬曝露*、制酸剤、ヒスタミン 2 受容体拮抗薬、高齢、入院の既往、基礎疾患の重症度が高い、腹部手術後、経鼻カテーテル留置、長期入院
<i>Legionella pneumophila</i>	水系曝露のある患者の肺炎	水系曝露、男性、50 歳以上、喫煙、慢性肺疾患、慢性心疾患、糖尿病、末期腎不全、固形臓器移植後、免疫不全、担癌患者
<i>Rickettsia japonica</i> <i>Orientia tsutsugamushi</i>	発熱、皮疹、肝脾腫、リンパ節腫脹、筋肉痛、意識障害などの症状、血小板減少をきたす敗血症	流行地においてダニ咬傷、自然曝露や結痂 (eschar) がある
<i>Candida spp.</i>	菌血症、カテーテル関連血流感染症、感染性心内膜炎、固形臓器膿瘍、髄膜炎、眼内炎	広域抗菌薬使用、血管内カテーテル留置、人工物留置、絶食/経静脈栄養、抗がん剤使用、固形臓器移植後、カンジダ定着
インフルエンザウイルス	肺炎、脳炎、脳症、臓器障害を伴う意識障害、心筋炎、Reye 症候群	65 歳以上、流行期の妊婦、喘息を含む慢性呼吸器疾患、心・腎・肝・血液障害や糖尿病、免疫不全、呼吸機能低下、誤嚥のリスクが高い患者、または気道分泌物を扱う職業 BMI40 以上の肥満 長期ケア病棟入院 鳥インフルエンザや新型インフルエンザ流行地渡航歴
単純ヘルペスウイルス	脳炎、脳症、多臓器不全	30 歳未満、50 歳以上、免疫不全、固形臓器移植後、骨髄移植後、HIV 感染症
サイトメガロウイルス	脳炎、網脈絡膜炎、腸炎、肺炎	固形臓器移植後、骨髄移植後、HIV 感染症
重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) ウイルス	発熱、消化器症状、意識障害、痙攣、昏睡、リンパ節腫脹、皮下出血や下血などの出血症状、呼吸不	流行地においてダニ咬傷、自然曝露、野生動物との接触

	全、白血球減少、血小板減少	
--	---------------	--

※*Clostridioides difficile*感染症発症リスク別抗菌薬表

高リスク	中リスク	低リスク
クリンダマイシン、 キノロン、2世代以上 セファロスポリン	ペニシリン、マクロライド、 β ラ クタマーゼ配合剤、カルバペネム、 バンコマイシン、メトロニダゾー ル	アミノグリコシド、テトラサイ クリン、トリメトプリム、スル フォナミド、リファンピシン

基本的に種類が多いほど、期間が多いほどリスクが高まる

CQ 4-4: 敗血症が疑われて経験的抗菌薬を使用する患者において、投与前の各種培養陰性の確認をしたら抗菌薬を中止するか？

Answer：敗血症が疑われて経験的抗菌薬を使用する患者において、投与前の各種培養陰性の確認をしたら、臨床経過を慎重に考慮した上で抗菌薬を中止することを弱く推奨する。
(エキスパートコンセンサス:エビデンス不十分)。

1. 背景および本 CQ の重要度

臨床的に敗血症と診断し、しかるべき培養を行っても、3-6 割は培養陰性となり"culture negative sepsis"と称される[1]。敗血症の診断に基づき経験的抗菌薬を開始した後、培養が陰性であった場合、安全に抗菌薬を終了可能かどうか評価した RCT はなく、culture negative sepsis の疫学や予後を評価した観察研究は少ない。敗血症と診断した多くの患者が遭遇する状況であり、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考ええる。

2. PICO

P (患者)：成人敗血症あるいは敗血症性ショックまたはそれに準じる重症感染症疑い患者

I (介入)：培養陰性判明時抗菌薬治療を中止する

C (対照)：培養陰性判明時抗菌薬治療を中止しない

O (アウトカム)：死亡率、入院期間、新たな感染症発生

3. エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、1 件の RCT が検索された[2]。本研究は、集中治療室で全身性炎症症候群の基準に合致し、明らかな感染巣が不明だが、抗菌薬を使用すべきと判断された患者対象に、抗菌薬を 48 時間で終了する群を介入群とし、7 日間投与する群をコントロール群として行われたオープンラベル、単施設の小規模（対象患者 計 46 名）パイロット研究である[2]。この研究では 48 時間以内の短時間投与が生命予後を悪化させることなく、広域抗菌薬の投与削減に寄与する可能性を示唆している。しかし、本研究は培養陰性かどうかで抗菌薬治療の中止を決定しているわけではなく、正確には PICO に合致せず、本 CQ に直接的に答える内容の RCT ではなかった。したがって、本 CQ におけるシステマティックレビューにおいて該当する研究はないとした。

Sepsis-3 以前の全身性炎症症候群を用いた敗血症診断基準 (Sepsis-1,2) では、当初敗血症と診断し抗菌薬を開始しても、結果として敗血症や感染症ですらない症例が多く含まれていた。[3]一方、culture-negative sepsis と culture-positive sepsis を比較した観

察研究では生命予後に関して、両群に差はないか、やや culture-positive sepsisの方が悪いと報告されている[4][5]。また、敗血症と臨床的に診断した当初は培養結果に関しては予想がつかないため、血液培養など各種培養を採取した後抗菌薬を開始するプラクティスは普遍的に行われている。培養結果が陰性と確認できた時点で、臨床的に敗血症ではないと総合的に判断された場合、可及的速やかに抗菌薬投与の終了を考慮することは、抗微生物薬耐性（antimicrobial resistance: AMR）対策としても重要であると考えた。

4. 益と害のバランス

望ましい効果：抗菌薬の中止により耐性菌の発生リスクおよび続発性感染症や *Clostridioides difficile* の発生リスクを減少できる可能性があり、入院期間短縮あるいは死亡率減少に関与するかもしれない。

望ましくない効果：経験的抗菌薬が有効な感染症が存在した場合には、死亡率や入院期間増加などの予後悪化が生じる可能性がある。しかし、適切に採取された培養の陰性結果と共に、臨床経過を考慮して感染症が存在しないことを慎重に判断すれば、抗菌薬中止に伴う望ましくない効果はわずかと考えられる。

益と害のバランス：

望ましい効果は小さく望ましくない効果はわずかであり、おそらく介入が有意と評価した

5. アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューでは、最終的に PICO に合致する RCT は認めなかった。

6. 価値観

培養陰性時抗菌薬中止における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

7. 容認性

培養陰性時に抗菌薬を中止するという介入は、患者の状態をモニタリングした状況においては可能であり、医療者にとっての容認性は高い。介入に伴う広域抗菌薬投与量の変化、及びこれに伴うコストへの影響は評価できていないが、個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からも問題なく許容できる。

8. 実行可能性

介入は抗菌薬の中止のみであり多くの医療施設において問題なく実行可能である。

9. 判断の要約 (Table 4-4.)

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

10. 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.018 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 79.2%)。

11. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 においては、本 CQ は取り上げられていない。

12. 実施に関わる検討事項

評価対象となる微生物検体は経験的抗菌薬投与開始前に適切に採取された検体であることが前提である。培養困難微生物や嫌気性菌の関与、あるいは抗菌薬の先行投与などにより培養陽性とならない可能性について注意し、臨床的な感染症の蓋然性を合わせて評価する必要がある。培養陰性にに基づき抗菌薬中止した場合に、患者の状態が悪化しないかを適切に把握できる環境も必要である。感染性心内膜炎や骨髄炎など、培養陰性のみをもって抗菌薬を即時中止することが危険な感染症が存在することにも留意する。

1 3. 今後の研究の可能性

介入の害と益が正確に評価できる洗練された方法論による質の高いRCTの遂行が望まれる。

1 4. 文献

1. Sigakis, M. J. G. *et al.* Culture-Negative and Culture-Positive Sepsis: A Comparison of Characteristics and Outcomes. *Anesth. Analg.* **129**, 1300–1309 (2019).
2. Scawn, N. *et al.* A pilot randomised controlled trial in intensive care patients comparing 7 days' treatment with empirical antibiotics with 2 days' treatment for hospital-acquired infection of unknown origin. *Health Technol. Assess. (Rockv)*. **16**, (2012).
3. Churpek, M. M., Zdravcecz, F. J., Winslow, C., Howell, M. D. & Edelson, D. P. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2015). doi:10.1164/rccm.201502-0275OC
4. Phua, J. *et al.* Characteristics and outcomes of culture-negative versus culture-positive severe sepsis. *Crit. Care* (2013). doi:10.1186/cc12896
5. Gupta, S. *et al.* Culture-Negative Severe Sepsis: Nationwide Trends and Outcomes. *Chest* (2016). doi:10.1016/j.chest.2016.08.1460

CQ4-5：感染症専門家あるいは抗菌薬適正使用支援チームに相談するのはどのような場合か？

Answer：敗血症の原因が不明の場合、高度薬剤耐性菌の関与が疑われる場合、新興・再興あるいは輸入感染症を疑う場合、黄色ブドウ球菌菌血症およびカンジダ血症と判明した場合などである。

1. 背景および本 CQ の重要度

抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial Stewardship Team: AST) は、感染症専門の薬剤師や医師を中心として臨床検査技師や看護師、事務職員で構成され、医療機関において抗菌薬適正使用を実践するチームである。

敗血症の診療において、抗菌薬の選択や投与経路、投与間隔、投与期間の決定は患者の予後に影響を与える重要な介入である。そのため、敗血症診療においては、想定される原因微生物を十分カバーする抗菌薬の選択が求められる。一方で、一律にすべての病原体を考慮した経験的抗菌薬の選択や治療期間の決定を行った場合、薬剤耐性菌の出現(または蔓延)を助長し、副作用やコストを高める危険性が伴う。また一部の菌血症においては、その他の菌血症とは区別した治療期間や感染巣の精査が必要となることが知られているが、敗血症を診療するすべての診療部門において十分な知識や経験が備わっているとは言えないのが現状である。感染症専門家あるいは AST への相談は、敗血症診療における抗菌薬の適正使用において重要であるため、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

2. 解説

敗血症診療において、適切な初期抗菌薬の選択と患者の死亡率低下の関連が報告されており、想定される微生物を十分にカバーする抗菌薬の選択が重要となる¹⁾。しかしながら、敗血症の初期抗菌薬として何を選択するべきかに関しては、画一的な回答はなく、実際には個々の症例に応じて抗菌薬を選択する必要があるため、対応する医師の大きな負担となり得る。Raineri らは、感染症専門医への抗菌薬選択の相談を開始する前後での ICU 患者の感染症治療を比較し、相談によって適切な抗菌薬の選択率とガイドライン遵守率が上昇し、死亡率が低下すると報告した²⁾。特に敗血症の原因が特定できない場合、高度薬剤耐性菌の関与が疑われる場合、診療機会が少ない新興・再興あるいは輸入感染症を疑う場合は、抗菌薬選択がより難しくなるため、感染症専門家あるいは AST へ相談することで、抗菌薬選択を行う医師の負担を軽減すると共に、適切な抗菌薬を選択できる頻度の向上が期待できる。

敗血症患者では菌血症を呈することが多いが、一部の菌血症では、菌種に応じた感染巣の精査が必要となることが知られている。黄色ブドウ球菌菌血症であれば、心エコー検査による感染性心内膜炎合併の評価が³⁾、カンジダ血症では、眼内炎合併の評価が必要となる

4). さらに血液培養の陰性化の確認や前記の感染巣の有無に応じて抗菌薬投与期間を設定する必要がある。しかしながら、敗血症を診療するすべての診療部門においてこれらの診療に関する十分な知識や経験が備わっているとは言えないのが現状である。これまで黄色ブドウ球菌菌血症を対象としたいくつかの観察研究において、感染症専門家あるいは AST に相談することで、ガイドラインに基づく診療（血液培養の再検、心エコー検査）の遵守率の向上と、患者の予後の改善が報告された (5,6)。また、カンジダ血症を対象とした観察研究においても同様にガイドライン遵守率の向上と患者予後の改善が報告されている (7-9)。これらの研究結果から、黄色ブドウ球菌菌血症やカンジダ血症と診断された敗血症患者に対しては、感染症専門家あるいは AST に相談し、適切な感染巣の評価と抗菌薬の投与期間を設定することが妥当であろう。

3. 文献

1. Paul, M., Shani, V., Muchtar, E., Kariv, G., Robenshtok, E., & Leibovici, L. (2010). Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(11), 4851–4863. <https://doi.org/10.1128/AAC.00627-10>
2. Raineri, E., Pan, A., Mondello, P., Acquarolo, A., Candiani, A., & Crema, L. (2008). Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *American Journal of Infection Control*, 36(4), 283–290. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2007.06.009>
3. Zou, H., & Li, G. (2010). Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 10(2), 81–84. <https://doi.org/10.1086/599376>
4. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., ... Sobel, J. D. (2015). Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), e1–e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
5. Vogel, M., Schmitz, R. P. H., Hagel, S., Pletz, M. W., Gagelmann, N., Scherag, A., ... Brunkhorst, F. M. (2016). Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 72(1), 19–28. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.09.037>

6. Bai, A. D., Showler, A., Burry, L., Steinberg, M., Ricciuto, D. R., Fernandes, T., ... Morris, A. M. (2015). Impact of infectious disease consultation on quality of care, mortality, and length of stay in staphylococcus aureus bacteremia: Results from a large multicenter cohort study. *Clinical Infectious Diseases*, 60(10), 1451–1461. <https://doi.org/10.1093/cid/civ120>
7. Ishikane, M., Hayakawa, K., Kutsuna, S., Takeshita, N., & Ohmagari, N. (2019). The impact of infectious disease consultation in candidemia in a tertiary care hospital in Japan over 12 years. *PLoS ONE*, 14(4), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215996>
8. Mejia-Chew, C., O'Halloran, J. A., Olsen, M. A., Stwalley, D., Kronen, R., Lin, C., ... Spec, A. (2019). Effect of infectious disease consultation on mortality and treatment of patients with candida bloodstream infections: a retrospective, cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30405-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30405-0)
9. Lee, R. A., Zurko, J. C., Camins, B. C., Griffin, R. L., Martin Rodriguez, J., McCarty, T. P., ... Pappas, P. G. (2019). Impact of infectious disease consultation on clinical management and mortality in patients with candidemia. *Clinical Infectious Diseases*, 68(9), 1585–1587. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy849>

CQ4-6: 敗血症に対する経験的抗菌薬は、敗血症認知後 1 時間以内を目標に投与開始するか？

Answer: 敗血症あるいは敗血症性ショックと認知した後、抗菌薬は可及的早期に開始するが、必ずしも 1 時間以内という目標は用いないことを弱く推奨する (Grade 2C:エビデンスの確実性=「低」)

(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、多くの観察研究の結果から、SSCG2016、J-SSCG2016 とともに 1 時間以内の投与が推奨されており、世界的にも受け入れられた投与開始目標となっている。米国で行われた州レベルの大規模コホート研究では、発症から経験的抗菌薬投与開始までの時間に応じて死亡リスクは線形に増加すると報告されている。そのため敗血症認知から 1 時間以内の抗菌薬投与がどの程度推奨できるか評価する必要があり、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

(2) PICO

P (患者) : 成人敗血症あるいは敗血症性ショック患者

I (介入) : 敗血症あるいは敗血症性ショック認知後、抗菌薬開始が 1 時間以内

C (対照) : 敗血症あるいは敗血症性ショック認知後、抗菌薬開始が 1 時間より遅い

O (アウトカム) : 死亡率

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した RCT は認めなかった。観察研究については 7 件¹⁻⁷ 試行されており、観察研究を用いたメタアナリシスを行った。

(4) 益と害のバランス (Table. 4-6)

望ましい効果 : 7 つの観察研究から得られる全死亡に関する効果推定値は、リスク差 (RD) 10 少ない/1000 (95%CI : 23 少ない~7 多い) であり、望ましい効果は限定的であった。

望ましくない効果 : 抗菌薬の早期投与による望ましくないアウトカムについては評価し得た範囲で発生しなかった。抗菌薬の早期投与によって、薬剤が不要な患者に十分な評価がなされる前に抗菌薬投与が行われる可能性があるが、それによる望ましくない効果は評価できていない。

益と害のバランス:本 CQ においては、死亡率に関するリスク差(RD)の推定効果値が小さく、95%CI は 0 を跨いでいる。介入による重大または重要な害や、想定される望ましくない効果は評価できていないため、介入も比較対象もいずれも優位でないと判断した。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研 究の	研究デ ザイン	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	1時間以内 の抗生剤投 与	1時間以降 の抗生剤投 与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡率

7	観察研 究	非常に 深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	1994/6458 (30.9%)	5411/16556 (32.7%)	RR 0.97 (0.93 to 1.02)	10 fewer per 1,000 (から 23 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	----------	------------------------	-----------	-----------	-----------	----	----------------------	-----------------------	-------------------------------------	---	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a. 採用研究のすべてにおいて患者選択に関する記載が不十分である。

Table 4-8. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したアウトカムの内、効果推定値を評価できたものは死亡率のみであった。同アウトカムの確実性は「低」であったため、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「低」である。

(6) 価値観

敗血症患者に対する抗菌薬を、1時間以内を目標に投与するかに関して、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に死亡アウトカムに対する相対価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

介入による有害事象のリスクは低い可能性が高い。介入に伴う抗菌薬の総投与量の変化、及びこれに伴うコストへの影響は評価できていないが、個人負担額が大きく変化する可能性は低く、患者・家族の個人の視点から容認できると考える。一方で、1時間に拘泥した抗菌薬の早期投与企図によって原因微生物診断の推定が不十分となり、不必要かつ過剰に広域・多剤の抗菌薬投与が増えるという潜在的な害が否定できず、これは抗菌薬適正使用の観点からの容認性が低い。

(8) 実行可能性

国内外における観察研究結果からは、多くの施設においてその実行可能性は高くない。

(9) 判断の要約 (Table. 4-6)

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 4-6 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：83.3%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016⁸においては、1 時間以内の抗菌薬開始をエキスパートコンセンサス/エビデンス無しとして推奨している（同意率 100%）。SSCG2016⁹でも、敗血症または敗血症性ショックを認識してから 1 時間以内の抗生剤投与を推奨している。これらは、メタアナリシスでは抗菌薬の速やかな投与による死亡率の低下を証明することができなかったが、大規模で質の高い研究において速やかな抗菌薬投与の有効性が示唆されたためであった^{3,4,10-12}。

(12) 実施に関わる検討事項

予想される標的微生物をカバーする適切な抗菌薬を選択し、これを可及的すみやかに投与する方向性そのものを否定するものではないことに注意が必要である。

(13) 今後の研究の可能性

敗血症あるいは敗血症性ショックと認知した後、1 時間以内に抗微生物薬を投与することを目標とした診療について、より質の高い研究データに基づくさらなる情報の集積が必要である。

(14) 文献

1. Andersson, M. *et al.* Delay of appropriate antibiotic treatment is associated with high mortality in patients with community-onset sepsis in a Swedish setting. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1223–1234 (2019) doi:10.1007/s10096-019-03529-8.
2. Ferrer, R. *et al.* Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **180**, 861–866 (2009).
3. Ferrer, R. *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.* **42**, 1749–1755 (2014).

4. Gaieski, D. F. *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.* **38**, 1045–1053 (2010).
5. Puskarich, M. A. *et al.* Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit. Care Med.* **39**, 2066–2071 (2011).
6. Ryoo, S. M. *et al.* Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am. J. Med. Sci.* **349**, 328–333 (2015).
7. Yokota, P. K. O. *et al.* Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock - A quality improvement study. *PLoS One* **9**, 1–10 (2014).
8. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med. Surg.* (2018) doi:10.1002/ams2.322.
9. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* (2017) doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
10. Barie, P. S., Hydo, L. J., Shou, J., Larone, D. H. & Eachempati, S. R. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg. Infect. (Larchmt)*. (2005) doi:10.1089/sur.2005.6.41.
11. Barochia, A. V. *et al.* Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Critical Care Medicine* (2010) doi:10.1097/CCM.0b013e3181cb0ddf.
12. Kumar, A. *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) doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.

CQ4 - 7: 敗血症に対してβラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長を行うか?

Answer: 敗血症に対するβラクタム系抗菌薬治療において、抗菌薬の持続投与もしくは投与時間の延長を行うことを弱く推奨する (GRADE 2B:エビデンスの確実性=「中」)。

(1) 背景および本CQの重要度

敗血症患者の致死率は依然として高く、治療成績を向上させる介入法の確立は急務である。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、PK/PDの観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、重要な臨床課題の1つと考える。

(2) PICO

P (患者): 敗血症あるいは敗血症ショック患者

I (介入): βラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長

C (対照): βラクタム系薬の間欠投与

O (アウトカム): 死亡率・ターゲット血中濃度達成率・臨床的治癒率・副作用発現率・薬剤耐性菌の検出 (CDI、MRSA、耐性グラム陰性桿菌等)

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したRCTが13件施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した^{1,2,11-13,3-10}。

(4) 益と害のバランス (Table. 4-7-1)

死亡 (10 RCT, n=844) に対する効果推定値はリスク差 (RD) 69/1000 少ない (95%CI: 135 少ない~32 多い) であり、臨床的治癒 (9 RCT, n=886) に対する効果推定値はリスク差 (RD) 113/1000 多い (95%CI: 9 多い~241 多い) である。副作用発現率 (3 RCT, n=691) に対する効果推定値はリスク差 (RD) 0/1000 (95%CI: 41 少ない~59 多い) であり、副作用発現の上昇は認められなかった。また薬剤耐性菌の検出 (1 RCT, n=198) に対する効果推定値はリスク差 (RD) 18 少ない (35 少ない~72 多い) である。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

望ましい帰結に關与するターゲット血中濃度達成率は「中」のエビデンス、望ましくない帰結に關与する副作用は「中」のエビデンスとなった。今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は概ね一致しており、最高のエビデンスを採用すると、アウト

トカム全体にわたるエビデンスの確実性は「中」である。

(6) 価値観

CQ4-7

Certainty assessment							No 患者の		効果		Certainty	重要性
No 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Continuous	Intermittent	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
9	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	88/420 (21.0%)	112/424 (26.4%)	RR 0.74 (0.49 to 1.12)	69 fewer per 1,000 (から 135 fewer to 32 more)	⊕⊕○○ 低	重大
臨床的治癒												
9	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く行われる	245/443 (55.3%)	209/443 (47.2%)	RR 1.24 (1.02 to 1.51)	113 more per 1,000 (から 9 more to 241 more)	⊕⊕○○ 低	重大
副作用												
3	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	42/342 (12.3%)	43/349 (12.3%)	RR 1.00 (0.67 to 1.48)	0 fewer per 1,000 (から 41 fewer to 59 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
薬剤耐性菌の検出												
1	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	2/96 (2.1%)	4/102 (3.9%)	RR 0.53 (0.10 to 2.83)	18 fewer per 1,000 (から 35 fewer to 72 more)	⊕⊕○○ 低	重大
ターゲット血中濃度達成												
2	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	1/90 (1.1%)	29/97 (30.3%)	RR 2.35 (1.71 to 3.22)	450 more per 1,000 (から 237 more to 740 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比

バイアスのリスクの一部 High と unknown risk が多く 1 グレードダウン。不正確性は薬剤耐性菌の検出はサンプルサイズが小さくダウン。不正確性は死亡に關して1をまたいでおり1グレードダウン。臨床的治癒はその他で publication bias で1グレードダウン。

敗血症患者に対する抗菌薬の持続投与もしくは投与時間延長に関して、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。しかしながら、ターゲット血中濃度達成率は高く、医師、薬剤師などの医療者からの価値観は高いであろう。また医療者と患者の両方において、一般的に死亡率、臨床的治癒率に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

抗菌薬の持続投与や投与時間の延長に際しでは特別な手技は求められない。シリンジポンプが必要となるものの、ICUにおいてその施行は比較的容易であり、医療者にとっての容認性は高いだろう。コストの面では個人負担額は変わらず、患者・家族の個人の視点からもおそらく許容できる。しかしながら一般病棟においては、介入群は長期間のシリンジポンプを必要とするため歩行リハビリテーションの妨げとなる可能性もある。

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能であると考えられる。

(9) 判断の要約 (Table. 4-7-2)

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	グレー	さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい	グレー	さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか	グレー	さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高	グレー	さまざま	採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし	グレー	さまざま	さまざま
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	グレー	さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい	グレー	さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正RAND法を用いた投票によって、中央値8、見解不一致指数0.164の結果となり、委員会で採択された（7点以上：83.3%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016ではターゲット血中濃度達成率に差がなく（オッズ比1.88;CI 0.89-3.98, p=0.10）、副作用の評価が出来なかったことから、βラクタム薬の持続投与もしくは投与時間の延長を行わないことを弱く推奨している。

その後、新たに複数のRCTがシステマティックレビューに組み込まれ、ターゲット血中濃度の改善が認められたこと、副作用は増えないことが確認されたため、現在の推奨に至った。

(12) 実施に関わる検討事項

抗菌薬の持続投与または投与時間の延長を実践している施設は少なく、実施前に各医療機関において看護師への教育、薬剤部の協力や監視、院内のコンセンサスが必要となる可能性がある。また、持続投与に必要な医療資源（輸液ポンプ、シリンジポンプなど）の使用時間が増加するであろう。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・ β ラクタム系抗菌薬だけでなく、他の種類の抗菌薬に対する検討
- ・ 一般病棟において、抗菌薬の間欠的投与を持続投与または投与時間の延長に変更した場合、患者の離床やQOLへの影響

(14) 文献

1. Abdul-Aziz, M. H. *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.* **42**, 1535-1545 (2016).
2. Angus, B. J. *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicemic melioidosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **49**, 445-452 (2000).
3. Chytra, I. *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* **16**, (2012).
4. Dulhunty, J. M. *et al.* Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: A multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* **56**, 236-244 (2013).
5. Georges, B. *et al.* Cefepime in critically ill patients: Continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **43**, 360-369 (2005).
6. Laterre, P. F. *et al.* Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: Continuous infusion versus three times daily administration. *J. Antimicrob. Chemother.* **70**, 891-898 (2015).
7. Lau, W. K. *et al.* Randomized, open-label, comparative study of piperacillin-tazobactam administered by continuous infusion versus intermittent infusion for treatment of hospitalized patients with complicated intra-abdominal infection. *Antimicrob. Agents Chemother.* **50**, 3556-3561 (2006).
8. Fahimi, F. *et al.* Continuous versus intermittent administration of piperacillin-tazobactam in intensive care unit patients with ventilator-associated pneumonia. *Indian J. Crit. Care Med.* **16**, 141-147 (2012).
9. Dulhunty, J. M. *et al.* A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **192**, 1298-1305 (2015).

10. Rafati, M. R. *et al.* Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int. J. Antimicrob. Agents* **28**, 122-127 (2006).
11. Roberts, J. A. *et al.* Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *J. Antimicrob. Chemother.* **59**, 285-291 (2007).
12. Roberts, J. A. *et al.* Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: Intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J. Antimicrob. Chemother.* **64**, 142-150 (2009).
13. Zhao, H. Y. *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic efficacies of continuous versus intermittent administration of meropenem in patients with severe sepsis and septic shock: A prospective randomized pilot study. *Chin. Med. J. (Engl)*. **130**, 1139-1145 (2017).

CQ4-8: 敗血症に対する抗菌薬治療で、デエスカレーションを行なうか？

Answer: 敗血症に対する抗菌薬治療で、デエスカレーションを行うことを弱く推奨する (GRADE2D, エビデンスの確実性 = 「非常に低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症診療では初期に広域抗菌薬が使用されることが多いが、広域抗菌薬の使用は世界的に問題になっている抗菌薬耐性 (antimicrobial resistance: AMR) を助長し、医療コストの上昇に関与する。この広域抗菌薬を狭域抗菌薬に変更すること (デエスカレーション) は、広域抗菌薬の適正使用を通じ、AMR 対策や医療経済に貢献する重要な診療戦略である。患者の安全性を損なうことなくデエスカレーションが可能であるかどうか検討する価値がある。安全にデエスカレーションが可能であれば、AMR 対策、感染管理、そして医療経済的な視点からすべきプラクティスに位置付けることが可能である。そのため、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

(2) PICO

P (患者): 成人敗血症あるいは敗血症性ショック患者

I (介入): 培養結果に基づいた抗菌薬デエスカレーション

C (対照): 抗菌薬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

システマティックレビューの結果、敗血症患者のみを対象とした RCT は過去に 1 件施行されており (1)、この 1 論文と、別途 13 件の観察研究^{(2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14)}を用いたメタアナリシスを行った。

(4) 益と害のバランス (Table. 4-8)

望ましい効果: 広域抗菌薬の使用量減少、AMR 減少、コスト減少などの望ましい効果については検討できていない。以上より、望ましい効果はわからない。

望ましくない効果: 1 つの RCT (n=116) では、90 日死亡は 1000 人あたり 78 人多い (64 人少ない~335 人多い) である。13 の観察研究 (n=3635) において長期フォローアップによる死亡は 1000 人あたり 80 人少ない (114 人少ない~40 人少ない) である。エビデンスの質はいずれも「非常に低い」。重複感染の発生は RCT では 1000 人あたり 166 人多い (8 人多い~539 人多い) が、観察研究において同アウトカムを評価した論文はなく解析はなされていない。以上より、望ましくない効果はわずかである。

益と害のバランス：本 CQ において、デエスカレーション介入による望ましい効果は評価できておらず、望ましくない効果は死亡率に関しては評価が困難で、重感染率を高める可能性があり、効果のバランスはどちらかと言えばわずかに望ましくない方向性を示す。アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低い」である。重感染率を評価した 1 つの小規模 RCT では、重複感染症の発生率は介入群 16/59 (27%)，対照群 6/57 (11%) であるが、これは介入群において抗菌薬の総投与期間が延長したためと考察されている。つまり、重感染率の上昇がデエスカレーションによるものか投与期間延長によるものかが正確に評価できていない。加えて、重複感染症は死亡など重要転帰に影響しなかったと記載されている。抗菌薬デエスカレーションにより投与日数が延長することは標準的な臨床実践とは解離している。また、デエスカレーションは抗菌薬 stewardship の観点より推奨され広く普及している実践である。以上を踏まえると、このエビデンス総体のみでデエスカレーションを推奨しないとす方向付けを行うことは困難と評価する。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザインの	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	De-escalation	No de-escalation	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

90-day mortality

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	18/59 (30.5%)	13/57 (22.8%)	RR 1.34 (0.72 to 2.47)	78 more per 1,000 (から 64 fewer to 335 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	---------------	---------------	---------------------------	--	--------------	----

重複感染

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	De-escalation	No de-escalation	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない い	深刻でない い	深刻 ^c	なし	16/59 (27.1%)	6/57 (10.5%)	RR 2.58 (1.08 to 6.12)	166 more per 1,000 (から 8 more to 539 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	De-escalation	No de-escalation	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Mortality at longest follow-up

13	観察研究	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない い	深刻でない い	なし	229/1337 (17.1%)	544/2298 (23.7%)	RR 0.66 (0.52 to 0.83)	80 fewer per 1,000 (から 114 fewer to 40 fewer)	⊕⊕○○ 低	
----	------	-----------------	-----------------	------------	------------	----	---------------------	---------------------	----------------------------------	---	-----------	--

28-day mortality

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研 究の	研究デ ザイン	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	De-escalation	No de-escalation	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
2	観察研 究	深刻 ^a	深刻 ^c	深刻でな い	深刻 ^d	なし	15/244 (6.1%)	45/261 (17.2%)	RR 0.48 (0.12 to 1.84)	90 fewer per 1,000 (から 152 fewer to 145 more)	⊕○○○ 非常に低	

CI: 信頼区間; RR: リスク比

Table 4-8. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

望ましくない効果について RCT と観察研究の方向性は相反している。アウトカムの確実性はいずれも非常に低い。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。

(6) 価値観

抗菌薬デエスカレーションに関して、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

デエスカレーションは一般的に普及した常識的な診療手法で、その施行は容易であり、医療者にとっての容認性は高い。介入に伴う広域抗菌薬投与量の変化、及びこれに伴うコストへの影響は評価できていないが、個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からは問題なく許容できる。耐性菌感染症の問題について、患者・家族の個人の視点で利害を判断することは不可能と考える。

(8) 実行可能性

介入は抗菌薬の変更のみであり多くの医療施設において問題なく実行可能である

(9) 判断の要約 (Table. 4-8)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 4-8 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 83.3%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016(15)においては、デエスカレーションの実施は本ガイドラインと同様「弱い推奨」となっている。SSCG(16)では、best practice statement として行うことを推奨されている。

(12) 実施に関わる検討事項

デエスカレーションを行った場合に、抗菌薬の総投与期間が延長しないように留意する必要がある。

(13) 今後の研究の可能性

デエスカレーションの益が評価可能な、洗練された方法論による質の高いランダム化比較試験の遂行が望まれる。

(14) 文献

1. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanèse J, Jaber S, 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(10):1399-408.
2. Carugati M, Franzetti F, Wiemken T, Kelly R, Peyrani P, Blasi F, et al. De-escalation therapy among bacteraemic patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015;21(10):936.e11-936.e18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.015>
3. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, 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(1):32-40.
4. Gonzalez L, Cravoisy A, Barraud D, Conrad M, Nace L, Lemarié J, et al. Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(4):R140. Available from: <http://ccforum.com/content/17/4/R140>
5. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: Why do we not de-escalate more often? *Crit Care Med.* 2012;40(5):1404-9.
6. Lee CC, Lee NY, Chen PL, Hong MY, Chan TY, Chi CH, et al. Impact of antimicrobial

strategies on clinical outcomes of adults with septic shock and community-onset Enterobacteriaceae bacteremia: De-escalation is beneficial. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2015;82(2):158-64. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.03.004>

7. Lee CC, Wang JL, Lee CH, Hung YP, Hong MY, Tang HJ, et al. Clinical benefits of antimicrobial de-escalation in adults with community-onset monomicrobial *Escherichia coli*, *Klebsiella* species and *Proteus mirabilis* bacteremia. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017;50(3):371-6. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.03.024>
8. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: Results from an observational study. *Intensive Care Med*. 2014;40(1):41-9.
9. Moraes RB, Guillén JAV, Zabaleta WJC, Borges FK. De-escalation, adequacy of antibiotic therapy and culture positivity in septic patients: An observational study. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3):315-22.
10. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, 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* [Internet]. 2010;14(6):R225. Available from: <http://ccforum.com/content/14/6/R225>
11. Niimura T, Zamami Y, Imai T, Nagao K, Kayano M, Sagara H, et al. Evaluation of the benefits of de-escalation for patients with sepsis in the emergency intensive care unit. *J Pharm Pharm Sci*. 2018;21(1):54-9.
12. Oshima T, Kodama Y, Takahashi W, Hayashi Y, Iwase S, Kurita T, et al. Empiric antibiotic therapy for severe sepsis and septic shock. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(2):210-6.
13. Salahuddin N, Amer L, Joseph M, El Hazmi A, Hawa H, Maghrabi K. Determinants of Deescalation Failure in Critically Ill Patients with Sepsis: A Prospective Cohort Study. *Crit Care Res Pract*. 2016;2016(2131108):1-7.
14. Viasus D, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Niubó J, Dorca J, Carratalà J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):547-53.
15. Information M, Distribution N. 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. 2016;
16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Medicine. Springer Berlin Heidelberg; 2017.

CQ4-9: 敗血症に対する抗菌薬治療で、プロカルシトニンを指標とした治療終了を行うか？

Answer: 敗血症に対する抗菌薬治療において、プロカルシトニンを指標とした治療終了を行うことを弱く推奨する（エビデンスの確実性＝「中」）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

抗菌薬総使用量は、薬剤耐性菌の出現と関連しており、抗菌薬曝露歴は次の新たな敗血症のリスクになりうるということが報告されている¹²。一方で、多くの感染症において抗菌薬の中止基準に関する質の高い科学的根拠は少なく、抗菌薬の投与期間を短縮できる可能性が指摘されてきた。また、敗血症の経過におけるプロカルシトニンの低下は、死亡リスクの減少と関連していることが報告されている³⁴。したがって、“プロカルシトニンを用いて抗菌薬中止の意思決定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日数を短縮できるか”という臨床的疑問は、重要な臨床課題である。現在、敗血症における抗菌薬の中止基準として明確なものはなく、抗菌薬の適切な中止基準は感染対策、薬剤耐性菌発生の防止などにつながるため、本 CQ の貢献度は高いと考えられる。

(2) PICO

P（患者）：成人の敗血症，敗血症性ショック患者

I（介入）：プロカルシトニンをガイドとした抗菌薬終了

C（対照）：担当医の判断，あるいはプロカルシトニンを含まないプロトコルに準じた抗菌薬終了

O（アウトカム）：28 日死亡率，院内死亡率，敗血症の再燃，薬剤耐性菌の検出，抗菌薬投与日数

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した RCT が 12 件施行されており⁵⁶⁷⁸⁹¹⁰¹¹¹²¹³¹⁴¹⁵¹⁶，これらを用いたメタアナリシスを実施した。その結果，28 日死亡率および院内死亡率は介入群で対照群と比較して低く抗菌薬投与日数が短かった。

(4) 益と害のバランス (Table. 4-9-1)

望ましい効果：介入における 28 日の死亡アウトカム (5RCT: N=2867) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 42 人の死亡減少 (11 人減少から 69 人減少) であり、院内の死亡アウトカム (9RCT: N=2422) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 50 人の死亡減少 (18 人減少から 79 人減少) であった。抗菌薬投与日数のアウトカム (3RCT: N=231) の効果推定値とその信頼区間は、介入によ

り平均差 (MD) が 1.16 日 (0 日から 2.33 日) 短かった。なおそれぞれに不完全なアウトカム報告の懸念のある研究が見られた。

望ましくない効果：介入における敗血症再燃アウトカム (4RCT: N=261) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 8 人の再燃の増加 (27 人減少から 113 人増加) であった。信頼区間が臨床的決断の閾値を跨いでいたため、望ましくない効果はわずかとした。

益と害のバランス：望ましくない効果はわずかであり、また死亡率に関しては 28 日死亡率および院内死亡率ともに中程度の確実性を持ちながら望ましい効果を示したことから、価値観によらず介入を支持できると考えられる。

エビデンスプロファイル								患者数		効果		Certainty	重要性
Certainty assessment								PCT	non-PCT	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
N 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討							
Mortality at 28 days													
5	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	320/1434 (22.3%)	379/1433 (26.4%)	RR 0.84 (0.74 to 0.96)	42 fewer per 1,000 (から 69 fewer to 11 fewer)	⊕⊕⊕○	中	重大 9
Mortality at hospital discharge													
9	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	256/1197 (21.4%)	321/1225 (26.2%)	RR 0.81 (0.70 to 0.93)	50 fewer per 1,000 (から 79 fewer to 18 fewer)	⊕⊕⊕○	中	重大 9
Recurrence													
4	ランダム化試験	深刻	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	7/126 (5.6%)	6/135 (4.4%)	RR 1.19 (0.40 to 3.55)	8 more per 1,000 (から 27 fewer to 113 more)	⊕⊕○○	低	重大 8
Duration of antibiotic therapy													
3	ランダム化試験	深刻	深刻	深刻でない	深刻	なし	120	111	-	MD 1.16 より低 (2.33 より低 to 0)	⊕○○○	非常に低	重大 7

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- ブラインド化の懸念 (二つの研究) は、死亡率に対するバイアスリスクは低いと判断された。また、割付の隠蔽化の懸念 (一つの研究) があったが、全体のバイアスリスクは低いと判断された。不完全なアウトカム報告の懸念 (二つの研究) があったため、1レベルグレードダウンとした。
- 割付の隠蔽化の懸念のある研究が複数あり、また、不完全なアウトカム報告の RoB が High の研究が 1つ、その懸念のある研究が複数あり、1レベルグレードダウンとした。
- 信頼区間が臨床的決断の閾値をまたいでいる。
- ブラインド化の懸念および割付の隠蔽化の懸念のある研究が複数あり、また、不完全なアウトカム報告の RoB が High の研究が 1つ、その懸念のある研究が複数あり、1レベルグレードダウンとした。
- 異質性が非常に大きいため、1レベルグレードダウンとした。
- 信頼区間が臨床的決断の閾値をぎりぎりのところをまたいでいる。

Table 4-9-1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

28 日死亡率および院内死亡率ともに望ましい効果を示す方向性は同一であり、割付の隠蔽化の懸念および不完全なアウトカム報告の懸念がある研究はあったものの全体としてのバイアスリスクは低く、結果として確実性は中と判断した。

(6) 価値観

一般的に、死亡アウトカムに対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

プロカルシトニンの測定頻度が増加することは検査技師の負担増加に寄与しうると考えられる。また、DPC（診断群分類包括評価）を採用しない医療機関では、測定費用が影響する可能性がある。ただし、連日測定と非連日測定による違いもあることや、DPC 採用病院では包括医療費に含まれることから、利害関係者にとっての容認性は一概には決定できない。

(8) 実行可能性

プロカルシトニンの測定が院内で施行され速やかに結果が得られるかどうかについては施設間差がある。本邦においてプロカルシトニンを院内測定している機関の割合は不明であるが、十分ではないと想定される。

一方で、院内測定を導入している場合には測定頻度を増やすことの敷居は高くないため、実行可能性はさまざまと考えられる。

(9) 判断の要約 (Table. 4-9-2)

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 4-9-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：100%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016¹⁷では”We suggest that measurement of procalcitonin levels can be used to support shortening the duration of antimicrobial therapy in sepsis patients (weak recommendation, low quality of evidence).”としている。これは抗菌薬の投与中止よりも **de-escalation** に主眼をおいたものであった。さらに J-SSCG2016¹⁸ では、「抗菌薬はプロカルシトニンを指標に中止してよいか？」という CQ に対して、当初は「敗血症、敗血症性ショックにおける抗菌薬治療で、プロカルシトニン値を指標に抗菌薬の中止を行わないことを弱く推奨する」としていた。これはメタアナリシスの結果、死亡率に有意差が見られなかったためであった。しかし、その後に新たに RCT1 件⁷を追加してメタアナリシスを再度行ったところ、介入群では対照群と比較して 28 日死亡率が有意に低下し、抗菌薬投与日数も有意に短縮する結果となった。このことから「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」に変更となった。

(12) 実施に関わる検討事項

プロカルシトニンの測定結果を迅速に得られる施設が限られることに留意する必要がある。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められる。

- ・測定費用を考慮した医療経済的効果
- ・抗菌薬投与日数に関する質の高い RCT

(14) 文献

1. Micek, S., Johnson, M. T., Reichley, R. & Kollef, M. H. An institutional perspective on the impact of recent antibiotic exposure on length of stay and hospital costs for patients with gram-negative sepsis. *BMC Infect. Dis.* (2012) doi:10.1186/1471-2334-12-56.
2. Baggs, J. *et al.* Risk of Subsequent Sepsis Within 90 Days after a Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin. Infect. Dis.* (2018) doi:10.1093/cid/cix947.
3. Charles, P. E. *et al.* Procalcitonin kinetics within the first days of sepsis: Relationship with the appropriateness of antibiotic therapy and the outcome. *Crit. Care* (2009) doi:10.1186/cc7751.
4. Karlsson, S. *et al.* Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: A prospective observational study. *Crit. Care* (2010) doi:10.1186/cc9327.
5. Annane, D. *et al.* Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically

- proven apparent severe sepsis: A randomised controlled trial. *BMJ Open* (2013)
doi:10.1136/bmjopen-2012-002186.
6. Bloos, F. *et al.* Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: A randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* (2016)
doi:10.1001/jamainternmed.2016.2514.
 7. de Jong, E. *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)
doi:10.1016/S1473-3099(16)00053-0.
 8. Deliberato, R. O. *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) doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.03.027.
 9. Hochreiter, M. *et al.* Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: A randomized prospective controlled trial. *Crit. Care* (2009) doi:10.1186/cc7903.
 10. Kip, M. M. A. *et al.* Cost-effectiveness of procalcitonin testing to guide antibiotic treatment duration in critically ill patients: Results from a randomised controlled multicentre trial in the Netherlands 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services . *Crit. Care* (2018)
doi:10.1186/s13054-018-2234-3.
 11. Najafi, A. *et al.* The comparison of procalcitonin guidance administer antibiotics with empiric antibiotic therapy in critically ill patients admitted in intensive care unit. *Acta Med. Iran.* (2015).
 12. Nobre, V., Harbarth, S., Graf, J. D., Rohner, P. & Pugin, J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2008)
doi:10.1164/rccm.200708-1238OC.
 13. Oliveira, C. F. *et al.* Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: A randomized trial. *Crit. Care Med.* (2013) doi:10.1097/CCM.0b013e31828e969f.
 14. Schroeder, S. *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. *Langenbeck's Arch. Surg.* **394**, 221–226 (2009).
 15. Shehabi, Y. *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)
doi:10.1164/rccm.201408-1483OC.
 16. Svoboda, P., Kantorová, I., Scheer, P., Radvanova, J. & Radvan, M. Can procalcitonin help us in

timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery?

Hepatogastroenterology. (2007).

17. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* (2017) doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
18. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J. Intensive Care* (2018) doi:10.1186/s40560-017-0270-8.

CQ4-10: 敗血症に対して、比較的短期間（7日間以内）の抗菌薬治療を行うか？

Answer: 敗血症に対して、比較的短期間（7日間以内）の抗菌薬治療を行うことを弱く推奨する（GRADE2D、推奨の強さ「弱い推奨」、エビデンスの確実性「非常に低」）。

コメント: 短期投与が必要な感染症のうち、エビデンスがあるのは肺炎および腹腔内感染症に限られていることから、本推奨は条件付き推奨である。なお、長期投与が必要な感染症（心内膜炎、化膿性脊椎炎）は本CQの対象ではない。

(1) 背景および本CQの重要度

敗血症に対する抗菌薬治療に伴う害として、投与期間が長いほど常在菌叢の中で耐性菌や *Clostridioides difficile*、真菌が定着・増殖するリスクが高まり、次の新たな敗血症のリスクになることが考えられる(1,2)。世界的には新規抗菌薬の開発が減少する一方で、不適切な使用を背景とした薬剤耐性（AMR；antimicrobial resistance）の問題が脅威となっている(3)。近年、肺炎等の各種感染症における抗菌薬の治療期間について、短期間治療は長期間治療と比較して死亡率や臨床的治癒率に差がない報告が増えてきた(4,5)。そこで敗血症診療においても、患者の転帰を悪化させることなく抗菌薬レジメン期間を短縮できるかという臨床的疑問は重要と判断し、CQとして取り上げた。

(2) PICO

P（患者）：成人敗血症あるいは敗血症ショック、または集中治療を要する感染症患者（※1,2）

※1 敗血症あるいは敗血症ショックに限定したRCTはほとんどないため、本CQでは集中治療を要する感染症を対象に含めた。

※2 4週間以上の投与が必要な感染症（心内膜炎、化膿性脊椎炎）を対象外とするために、①市中肺炎、②院内肺炎／人工呼吸器関連肺炎、③急性腎盂腎炎／敗血症性尿路感染症、④腹腔内感染症／腹膜炎、⑤胆管炎、⑥菌血症を、本CQの対象感染症に指定した。

I（介入）：1週間(8日)以内の短期間抗菌薬治療

C（対照）：1週間をこえる長期間抗菌薬治療

O（アウトカム）：死亡率、臨床的治癒率、新たなイベント発生率、薬剤耐性菌の検出率

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、RCTは、PICOに示す各感染症のうち、②人工呼吸器関連肺炎

に関して3件、④腹腔内感染症に関して1件施行されていた(6-9)。それ以外の①市中肺炎、③急性腎盂腎炎/敗血症性尿路感染症、⑤胆管炎、⑥菌血症に関しては該当研究を認めなかった。

この4論文を用いたメタアナリシスの結果、28日死亡率は3つのRCTで評価され、死亡に対する効果推定値は1000人あたり12人多い[95%CI: 34人少ない~78人多い]であり、最長フォローアップにおける死亡率は4つのRCTで評価され、リスク差(RD)は1000人あたり11人多い[95%CI: 27人少ない~62人多い]であった。臨床的治癒率は2つのRCTで評価され、効果推定値は1000人あたり50人少ない[95%CI: 202人少ない~144人多い]であり、新たなイベント率(再発・再感染率)は3つのRCTで評価され、リスク差(RD)は1000人あたり77人多い[95%CI: 0人少ない~185人多い]であった。薬剤耐性菌の検出については2つのRCTで評価され、効果推定値は1000人あたり132人少ない[95%CI: 292人少ない~166人多い]であった。

(4) 益と害のバランス (Table. 4-10-1)

望ましい効果：死亡率、臨床的治癒率、薬剤耐性菌の検出は、わずかで短期間治療と長期間治療の成績に差は認められなかった。

望ましくない効果：新たなイベント率(再発・再感染)は、わずかで短期間治療の方が新たなイベント率が有意に増加することはなかった。

益と害のバランス：本CQにおいて、短期間治療による死亡率低下、臨床的治癒率改善、薬剤耐性菌検出率低下という望ましい効果はわずかである。新たなイベント率増加という望ましくない効果も同様にわずかである。

全体的なエビデンスの確実性は非常に低い。以上より、効果のバランスは介入あるいは比較対象のいずれも支持しない。

エビデンスプロファイル

Short-course antibiotic therapy for sepsis in adults. ⁴⁾

Certainty assessment ¹⁾								患者数		効果		Certainty ²⁾	重要性
№ 研究の	研究デザイン ³⁾	バイアスのリスク ³⁾	非一貫性	非厳格性 ³⁾	不正確	その他の検討 ³⁾	Short ³⁾	Long ³⁾	相対 (95% CI) ³⁾	絶対 (95% CI) ³⁾			
28-day mortality ⁴⁾													
3 ⁴⁾	ランダム化試験 ⁴⁾	深刻でない ⁴⁾	深刻でない ⁴⁾	深刻でない ⁴⁾	深刻 ⁴⁾	なし ⁴⁾	63/396 (15.9%) ⁴⁾	61/406 (15.0%) ⁴⁾	RR 1.08 ₁ (0.77 to 1.52) ⁴⁾	12 more per 1,000 ₁ (から 34 fewer to 78 more) ⁴⁾	⊕⊕⊕○ ₁ 中 ⁴⁾	重大 ⁴⁾ 9 ⁴⁾	
Mortality at longest follow-up ⁴⁾													
4 ⁴⁾	ランダム化試験 ⁴⁾	深刻 ⁴⁾	深刻でない ⁴⁾	深刻でない ⁴⁾	深刻 ⁴⁾	なし ⁴⁾	73/612 (14.3%) ⁴⁾	70/517 (13.5%) ⁴⁾	RR 1.08 ₁ (0.80 to 1.46) ⁴⁾	11 more per 1,000 ₁ (から 27 fewer to 62 more) ⁴⁾	⊕⊕○○ ₁ 低 ⁴⁾	重大 ⁴⁾ 9 ⁴⁾	
Clinical resolution ⁴⁾													
2 ⁴⁾	ランダム化試験 ⁴⁾	深刻 ⁴⁾	深刻でない ⁴⁾	深刻でない ⁴⁾	深刻 ⁴⁾	なし ⁴⁾	135/195 (69.2%) ⁴⁾	142/197 (72.1%) ⁴⁾	RR 0.83 ₁ (0.72 to 1.20) ⁴⁾	30 fewer per 1,000 ₁ (から 202 fewer to 144 more) ⁴⁾	⊕⊕○○ ₁ 低 ⁴⁾	重大 ⁴⁾ 7 ⁴⁾	
Recurrence ⁴⁾													
3 ⁴⁾	ランダム化試験 ⁴⁾	深刻 ⁴⁾	深刻 ⁴⁾	深刻でない ⁴⁾	深刻 ⁴⁾	なし ⁴⁾	120/433 (27.7%) ⁴⁾	89/429 (20.7%) ⁴⁾	RR 1.37 ₁ (1.00 to 1.89) ⁴⁾	77 more per 1,000 ₁ (から 0 fewer to 185 more) ⁴⁾	⊕○○○ ₁ 非常に低 ⁴⁾	重大 ⁴⁾ 7 ⁴⁾	
Emergence of resistant organisms ⁴⁾													
2 ⁴⁾	ランダム化試験 ⁴⁾	深刻 ⁴⁾	深刻でない ⁴⁾	深刻でない ⁴⁾	深刻 ⁴⁾	なし ⁴⁾	49/127 (38.6%) ⁴⁾	58/119 (48.7%) ⁴⁾	RR 0.73 ₁ (0.40 to 1.34) ⁴⁾	132 fewer per 1,000 ₁ (から 292 fewer to 166 more) ⁴⁾	⊕⊕○○ ₁ 低 ⁴⁾	重大 ⁴⁾ 7 ⁴⁾	

CI: 信頼区間, RR: リスク比 ⁴⁾

説明 ⁴⁾

- a. アウトカム評価者のブラント化は、Clinical resolution 臨床的治癒の判定においては極めて重要と考えられた。 ⁴⁾
- b. 信頼区間が臨床的決断の閾値をまたいでいる。 ⁴⁾
- c. アウトカム評価者のブラント化は、Recurrence の判定においては極めて重要と考えられた。 ⁴⁾
- d. 中程度以上の異質性あり。 ⁴⁾
- e. 選択的報告、すなわち事前プロトコルによる網羅的報告は、Emergence of resistant organisms 耐性菌の出現の判定においては極めて重要と考えられた。 ⁴⁾
- f. 最大観察期間における死亡率においては、不完全なアウトカムデータは、極めて重要と考えられた。 ⁴⁾

Table 4-10-1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

アウトカムごとに効果の方向性は同一ではなく、確実性は「非常に低い」から「中」であった。全体的なエビデンスの確実性は、最も低いものを採用し「非常に低い」とした。

(6) 価値観

抗菌薬治療期間において、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムや臨床的治癒率、新たなイベント率、薬剤耐性菌の検出に対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

抗菌薬治療期間について 1 週間を超えるものから 1 週間以内に短縮するという介入は、患者の状態をモニタリングした状況において施行は可能であり、医療者の仕事量および患者侵襲を減らすことから医療者および患者にとっての容認性は高い。介入に伴う広域抗菌薬投与量の変化、及びこれに伴うコストへの影響は評価できていないが、個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点から

は問題なく許容できる。また、抗菌薬の短期間治療により医療施設における AMR 対策につながり、結果的に敗血症患者自身の薬剤耐性菌感染リスクを低下させるのであれば、患者・家族の個人の視点からも許容できる。ただし、敗血症の死亡率や治癒率、再発率を悪化させることがないことが前提となる。

(8) 実行可能性

介入は抗菌薬の治療期間短縮であり多くの医療施設において問題なく実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table. 4-10-2)

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 4-10-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.018 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 75%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016 においては、抗菌薬の治療期間に関する CQ はない(10)。SSCG2016 においては、敗血症と敗血症性ショックを伴うほとんどの重症感染症で抗菌薬治療期間は 7~10 日間で適切であることが「弱い推奨」となっていた(11)。

(12) 実施に関わる検討事項

敗血症または集中治療を要する状況に特化したエビデンスがあるのは、肺炎と腹腔内感染症に限られている。CQ 設定時に対象としていた尿路感染症、胆管炎、菌血症に関するエビデンスは不足している。また、長期投与が必要な感染症 (心内膜炎、化膿性脊椎炎) は本 CQ の対象ではない。実際、

敗血症または集中治療を要する状況に特化したエビデンスがない領域では、各種一般感染症に対する抗菌化学療法の治療期間を参考にすることがある。

敗血症に対して短期間治療とする場合はこれらの条件を考慮して実施した上で、再発/再燃リスクに注意する必要がある。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められる。

- ・敗血症または集中治療を要する感染症を対象とした、抗菌薬投与日数に関する質の高いRCT
- ・抗菌薬治療期間と、薬剤耐性菌の検出率や新たなイベント率（短期間治療による再発率の増加、長期間治療による薬剤耐性菌検出率の増加による新たな二次感染の増加）の関係性の検証

(14) 文献

1. Micek S, Johnson MT, Reichley R, Kollef MH. An institutional perspective on the impact of recent antibiotic exposure on length of stay and hospital costs for patients with gram-negative sepsis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012 Mar 13 [cited 2020 Apr 23];12:56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414209>
2. Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL, Epstein L, Hatfield KM, McDonald LC. Risk of Subsequent Sepsis Within 90 Days After a Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 23];66(7):1004-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29136126>
3. The Government of Japan. National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR). 2016.
4. Royer S, Demerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 13, *Journal of Hospital Medicine*. Society of hospital medicine; 2018 [cited 2020 Apr 23]. p. 336-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370318>
5. Onakpoya IJ, Walker AS, Tan PS, Spencer EA, Gbinigie OA, Cook J, et al. Overview of systematic reviews assessing the evidence for shorter versus longer duration antibiotic treatment for bacterial infections in secondary care. *PLoS One* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Apr 23];13(3):e0194858. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29590188>

6. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmettre T, et al. Early-Onset Ventilator-Associated Pneumonia in Adults Randomized Clinical Trial: Comparison of 8 versus 15 Days of Antibiotic Treatment. PLoS One [Internet]. 2012 Aug 31 [cited 2020 Apr 23];7(8):e41290. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952580>
7. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial. J Am Med Assoc [Internet]. 2003 Nov 19 [cited 2020 Apr 23];290(19):2588-98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14625336>
8. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. Crit Care [Internet]. 2012 Nov 13 [cited 2020 Apr 23];16(6):R218. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23148736>
9. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. Intensive Care Med [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Apr 23];44(3):300-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29484469>
10. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). J Intensive Care [Internet]. 2018 Feb 2 [cited 2020 Apr 23];6(1):7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29435330>
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar 1;43(3):304-77.

CQ4-11: 腎排泄型の抗微生物薬の用量調整に際して、何が参考になるか？

Answer: 複数の時点で測定された腎機能検査値(血清 Cr 値, eGFR 値など)に加えて, 体液量の変動, 腎代替療法や他の体外循環治療の有無などが参考になる.

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症・敗血症性ショックの治療において, 適切な抗微生物薬の投与設計を行うことは極めて重要である. 敗血症患者では臓器障害として腎障害を生じることが多く, ICU において KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome)基準で急性腎障害とされる症例の約半数は敗血症が原因とされる¹²³⁴⁵. 腎障害時に腎排泄型の抗微生物薬は用量調整を行う必要があると考えられるが, 一方で敗血症の初期には体液量の変動や分布容積 (Volume of distribution; Vd)の変化が起こるほか, 腎代替療法などの体外循環治療が導入されることも多く, 用量調整に影響する因子は多岐にわたる. 不適切な抗微生物薬投与は患者の不良な転帰に関連するため²⁶⁷⁸⁹, 本 CQ の重要度は高い.

2. 解説

腎排泄型の抗微生物薬では腎障害時にクリアランスが低下し血中濃度が上昇するため, 敗血症による腎障害においても抗微生物薬投与量の調整が必要と考えられる¹⁰¹¹¹²¹³. この場合, 一般的な腎障害のために作成された腎機能別の推奨用量では特に敗血症の初期において抗微生物薬濃度が不十分となりうるため, 注意が必要である¹⁴¹⁵.

腎機能の指標として Cr 値や, Cr 値に加えて年齢・性別などを考慮して算出される eGFR 値が一般的に使用されている. 一方, 急激な糸球体濾過量の変化から 24~48 時間遅れて Cr 値が変化することが知られており, 急性期の病態では真の腎機能を正確に反映しない可能性が高いため, 複数回の測定による Cr 値の変動を参考に GFR 値を予想する必要がある. すなわち Cr 値が上昇傾向であれば真の GFR 値は eGFR 値よりも小さく, Cr 値が低下傾向であれば真の GFR 値は eGFR 値よりも大きいことを想定する必要がある¹⁶.

また, 敗血症患者では抗微生物薬の投与に関連して以下 (1), (2) に示すような変化から, Cr 値や eGFR 値による腎機能評価に基づく薬剤投与量では不十分となる可能性があるため, 特に水溶性抗微生物薬 (抗菌薬; β -lactam 系, アミノグリコシド系, グリコペプチド系, リネゾリド, コリスチン, 抗真菌薬; トリアゾール系, エキノキャンディン系, ポリエンマクロライド系) の投与に際しては, 体液量の変動の把握が重要である¹⁷¹⁸¹⁹²⁰²¹²²²³²⁴²⁵²⁶²⁷.

(1) 毛細管漏出およびそれによる浮腫, 輸液療法, 胸腹水, 体液ドレナージ, 低アルブミン血症, 蛋白結合率低下などに伴う分布容積の増加と血漿や細胞外液における抗微生物薬の希釈

(2) 心拍出量増加, 腎血流増加, 血管拡張・毛細血管漏出・低アルブミン血症に

よる腎クリアランスの増加(Augmented renal clearance)

体外循環によっても抗微生物薬の濃度は影響を受ける²⁴。体外式膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygenation; ECMO)では回路における抗微生物薬の捕捉や、ECMOによる炎症の惹起が原因となり、分布容積や抗微生物薬クリアランスが変化する可能性が指摘されている²⁸²⁹³⁰。

また、腎代替療法が導入された場合も抗微生物薬の濃度が変動する³¹³²³³³⁴³⁵³⁶³⁷。腎代替療法の設定によりその変化は異なるが³⁸³⁹⁴⁰⁴¹、多くの場合は推奨されている腎代替療法中の抗菌薬投与方法では不十分となる可能性が指摘されている⁴²⁴³⁴⁴⁴⁵⁴⁶³⁹⁴⁷⁴⁸。なお、これらの海外の論文で用いられている腎代替療法の濾過量は、本邦の保険診療における上限量（16L/日）よりも多いことに注意が必要である。

3. 文献

1. Uchino, S. *et al.* Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* **294**, 813–8 (2005).
2. Bagshaw, S. M., George, C., Bellomo, R. & ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit. Care* **12**, R47 (2008).
3. Bagshaw, S. M. *et al.* Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med.* **35**, 871–81 (2009).
4. Lagu, T. *et al.* Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit. Care Med.* **40**, 754–61 (2012).
5. Schortgen, F. & Asfar, P. Update in sepsis and acute kidney injury 2014. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **191**, 1226–31 (2015).
6. Kollef, M. H., Sherman, G., Ward, S. & Fraser, V. J. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* **115**, 462–74 (1999).
7. Ibrahim, E. H., Sherman, G., Ward, S., Fraser, V. J. & Kollef, M. H. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* **118**, 146–55 (2000).
8. Shorr, A. F. *et al.* Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit. Care Med.* **39**, 46–51 (2011).
9. Roberts, J. A. *et al.* DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin. Infect. Dis.* **58**, 1072–83 (2014).
10. Roberts, J. A. *et al.* Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill:

- challenges and potential solutions. *Lancet. Infect. Dis.* **14**, 498–509 (2014).
11. Godin, M., Murray, P. & Mehta, R. L. Clinical approach to the patient with AKI and sepsis. *Semin. Nephrol.* **35**, 12–22 (2015).
 12. Sime, F. B., Roberts, M. S. & Roberts, J. A. Optimization of dosing regimens and dosing in special populations. *Clin. Microbiol. Infect.* **21**, 886–93 (2015).
 13. Lewis, S. J. & Mueller, B. A. Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: ‘Enough But Not Too Much’. *J. Intensive Care Med.* **31**, 164–76 (2016).
 14. Blot, S., Lipman, J., Roberts, D. M. & Roberts, J. A. The influence of acute kidney injury on antimicrobial dosing in critically ill patients: are dose reductions always necessary? *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **79**, 77–84 (2014).
 15. De Waele, J. J. *et al.* Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med.* **40**, 1340–51 (2014).
 16. Bernier-Jean, A. *et al.* Diagnosis and outcomes of acute kidney injury using surrogate and imputation methods for missing preadmission creatinine values. *BMC Nephrol.* **18**, 141 (2017).
 17. Hoste, E. A. J. *et al.* Assessment of renal function in recently admitted critically ill patients with normal serum creatinine. *Nephrol. Dial. Transplant* **20**, 747–53 (2005).
 18. Herrera-Gutiérrez, M. E. *et al.* Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med.* **33**, 1900–6 (2007).
 19. Baptista, J. P. *et al.* A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit. Care* **15**, R139 (2011).
 20. Martin, J. H. *et al.* Pitfalls of using estimations of glomerular filtration rate in an intensive care population. *Intern. Med. J.* **41**, 537–43 (2011).
 21. Gonçalves-Pereira, J. & Póvoa, P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit. Care* **15**, R206 (2011).
 22. Udy, A. A. *et al.* Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* **142**, 30–39 (2012).
 23. Grootaert, V., Willems, L., Debaveye, Y., Meyfroidt, G. & Spriet, I. Augmented Renal Clearance in the Critically Ill: How to Assess Kidney Function. *Ann. Pharmacother.* **46**, 925–959 (2012).
 24. Udy, A. A., Roberts, J. A. & Lipman, J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med.* **39**, 2070–82 (2013).
 25. Udy, A. A., Roberts, J. A., Shorr, A. F., Boots, R. J. & Lipman, J. Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine

- concentrations: identifying at-risk patients. *Crit. Care* **17**, R35 (2013).
26. Udy, A. A. *et al.* Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*. *Crit. Care Med.* **42**, 520–7 (2014).
 27. Carlier, M. *et al.* Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit. Care* **17**, R84 (2013).
 28. Shekar, K., Fraser, J. F., Smith, M. T. & Roberts, J. A. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J. Crit. Care* **27**, 741.e9–18 (2012).
 29. Shekar, K. *et al.* Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit. Care* **16**, R194 (2012).
 30. Dzierba, A. L., Abrams, D. & Brodie, D. Medicating patients during extracorporeal membrane oxygenation: the evidence is building. *Crit. Care* **21**, 66 (2017).
 31. Heintz, B. H., Matzke, G. R. & Dager, W. E. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy* **29**, 562–77 (2009).
 32. Choi, G. *et al.* Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit. Care Med.* **37**, 2268–82 (2009).
 33. Bogard, K. N. *et al.* Antibiotic dosing during sustained low-efficiency dialysis: special considerations in adult critically ill patients. *Crit. Care Med.* **39**, 560–70 (2011).
 34. Eyler, R. F., Mueller, B. A. & Medscape. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat. Rev. Nephrol.* **7**, 226–35 (2011).
 35. Scoville, B. A. & Mueller, B. A. Medication dosing in critically ill patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *Am. J. Kidney Dis.* **61**, 490–500 (2013).
 36. Ulldemolins, M. *et al.* Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. *Crit. Care* **18**, 227 (2014).
 37. Veiga, R. P. & Paiva, J.-A. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit. Care* **22**, 233 (2018).
 38. Churchwell, M. D. & Mueller, B. A. Drug dosing during continuous renal replacement therapy. *Semin. Dial.* **22**, 185–188 (2009).
 39. Roberts, D. M. *et al.* Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study. *Crit. Care Med.* **40**, 1523–8 (2012).
 40. Jamal, J.-A., Udy, A. A., Lipman, J. & Roberts, J. A. The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug

- clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens*. *Crit. Care Med.* **42**, 1640–50 (2014).
41. Roberts, D. M. *et al.* A multicenter study on the effect of continuous hemodiafiltration intensity on antibiotic pharmacokinetics. *Crit. Care* **19**, 84 (2015).
 42. Fiaccadori, E. *et al.* Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit. Care Med.* **32**, 2437–42 (2004).
 43. Kielstein, J. T. *et al.* Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit. Care Med.* **34**, 51–6 (2006).
 44. Burkhardt, O. *et al.* Elimination of daptomycin in a patient with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **61**, 224–5 (2008).
 45. Seyler, L. *et al.* Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit. Care* **15**, R137 (2011).
 46. Wilson, F. P. & Berns, J. S. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic during continuous venovenous hemodialysis (CVVHD). *Clin. Nephrol.* **77**, 329–31 (2012).
 47. Zoller, M. *et al.* Variability of linezolid concentrations after standard dosing in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit. Care* **18**, R148 (2014).
 48. Euteneuer, J. C., Kamatkar, S., Fukuda, T., Vinks, A. A. & Akinbi, H. T. Suggestions for Model-Informed Precision Dosing to Optimize Neonatal Drug Therapy. *J. Clin. Pharmacol.* **59**, 168–176 (2019).

CQ5. 免疫グロブリン

敗血症には様々な補助療法 (adjunctive therapies) が試みられている。多クローン性免疫グロブリンには、病原微生物・毒素の中和作用、補体活性化による貪食・溶菌促進作用、オプソニン効果、抗体依存性細胞傷害作用、非特異的抗炎症作用、炎症性サイトカイン産生抑制作用などがあり(1, 2)、臨床では特発性血小板減少性紫斑病、重症筋無力症、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、Guillain-Barre 症候群、川崎病などへの経静脈投与 (IVIg) がガイドラインで推奨されている。また、上記作用及び低免疫グロブリン血症の合併頻度が高いことから感染症への効果も期待され(3)、特に重症例に対し投与されてきた。我が国では正岡らの臨床研究結果に基づき重症感染症が保険適応となっており(4)、2010年～2011年にかけて日本救急医学会が実施した前向き観察研究では、重症敗血症 624 人の 34.6%、うちショック合併 282 人の 44.0%に投与されていた(5)。しかし、各種敗血症診療ガイドラインにおける推奨は必ずしも一貫しておらず、SSCG2016 においては弱い非推奨であったが、日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2016 では弱い推奨とする担当班からの案に対して委員会の同意率が低く、推奨に関する提示は見送られた。一方で、特に死亡率の高い劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (STSS)、毒素性ショック症候群 (TSS)、壊死性軟部組織感染症などの特殊感染症に対する投与を推奨する文献が複数あり、検討の必要性が出ている。そこで今回のガイドライン改訂に当たり、我々は従来の CQ5-1. 敗血症に対して IVIg 投与を行うか?に加えて、CQ5-2. STSS や TSS などの特殊な敗血症に対して IVIg 投与を行うか?の CQ を立案し、両者に対しそれぞれ GRADE に基づくシステマティックレビュー (SR) を行い、推奨を決定した。

CQ5-1 においては、low quality of evidence も含む SR、high quality of evidence のみの SR の両者を実施し、事前設定により後者を採用し推奨に用いた。結果的に、前述の正岡論文が採用 SR に含まれず、推奨の方向性が J-SSCG2016 担当班の草案とは異なり、弱い非推奨となった。今回は委員会の同意が得られ、推奨に関する提示に至った。また、CQ5-2 においては、臨床研究が少ないことが予想されたため、SR の対象を観察研究に拡張して検討を行った。

文献

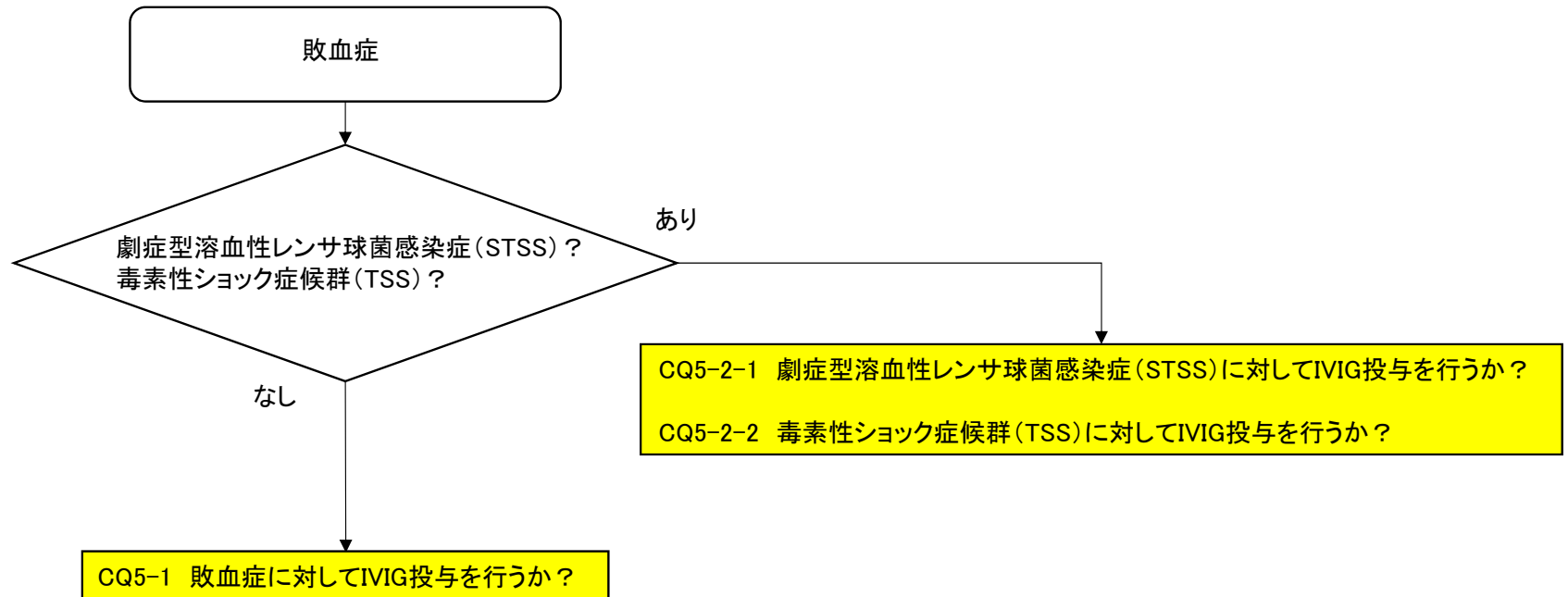
1. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:513-33.
2. Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, et al. Bench-to-bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis - biological plausibility from a critical care

perspective. Crit Care. 2012 Dec 12;16(2):206.

3. Shankar-Hari M, Culshaw N, Post B, et al. Endogenous IgG hypogammaglobulinaemia in critically ill adults with sepsis: systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2015 Aug;41(8):1393-401.

4. 正岡 徹, 長谷川 廣, 高久 史, ら. 重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果. 日本化学療法学会雑誌.. 2000 2000.03;48(3):199-217.

5. 小谷 穰治, 齋藤 大, 丸藤 哲, ら. 日本救急医学会 Sepsis Registry 特別委員会報告 Severe Sepsis 治療データ解析結果. 日本救急医学会雑誌. . 2013 2013.05;24(5):291-6.



CQ5-1 敗血症に対して IVIG 投与を行うか？

Answer: 敗血症に対して、IVIG 投与を行わないことを弱く推奨する (GRADE 2B :エビデンスの確実性=「中」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

免疫グロブリン (IVIG) には種々の病原微生物や毒素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産生抑制作用を有する¹⁾。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 は低値となるため、適切な循環管理と抗菌薬の早期投与とともに、IVIG 投与が予後を改善する可能性がある。

敗血症患者の致死率は依然として高く、治療成績を向上させる介入法の確立は急務である。現状では、IVIG 投与の有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でもその投与判断については多様性がある。以上より、本 CQ は重要度の高いものと考えられる。

(2) PICO

P(患者): 感染症、敗血症あるいは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 (Low RoB の研究限定); 全原因死亡率 (全 RCT 対象); ICU 治療期間; あらゆる重篤な副作用

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したRCTが9件施行²⁻¹⁰⁾されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果: 今回、死亡アウトカムに関しては事前設定に基づいて検索した全 RCT を対象としたもの、ならびに、バイアスリスクが低い RCT に限定したもの、の二通りを行った。エビデンスの確実性が高い方の解析を用いることを事前に設定していたため、Low RoB の死亡アウトカムを採用した。

Low RoB の 3 つの RCT から得られる全死亡に関する効果推定値は、リスク差 (RD) 7 多い / 1000 (95%CI: 58 少ない ~ 83 多い) であり、IVIG 投与による望ましい効果は限定的である。ICU 治療期間に関する効果推定値は、平均差 (MD) 1.1 日短い (95%CI: 5.44 日短い ~ 3.25 日長い) と、同様に望ましい効果は限定的である。

望ましくない効果: あらゆる重篤な副作用に関する効果推定値は、リスク差 (RD) 1 少ない (95%CI: 23 少ない ~ 46 多い) であり、望ましくない効果も増えない可能性が高い。

益と害のバランス：本 CQ においては、すべてのアウトカムが IVIG の効果なしを示す結果であったため、患者・家族がおく相対的価値の設定によらず、その効果のバランスは介入あるいは比較対象のいずれも支持しない。

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	IVIG 群	Control 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		
全原因死亡 (全 RCT 対象)												
9	RCT	深刻 ^a	深刻でない ^b	深刻 ^c	深刻でない	なし	232/769 (30.2%)	271/709 (38.2%)	RR 0.72 (0.58 to 0.90)	107 fewer per 1,000 (161 fewer to 38 fewer)	⊕⊕○○ 低	9
全原因死亡 (Low RoB の研究限定)												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	なし	139/381 (36.5%)	131/364 (36.0%)	RR 1.02 (0.84 to 1.23)	7 more per 1,000 (58 fewer to 83 more)	⊕⊕⊕○ 中	9
ICU 治療期間												
4	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	なし	233	202	-	MD -1.1 日 (-5.44 to 3.25)	⊕⊕○○ 低	7
あらゆる重篤な副作用												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	15/371 (4.0%)	15/353 (4.2%)	RR 0.97 (0.45 to 2.08)	1 fewer per 1,000 (23 fewer to 46 more)	⊕○○○ 非常に低	7

※事前設計の PICO フォームには以下の通り定めていた：死亡アウトカムについては Low RoB 研究に限定したサブグループ解析を行い、推奨の決定においては、エビデンスの確信性が最も高い解析結果を優先する。その結果、推奨に用いる死亡アウトカムは、『全原因死亡 (Low RoB の研究限定)』とした。

- 多くの研究を High RoB と判断した。
- 異質性は $I^2=49\%$ と高く、非一貫性に関する深刻なバイアスが示唆される。ただし、この異質性は各研究のバイアスリスクから説明可能であるため、バイアスリスクならびに非一貫性の両面での 1 段階のダウングレードで妥当であると判断した。
- 海外で実施された多くの研究が、国内保険用量を超える大量投与を検証したものである。介入に関する非直接性があると判断した。
- 信頼区間は、“効果なし”と“相当な利益(リスク比 RR 0.75)・相当な害(リスク比 RR 1.25)”の双方を含んでいる。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致している(効果なし)ため、一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確

実性は「中」である。

(6) 価値観

敗血症患者に対する IVIG 投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

有害事象はリスクが低い可能性が高い。介入に伴うコストは約 126,000 円 (IVIG 5g=平均的な薬価約 42000 円を 3 日間投与の場合) である。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。また、IVIG 投与に伴う医療者の仕事量増加はわずかであると考えられる。

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.178 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 87.5%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 では弱い非推奨である。一方、J-SSCG2016 ではグロブリン担当班の推奨文章案「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)」が2度の投票でいずれも3分の2以上の合意が得られず、明確な推奨を提示していない。

(12)実施に関わる検討事項

標準的治療として IVIG 投与を行うことは好ましくないが、症例に応じた適応判断を否定するものではない。

(13)今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・我が国で認可された投与量(IVIG5g/日 x 3日間)による有効性の検証
- ・大量長期投与による有効性の検証
- ・低ガンマグロブリン血症合併敗血症に対する有効性の検証
- ・壊死性軟部組織感染症、TSS などの特殊な感染症に対する有効性の検証

(14)文献

1. Aubron C, Berteau F, and Sparrow RL. Intravenous immunoglobulin for adjunctive treatment of severe infections in ICUs. *Curr Opin Crit Care* 2019;25:417-422
2. Tohru M, Hirofumi H, Fumimaro T, et al. The efficacy of intravascular immunoglobulin in combination therapy with antibiotics for severe infections. *Japanese J Chemother.* 2000;48(3):199-217.
3. Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB, et al. Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017;43(11):1585-1593. doi:10.1007/s00134-017-4786-0
4. 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(12):2693-2701.
5. Grundmann R, Hornung M. Immunoglobulin therapy in patients with endotoxemia and postoperative sepsis—a prospective randomized study. *Prog Clin Biol Res.* 1988;272:339-349.
6. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín 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(3):333-340. doi:10.1086/376630
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(1):23-26. doi:10.1097/00003246-198801000-00005
8. Burns ER, Lee V, Rubinstein A. Treatment of septic thrombocytopenia with immune globulin. *J Clin Immunol.* 1991;11(6):363-368. doi:10.1007/bf00918802

9. Marenovic T, Filipovic D, Lukic Z, Dokic G. High doses of immunoglobulins decrease mortality rate of surgical patients with severe intraabdominal infections and sepsis. *Vojnosanit Pregl.* 1998;55(2 Suppl):71-74.
10. Lorenzo D, Valentina B, Andrea I, Giulio M, Renzo D. High-Dose Intravenous IgG for Treatment of Severe Surgical Infections. *Dig Surg.* 1996;13:430-434

CQ5-2-1 劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)に対して IVIG 投与を行なうか？

Answer: 劇症型溶血性レンサ球菌感染症(STSS)に対して、IVIG 投与を行なうことを弱く推奨する(GRADE 2D: エビデンスの確実性=「非常に低い」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症は、病原微生物の種類に依存しない重症感染症であるが、特定の感染症では病原菌が産生する毒素により特有の重症病態を呈する。A 群・G 群レンサ球菌による劇症型溶血性レンサ球菌感染症(severe invasive streptococcal infection、または streptococcal toxic shock syndrome: STSS)の病態には、菌が産生する外毒素が関与するとされ、毒素中和やサイトカイン産生抑制の作用を持つ免疫グロブリン(IVIG)が、両病態を改善する可能性が指摘されている。

STSS は急激に多臓器不全を呈し、死亡率は 40~50%を超えるとされる。そのため、治療成績を向上させる介入法の確立は急務である。欧米の診療指針等では、観察研究等の結果を基に IVIG 投与を推奨しているものもある¹⁻⁴⁾。しかし、現状では、IVIG 投与の有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でもその投与判断については多様性がある。以上より、本 CQ は重要度の高いものと考えられる。

(2) PICO

P(患者): レンサ球菌性敗血症(STSS を含む)の患者

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(全 RCT・観察研究対象); 全原因死亡率(CLDM 投与症例限定); ICU 治療期間; あらゆる重篤な副作用

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したRCTが1件、観察研究が4件施行⁵⁻⁹⁾されており、これらを別々に用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果: RCT: 1 研究、観察研究: 4 研究を対象にシステマティックレビューを行った。死亡アウトカムに関しては、事前設定に基づき全症例を対象としたもの、ならびに CLDM 投与症例に限定したもの、の二通りを行い、よりバイアスリスクの低い CLDM 投与症例に限定したものを採用した。RCT から得られる全死亡に関する効果推定値は、リスク差(RD) 174 少ない/1000(95%CI: 285 少ない~684 多い)であり、IVIG 投与による望ましい効果は限定的である。一方、観察研究から得られる全死亡に関する効果推定値は、リスク差(RD) 143 少ない/1000(95%CI: 214 少ない~18 少ない)であり、IVIG 投与による望ましい効果が認められた。

STSS を対象にした RCT は、観察対象が 18 例の 1 研究のみであり、疾患頻度や重篤性を考えると今後も大規模 RCT が実施される可能性は低いと思われる。従って、例外的ではあるが観察研究の SR を実施し、その結果を踏まえて小さいながらも望ましい効果を期待できると判断した。

望ましくない効果： RCT、観察研究ともに評価は不可能であったが、敗血症の結果 (CQ5-1) を踏まえ望ましくない効果はあったとしてもわずかと判断した。

益と害のバランス： CLDM 投与症例限定の観察研究において、死亡アウトカムは IVIG 投与により改善している。また、IVIG 投与に関連する重篤な副作用に関してはわずかと考えられる。以上より、介入がおそらく優位であると考えられる。

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	IVIG 群	Control 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		

STSS 全原因死亡

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	2/10 (20.0%)	4/11 (36.4%)	RR 0.55 (0.13 to 2.38)	164 fewer per 1,000 (316 fewer to 502 more)	⊕○○○ 非常に低	9
3	観察研究	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^e	なし	11/58 (19.0%)	50/115 (43.5%)	RR 0.42 (0.25 to 0.73)	252 fewer per 1,000 (326 fewer to 117 fewer)	⊕○○○ 非常に低	9

全原因死亡 (CLDM 投与症例限定)

1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	なし	1/8 (12.5%)	3/10 (30.0%)	RR 0.42 (0.05 to 3.28)	174 fewer per 1,000 (285 fewer to 684 more)	⊕○○○ 非常に低	9
4	観察研究	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^e	なし	13/80 (16.3%)	29/95 (30.5%)	RR 0.53 (0.30 to 0.94)	143 fewer per 1,000 (214 fewer to 18 fewer)	⊕○○○ 非常に低	9

- すべての研究において、ROBINS-I における「交絡因子によるバイアス」を「Critical」と判定したため「非常に深刻」と判断した。
- すべての研究において、ROBINS-I における「交絡因子によるバイアス」を「Serious」と判定したため「深刻」と判断した。
- 海外で実施された多くの研究が、国内保険用量を超える大量投与を検証したものである。介入に関する非直接性があると判断した。
- 信頼区間は、“効果なし”と“相当な利益 (RR 0.75)・相当な害 (RR1.25)”の双方を含んでいるため「非常に深刻」と判断した。
- 最適情報量を満たさないため「深刻」と判断した。

CI: 信頼区間; RR: リスク比; OR: オッズ

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は、「非常に低い」である。

(6) 価値観

STSS 対する IVIG 投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

有害事象のリスクが低い可能性が高い。日本の保険適応量を遵守した場合、介入に伴うコストは約 126,000 円 (IVIG 5g=平均的な薬価約 42000 円を 3 日間投与の場合)であり、疾患の重篤性に鑑みると、医療経済学のおよび患者・家族の視点からおそらく許容できるであろう。また、IVIG 投与に伴う医療者の仕事量増加はわずかであると考えられる。

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.5、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 75%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016、J-SSCG2016 の何れにも推奨の記載はない。

(12) 実施に関わる検討事項

レンサ球菌性敗血症への標準的治療としては IVIG 投与を推奨するものではない。

日本の保険適応量での有効性に関しては不明である。加えて多くの研究で使用されている IVIG 量(計 2g/kg 前後)を使用した場合、コストを誰がどのように負担するかについては検討する必要がある。

(13) 今後の研究の可能性

STSS に対する RCT の実施が強く望まれる。

また、以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・我が国で認可された投与量(IVIG5g/日 x 3 日間)による有効性の検証
- ・大量長期投与による有効性の検証

(14) 文献

1. Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project. Criteria for the clinical use of immune globulin. Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2018.
2. National Blood Authority Australia. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia Version 3; 2018
3. D.N.Gilbert, H.F.Chambers, G.M.Eliopoulos, et al. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy Antimicrobial Therapy, Inc. 2019.
4. Parks T, Wilson C, Curtis N, et al. Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2018;67(9):1434-1436
5. Darenberg J, Ihendyane N, Sjo J, et al. Intravenous Immunoglobulin G Therapy in Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A European Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2003;37:333-340.
6. Linner A, Darenberg J, Sjolín J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):851-857. doi:10.1093/cid/ciu449
7. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang S-JJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):358-365. doi:10.1093/cid/ciu304

8. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):800–807. doi:10.1086/515199
9. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, et al. Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis With Vasopressor-Dependent Shock: A Propensity Score-Matched Analysis From 130 US Hospitals. *Clin Infect Dis*. 2017;64(7):877–885. doi:10.1093/cid/ciw871

CQ5-2-2 毒素性ショック症候群(TSS)に対して IVIG 投与を行なうか？

Answer: 毒素性ショック症候群(TSS)に対して、IVIG 投与を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:エビデンス不十分)

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症は、病原微生物の種類に依存しない重症感染症であるが、特定の感染症では病原菌が産生する毒素により特有の重症病態を呈する。黄色ブドウ球菌による毒素性ショック症候群(toxic shock syndrome:TSS)の病態には、同菌が産生する外毒素が関与するとされ、毒素中和やサイトカイン産生抑制の作用を持つ免疫グロブリン(IVIG)が、両病態を改善する可能性が指摘されている。

TSS は急激に多臓器不全を呈し、時に致死的となる。そのため、治療成績を向上させる介入法の確立は急務である。欧米の診療指針等では、STSS に対する観察研究等の結果を基に TSS においても IVIG 投与を推奨しているものもある¹⁻⁴⁾。しかし、現状では、IVIG 投与の有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でもその投与判断については多様性がある。以上より、本 CQ は重要度の高いものと考えられる。

(2) PICO

P(患者):黄色ブドウ球菌性敗血症(TSSを含む)の患者

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(全 RCT・観察研究対象); 全原因死亡率(GLDM 投与症例限定); ICU 治療期間; あらゆる重篤な副作用

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験(RCT)、観察研究ともに認めなかった。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果: TSS については、RCT、観察研究を認めなかった。しかし、STSS と同様に細菌が産生する毒素が重症病態の主要な原因であるため、IVIG が有効であると考えられる専門家も多く、効果はわずかにあると判断した。

望ましくない効果: TSS における評価は不可能であったが、敗血症(CQ5-1)の結果を踏まえ望ましくない効果はあったとしてもわずかと判断した。

益と害のバランス: TSS については、RCT、観察研究を認めず、望ましい効果を評価できなかった。望ましくない効果に関しても同様に評価は不可能であったが、敗血症の結果(CQ5-1)を踏まえ望ましくない効果はあったとしてもわずかと考えられる。以上の結果より、効果のバラ

ンスは介入も比較対象もいずれも優位でないと判断した。

(5) **アウトカム全般に関するエビデンスの確実性**

システマティック・レビューを行ったが PICO に合致する RCT、観察研究は存在せず、確実性の評価はできなかった。

(6) **価値観**

TSSに対するIVIG投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) **容認性**

有害事象のリスクが低い可能性が高い。日本の保険適応量を遵守した場合、介入に伴うコストは約 126,000 円 (IVIG 5g=平均的な薬価約 42000 円を 3 日間投与の場合)であり、疾患の重篤性に鑑みると、医療経済学および患者・家族の視点からおそらく許容できるであろう。また、IVIG 投与に伴う医療者の仕事量増加はわずかであると考えられる。

(8) **実行可能性**

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) **判断の要約**

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) **推奨グレーディング決定の工程**

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された(7 点以上:75%)。

(11)関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016、J-SSCG2016 の何れにも推奨の記載はない。

(12)実施に関わる検討事項

TSS に対して標準的治療として IVIG 投与を行うことは好ましくないが、担当医の判断による重症患者への投与を否定するものではない。欧米の診療指針等で推奨されている IVIG 量(計 2g/kg 前後)を使用した場合、コストを誰がどのように負担するかについては検討する必要がある。

(13)今後の研究の可能性

本病態に対する RCT の実施が望まれる。

また、以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・TSS に対する有効性の検証
- ・我が国で認可された投与量(IVIG5g/日 x 3 日間)による有効性の検証
- ・大量長期投与による有効性の検証

(14)文献

1. Prairie Collaborative Immune Globulin Utilization Management Framework Project. Criteria for the clinical use of immune globulin. Alberta Ministry of Health, Shared Health Manitoba, and Saskatchewan Ministry of Health; 2018.
2. National Blood Authority Australia. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia Version 3; 2018
3. D.N.Gilbert, H.F.Chambers, G.M.Eliopoulos, et al. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy Antibimicrobial Therapy, Inc. 2019.
4. Parks T, Wilson C, Curtis N, et al. Polyspecific intravenous immunoglobulin in clindamycin-treated patients with streptococcal toxic shock syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2018;67(9):1434–1436

CQ6: 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の減少が起こる。しかし、敗血症性ショック症例の約半数にびまん性左室壁運動低下(敗血症性心筋障害)が認められるとの報告もあり¹⁾、敗血症性ショックは、単に末梢血管拡張に伴う血液分布異常性ショックだけではなく、循環血液量減少や心機能低下によるショック(循環血液量減少性ショック, 心原性ショック)も合併する複雑な病態を形成する。従来の敗血症性ショックに対する初期の治療戦略は、相対的な循環血液量減少に対する急速大量輸液が推奨されてきたが²⁾³⁾⁴⁾、心機能低下症例に対する急速輸液負荷は病態を悪化させる可能性がある。したがって、敗血症性ショックに対する、迅速かつ適切な治療戦略を遂行するには初期蘇生時において、治療開始と同時に心機能・血行動態評価を行う必要があると考え、「CQ6-1: 敗血症患者に対して心エコーを行うか?」を提示し検討を行った。

Rivers ら⁵⁾が提唱した早期目標達成指向型管理法(early goal-directed therapy, EGDT)とは、敗血症性ショックに対して早期に組織酸素代謝バランスを改善させる画期的なプロトコルである。EGDT の有用性に関しては、3 つの大規模ランダム化比較試験(RCT)⁶⁾⁷⁾⁸⁾において否定されたが、その後も多くの検証が引き続き行われている。したがって、敗血症性ショック治療の根幹である初期蘇生法としての EGDT の有用性を再検証する意義は大きいと考え、「CQ6-2: 成人敗血症患者の初期蘇生に EGDT を用いるか?」を提示した。SR を行う際の PICO の I(Intervention)に関しては、Rivers ら⁵⁾が提唱したオリジナルの EGDT[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投与を行い、尿量 \geq 0.5 mL/kg/hr, 中心静脈酸素飽和度(ScvO₂) \geq 70%を 6 時間以内に達成する]に限定して検証を行なった。例えば、輸液負荷の指標として CVP の代わりに一回拍出量変動(SVV)や、組織酸素代謝の指標である ScvO₂ の代わりに乳酸値を用いるような modified EGDT は含まれていない。一方、3つの大規模 RCT⁶⁾⁷⁾⁸⁾の結果は、EGDT による死亡率の低下を示さなかったが、EGDT の介入による有害事象は報告されていない。つまり、高い死亡率を示す敗血症性ショック症例にどのようにアプローチすれば良いのかの指針を必要とする臨床医に対しては、施設の治療レベル、敗血症性ショック例に対する経験度、主治医やスタッフの知識やスキルに合わせて EGDT や modified EGDT の使用を考慮しても差し支えないと考える。

敗血症性ショックにおいて、急性期の臓器灌流を保つために初期蘇生輸液は重要な位置を占めている。しかし、敗血症性ショックに対し CVP を指標に輸液負荷を行った臨床研究において、輸液量が多い症例で予後不良となることが報告され⁹⁾、敗血症性ショックに対する大量輸液療法は、肺水腫などの合併症を増やし、死亡率と関連していることも報告されている。日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG)2016²⁾³⁾では、敗血症性ショックの初期蘇生輸液で目標とする臓器灌流圧を維持できない場合には、血管収縮薬の投与を推奨しているが、どのタイミングで血管収縮薬を

開始すべきかについては、一定の見解が得られていない。そこで、「CQ6-3: 成人敗血症患者に対して初期蘇生輸液と同時または早期(3 時間以内)に血管収縮薬を使用するか？」を提示した。しかし、敗血症性ショック症例に対しては、低下した臓器血流や酸素供給量を改善することが主要な治療戦略であるため、循環血液量が減少している状況での血管収縮薬の安易な使用は厳に慎むべきである。

敗血症性ショックは、「敗血症により循環不全と細胞機能や代謝の異常を呈する状態」であると定義され、細胞機能や代謝異常の評価は、血清乳酸値で行なうことが示されている¹⁰⁾。一方、 SvO_2 は組織酸素需給バランスを示す指標であり、血清乳酸値は、嫌氣的代謝の指標として一般的に用いられてきた。敗血症による低灌流は、血圧低下、血清乳酸値の上昇からある程度把握できる場合もあるが、臓器灌流を維持できていることを確認する指標として何が優れているかは、一定の見解がない。そこで、「CQ6-4: 成人敗血症患者の初期蘇生の指標として乳酸値を用いるか？」を提示した。

J-SSCG2016^{2) 3)}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」と記載されている。しかし、3 つの大規模 RCT の結果において、初期蘇生輸液を積極的に推奨する EGDT 群では予後改善効果が認められなかった、また、輸液過剰の有害性⁹⁾も報告されている。一方、初期輸液の輸液速度や輸液量を提示しておくことで、臨床医は敗血症患者の診察を行なっている間や、循環動態の評価をしている間でも、遅れることなく初期治療を進めることができる。敗血症性ショックの治療戦略において時間の概念は極めて重要であるため、初期輸液の輸液速度や輸液量を支持する正確なデータを示す文献はほとんどないが、成人敗血症患者に対する初期輸液の輸液速度や輸液量を提示することは重要と考え、「CQ6-5: 成人敗血症患者に対する初期輸液の輸液速度や輸液量は？」をBQ(Background Question)として提示した。

初期の急速大量輸液療法の問題点は、心機能低下症例に対する急速輸液負荷が病態悪化を惹起させることである。そのため、治療開始と同時に心エコーによる心機能・血行動態評価を行い、さらなる輸液負荷を継続する際には輸液反応性を評価することが重要である。輸液反応性とは 250-500 mL の輸液を投与した際に心拍出量が有意(10-15%以上)に増加することである¹¹⁾。輸液反応性の予測モニタリングは静的指標と動的指標に分けられ、静的指標とはある一点における生体情報で、中心静脈圧(CVP)、肺動脈楔入圧(PCWP)、経肺熱希釈法による心臓拡張末期容量(GEDV)や胸腔内血液容量(ITBV)などがある。動的指標とは、何らかの介入による変動を評価する方法であり、受動的な下肢挙上法(PLR)や輸液チャレンジによる心拍出量の変化、人工呼吸によって引き起こされる前負荷の呼吸性変動を用いた脈圧変動(PPV)や一回拍出量変動(SVV)、エコーを用いた下大静脈径(IVC)や上大静脈径(SVC)の変動、EEO(End-Expiratory Occlusion test)による1回拍出量の変化などがある。動的指標は、静的指標よりも輸液反応性の

予測に優れているが¹²⁾、自発呼吸、不整脈、腹腔内圧上昇や右心不全がある場合や、頻脈や肺コンプライアンスが低い場合は、変動が小さくなることも報告されている¹³⁾。つまり、それぞれのモニタリングの特徴を理解し、適切なモニタリングを選択した上で、必要に応じて複数のモニタリングを使用することが望ましい。このような観点から、「CQ 6-6: 成人敗血症患者の輸液反応性をどのように評価するか？」をBQとして設定した。

SSCG2016⁴⁾では、敗血症または敗血症性ショック患者の初期蘇生において相当量の晶質液輸液を必要とする場合には、晶質液に加えアルブミンを使用することが弱く提案されている。J-SSCG2016^{2) 3)}では、敗血症患者の初期蘇生において、アルブミンをルーチンに使用しないことを推奨しているが、初期蘇生において多量の晶質液を必要とする場合や、低アルブミン血症が認められる場合には、アルブミン使用を考慮するとしている。しかし、敗血症の初期蘇生輸液としてのアルブミン使用については、一定の見解がないため、敗血症/敗血症性ショックにおいて、初期蘇生輸液の標準的な輸液製剤としてアルブミンを用いるべきかを明らかにするため、「CQ6-7: 成人敗血症患者の初期輸液にアルブミン製剤を投与するか？」を提示した。また、標準的な輸液として人工膠質液を用いるかに関しては、「CQ6-8: 成人敗血症患者の初期輸液に人工膠質液を投与するか？」を提示した。

J-SSCG2016^{2) 3)}およびSSCG2016⁴⁾では、敗血症の初期蘇生における血管収縮薬の第一選択薬はノルアドレナリンが推奨されているが、それはノルアドレナリンがドパミンより血管収縮作用が強く、敗血症性ショック患者における低血圧からの回復に効果的であることや、ドパミンと比較して頻脈や不整脈を起こしにくいことが理由に挙げられる¹⁴⁾。また、ドパミンは視床下部—下垂体系を介して内分泌の応答に影響を与え、免疫抑制作用を示すことなども報告されている¹⁵⁾。一方、SSCG2016⁴⁾では頻脈を呈していない患者に限ってはドパミンの使用も弱く推奨している。そこで、「CQ6-9-1: 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第一選択としてノルアドレナリン、ドパミン、フェニレフリンのどれを使用するか？」を提示し検討を行った。また、今回は十分なエビデンスがなく推奨を見送られた純粋な $\alpha 1$ アドレナリン受容体アゴニストであるフェニレフリンに関しては、「CQ6-9-2: 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第一選択としてノルアドレナリン、ドパミン、フェニレフリンのどれを使用するか？」を提示した。J-SSCG2016^{2) 3)}およびSSCG2016⁴⁾では、敗血症の初期蘇生においてノルアドレナリンの昇圧効果が十分でない場合の第二選択としてアドレナリンおよびバソプレシンが推奨されている。しかし、アドレナリン、バソプレシンとも十分なエビデンスはなく、第二選択薬についてのコンセンサスは得られていないため、「CQ6-10-1: 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第二選択としてアドレナリンを使用するか？」を提示した。

敗血症性ショックでは sepsis induced myocardial dysfunction (SIMD) と呼ばれる心機能障害が約 40% の患者に合併し、重症化との関連が示唆されている¹⁶⁾。SIMD を合併している敗血症性ショックでは、血管収縮薬のノルアドレナリンに加え、強心薬であるドブタミンやアドレナリンの投与

が行われてきたが、その効果に対してはまだ議論も多い。J-SSCG2016^{2) 3)}では敗血症性ショックの心機能不全に対してドブタミンを推奨し、SSCG2016⁴⁾でも十分な輸液と昇圧剤の投与によっても循環動態が改善しない敗血症に対してドブタミンを推奨するとしているが、いずれも十分なエビデンスに基づいた推奨ではなく、敗血症性ショックの心機能不全に対する強心薬の使用の可否は敗血症の初期蘇生において重要であるため、「CQ6-11: 心原性ショックを伴う成人敗血症患者に対して強心薬を使用するか？」を提示した。

敗血症性ショックにおける従来の治療戦略は、主に初期輸液とカテコラミンを含む血管収縮薬、強心薬の投与であった。近年、敗血症性ショックの頻脈(頻拍)に対して心拍数のコントロールを目的に β アドレナリン受容体遮断薬投与の効果を検討した複数の研究があり、初期蘇生における循環動態の改善や必要輸液量の減少、短期死亡の減少等の報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。これは従来の治療戦略を見直すきっかけともなり、将来の標準治療ともなりうるため、「CQ6-12: 成人敗血症患者に対して β 遮断薬を使用するか？」を提示した。最近、我が国から β 遮断薬に関する多施設RCTが報告された¹⁹⁾が、今回のSRおよびメタ解析には含まれていない。

敗血症性ショックでは、SIMDと呼ばれる心機能障害を発症し、心拍出量が低下する病態を呈することが知られている¹⁾。最近、重篤な心機能低下を呈する成人敗血症患者に対して補助循環装置(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (V-A ECMO), intra-aortic balloon pumping (IABP)等)の使用が効果的であったとする報告²⁰⁾²¹⁾が散見されるが、有効性に関するエビデンスは明確ではないため、「CQ6-13: 成人敗血症性ショックに対する補助循環の適応は？」をBQとして提示した。

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からSRし、そのメタ解析の結果をもとに示した一般的な指針である。しかし、それは施設の治療経験、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Clinical question & Answerを診療フローとともにうまく活用していただきたい。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。

- 1) Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*. 2011;1:6.
- 2) 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. *日集中医誌* 2017;24:S1-232.
- 3) 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. *日救急医会誌* 2017; 28: S1-232.
- 4) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines

- for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–77.
- 5) 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
 - 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) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Boyd JH, 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;39:259–265.
 - 10) Mervyn Singer, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801–10.
 - 11) Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40:1795–815.
 - 12) Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med.* 2006;34:1333–7.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) Beck GCh, Brinkkoetter P, Hanusch C, et al. Clinical review: immunomodulatory effects of dopamine in general inflammation. *Crit Care.* 2004;8:485–91.
 - 16) Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care.* 2016;4:22.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) Kakihana Y, Nishida O, Taniguchi T, et al. Efficacy and safety of landiolol, an ultra-short-acting

β 1-selective antagonist, for treatment of sepsis-related tachyarrhythmia (J-Land 3S): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020 Mar 31:S2213-2600(20)30037-0.

20) Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med.* 2013;41:1616-26.

21) Falk L, Hultman J, Broman LM. Extracorporeal membrane oxygenation for septic shock. *Crit Care Med.* 2019;47:1097-105.

WG6 初期蘇生・循環作動薬の診療フロー

敗血症/敗血症性ショック

CQ6-4 成人敗血症患者の初期蘇生の指標として乳酸値を用いるか？

循環血液量減少

CQ6-1 敗血症患者に対して心エコーを行うか？

心機能低下

CQ6-2 成人敗血症患者の初期蘇生にEGDTを用いるか？
CQ6-3 成人敗血症患者に対して初期蘇生輸液と同時または早期(3時間以内)に血管収縮薬を使用するか？
CQ6-7 成人敗血症患者の初期輸液にアルブミン製剤を投与するか？
CQ6-8 成人敗血症患者の初期輸液に人工膠質液を投与するか？

CQ6-5 成人敗血症患者に対する初期輸液の輸液速度や輸液量は？
CQ6-6 成人敗血症患者の輸液反応性をどのように評価するか？

ショック離脱

YES

NO

CQ6-1: 敗血症患者に対して心エコーを行うか？

心機能低下なし

心機能低下

CQ6-11へ

CQ6-9-1・2:成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第一選択としてノルアドレナリン、ドパミン、フェニレフリンのどれを使用するか？

CQ6-10-1: 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第二選択としてアドレナリンを使用するか？
CQ6-10-2: 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第二選択としてバソプレシンを使用するか？

ショック離脱

YES

NO

CQ6-4へ

CQ6-11 心原性ショックを伴う成人敗血症患者に対して強心薬を使用するか？

ショック離脱

YES

NO

CQ6-1 敗血症患者に対して心エコーを行うか？

循環血液量減少

CQ6-2へ

心機能低下

頻脈あり

CQ6-12: 成人敗血症患者に対してβ遮断薬を使用するか？

頻脈なし

CQ6-13: 成人敗血症性ショックに対する補助循環の適応は？

ショック離脱

YES

NO

CQ6-4へ

CQ6-1: 敗血症患者に対して心エコーを行なうか？

Answer: 敗血症/敗血症性ショック患者で、初期蘇生中に心エコーを用いた心機能・血行動態評価を行うことを弱く推奨する。(GRADE 2D: エビデンスの確実性「非常に低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症/敗血症性ショックは、末梢血管拡張に伴う血液分布異常性ショックが本態を成す疾患である。その一方で、循環血液量減少、心機能低下によるショック（循環血液量減少性ショック，心原性ショック）も合併し複雑な病態を形成しうる。したがって、初期蘇生時において心エコーを用いた心機能・血行動態評価を行うことは臨床的に重要なことであるため、重要臨床課題として取り上げた。

(2) PICO

P (患者) : 成人、敗血症/敗血症性ショック患者

I (介入) : 初期蘇生時に心エコーを用いた心機能・血行動態評価を行う

C (対照) : 初期蘇生時に心エコーを用いた心機能・血行動態評価を行わない

O (アウトカム) : 短期死亡率 (28 日死亡率)、ICU 在室日数

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した研究は 1 本の Feasibility study であるランダム化比較試験が 1 件¹⁾あり、これを用いたメタアナリシスを実施した。本研究の内容は心エコーを用いた特定のプロトコールによる介入の有効性を検討している。サンプル数も小さく、結論を裏付けるエビデンスには乏しい。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果 : 短期死亡のアウトカム (1RCT: N=30) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人辺り 134 人の死亡増加 (104 人減少から 952 人増加) であり、ICU 在室日数のアウトカム (1RCT: N=30) の効果推定値とその信頼区間は、平均差 (MD) 0.3 日短い (4.46 日短いから 3.86 日長い) であった。

ただし、対象となった研究の数もサンプル数も不十分であるため、効果判定はできないと判断した。

望ましくない効果 : 今回検索で得られた 1 本の RCT では望ましくない効果に対する検討は行われていないため、分からないと判断した。

益と害のバランス : 本 CQ において、短期死亡に関しては比較対照が優位な傾向を示し、ICU 在室日数に関しては介入が優位な傾向を示した。しかし、今回、検索で得られた研究はサンプル数が少

ない1本のRCTのみであり、効果のバランスは判定できない。

CQ6-1

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	[介入]Echo	[比較]other	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28-day mortality												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない†	深刻でない	非常に深刻*	なし	5/15 (33.3%)	3/15 (20.0%)	RR 1.67 (0.48 to 5.76)	134 more per 1,000 (から 104 fewer to 952 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU stay												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない†	深刻でない	非常に深刻*	なし	15	15	-	MD 0 -0.30 (4.46 より低 to 3.86 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 1本のSmall sample sizeのRCTのFeasibility studyのため
- b. 1本のfeasibility studyのため評価困難
- c. サンプルサイズ、信頼区間

* 長期死亡、あらゆる重篤な副作用に関する報告なし

Table 6-1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回検索で得られた研究はサンプル数が少ない1本のRCTのみである。今回報告されたアウトカムの確実性がいずれも非常に低いため、エビデンスの確実性は非常に低いと判断した。

(6) 価値観

心エコーを用いた初期蘇生に関して患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

心エコーは非侵襲的・簡便な検査であり、患者への負担は小さい。心エコーの機器が必要であり、機器を有さない施設での施行は、高額な機器の購入を要する。心エコーに不慣れた施設や医療従事者には、教育やトレーニングが必要であり、初期蘇生の段階で心エコーを行うことは医療従事者に若干の負担となる。

(8) 実行可能性

日本の多くの医療施設では心エコーが可能な機器を有している。心エコーを用いた心機能や循環の

評価は、集中治療を行う日本の医療施設では広く行われており、介入の実施は可能である。

(9) 判断の要約 (Table. 6-1)

問題	判断					エビデンスの確実性	推奨研究なし
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい			
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対象が優位	比較対象がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-1 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 83.3%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016²⁾では、初期および治療への継続的な評価を推奨しており、その方法のひとつとしてベッドサイドでのエコー検査施行を Best Practice Statement として提示している。

(12) 実施に関わる検討事項

心エコーを実施する医療従事者の技量によって、結果にばらつきが出る恐れがあるため、実施に際しては一定のトレーニングや教育を要する。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

(1) RCT によるエビデンスの蓄積、(2) 心エコーを用いた特定のプロトコールの有効性、の内容に関

する検討が求められるだろう。

(14) 文献

1. Lanspa, M. J. *et al.* Echocardiogram-guided resuscitation versus early goal-directed therapy in the treatment of septic shock: A randomized, controlled, feasibility trial. *J. Intensive Care* **6**, 50 (2018).
2. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).

CQ6-2: 成人敗血症患者の初期蘇生に EGDT を用いるか？

Answer: 敗血症/敗血症性ショック患者で、初期蘇生として EGDT を行わないことを弱く推奨する。
(GRADE 2C: エビデンスの確実性「低」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症/敗血症性ショックにおいて、急性期の臓器灌流を保つために初期蘇生は重要な役割を担っている。初期蘇生において EGDT に従った管理方法は、通常の管理方法と比較して必ずしも優れていない可能性が3つの大規模 RCT で示されたが、その後も EGDT の有用性に関しては多くの検証が引き続き行われている。したがって、敗血症治療の根幹を示す初期蘇生の具体的方法を設定する EGDT の有用性を検証する意義は大きいと考える

(2) PICO

P (患者) : 成人、敗血症/敗血症性ショック患者

I (介入) : EGDT による初期蘇生 (Rivers らが提唱したオリジナル EGDT のみを対象とする。modified EGDT は含まない。)

C (対照) : 標準治療による初期蘇生

O (アウトカム) : 短期死亡率 (28 日もしくは 30 日死亡)、長期死亡率 (90 日死亡 ; 90 日死亡が無い場合は最長を用いることを考慮する)、ICU 在室日数、あらゆる重篤な副作用

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 4 件施行¹⁻⁴⁾されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。River らの RCT はオリジナルの EGDT¹⁾の臨床効果を検証した RCT である。ProMISe 試験²⁾および ARISE 試験⁴⁾は、EGDT 施行群と通常治療群の比較であるのに対し、ProCESS 試験³⁾は EGDT 施行群、EGDT ほどの厳格ではないプロトコルを順守した標準治療群、および通常利用群の 3 群比較試験である。短期死亡はすべての RCT で、長期死亡、ICU 滞在期間、重篤な副作用は ProMISe 試験²⁾、ARISE 試験⁴⁾、ProCESS 試験³⁾で評価されていた。その結果、EGDT における望ましい効果と望ましくない効果は対照と比べてともには限定的であった。

(4) 益と害のバランス (Table. 6-2)

望ましい効果 : 短期死亡のアウトカム (4RCT: N=3993) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人辺

り 8 人の減少 (32 人減少から 17 人増加)、長期死亡のアウトカム (3RCT: N=3648) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人辺り 5 人の減少 (31 人減少から 26 人増加)、ICU 在室日数のアウトカム (3RCT: N=3737) の効果推定値とその信頼区間は、平均差 (MD) 0.22 長い (0.13 短い~0.58 長い) であり、EGDT による初期蘇生の望ましい効果は限定的であると判断した。

望ましくない効果：あらゆる重篤な副作用 (3RCT: N=3734) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人辺り 1 人の増加 (19 人減少から 32 人増加) であり、EGDT による初期蘇生の望ましくない効果は限定的であると判断した。

益と害のバランス：望ましい効果と望ましくない効果の正味のバランスは 1000 人あたり 12 人、介入が優位であり、短期死亡および長期死亡のアウトカムに対する相対的価値を考慮すると、効果のバランスは EGDT による介入がわずかに対照を上回るかもしれない。しかし、死亡アウトカムの不確実性を考慮し、信頼区間の最も悪い値を採用すると 1000 人あたり 44 人害の方が大きくなる。以上より、効果のバランスとしては介入も比較対照もいずれも優位でないとした。

CQ6-2

Certainty assessment							N 患者の		効果		Certainty	重要性
N 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	EGDT[介入]	Usual Care[比較]	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28 or 30 day 死亡率												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻でない	深刻でない	なし	403/1986 (20.3%)	425/2007 (21.2%)	RR 0.96 (0.85 to 1.08)	8 fewer per 1,000 (から 32 fewer to 17 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
90 日死亡率												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	460/1820 (25.3%)	470/1828 (25.7%)	RR 0.98 (0.88 to 1.10)	5 fewer per 1,000 (から 31 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
ICU 滞在期間												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻でない	深刻でない	なし	1857	1880	-	MD 0.22 より高 (0.13 より低 to 0.58 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
あらゆる重篤な副作用												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻でない	深刻*	なし	109/1856 (5.9%)	105/1878 (5.6%)	RR 1.02 (0.66 to 1.57)	1 more per 1,000 (から 19 fewer to 32 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 異質性あり、点推定値も異なる研究あり
b. イベント数が少なく、95%CI も広く、臨床的決断の閾値をまたいでいる。

Table 6-2. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致していないため、一番低い確実性を

全体の確実性として採用した。以上より、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「低」とした。

(6) 価値観

EGDT による初期蘇生に対する価値観や意向に対するエビデンスはない。一般的に患者や家族の死亡に対する相対的価値は高いと考えられ、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

オリジナルの EGDT を行うためには、中心静脈カテーテルを挿入して中心静脈圧と中心静脈血酸素飽和度をモニタリングすることや赤血球輸血が必要となってくる。より侵襲や負担が少ない modified EGDT が提唱される現在、中心静脈カテーテルを挿入し、中心静脈圧と中心静脈血酸素飽和度をモニタリングすることは医療従事者への負担、患者への負担となるため、容認され難いと考える。赤血球輸血についても患者・家族の考え方は様々であり、容認されないこともあり得る。

(8) 実行可能性

EGDT は日本の多くの集中治療室で実行可能と考えられるが、中心静脈血酸素飽和度のモニタリング機器がない施設では実行は困難かもしれない。

(9) 判断の要約 (Table. 6-2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.5、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：95.8%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016⁵⁾においては上記の ProMISe 試験²⁾、ARISE 試験⁴⁾、ProCESS 試験³⁾の結果を受けて、解説中に EGDT に従ってはならないわけではないと記載しつつも、推奨から削除されている。日本版敗血症ガイドライン 2016⁶⁾においても敗血症，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）とされている。

(12) 実施に関わる検討事項

オリジナルの EGDT に代わる初期蘇生プロトコルの導入または慎重なモニタリングと評価による初期蘇生を行うことが必要である。

(13) 今後の研究の可能性

今後、modified EGDT の有効性の検証、初期輸液製剤の最適な使用方法の検証、輸血製剤の初期輸液における最適な使用方法の検証、輸液反応性の最適な方法の検証が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Manuel, E. *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* **345**, 1368–1377 (2001).
2. Mouncey, P. R. *et al.* Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1301–1311 (2015).
3. Yealy, D. M. *et al.* A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1683–1693 (2014).
4. Peake, S. L. *et al.* Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1496–1506 (2014).
5. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).
6. 西田 修，小倉裕司，井上茂亮，射場敏明，今泉 均，江木盛時，垣花泰之，久志本成樹，

小谷穰治, 貞広智仁, 志馬伸朗, 中川 聡, 中田孝明, 布宮 伸, 林 淑朗, 藤島清太郎, 升田好樹, 松嶋麻子, 松田直之, 織田成人, 田中 裕. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日集中医誌 **24**, S1-S232 (2017).

CQ6-3: 成人敗血症患者に対して初期蘇生輸液と同時または早期（3 時間以内）に血管収縮薬を使用するか？

Answer: 循環動態の維持が困難な敗血症/敗血症性ショック患者において、初期蘇生輸液と同時または早期（3 時間以内）に血管収縮薬を投与することを弱く推奨する。（GRADE 2C: エビデンスの確実性「低」）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症/敗血症性ショックにおいて、急性期の臓器灌流を保つために初期蘇生輸液は重要な位置を占めている。初期蘇生輸液のみで目標とする臓器灌流圧を維持できない場合は血管収縮薬が必要である。しかし、どのタイミングから血管収縮薬を開始すべきかについては、一定の見解が得られていない。過剰輸液は肺水腫などの合併症を増やし、死亡とも関連している。早期に血管収縮薬を投与することで、過剰輸液を減らし予後を改善する可能性があるため、この疑問を明らかにすることは重要である。

(2) PICO

P（患者）：成人、敗血症/敗血症性ショック患者

I（介入）：初期蘇生輸液と同時または早期（3 時間以内）に血管収縮薬を使用

C（対照）：初期蘇生輸液のみ

O（アウトカム）：短期死亡率、長期死亡率、重篤な有害事象（肺水腫、心筋虚血に関連する合併症）

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験（RCT）が 2 件施行^{1,2)}されていた。Macdonald 2018¹⁾は血管収縮薬を用いて輸液量を制限するレジメンを検討した非盲検の多施設 RCT であり、Permpikul 2019²⁾は発症 1 時間以内の敗血症性ショック患者を対象にノルアドレナリン 0.05µg/kg/min 持続投与とプラゼボを比較検討した単施設盲検化 RCT である。これら 2 つの RCT を用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス（Table. 6-3）

望ましい効果：短期死亡のアウトカム（2RCT: N=408）の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 39 人の死亡減少（88 人減少から 38 人増加）、長期死亡のアウトカム（2RCT: N=405）の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 10 人の死亡減少（73 人減少から 81 人増加）だった。有害事

象として、肺水腫のアウトカム（2RCT: N=409）の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 104 人の減少（145 人減少から 39 人減少）であった。以上より、介入による望ましい効果は中程度と判断した。

望ましくない効果：有害事象として、心筋虚血のアウトカム（2RCT: N=409）の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 15 人の増加（9 人減少から 95 人増加）であり、望ましくない効果はわずかと判断した。

益と害のバランス：正味の効果は 1000 人あたり 138 人、介入の望ましい効果が上回る。死亡アウトカムの相対的価値を 3 倍とし、短期死亡に関する不確実性を考慮して信頼区間の最悪値（1000 人あたり 38 人の死亡増加）で検討した場合、1000 人あたり 15 人、害が上回る。以上より、効果のバランスは「おそらく介入が優位」と判断した。

CQ6-3_エビデンスファイル

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	早期血管収縮剤使用	従来の権限による容量負荷を主体とした治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
短期死亡 (28 日死亡)												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻でない	深刻*	なし	27/204 (13.2%)	35/204 (17.2%)	RR 0.77 (0.49 to 1.22)	39 fewer per 1,000 (から 88 fewer to 38 more)	⊕⊕○○ 低	重大
長期死亡 (90 日もしくは最長期間死亡)												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	39/203 (19.2%)	41/202 (20.3%)	RR 0.95 (0.64 to 1.40)	10 fewer per 1,000 (から 73 fewer to 81 more)	⊕⊕○○ 低	重大
肺水腫												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	23/205 (11.2%)	44/204 (21.6%)	RR 0.52 (0.33 to 0.82)	104 fewer per 1,000 (から 145 fewer to 39 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
心筋虚血に関連する合併症												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	7/205 (3.4%)	4/204 (2.0%)	RR 1.74 (0.52 to 5.86)	15 more per 1,000 (から 9 fewer to 95 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. I2 が 36% と中等度の異質性があり、点推定値との相違が大きい
- b. OIS を満たさない
- c. OIS を満たしておらず、95%CI が臨床決断の閾値を跨ぐため、2 段階ダウングレードした

Table 6-3. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムで効果は異なる方向性を示していたため、最も低いエビデンスである「低」を採用し

た。

(6) 価値観

各アウトカムにおく患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に死亡アウトカムに対しておく相対的価値は高く、ばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

敗血症患者の初期蘇生において、血管収縮薬を投与することは、すでに広く行われている治療であり、投与のタイミングを初期蘇生輸液と同時または早期（3時間以内）にすることは容認されると考えるが、同時に行う処置や薬剤の準備を増やすため、医療従事者にとっては負担を増すかもしれない。

(8) 実行可能性

日本の集中治療室であれば、介入は問題なく実行可能であると考えるが、初期蘇生輸液を開始するのが集中治療室以外の場合には困難が予想される。

(9) 判断の要約 (Table. 6-3)

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-3 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程 (Figure. 22-1)

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.0、見解不一致指数 0.17 の結果となり、委員会で採択された。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016³⁾では、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 以上を推奨しており、SSCG2016⁴⁾では、低灌流を認める敗血症患者に対して 3 時間以内に 30ml/kg 以上の晶質液の投与を推奨しているが、輸液量と昇圧薬開始の時期に関する記載はない。また、昇圧剤の投与を必要とする敗血症患者では、初期の目標平均血圧として 65 mmHg を推奨するとしているが、どのタイミングから血管収縮薬を開始すべきかについての記載はない。

(12) 実施に関わる検討事項

早期に血管収縮薬を投与した場合の薬剤投与量および輸液速度と量は検討を要する。また、血管内用量が不足している場合は、十分な初期蘇生輸液を投与する必要があり、輸液開始を優先する。

(13) 今後の研究の可能性

血管収縮薬の選択、投与量、タイミングなどは不明であり、これらを明らかにするための研究が必要である。また、有害事象として、心筋以外の臓器虚血は評価できていない。

(14) 文献

1. Macdonald, S. P. J. *et al.* Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* (2018) doi:10.1007/s00134-018-5433-0.
2. Permpikul, C. *et al.* Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER) a randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2019) doi:10.1164/rccm.201806-1034OC.
3. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J. Intensive Care* (2018) doi:10.1186/s40560-017-0270-8.
4. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* (2017) doi:10.1097/CCM.0000000000002255.

CQ6-4: 成人敗血症患者の初期蘇生の指標として乳酸値を用いるか？

Answer: 敗血症/敗血症性ショックの患者で、初期蘇生の指標に乳酸値を用いることを弱く推奨する。
(GRADE 2C: エビデンスの確実性「低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症/敗血症性ショックにおいて、急性期の臓器灌流を保つために初期蘇生は重要な役割を担っている。しかし、臓器灌流を維持できていることを確認する指標として何が優れているかは、一定の見解がない。このため、最適な評価指標を探索することは臨床現場において重要な課題である。

(2) PICO

P (患者) : 成人、敗血症/敗血症性ショック患者

I (介入) : 乳酸値、乳酸クリアランスを指標とする

C (対照) : 乳酸値以外 (平均血圧、尿量、ScvO₂/SvO₂のいずれか1つ以上) を指標とする

O (アウトカム) : 短期死亡率 (28 日もしくは 30 日死亡) ; 長期死亡率 (90 日死亡) ; ICU 在室日数; 重篤な副作用 (72 時間後の SOFA スコア)

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したRCTが5件施行¹⁻⁵⁾されていた。Hernández 2019¹⁾は、成人の早期敗血症性ショック患者の初期蘇生において、乳酸値と末梢循環のいずれを指標とするのが死亡率を改善するかを評価したRCTである。Jansen 2010²⁾は、ICU入室時に高乳酸血症 (3.0 mEq/L以上) を呈する患者において、乳酸値を指標とした初期蘇生と、中心静脈酸素飽和度 (ScvO₂) や末梢循環など乳酸値以外を指標とした初期蘇生のいずれが死亡率を改善するかを評価したRCTである。Jones 2010³⁾は、末梢循環障害を呈する重症敗血症/敗血症性ショック患者において、乳酸クリアランスと ScvO₂のいずれを指標とした初期蘇生が院内死亡率を改善するかを評価したRCTである。Puskarich 2012⁴⁾は、敗血症患者の初期蘇生において、乳酸クリアランスと ScvO₂のいずれを指標とするのが死亡率を改善するかを評価したRCTである。Zhou 2017⁵⁾は、敗血症による高乳酸血症を呈する患者において、乳酸クリアランスと ScvO₂のいずれを指標とした初期蘇生のいずれが死亡率を改善するかを評価したRCTである。これら5つのRCTを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 6-4)

望ましい効果 : 短期死亡のアウトカム (5RCT: N=1479) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あ

たり 62 人の減少（133 人減少から 43 人増加）、長期死亡のアウトカム（2RCT: N=772）の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 21 人減少（147 人減少から 159 人増加）、ICU 在室日数のアウトカム（3RCT: N=1084）の効果推定値とその信頼区間は、平均差（MD）0.03 日長い（0.66 日短いから 0.72 日長い）であった。このため、乳酸値を指標とした初期蘇生の望ましい効果は小さいと判断した。

望ましくない効果：重篤な副作用（72 時間後の SOFA スコア）のアウトカム（3RCT: N=979）の効果推定値とその信頼区間は、平均差（MD）0.04 高い（0.88 低いから 0.96 高い）であった。このため、乳酸値を指標とした初期蘇生の望ましくない効果はわずかと判断した。

益と害のバランス：死亡アウトカムに対する相対的価値が高いことを考慮すると、効果のバランスはおそらく介入を支持する。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Lactate-guided	Control	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Short-term mortality (28 or 30 days)												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	204/738 (27.6%)	230/741 (31.0%)	RR 0.80 (0.57 to 1.14)	62 fewer per 1,000 (133 fewer to 43 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Long-term mortality (90 days or more)												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	156/383 (40.7%)	163/389 (41.9%)	RR 0.95 (0.65 to 1.38)	21 fewer per 1,000 (147 fewer to 159 more)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU length of stay (days)												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	542	542	-	MD 0.03 より高 (0.66 より低 to 0.72 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
SAE (SOFA at 72 hrs)												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	487	492	-	MD 0.04 より高 (0.88 より低 to 0.96 より高)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

a. I² 高値

b. 効果推定値の 95%信頼区間に効果なしと相当の利益/害の両方を含む

Table 6-4. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致していないため、一番低い確実性を全体の確実性として採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「低」である。

(6) 価値観

初期蘇生に対する患者・家族の価値観に関するエビデンスはない。一般的に死亡に対する相対的価値は高いと考えられ、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

乳酸値の測定ができない施設では、実施に際して検査機器と試薬の準備が必要になる。医療者の仕事量も増加するが、わずかであり、容認されると考えた。

(8) 実行可能性

乳酸値の測定は、日本の多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table. 6-4)

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-4 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.146 の結果となり、委員会で採

択された（7点以上：100%）。

（11）関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016⁶⁾では、組織灌流障害の指標である乳酸値が上昇している患者には、乳酸値の正常化を図る蘇生治療をすることを弱く推奨している。J-SSCG2016⁷⁾では、敗血症患者における初期蘇生において、経時的に乳酸値を測定することを弱く推奨している。

（12）実施に関わる検討事項

乳酸値の測定に必要な血液はわずかであるが、頻繁の採血による貧血には配慮が必要である。

（13）今後の研究の可能性

今後、乳酸値を指標にする際の適切なカットオフ値の設定、乳酸値と他の検査法を組み合わせた場合の有効性、乳酸値を低下させるための介入方法の探索などを行うことが望まれる。

（14）文献

1. Hernández, G. *et al.* Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality among Patients with Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* **321**, 654–664 (2019).
2. Jansen, T. C. *et al.* Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **182**, 752–761 (2010).
3. Jones, A. E. *et al.* Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **303**, 739–746 (2010).
4. Puskarich, M. A. *et al.* Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med* **19**, 252–258 (2013).
5. Zhou, X. *et al.* Use of stepwise lactate kinetics-oriented hemodynamic therapy could improve the clinical outcomes of patients with sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit. Care* **21**, 1–10 (2017).
6. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).
7. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J. Intensive Care* **6**, 7 (2018).

CQ6-5: 成人敗血症患者に対する初期輸液の輸液速度や輸液量は？

Answer: 血管内容量減少のある敗血症患者の初期輸液は、循環血液量を適正化することを目標とし、晶質液 30 mL/kg 以上を 3 時間以内に投与することが必要との意見がある。初期輸液の最中はバイタルサインを注意深く観察し、乳酸クリアランスや心エコーなどを用いて組織酸素代謝や血行動態評価を行いながら過剰な輸液負荷を避けることが重要である。

1. 背景および本 CQ の重要度

J-SSCG 2016¹⁾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」と記載されている。しかし、2014 年、2015 年に相次いで報告された 3 つの大規模 RCT(ProCESS²⁾, ARISE³⁾, ProMISe⁴⁾) の結果において、初期蘇生輸液を積極的に推奨する EGDT 群では予後改善効果が認められず、さらに、輸液過剰の有害性⁵⁾が報告されている。このように初期蘇生輸液や過剰輸液の問題が注目される状況において、成人敗血症患者に対する初期輸液の輸液速度や輸液量を提示することは重要と考え、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

2. 解説

J-SSCG 2016¹⁾において、「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、SSCG 2016⁶⁾では、「敗血症に惹起された低灌流状態からの蘇生には、最初の 3 時間以内に晶質液を最低 30mL/kg 投与することを推奨する」と記載されている。近年行われた 3 つの大規模 RCT(ProCESS²⁾, ARISE³⁾, ProMISe⁴⁾) の結果において、初期蘇生輸液を積極的に推奨する EGDT 群の予後改善効果は認められなかったが、実はプロトコル開始前(無作為化前)に ProCESS trial では 2.1~2.3 L、ARISE trial では 2.5 ~2.6 L、ProMISe trial では 1.9~2.0 L の初期蘇生輸液 (約 30 mL/kg) がすでに施行されていた。このようにガイドラインの普及などに伴い、敗血症性ショックに対する初期大量輸液療法(30 mL/kg)の概念はすでに常識化しており、大規模 RCT においても初期蘇生輸液に追加する形で行われた EGDT は、その有用性を示すことができなかったものと思われる。一方、Boyd ら⁵⁾は、輸液過剰の有害性を指摘し、Murphy ら⁷⁾は、輸液制限が予後改善につながることを報告している。敗血症性ショックを対象とした 15 研究(n=31,443)のシステマティックレビュー⁸⁾は、過剰な輸液バランスは死亡リスクを 70% 増加 (pooled RR: 1.70; CI: 1.20, 2.41;P=0.003) させるが、敗血症発症から 3 時間以内に限定すると大量輸液を行った方(2085 ml vs 1600 ml, P=0.007)が院内死亡率の改善 (OR, 0.34; 95%CI, 0.15–0.75; P=0.008) につながることを示唆している。Kuttab ら⁹⁾は、1,032 名の敗血症性ショック患者の観察研究から、敗血症発症から 3 時間以内に 30ml/kg の初期

蘇生輸液を達成できない場合には、院内死亡率が有意に増加 (OR, 1.52; 95% CI, 1.03–2.24) することを報告している。一方、Wardi ら¹⁰⁾は、駆出率 40%以下の心不全を合併した敗血症性ショック症例の初期輸液に関しては、30ml/kg よりも少ない輸液量が推奨されるとしている。敗血症/敗血症性ショックに対する初期蘇生輸液の輸液速度や輸液量に関する質の高いエビデンスはないが、相対的に減少した循環血液量を補い、組織の低灌流を改善し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否定するエビデンスも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輸液反応性を評価した後、血管内容量減少のある患者の初期輸液として、晶質液 30 mL/kg 以上を 3 時間以内に投与することが敗血症の予後を改善する可能性はある。しかし、重要な原則は治療の効果を継続的に評価することであり、初期輸液の最中はバイタルサインを注意深く観察し、乳酸クリアランスや心エコーなどを用いて組織酸素代謝や血行動態の評価を行いながら過剰な輸液負荷を避けることが重要である。

文献

- 1) Nishida O, Ogura H, Egi M, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care* 2018;6:7.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 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) 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.
- 6) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486-552.
- 7) 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.

- 8) Tigabu BM, Davari M, Kebriaeezadeh A, et al. Fluid volume, fluid balance and patient outcome in severe sepsis and septic shock: A systematic review. *J Crit Care.* 2018;48:153-159.
- 9) Kuttab HI, Lykins JD, Hughes MD, et al. Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2019;47:1582-1590.
- 10) Wardi G, Joel I, Villar J, et al. Equipoise in Appropriate Initial Volume Resuscitation for Patients in Septic Shock With Heart Failure: Results of a Multicenter Clinician Survey. *J Intensive Care Med.* 2019:885066619871247.

CQ 6-6: 成人敗血症患者の輸液反応性をどのように評価するか？

Answer :

輸液反応性とは輸液を行うことで一回拍出量 (SV) の有意な増加が見込まれることであり、静的指標や動的指標など複数の指標を必要に応じて組み合わせて評価するという意見がある。静的指標とはある一点における生体情報で中心静脈圧 (CVP)、肺動脈楔入圧(PCWP)などがあり、動的指標には PLR (受動的下肢挙上法) や輸液チャレンジによる心拍出量の変化、人工呼吸によって引き起こされる前負荷の呼吸性変動を用いた脈圧変動 (PPV)、一回拍出量変動 (SVV) などがある。

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症患者のショックには、脱水による絶対的な血管内容量減少と血管拡張による相対的な血管内容量減少に加えて、敗血症性心筋障害 (sepsis induced myocardial dysfunction; SIMD) による心機能低下も影響している。血管内容量減少に対する輸液投与は心拍出量を増加させる介入としては理にかなっているが、一方で肺水腫や腹部コンパートメント症候群など過剰輸液による害も指摘されている^{1,2}。そのため、輸液投与を行う前に、もしくは輸液を行いながら、輸液負荷によって得られる益(輸液反応性)を評価することが望ましい。

日本版敗血症診療ガイドライン 2016 では、「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を用いるか？」という臨床上の疑問に対して、「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を推奨する」と記載されている³。本推奨は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い、特定のモニタリングが死亡などの予後を改善しなかったことに基づいており、輸液反応性の診断精度について検討したものではない。輸液反応性を評価することは輸液投与を行う意思決定に重要であるため BQ(Background Question)として設定し、複数のモニタリングを組み合わせるためにも、それぞれの特徴や限界について解説することとした。

2. 解説

低灌流の所見を認める敗血症や敗血症性ショック患者の初期蘇生において、早期に十分な輸液投与を行い、その後は輸液を制限した管理を行うことが死亡率を減少させると報告されている^{4,5,6,7}。しかしながら、輸液投与により低灌流の改善が期待されるものの、過剰輸液は肺水腫や腹部コンパートメント症候群を来し敗血症患者の死亡率を上昇させる^{1,2}ため、至適な輸液投与量は未だ不明である。過剰輸液を総体重の 10%以上の増加と定義した場合、いかなる時期においても過剰輸液は ICU 患者の予後不良因子と

なりうる^{8,9}。そのため、輸液反応性を予測することで不必要な輸液を回避し、過剰輸液を防ぐことができれば、患者予後を改善できる可能性がある。

輸液反応性とは250-500 mLの輸液を投与した際に心拍出量や1回拍出量が有意に増加することであり、少なくとも10-15%以上の上昇と定義される^{10,11}。輸液反応性の予測のために使用されるモニタリングは静的指標と動的指標に分けられる。静的指標とはある一点における生体情報で、中心静脈圧 (central venous pressure; CVP)、肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure; PCWP)、経肺熱希釈法による心臓拡張末期容量 (global end-diastolic volume; GEDV) や胸腔内血液容量 (intra-thoracic blood volume; ITBV) などがある。動的指標とは、何らかの介入による変動を評価する方法であり、受動的下肢挙上法 (passive leg raising; PLR) や輸液チャレンジによる心拍出量の変化、EEO (End - Expiratory Occlusion test) による1回拍出量の変化、人工呼吸によって引き起こされる前負荷の呼吸性変動を用いた脈圧変動 (pulse pressure variation ; PPV)、一回拍出量変動 (stroke volume variation ; SVV)、下大静脈径 (inferior vena cava; IVC) や上大静脈径 (superior vena cava; SVC) の変動などがある (表1)。

静的指標であるCVPやPCWPは、CVP 8 mmHg以下やPCWP 12 mmHg以下の場合に輸液反応性ありと評価されてきたが、その信頼性は低い。特に、CVPが8~12 mmHg以上の場合には、輸液反応性を評価することは困難である¹²。肺動脈カテーテルは侵襲が大きく、輸液管理の目的でルーチンに使用することは推奨されていない¹⁰。経肺熱希釈

法は、冷水の急速注入によりGEDVやITBVなどを測定でき、前負荷の指標として使用できる¹³。さらに、肺血管外水分量、肺血管透過性係数など、輸液管理に有益な情報を得ることができる。しかし、輸液反応性の評価についての信頼性は低い¹⁴。

動的指標は、静的指標よりも輸液反応性の予測に優れている¹⁵。しかし、臨床で適用できる状況はそれほど多くはない。PPVやSVVは、自発呼吸がなく、1回換気量が8ml/kg以上である場合、陽圧換気によって12%以上の変動を認めれば輸液反応性があると評価する。しかし、自発呼吸、不整脈、腹腔内圧上昇や右心不全がある場合、変動は大きくなる可能性があり、一方で、頻脈や肺保護換気で管理されている患者では変動は小さくなりうる¹⁶。また、肺コンプライアンスが低い場合は、変動が小さくなることも報告されている¹⁷。エコーを用いた輸液反応性の評価には、IVCやSVCの径の呼吸性変動があり、CVPよりは輸液反応性の予測に優れている¹⁸。SVCの方がIVCよりも良い指標であるという報告もあるが¹⁹、SVCの径の呼吸性変動の評価には経食道心エコーが必要であるため侵襲が大きく、また、エコーによる評価は施行者によって結果のばらつきがあることも他のモニタリングとの相違点である。さらには、SVC径の呼吸性変動には、PEEP、1回換気量、自発呼吸、右心不全、腹腔内圧、血栓など様々な要因が影響を与え²⁰、低左心機能患者においても信頼性が乏しいと言われている²¹。IVCの呼吸性変動は、PPVやSVVと比較すると信頼性が低く²²、PPVやSVVが使用可能な場合は優先すべき指標ではないだろう。PLRは下肢挙上による心拍出量の増加を評価するものであり、下肢挙上

による前負荷は、250-350mLの輸液に相当する²³。下肢挙上により、心拍出量が10%以上増加すれば輸液反応性があると評価する。PLRは自発呼吸や不整脈を認める患者においても有用である²⁴。しかし、その手技はやや煩雑であり、具体的な手順は、①頭位挙上 45° をベースラインとし、②仰臥位で下肢を45° 挙上し、③血圧だけではなく心拍出量を直接測定（効果は1分程度で消失）、④心拍出量をリアルタイムに測定、⑤ベースラインに戻した時に心拍出量が戻るかを評価、の5段階から成る²⁵。下肢挙上による前負荷の増加は、静脈系の血管抵抗に依存するため、循環作動薬や腹腔内圧上昇などにより影響を受ける²⁶。EEOは機械換気の呼気終末に気道を一時的に閉塞する試験であり、吸気時の胸腔内圧が上昇しなくなるため、その間は静脈灌流量が増加する。EEOの時間が十分に長ければ、増加した右心系の前負荷が左心系にも移行し、心拍出量が増加する。15秒間のEEOを行い、5%以上の心拍出量の増加が確認できれば輸液反応性があると評価する²⁷。PLRと同様に、心拍出量を直接評価することが望ましい。体位変換を必要としないが、気管挿管および人工呼吸管理をされており、呼気中に15秒間以上のEEOができる患者でないと測定できない²⁸。肺コンプライアンスが低下している患者では、PPVよりも信頼できるという報告もある²⁹。ただし、腹臥位療法中の信頼性は確認されていない³⁰。上記のいずれも使用できない場合は、輸液負荷を行い、その前後で心拍出量を評価する。輸液量が少なければ測定誤差による影響を受けやすく、多ければ過剰輸液の恐れがある。また、輸液投与により輸液反応性を認めた患者の約半数が循環動態の

改善は一過性と報告されており³¹、低灌流の所見を確認しつつ、さらなる輸液投与が必要か継続して評価を行う必要がある。

それぞれのモニタリングの特徴を理解し、適切なモニタリングを選択した上で、必要に応じて複数のモニタリングを使用することが望ましい。低灌流を認める場合に輸液投与の必要性を検討し、動的指標が利用可能な状況であれば、輸液反応性の予測に動的指標を用いる。動的指標が適応できない状況であれば、少なくとも輸液負荷を行った前後で血圧以外に心拍出量を評価するのが良い。心拍出量が増加せず、CVPなどの静的指標が上昇する場合はさらなる輸液負荷は有害かもしれない。

表1: 動的指標の閾値と限界（文献21より引用、一部改変）

方法	閾値	主な限界
PPV (pulse pressure variation) ・ SVV (stroke volume variation)	12%	下記の症例では使用困難 自発呼吸がある症例、不整脈のある症 例、1回換気量制限のある症例、低肺 コンプライアンスの症例
IVC径の変動	12%	下記の症例では使用困難 自発呼吸がある症例、1回換気量制限 のある症例、低肺コンプライアンスの 症例
SVC径の変動	12-40%	経食道心エコーを必要とする 下記の症例では使用困難 自発呼吸がある症例、1回換気量制限 のある症例、低肺コンプライアンスの 症例

PLR (passive leg raising)	10%	心拍出量を直接測定すること 下記の症例では使用困難 下肢欠損症例、妊婦、循環作動薬を使用している症例、腹腔内圧が上昇している症例
EEO (End - Expiratory Occlusion test)	5%	下記の症例では使用困難 非挿管症例、15秒以上息留めができない症例
少量輸液チャレンジ (100mL)	6-10%	心拍出量を直接、正確に測定する必要がある
輸液チャレンジ (500mL)	15%	繰り返すと過剰輸液の恐れがある 心拍出量を直接測定する必要がある

文献

1. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al: Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34:344–53. PMID: 16424713
2. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, et al: Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large international audit. *Crit Care Med.* 2017;45:386–94. PMID: 27922878
3. Nishida O, Ogura H, Egi M, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care.* 2018;6:7. PMID: 2943533
4. 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. PMID: 19318675
5. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, et al: Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel - group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med.* 2016;42:1695–705. PMID: 27686349
6. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al: Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary

- leak and fluid balance. *Annals Intensive Care*. 2012;2(Supplem 1):S1. PMID: 22873410
7. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al: Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL - treatment. *Ann Intensive Care*. 2012;2(Suppl 1):S15. PMID: 22873416
 8. O'Connor ME, Prowle JR. Fluid overload. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):803–21. PMID: 26410146
 9. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, Laurila JJ, Mildh L, Reinikainen M, Lund V, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90 - day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care*. 2012;16(5):R197. PMID: 23075459
 10. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40:1795–815. PMID: 25392034
 11. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006;34: 1333–7.

PMID: 16557164

12. 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. PMID: 26650057
13. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, et al. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care.* 1999;14:78-83. PMID: 10382788
14. Muller L, Louart G, Bengler C, et al. The intrathoracic blood volume index as an indicator of fluid responsiveness in critically ill patients with acute circulatory failure: a comparison with central venous pressure. *Anesth Analg.* 2008 Aug;107(2):607-13. PMID: 18633040
15. 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. PMID: 19602972
16. Biais M, Ehrmann S, Mari A, et al. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care.* 2014;18:587. PMID: 25658489
17. Monnet X, Bleibtreu A, Ferré A, et al: Passive leg raising and end - expiratory

- occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med.* 2012;40:152–7. PMID: 21926581
18. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:1740-6. PMID: 15034650
19. Vignon P, Repessé X, Bégot E, et al. Comparison of Echocardiographic Indices Used to Predict Fluid Responsiveness in Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:1022-1032. PMID: 27653798
20. Via G, Tavazzi G, Price S. Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view. *Intensive Care Med.* 2016;42:1164-7. PMID: 27107754
21. Zhang H, Zhang Q, Chen X, et al. Respiratory variations of inferior vena cava fail to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients with isolated left ventricular dysfunction. *Ann Intensive Care.* 2019;9:113. PMID: 31591663
22. de Oliveira OH, Freitas FG, Ladeira RT, et al. Comparison between respiratory changes in the inferior vena cava diameter and pulse pressure variation to predict fluid responsiveness in postoperative patients. *J Crit Care.* 2016;34:46-9. PMID: 27288609

23. Lafanechère A, Pène F, Goulenok C, et al. Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10:R132. PMID: 16970817
24. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med*. 2010;36:1475-83. PMID: 20502865
25. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*. 2015;19:18. PMID: 25658678
26. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016;6:111. PMID: 27858374
27. Monnet X, Osman D, Ridet C, et al: Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009;37:951–6. PMID: 19237902
28. Gavelli F, Teboul JL, Monnet X. The end-expiratory occlusion test: please, let me hold your breath! *Crit Care*. 2019;23:274. PMID: 31391083
29. Monnet X, Bleibtreu A, Ferré A, Dres M, Gharbi R, Richard C, et al. Passive leg raising and end - expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med*.

2012;40:152–7. PMID: 21926581

30. Yonis H, Bitker L, Aublanc M, et al: Change in cardiac output during Trendelenburg maneuver is a reliable predictor of fluid responsiveness in patients with acute respiratory distress syndrome in the prone position under protective ventilation. Crit Care. 2017;21:295. PMID: 29208025

31. Roger C, Zieleskiewicz L, Demattei C, et al. Time course of fluid responsiveness in sepsis: the fluid challenge revisiting (FCREV) study. Crit Care. 2019;23:179. PMID: 31097012

CQ6-7: 成人敗血症患者の初期輸液にアルブミン製剤を投与するか？

Answer: 敗血症患者で、初期蘇生輸液の開始時に標準治療としてアルブミン製剤の投与を行わないことを弱く推奨する。(GRADE 2C: エビデンスの確実性「低」)。晶質液を用いた標準治療に反応せず、大量の晶質液を必要とする場合には、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) 背景および本 CQ の重要度

敗血症/敗血症性ショックにおいて、初期蘇生輸液は重要な介入である。しかし、標準的な輸液製剤としてアルブミンを用いるかどうかについては一定の見解がない。このため、初期蘇生輸液の標準的な輸液製剤としてアルブミンを用いるべきかを明らかにするのは、重要な臨床課題である。

(2) PICO

P (患者): 成人、敗血症/敗血症性ショック患者

I (介入): 初期輸液に晶質液と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ず晶質液のみを用いる

O (アウトカム): 短期死亡率 (28 日もしくは 30 日死亡); ICU 在室日数; 重篤な副作用 (肺傷害スコア)

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した RCT が 3 件施行¹⁻³⁾されていた。Rackow 1983 年¹⁾は、循環血液量減少性ショック・敗血症性ショック患者の初期蘇生において、5%アルブミン、6%ヘタスターチ、生理食塩水の有効性を、Finfer 2011 年²⁾は、重症敗血症患者の初期蘇生において、4%アルブミンと生理食塩水の有効性を、van der Heijden 2009 年³⁾は、循環血液量減少を伴う敗血症性/非敗血症性重症患者において、5%アルブミン、6%ヒドロキシエチルスターチ、4%ゼラチン、生理食塩水の有効性を RCT で比較した。これら 3 つの RCT を用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 22-1)

望ましい効果: 短期死亡のアウトカム (3RCT: N=1253) に関する効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 45 人の減少 (91 人減少から 7 人増加)、ICU 在室日数のアウトカム (1RCT: N=1218) の効果推定値とその信頼区間は、平均差 (MD) 0.7 日長い (0.1 日短いから 1.5 日長い) であった。このため、初期蘇生輸液にアルブミン製剤を使用することの望ましい効果はわずかである。

望ましくない効果：重篤な副作用のアウトカム（肺傷害スコア）（1RCT: N=24）の効果推定値とその信頼区間は、平均差（MD）0.75 高い（0.22 高いから 1.28 高い）であった。なお、肺傷害スコアは 0～4 点で示されるスコアで、2.5 点以上で高度の肺傷害があると判定される。以上から、初期蘇生輸液にアルブミン製剤を使用することの望ましくない効果はわずかと判断した。

益と害のバランス：初期蘇生輸液にアルブミン製剤を使用することの望ましい効果も望ましくない効果もわずかであることより、効果のバランスは介入も比較対照もいずれも優位でないと判断した。

CQ6-7

№ 研究の	研究デザイン	Certainty assessment					№ 患者の		効果		Certainty	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Albumin	Crystalloid	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Short-term mortality (28 or 30days)												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	187/622 (30.1%)	220/631 (34.9%)	RR 0.87 (0.74 to 1.02)	45 fewer per 1,000 (91 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU length of stay (days)												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{a,c}	なし	603	615	-	MD 0.7 より高 (0.1 より低 to 1.5 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
Severe adverse effect (Lung injury score)												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	12	12	-	MD 0.75 より高 (0.22 より高 to 1.28 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

抽出された RCT 3 件で、長期死亡の報告はなかった

説明

- a. 効果推定値の 95%信頼区間に「効果なし」を含む
- b. OIS 満たさない
- c. 効果推定値の 95%信頼区間に「相当の利益/害」を含む

Table 6-7. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致していない（益も害も示さないアウトカム 2 つ、害を示すアウトカム 1 つ）ため、一番低い確実性を全体の確実性として採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「低」である。

(6) 価値観

初期蘇生輸液に対する患者・家族の価値観に関するエビデンスはない。一般的に死亡に対する相対的価値は高いと考えられ、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

アルブミン製剤のコストは約 4,000～5,000 円/50mL/瓶であり、医療経済に与える影響は小さくはない。また、アルブミン製剤は血漿分画製剤であるため、感染症等の危険性を完全には除外できない。患者・家族の視点からは、効果のバランスが不確かな当該介入をおそらく許容できないだろう。医療者の仕事量増加はごくわずかである。

(8) 実行可能性

アルブミン製剤は多くの医療施設において使用可能である。

(9) 判断の要約 (Table. 6-7)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-7 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 87.5%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016⁴⁾では、敗血症または敗血症性ショック患者の初期蘇生において相当量の晶質液輸液を必要とする場合には、晶質液に加えアルブミンを使用することが弱く提案されている。J-SSCG2016⁵⁾

では、敗血症患者の初期蘇生において、アルブミンをルーチン使用しないことを推奨している。ただし、初期蘇生で多量の晶質液を必要とする場合や、低アルブミン血症が認められる場合には、アルブミン使用を考慮しても良いかも知れないとしている。しかし、敗血症の初期蘇生における標準的な輸液としてアルブミンを用いるかについては、一定の見解がない。

(12) 実施に関わる検討事項

アルブミン製剤は、血圧上昇、血管内水分量増加を期待して使用されることが多い。その一方で、コストや感染症リスクを懸念されることも多い。本 CQ ではこれらをアウトカムとした検討は行われていないため、実際の初期蘇生輸液の際には、アルブミン製剤が有益あるいは有害となる患者群が存在することも否定できない。

(13) 今後の研究の可能性

今後、アルブミン製剤が血圧・血管内水分量に与える影響の評価、アルブミン製剤とコスト・感染症リスクの評価、アルブミン製剤を使用する時期に関する研究が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Rackow, E. C. *et al.* Fluid resuscitation in circulatory shock: A comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit. Care Med.* **11**, 839–850 (1983).
2. Finfer, S. *et al.* Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* **37**, 86–96 (2011).
3. Van Der Heijden, M., Verheij, J., Van Nieuw Amerongen, G. P. & Groeneveld, A. B. J. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit. Care Med.* **37**, 1275–1281 (2009).
4. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).
5. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J. Intensive Care* **6**, 7 (2018).

CQ6-8: 成人敗血症患者の初期輸液に人工膠質液を投与するか？

Answer: 敗血症/敗血症性ショックの患者で、人工膠質液の投与を行わないことを弱く推奨する。

(GRADE 2D: エビデンスの確実性「非常に低」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性ショックにおいて、初期蘇生輸液に何を用いるかは非常に重要な問題である。標準的な輸液として人工膠質液を用いるかどうかについては一定の見解がない。したがって、初期輸液の標準的な輸液として人工膠質液を用いるかを明らかにするのは重要であり、重要臨床課題として取り上げた。

(2) PICO

P (患者) : 成人、初期輸液の必要な敗血症性ショック患者。

I (介入) : 初期輸液に晶質液と人工膠質液を用いる

C (対照) : 初期輸液に人工膠質液を用いず晶質液のみを用いる

O (アウトカム) : 短期死亡率 (28 日もしくは 30 日死亡)、長期死亡率 (90 日死亡、90 日がない場合は最長を用いることを考慮する)、ICU 在室日数、重篤な副作用 (透析の使用)、重篤な副作用 (重篤な出血)

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した RCT が 4 件¹⁻⁴⁾施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 6-8)

望ましい効果 : 短期死亡のアウトカム (4RCT: N=2586) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 9 人の死亡増加 (25 人減少から 46 人増加) であり、長期死亡のアウトカム (3RCT: N=2545) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 19 人の死亡増加 (62 人減少から 123 人増加) である。ICU 在室日数のアウトカム (2RCT: N=214) の効果推定値とその信頼区間は、平均差 (MD) 1000 人あたり 1.13 日短い (8.28 日短いから 6.03 日長い) である。以上より、人工膠質液投与による望ましい効果はわずかであると判断した。

望ましくない効果 : 急性腎障害に伴う透析使用のアウトカム (4RCT: N=3891) の効果推定値とその

信頼区間は、1000 人あたり 16 人の増加（24 人減少から 71 人増加）であり、重篤な出血のアウトカム（2RCT: N=994）の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 42 人の増加（3 人増加から 97 人増加）である。以上より、人工膠質液投与による望ましくない効果は中と判断した。

益と害のバランス：益と害の正味のバランスは 1000 人あたり 86 人、害が上回る。短期死亡に関する不確実性を考慮し、信頼区間の最小値（1000 人あたり 25 人の死亡減少）を用いて、死亡に関連するアウトカムの相対価値を他のアウトカムの 3 倍としても、1000 人あたり 2 人、害が上回る。以上より、効果のバランスは「比較対照がおそらく優位」と判断した。

№ 研究の	研究デザイン	Certainty assessment					№ 患者の		効果		Certainty	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	colloid	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Short term mortality												
4	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	409/1293 (31.6%)	400/1293 (30.9%)	RR 1.03 (0.92 to 1.15)	9 more per 1,000 (から 25 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Long term mortality												
3	ランダム化試験	深刻*	深刻*	深刻でない	深刻でない	なし	493/1271 (38.8%)	490/1274 (38.5%)	RR 1.05 (0.84 to 1.32)	19 more per 1,000 (から 62 fewer to 123 more)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU stay days												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻でない	非常に深刻*	なし	109	105	-	MD 1.13 より低 (8.28 より低 to 6.03 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
RRT												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻*	深刻でない	なし	268/1933 (13.9%)	264/1958 (13.5%)	RR 1.12 (0.82 to 1.53)	16 more per 1,000 (から 24 fewer to 71 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Bleeding												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻*	非常に深刻*	なし	67/498 (13.5%)	45/496 (9.1%)	RR 1.46 (1.03 to 2.07)	42 more per 1,000 (から 3 more to 97 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 最大症例数の研究で performance bias のリスク+
- b. サンプルサイズが小さい
- c. 12 高値
- d. 一部 surrogate outcome

Table 6-8. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したアウトカムの効果推定値の方向性は一致していないため、エビデンスの確実性は最も低いアウトカムの結果を採用し、「非常に低」とした。

(6) 価値観

一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

介入による害が大きく、患者にとっては容認されないだろう。人工膠質液（約 700 円/500mL）の方が、晶質液（約 150 円/500mL）よりも高価であるが、いずれも医療経済に与える負担は大きくはない。医療従事者への負担はどちらの輸液を投与しても変わりはなく、介入は容認されると考える。

(8) 実行可能性

人工膠質液の投与は、日本の多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table. 6-8)

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-8 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.029 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016⁵⁾では、敗血症/敗血症性ショックの患者で、血管内容量の補充目的で、人工膠質液（ヒド

ロキシエチルスターチ製剤) の投与を行わないことを推奨している。

(12) 実施に関わる検討事項

ヒドロキシエチルスターチ製剤 (HES) は、濃度、分子量、置換度などにより異なり、今回の検討では、6% HES (130/0.4) (商品名：ボルベン) のような第3世代 HES に関する RCT がほとんどであり、実施の際には注意が必要である。日本で他に使用可能な HES には、生食溶媒の 6% HES (70/0.5) (商品名：サリンヘス)、リンゲル液が溶媒の 6% HES (70/0.5) (商品名：ヘスパンダー) がある。

(13) 今後の研究の可能性

今後、人工膠質液の種類、投与量に関する検証、人工膠質液の持続投与の有効性に関する検証などが行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Perner, A. *et al.* Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* **367**, 124–134 (2012).
2. Annane, D. *et al.* Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock - The CRISTAL randomized trial. *JAMA* **310**, 1809–1817 (2013).
3. Guidet, B. *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* **16**, R94 (2012).
4. McIntyre, L. A. *et al.* Fluid resuscitation in the management of early septic shock (FINESS): A randomized controlled feasibility trial. *Can. J. Anesth.* **55**, 819–826 (2008).
5. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).

CQ6-9-1: 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第一選択としてノルアドレナリン、ドパミン、フェニレフリンのどれを使用するか？

Answer: 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第一選択として、ノルアドレナリンとドパミンのうち、ノルアドレナリンを投与することを弱く推奨する。(GRADE 2D: エビデンスの確実性「非常に低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

日本版敗血症診療ガイドライン 2016(J-SSCG2016)および Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016 (SSCG2016)では、敗血症の初期蘇生における血管収縮薬の第一選択薬はノルアドレナリンが推奨された。しかし、SSCG2016 では頻脈を呈さない患者においてはドパミンの使用も弱く推奨されている。また、今回は十分なエビデンスがなく推奨を見送られているフェニレフリンも選択肢の一つとして検討されている。血管収縮薬の選択は敗血症の初期蘇生に重要であり、第一選択として何を使用するかについて、J-SSCG2020 でも改めて課題として取り上げることは重要であり、重要臨床課題として取り上げた。

(2) PICO

P (患者) : 成人、初期輸液によっても目標平均血圧まで血圧を上げることができない敗血症性ショックかつ血管収縮薬を投与していない状態の患者。すでに何らかの血管収縮薬を投与されている場合や心機能低下の患者は対象としない。

I (介入) : 血管収縮薬の第一選択薬としてノルアドレナリンを使用する。

C (対照) : 血管収縮薬の第一選択薬としてドパミンを使用する。

O (アウトカム) : 短期死亡率 (28 日または 30 日死亡)、長期死亡率 (90 日死亡、90 日の評価がない場合は最長の評価日を用いることを考慮する)、ショック離脱期間、臓器虚血の発生率、不整脈の発生率

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した RCT が 5 件施行¹⁻⁵⁾されていた。De Backer ら⁵⁾が行った RCT のみ敗血症以外のショック患者も含まれていたが、その他は敗血症性ショック患者を対象にノルアドレナリンとドパミンを比較した RCT であった。これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 6-9-1)

望ましい効果：短期死亡のアウトカム (5 RCT: N=1397) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 54 人の死亡減少 (102 人減少から 0 人増加) であった。長期死亡およびショック離脱期間に関する報告はなかった。不整脈 (2 RCT: N=1931) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 110 人の減少 (138 人減少から 80 人減少)、心筋虚血 (1 RCT: N=1679) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 20 人の減少 (21 人減少から 12 人減少) であった。以上より、ノルアドレナリンによる望ましい効果は中と判断した。

望ましくない効果：四肢虚血 (1 RCT: N=1679) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 3 人の増加 (6 人減少から 23 人増加)、腸間膜虚血 (1 RCT: N=1679) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 6 人の減少 (10 人減少から 7 人増加) であった。以上より、ノルアドレナリンによる望ましくない効果はわずかと判断した。

益と害のバランス：ノルアドレナリンによる正味の利益は、1000 人あたり 187 人望ましい効果が上回り、死亡アウトカムに関する不精確性を考慮して、信頼区間で最も悪い値で検討を行なっても、正味の利益は 1000 人あたり 133 人望ましい効果が大きかった。以上より、効果のバランスは「介入がおそらく優位」と判断した。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Noradrenaline	Dopamine	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Mortality												
5	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	326/670 (48.7%)	390/727 (53.6%)	RR 0.90 (0.81 to 1.00)	54 fewer per 1,000 (から 102 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
Arrhythmia												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻*	深刻でない	なし	153/939 (16.3%)	274/992 (27.6%)	RR 0.60 (0.50 to 0.71)	110 fewer per 1,000 (から 138 fewer to 80 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
Coronary Ischemia												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻*	深刻*	なし	2/821 (0.2%)	19/858 (2.2%)	RR 0.11 (0.03 to 0.47)	20 fewer per 1,000 (から 21 fewer to 12 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要
Limb Ischemia												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻*	非常に深刻*	なし	14/821 (1.7%)	12/858 (1.4%)	RR 1.22 (0.57 to 2.62)	3 more per 1,000 (から 6 fewer to 23 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
Mesenteric Ischemia												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻*	非常に深刻*	なし	6/821 (0.7%)	11/858 (1.3%)	RR 0.57 (0.21 to 1.53)	6 fewer per 1,000 (から 10 fewer to 7 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

説明 CI: 信頼区間; RR: リスク比

- ショック離脱期間は報告がなかった
- a. 盲検化がされていない研究が含まれている
 - b. OIS 基準を満たしていない
 - c. 敗血症以外の患者が含まれている
 - d. イベント発生数が少なく、臨床決断の閾値を跨いでいる

Table 6-9-1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したアウトカムの効果推定値の方向性は一致していないため、エビデンスの確実性は最も低いアウトカムの結果を採用し、「非常に低」とした。

(6) 価値観

一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

ノルアドレナリンのコストは約 100 円/0.1%1ml、ドパミンは約 100 円/100mg であるため、医療経済への影響は少ないと考える。患者・家族の視点からは本介入を許容できる。医療従事者にとっては、いずれの薬剤であってもシリンジポンプによる投与と循環動態のモニタリングが必要であるが、その負担は敗血症を診療する集中治療室やそれに準じた施設であれば容認される。

(8) 実行可能性

本邦では多くの病院で採用、使用されている薬剤である。投与に際して、シリンジポンプを用いること、循環動態をモニタリングすることが必要であるが、本邦において敗血症性ショックを診療する集中治療室またはそれに準じた施設であれば、実行可能性に関して問題ないと考える。

(9) 判断の要約 (Table. 6-9-1)

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-9-1 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程 (Figure. 22-1)

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.015 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 95.8%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016⁶⁾では、初期輸液に反応しない敗血症性ショックに対して、第一選択薬としてドパミンよりもノルアドレナリンの投与が推奨されている (1B)。SSCG2016⁷⁾でも同様に、第一選択薬としてノルアドレナリンが推奨されている (強い推奨、中等度のエビデンスレベル)。

(12) 実施に関わる検討事項

患者の基礎疾患などによりノルアドレナリンによる臓器虚血の合併症が増すことが予想される場合には、注意を要する。

(13) 今後の研究の可能性

今後、ノルアドレナリンの投与を開始するタイミング、ノルアドレナリンの最大投与量を含む投与量、ノルアドレナリンを減量・中止するタイミングなどに関する研究が望まれる。

(14) 文献

1. Ruokonen, E. *et al.* Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit. Care Med.* **21**, 1296–1303 (1993).
2. Martin, C., Papazian, L., Perrin, G., Saux, P. & Gouin, F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* **103**, 1826–1831 (1993).
3. Marik, P. E. & Mohedin, M. The Contrasting Effects of Dopamine and Norepinephrine on Systemic and Splanchnic Oxygen Utilization in Hyperdynamic Sepsis. *JAMA* **272**, 1354–1357 (1994).
4. Mathur, S., Dhunna, R. & Chakraborty, A. Comparison of norepinephrine and dopamine in the management of septic shock using impedance cardiography. *Indian J. Crit. Care Med.* **11**, 186–191 (2007).
5. De Backer, D. *et al.* Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N. Engl. J. Med.* **362**, 779–789 (2010).
6. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J. Intensive Care* **6**, 7 (2018).
7. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).

CQ6-9-2: 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第一選択としてノルアドレナリン、ドパミン、フェニレフリンのどれを使用するか？

Answer: 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第一選択として、ノルアドレナリン、フェニレフリンのうち、ノルアドレナリンを投与することを弱く推奨する。(GRADE 2D: エビデンスの確実性「非常に低」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

日本版敗血症診療ガイドライン 2016(J-SSCG2016)および Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016 (SSCG2016)では、敗血症の初期蘇生における血管収縮薬の第一選択薬はノルアドレナリンが推奨された。しかし、SSCG2016 ではフェニレフリンも第一選択薬として検討されている。血管収縮薬の選択は敗血症の初期蘇生に重要であり、重要臨床課題として取り上げた。

(2) PICO

P (患者) : 成人、初期輸液によっても目標平均血圧まで血圧を上げることができない敗血症性ショックかつ血管収縮薬を投与していない状態の患者。すでに何らかの血管収縮薬を投与されている場合や心機能低下の患者は対象としない。

I (介入) : 血管収縮薬の第一選択薬としてノルアドレナリンを使用する。

C (対照) : 血管収縮薬の第一選択薬としてフェニレフリンを使用する。

O (アウトカム) : 短期死亡率 (28 日または 30 日死亡)、長期死亡率 (90 日死亡、90 日の評価がない場合は最長の評価日を用いることを考慮する)、ショック離脱期間、臓器虚血の発生率、不整脈の発生率

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した RCT が 3 件¹⁻³⁾施行されていたが、このうち Keriwala らの RCT³⁾の結果は ClinicalTrials.gov で公表されているが、出版されていない (NCT02203630)。いずれの RCT でも、敗血症性ショック患者に対して、ノルアドレナリンとフェニレフリンが比較されていた。これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 6-9-2)

望ましい効果 : 短期死亡のアウトカム (3 RCT: N=103) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 27 人の死亡減少 (181 人減少から 198 人増加) であった。長期死亡およびショック離脱期間の

アウトカムに関する報告はなかった。以上より、ノルアドレナリンによる望ましい効果はわずかと判断した。

望ましくない効果：不整脈のアウトカム（1 RCT: N=17）の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 98 人の増加（100 人減少から 1000 人増加）であった。評価対象の N 数が非常に少なく、ノルアドレナリンによる望ましくない効果はわからないと判断した。

益と害のバランス：ノルアドレナリンによる望ましい効果は限定的であり、望ましくない効果も N 数が少ない 1 本の RCT からの結果である。以上より、効果のバランスは介入も比較対照もいずれも優位でないと判断した。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Noradrenaline	Phenylephrine	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Mortality												
3	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	27/52 (51.9%)	28/51 (54.9%)	RR 0.95 (0.67 to 1.36)	27 fewer per 1,000 (から 181 fewer to 198 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Arythmia												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	2/9 (22.2%)	1/8 (12.5%)	RR 1.78 (0.20 to 16.10)	98 more per 1,000 (から 100 fewer to 1,000 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

ショック離脱期間は報告がなかった

a. 盲検化されていない研究が含まれる

b. OIS 基準を満たさず、臨床決断の閾値を跨いでいる

Table 6-9-2. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したアウトカムの効果推定値の方向性は一致していないため、エビデンスの確実性は最も低いアウトカムの結果を採用し、「非常に低」とした。

(6) 価値観

死亡に対する相対的価値は高いと考えられ、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

ノルアドレナリンのコストは約 100 円/1mg、フェニレフリンは約 60 円/1mg であるため、医療経済

への影響は少ないと考える。患者・家族の視点からは本介入を許容できる。医療従事者にとっては、いずれの薬剤であってもシリンジポンプによる投与と循環動態のモニタリングが必要であるが、その負担は敗血症を診療する集中治療室やそれに準じた施設であれば容認される。フェニレフリンを集中治療室で使用する経験が少ない施設においては、第一選択薬として容認できないかもしれない。

(8) 実行可能性

両剤共に、本邦では多くの病院で採用、使用されている薬剤である。また、両剤いずれにおいても、投与に際して、シリンジポンプを用いること、循環動態をモニタリングすることが必要であるが、本邦において敗血症性ショックを診療する集中治療室またはそれに準じた施設であれば、実行可能性に関して問題ないとする。J-SSCG2016 および SSCG2016 ではノルアドレナリンが第一選択薬として推奨されており、医療従事者によってはフェニレフリンを用いた初期蘇生の経験が少ないことが予想される。従って、フェニレフリンを集中治療室で使用する経験が少ない施設においては、第一選択薬としての実行可能性が低いかもしれない。

(9) 判断の要約 (Table. 6-9-2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-9-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程 (Figure. 22-1)

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 91.7%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016⁴⁾では、ノルアドレナリンとドパミンの比較はあるものの、フェニレフリンとの比較はされていない。SSCG2016⁵⁾においてもフェニレフリンに関する推奨はなく、より多くの臨床試験の結果が得られるまでは使用を制限すべきであると、記載されている。

(12) 実施に関わる検討事項

ノルアドレナリンの使用により、不整脈がわずかに増加する可能性があり、注意を要する。

(13) 今後の研究の可能性

今後、フェニレフリンとドパミンとの比較、ノルアドレナリンの投与を開始するタイミング、ノルアドレナリンの最大投与量を含む投与量、ノルアドレナリンを減量・中止するタイミングなどに関する研究が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Morelli, A. *et al.* Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: A randomized, controlled trial. *Crit. Care* **12**, R143 (2008).
2. Jain, G. & Singh, D. K. Comparison of phenylephrine and norepinephrine in the management of dopamine-resistant septic shock. *Indian J. Crit. Care Med.* **14**, 29–34 (2010).
3. Center, V. U. M., Resources, N. C. for R. & Science, N. C. for A. T. Phenylephrine Versus Norepinephrine for Septic Shock in Critically Ill Patients. (2014).
4. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J. Intensive Care* **6**, 7 (2018).
5. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).

CQ6-10-1: 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第二選択としてアドレナリンを使用するか？

Answer: 敗血症/敗血症性ショック患者で、血管収縮薬の第二選択としてアドレナリンを使用しないことを弱く推奨する。(GRADE 2D: エビデンスの確実性「非常に低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

日本版敗血症診療ガイドライン 2016 (J-SSCG2016)および Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016 (SSCG2016)では、敗血症の初期蘇生においてノルアドレナリンの昇圧効果が十分でない場合の第二選択としてバソプレシンおよびアドレナリンが推奨されている。しかし、バソプレシン、アドレナリンのいずれにも十分なエビデンスはなく、血管収縮薬の第二選択薬についてのコンセンサスは得られていない。血管収縮薬の選択は敗血症の初期蘇生に重要であり、第二選択として何を使用するかについては、重要臨床課題であるといえる。

(2) PICO

P (患者) : 成人、初期輸液と血管収縮薬によっても循環動態が改善しない敗血症性ショック患者

I (介入) : 第二選択薬として、アドレナリンを使用する

C (対照) : 第二選択薬として、アドレナリンを使用しない

O (アウトカム) : 短期死亡率、長期死亡率、ショック離脱期間、不整脈、臓器虚血

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した RCT が 2 件施行^{1,2)}されており、いずれの RCT も血管収縮薬を使用している敗血症性ショック患者を対象とし、対照群ではドブタミンが使用されていた。これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 6-10-1)

望ましい効果 : ICU 在室日数のアウトカム (2RCT: N=390) の効果推定値とその信頼区間は、平均差 (MD) 1 日短い (2.98 日短いから 0.98 日長い) だった。以上より、望ましい効果はわずかと判断した。

望ましくない効果 : 28 日死亡のアウトカム (2RCT: N=390) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 48 人の死亡増加 (40 人減少から 165 人増加)、90 日死亡のアウトカム (1RCT: N=330) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 20 人の死亡増加 (80 人減少から 141 人増加) だった。

不整脈のアウトカム (2RCT: N=390) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 22 人の増加 (44

人減少から 125 人増加)、四肢虚血のアウトカム (2RCT: N=390) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 12 人の減少 (33 人減少から 77 人増加) だった。以上より、介入による有害事象は小さいと判断した。

益と害のバランス：正味の害は 1000 人あたり 78 人、害の方が大きい。したがって、比較対照がおそらく優位と判断した。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Adrenaline	Noradrenaline with Dobutamine	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28-day Mortality												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻*	非常に深刻 ^b	なし	80/191 (41.9%)	73/199 (36.7%)	RR 1.13 (0.89 to 1.45)	48 more per 1,000 (から 40 fewer to 165 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
90-day Mortality												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻*	非常に深刻 ^b	なし	84/161 (52.2%)	85/169 (50.3%)	RR 1.04 (0.84 to 1.28)	20 more per 1,000 (から 80 fewer to 141 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU Length of Stay												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{a,b}	深刻*	なし	191	199	-	MD 1 より低 (2.98 より低 to 0.98 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
Arrhythmia												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻*	非常に深刻 ^b	なし	37/191 (19.4%)	34/199 (17.1%)	RR 1.13 (0.74 to 1.73)	22 more per 1,000 (から 44 fewer to 125 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Limb Ischemia												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻*	非常に深刻 ^b	なし	5/191 (2.6%)	8/199 (4.0%)	RR 0.70 (0.17 to 2.91)	12 fewer per 1,000 (から 33 fewer to 77 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. ドブタミンとの比較など、強心薬として使用した RCT を含んでいる
- b. OIS の基準を満たしていない
- c. 治療法断の閾値をまたいでいる
- d. ショック離脱期間の報告がなく、代理のアウトカムとして採用した

Table 6-10-1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

採用された全てのアウトカムについて、益と害が異なる方向性を示していたため、最も低いエビデンスである「非常に低」を採用した。

(6) 価値観

各アウトカムにおく患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に死亡アウトカムに対する相対的価値は高く、ばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

アドレナリンによる介入は効果が明らかではなく、不整脈が増える可能性があり、患者・家族にとって容認できないかもしれない。アドレナリン（商品名：アドレナリン）は 153 円（1 管）であり、医療経済に与える影響は小さい。医療従事者への負担は介入も対照も変わらない。

(8) 実行可能性

日本の集中治療施設であれば、介入は問題なく実行可能である。集中治療施設以外では介入も対照も実施は困難が予想される。

(9) 判断の要約 (Table. 6-10-1)

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-10-1 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程 (Figure. 22-1)

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016³⁾では、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、アドレナリンの使用が弱く推奨されている（エキスパートコンセンサス）。また、SSCG2016⁴)では、目標平均血圧まで上げるために、ノルアドレナリンに加えてエピネフリンを併用することが提案されている（弱い推奨、低いエビデンスレベル）。これらは、心機能低下症例における強心薬としての効果を期待した推奨と考えられる。

（12）実施に関わる検討事項

今回の検討はアドレナリンの血管収縮薬としての効果を検証したものであり、強心薬としての効果は検討していないことを留意して推奨を利用する。（心機能が低下した患者に対する強心薬としての検討は CQ6-11 を参照。）

（13）今後の研究の可能性

今後、アドレナリンの投与のタイミングや投与量、アドレナリンとバソプレシンの直接比較の検討に関する研究が行われることが望まれる。

（14）文献

1. Annane, D. *et al.* Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* **370**, 676–684 (2007).
2. Mahmoud, K. & Ammar, A. Norepinephrine supplemented with dobutamine or epinephrine for the cardiovascular support of patients with septic shock. *Indian J. Crit. Care Med.* **16**, 75–80 (2012).
3. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J. Intensive Care* **6**, 7 (2018).
4. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).

CQ6-10-2: 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第二選択としてバソプレシンを使用するか？

Answer: 敗血症/敗血症性ショックの患者で、血管収縮薬の第二選択としてバソプレシンを使用することを弱く推奨する (GRADE 2D : エビデンスの確実性「非常に低」)。(保険適応外)

(1) 背景および本 CQ の重要度

日本版敗血症診療ガイドライン 2016 (J-SSCG2016)および Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016 (SSCG2016)では、敗血症の初期蘇生においてノルアドレナリンの昇圧効果が十分でない場合の第二選択としてバソプレシンおよびアドレナリンが推奨されている。しかし、バソプレシン、アドレナリンとも十分なエビデンスはなく、血管収縮薬の第二選択薬についてのコンセンサスは得られていない。血管収縮薬の選択は敗血症の初期蘇生に重要であり、第二選択として何を使用するかについて、J-SSCG2020 でも改めて課題として取り上げることは重要であり、重要臨床課題であるといえる。

(2) PICO

P (患者) : 成人、初期輸液と血管収縮薬によっても循環動態が改善しない敗血症性ショック

I (介入) : 第二選択薬として、バソプレシンを使用する

C (対照) : 第二選択薬として、バソプレシンを使用しない

O (アウトカム) : 短期死亡率、長期死亡率、ショック離脱期間、不整脈、臓器虚血

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致した RCT が 4 件¹⁻⁴⁾施行されていた。いずれの RCT も血管収縮薬が必要な敗血症性ショック患者に対して、ノルアドレナリンとバソプレシンを比較しており、目標血圧が保てない場合には open label の血管収縮薬を使用することができた。Gordon らが行った VANISH trial⁴⁾は、バソプレシンとノルアドレナリンの比較および、低用量コルチコステロイドとプラセボの比較も加え、4 群に分けた RCT であった。これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 6-10-2)

望ましい効果 : 28 日死亡のアウトカム (4 RCT: N= 1260) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 10 人の死亡減少 (56 人減少から 45 人増加)、90 日死亡のアウトカム (1 RCT: N= 792) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 54 人の死亡減少 (114 人減少から 20 人増加)。

ICU 在室日数 (3 RCT: N=1217) の効果推定値とその信頼区間は平均差 (MD) 0.16 日長い (1.84 日

短いから 2.17 日長い) だった。以上より、望ましい効果は小さいと判断した。

望ましくない効果：不整脈 (3 RCT: N = 1217) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 5 人の減少 (16 人減少から 19 人増加)、心筋虚血 (2 RCT: N= 1187) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 10 人の増加 (7 人減少から 61 人増加)、四肢虚血 (3 RCT: N = 1217) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 22 人の増加 (4 人増加から 69 人増加) だった。以上より、望ましくない効果はわずかと判断した。

益と害のバランス：正味の効果は 1000 人あたり 37 人、介入が優位である。以上より、効果のバランスは「おそらく介入が優位」と判断した。

Certainty assessment							No 患者の		効果		Certainty	重要性
No 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Vasopressin	Noradrenaline alone	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28-day Mortality												
4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	217/636 (34.1%)	218/624 (34.9%)	RR 0.97 (0.84 to 1.13)	10 fewer per 1,000 (から 56 fewer to 45 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
90-day Mortality												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	177/400 (44.3%)	194/392 (49.5%)	RR 0.89 (0.77 to 1.04)	54 fewer per 1,000 (から 114 fewer to 20 more)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU Length of Stay												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	602	615	-	MD 0.16 より高 (1.84 より低 to 2.17 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
Arrhythmia												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^a	なし	11/616 (1.8%)	14/601 (2.3%)	RR 0.77 (0.33 to 1.81)	5 fewer per 1,000 (から 16 fewer to 19 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Coronary Ischemia												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^a	なし	15/601 (2.5%)	9/586 (1.5%)	RR 1.67 (0.56 to 4.96)	10 more per 1,000 (から 7 fewer to 61 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
Limb Ischemia												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	20/616 (3.2%)	5/601 (0.8%)	RR 3.66 (1.44 to 9.30)	22 more per 1,000 (から 4 more to 69 more)	⊕⊕○○ 低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 盲検化が不十分な RCT を含んでいる
- b. 第 2 選択ではなく、第 1 選択として使用した患者が一部いたり、バゾプレシンへの切替や併用した RCT を含んでいる

Table 6-10-2. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

益と害の各アウトカムは異なる方向性を示していたため、最も低いエビデンスである「非常に低」

を採用した。

(6) 価値観

各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に死亡アウトカムに対しておく相対的価値は高く、ばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

有害事象として、四肢虚血が増える可能性がある。バソプレシン（商品名：ピトレシン）は、668円（1管）と医療経済に与える影響は小さい。バソプレシンは、循環動態の補助に対して保険適応が得られていないため、使用に際しては注意を要する。すでに臨床現場で広く使用されており、容認性は「おそらく、はい」とした。

(8) 実行可能性

日本の集中治療施設であれば、介入は問題なく実行可能である。集中治療施設以外では介入も対照も実施は困難が予想される。

(9) 判断の要約 (Table. 6-10-2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-10-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程 (Figure. 22-1)

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 75%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016⁵⁾では、十分な輸液とノルアドレナリン投与を行っても昇圧効果が不十分な敗血症性ショック患者に対して、バソプレシンを追加で使用することが弱く推奨されている (エキスパートコンセンサス)。また、SSCG2016⁶⁾では、目標平均血圧まで上げるために、ノルアドレナリンに加えてバソプレシンを併用すること (弱い推奨、中等度のエビデンスレベル) や、ノルアドレナリンを減量する目的でバソプレシンを併用することが提案されている (弱い推奨、中等度のエビデンスレベル)。

(12) 実施に関わる検討事項

バソプレシンは循環動態の補助に対して保険適応が得られていないため、使用に際しては注意を要する。2 単位/時間を超える高用量投与では虚血性合併症が増える可能性があることが報告されていることに留意して推奨を利用する。

(13) 今後の研究の可能性

今後、投与のタイミングや投与量については、さらなる検討が必要である。

(14) 文献

1. Lauzier, F., Lévy, B., Lamarre, P. & Lesur, O. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* **32**, 1782–1789 (2006).
2. Russell, J. A. *et al.* Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* **358**, 877–887 (2008).
3. Barzegar, E., Ahmadi, A., Mousavi, S., Nouri, M. & Mojtahedzadeh, M. The therapeutic role of vasopressin on improving lactate clearance during and after vasogenic shock: Microcirculation, Is it the black box? *Acta Med. Iran.* **54**, 15–23 (2016).
4. Gordon, A. C. *et al.* Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. *JAMA* **316**, 509–518 (2016).
5. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J. Intensive Care* **6**, 7 (2018).

6. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).

CQ6-11: 心原性ショックを伴う成人敗血症患者に対して強心薬を使用するか？

Answer:心機能低下を呈する敗血症性ショックの成人患者に対して、強心薬（アドレナリン、ドブタミン）の投与を弱く推奨する。（エキスパートコンセンサス：エビデンス不十分）

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性ショックでは sepsis induced myocardial dysfunction (SIMD) と呼ばれる心機能障害が約 40% の患者に合併し、重症化との関連が示唆されている^{1,2)}。SIMD を合併している敗血症性ショックでは、血管収縮薬のノルアドレナリンに加え、強心薬であるドブタミンやアドレナリ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。日本版敗血症診療ガイドライン 2016 (J-SSCG2016) では敗血症性ショックの心機能不全に対してドブタミンを推奨した^{3,4)}。Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016 (SSCG2016)でも、十分な輸液と昇圧剤の投与によっても循環動態が改善しない敗血症に対してドブタミンを推奨するとしている⁵⁾。いずれも十分なエビデンスに基づいた推奨ではなく、敗血症性ショックの心機能不全に対する強心薬の使用の可否は敗血症の初期蘇生において重要であり、重要臨床課題として取り上げた。

(2) PICO

P (患者)：成人、心機能低下を呈する敗血症性ショック患者

I (介入)：強心薬（ドブタミン、アドレナリン、PDEⅢ阻害薬、Ca 感受性増強薬）を使用する

C (対照)：強心薬（ドブタミン、アドレナリン、PDEⅢ阻害薬、Ca 感受性増強薬）を使用しない

O (アウトカム)：短期死亡率（28 日死亡）、長期死亡率（90 日死亡）、ショック離脱期間、合併症（臓器障害・不整脈）の発生率

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致するランダム化比較試験(RCT)は認めなかった。心機能が正常または低下している敗血症性ショックを対象とした RCT 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た報告と、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た報告がある^{6,7)}。いずれの報告においても死亡率や合併症に差は認められていない。

(4) 益と害のバランス (Table. 22-1)

望ましい効果：PICO に合致する RCT は認めなかった。心機能が低下している敗血症性ショックに

においては、その死亡率が極めて高いことを鑑みると、強心薬としてドブタミンまたはアドレナリンなどの強心薬を投与することは、投与しない場合に比べて益があると考ええる。

望ましくない効果：PICO に合致するエビデンスはなかった。アドレナリン、ドブタミンでは不整脈などの合併症が発生するため、心機能によっては致死的な合併症となり得る。

益と害のバランス：PICO に合致する RCT は存在せず不明であるが、心機能が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、強心薬を投与することの望ましい効果は望ましくない効果を上回ると考える。ただし、心機能によっては強心薬の投与により、重篤な不整脈の出現が懸念され、望ましくない効果が上回る場合もある。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューでは、PICO に合致する RCT は認めなかった。

(6) 価値観

死亡率が低下することは患者・家族は一般的に重視すると考えられる。

(7) 容認性

強心薬のドブタミンにかかる薬価は 約 230 円/100 mg であり、アドレナリンは約 100 円/1mg、ミルリノン[®]は約 1700 円/10mg であるため、医療経済への影響は少ないと考える。これらの薬剤は循環動態をモニタリングしながらシリンジポンプで投与するため、医療従事者への負担がやや増加する。Ca 感受性増強薬については、注射用レボシメンタンは日本での保険適応はなく、経口薬（ピモベンタン）のみ保険適応となっており、敗血症性ショック患者への投与は現段階では難しい。

(8) 実行可能性

ドブタミン、アドレナリンは日本では多くの病院で採用、使用されている薬剤である。投与に際して、シリンジポンプを用いること、循環動態をモニタリングすることが必要であるが、日本において敗血症性ショックを診療する集中治療室またはそれに準じた施設であれば、実行可能性に関して問題ないと考える。

(9) 判断の要約 (Table. 6-11)

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-11 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程 (Figure. 22-1)

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 79.2%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016⁴⁾では、”We suggest using dobutamine in patients who show evidence of persistent hypoperfusion despite adequate fluid loading and the use of vasopressor agents (weak recommendation, low quality of evidence).”とドブタミンの推奨が示されている。J-SSCG 2016³⁾では、「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」)。」とドブタミンの推奨が示されている。

(12) 実施に関わる検討事項

心機能が低下した敗血症性ショック患者の一部には、強心薬の投与により、重篤な不整脈を発症する可能性があり、慎重な投与または直ちに投与を中止することが必要となる場合がある。

(13) 今後の研究の可能性

今後、本推奨の根拠となるような心機能が低下した敗血症性ショックに対する強心薬の有効性を検

討する RCT や、最適な強心薬の種類、投与量、投与のタイミングなどの検討に関する研究が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Bouhemad, B. *et al.* Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit. Care Med.* **37**, 441–447 (2009).
2. F J, R.-B., M, R.-B., J, G.-C. & M J, H.-R. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr. Cardiol. Rev.* **7**, 163–183 (2011).
3. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
4. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
5. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).
6. Annane, D. *et al.* Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* **370**, 676–684 (2007).
7. Mahmoud, K. & Ammar, A. Norepinephrine supplemented with dobutamine or epinephrine for the cardiovascular support of patients with septic shock. *Indian J. Crit. Care Med.* **16**, 75–80 (2012).

CQ6-12: 成人敗血症患者に対してβ遮断薬を使用するか？

Answer: 敗血症/敗血症性ショックの患者で、初期蘇生輸液などの標準治療でコントロールできない頻拍（頻脈）の管理目的に短時間作用型β1アドレナリン受容体遮断薬をモニター監視下で投与することを弱く推奨する。（GRADE 2D: エビデンスの確実性「非常に低」）。

短時間作用型β1アドレナリン受容体遮断薬の投与は循環動態の変動を来す恐れがあるため、集中治療室で循環管理に熟練した医師の下で投与することが望ましい。（エキスパートコンセンサス）

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性ショックにおける従来の治療戦略は、主に初期輸液とカテコラミンを含む血管収縮薬、強心薬の投与であった。近年、敗血症性ショックの頻拍に対して心拍数のコントロールを目的にβアドレナリン受容体遮断薬投与の効果を検討した複数の研究があり、初期蘇生における循環動態の改善や必要輸液量の減少、短期死亡率の減少等の報告がある。これは従来の治療戦略を見直すきっかけともなり、将来の標準治療ともなりうるため、重要臨床課題であるといえる。

(2) PICO

P（患者）：成人、敗血症/敗血症性ショック患者

I（介入）：心拍数の管理目的のβアドレナリン受容体遮断薬を投与する

C（対照）：従来治療（標準治療）

O（アウトカム）：短期死亡率（28日もしくは30日死亡）、長期死亡率（90日死亡、90日がない場合は最長を用いることを考慮する）、入院日数（もしくは、Hospital free days）、ICU在室日数（もしくは、ICU free days）、あらゆる重篤な有害事象（徐脈、低血圧、不整脈、臓器障害の進行）

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験（RCT）が2件施行¹²されていた。Morelli（2013）らの研究¹は、十分な補液とノルアドレナリンにより平均動脈圧65mmHg以上に維持され、心拍数が95/分以上の患者を対象に、エスモロールの持続静注を25mg/時間で開始し、心拍数80～94/分を目標に2000mg/時間を上限として96時間以上使用した非盲検の単施設RCTである。一方、Wang（2015）らの研究²は、SIRS診断基準の2項目を満たし、十分な補液後にも関わらず心拍数95/分以上の患者を対象に、従来通りの治療を継続したコントロール群、ミルリノンを追加使用した群、ミルリノンとエスモロールを併用した群の3群で比較した単施設盲検化RCTである。これら2つのRCTを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 6-12)

短期死亡のアウトカム (2RCT: N=244) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 304 人の死亡減少 (395 人減少から 190 人減少) だった。生存患者の ICU 滞在日数 (1RCT: N=42) の効果推定値とその信頼区間は、平均差(MD)4 日短い(18.06 短いから 10.06 長い)、ICU free days (1RCT: N=60) は MD4.1 日長い (1.8 長いから 6.4 長い)。以上より、望ましい効果は大きいと判断した。

望ましくない効果：重篤な有害事象として徐拍、臓器障害の進展として腎代替療法の施行が報告されていた。徐拍 (1RCT: N=60) は、介入群で 30 人中 2 人に徐拍を認め、対照群では発生がなかった。介入群で増加するが、対照群のイベント発生が 0 であったため、効果推定値を求めることができなかった。腎代替療法 (1RCT: N=154) の効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 12 人の減少 (141 人減少から 175 人増加) だった。以上より、望ましくない効果はわずかと判断した。

益と害のバランス：望ましい効果は大きく、望ましくない効果についてはわずかである。以上より、介入が優位とした。

Certainty assessment							N 患者の		効果		Certainty	重要性
N 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Beta-blocker	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28day-mortality (対照群にミリノン併用を一部含む)												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	非常に深刻 ^b	深刻 ^c	なし	50/107 (46.7%)	104/137 (75.9%)	RR 0.60 (0.48 to 0.75)	304 fewer per 1,000 (から 395 fewer to 190 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU 滞在日数 (生存者のみ)												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	33	9	-	MD 4 より低 (18.06 より低 to 10.06 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU free days												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	30	30	-	MD 4.1 より高 (1.8 より高 to 6.4 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
重篤な有害事象 (徐拍)												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^{c,e}	なし	2/30 (6.7%)	0/30 (0.0%)	RR 5.00 (0.25 to 99.95)	0 fewer per 1,000 (から 0 fewer to 0 fewer) ^f	⊕○○○ 非常に低	重大
重篤な有害事象 (臓器障害の進展：腎代替療法の施行)												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{c,e}	なし	31/77 (40.3%)	32/77 (41.6%)	RR 0.97 (0.66 to 1.42)	12 fewer per 1,000 (から 141 fewer to 175 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 盲検化されていない。
- b. Wang 2015 の介入群がミリノンを併用している。
- c. Wang 2015 の対照群がミリノンの併用が含まれる。
- d. OIS 基準を満たしていない。
- e. 信頼区間が臨床決断の閾値をまたぐ。
- f. 今回採用した RCT における対照群のイベント発生が 0 であり、計算できない。

Table 6-12. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

益と害の各アウトカムは異なる方向性を示していたため、最も低いエビデンスである「非常に低」を採用した。

(6) 価値観

敗血症における頻拍の管理に対する価値観のエビデンスはない。一般的に死亡に対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

エビデンスとして採用した RCT は 2 本とも海外でエスモロールを使用した研究である。日本において使用可能なβ遮断薬であるランジオロールの薬価は 4730 円/50mg、プロプラノロールの薬価は 83 円/ 2mg、エスモロールの薬価は 3368 円/100mg であり、医療経済への影響はあまり大きくないと考える。ただし、エスモロールの適応は本邦では手術時の上室性頻脈性不整脈に対する使用に限定されており、使用に際しては注意を要する。

(8) 実行可能性

日本の集中治療施設であれば、実行可能である。集中治療施設以外では、実行は困難が予想される。

(9) 判断の要約 (Table. 6-12)

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 6-12 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程 (Figure. 22-1)

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.5、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 87.5%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

敗血症または敗血症性ショック患者における初期蘇生輸液などの標準治療でコントロールできない頻拍 (頻脈) への短時間作用型 $\beta 1$ アドレナリン受容体遮断薬の使用について、J-SSCG2016^{3,4} と SSC2016⁵ では CQ として取り上げていない。

(12) 実施に関わる検討事項

$\beta 1$ アドレナリン受容体遮断薬の投与は循環動態の変動を来す恐れがある。モニター監視下で従来の治療 (標準治療) を十分に行われた上で β アドレナリン受容体遮断薬を投与することが望ましい。本 CQ では、“短時間作用型 $\beta 1$ アドレナリン受容体遮断薬の投与は循環動態の変動を来す恐れがあるため、集中治療室で循環管理に熟練した医師の下で投与することが望ましい。” というエキスパートコンセンサスを加えて提示することとした。

ランジオロールやプロプラノロールについては、採用した RCT で検討されておらず、使用に際しては注意を要する。

(13) 今後の研究の可能性

今後、確実な二重盲検下での多施設参加型 RCT による評価、 β アドレナリン受容体遮断薬を使用する時期、投与量の検証、ミルリノン併用の有無に関する検証、日本で使用可能な β アドレナリン受容体遮断薬の検証に関する研究が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Morelli, A. *et al.* Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: A randomized clinical trial. *JAMA* **310**, 1683–1691 (2013).
2. Wang, Z., Wu, Q., Nie, X., Guo, J. & Yang, C. Combination Therapy with Milrinone and Esmolol for Heart Protection in Patients with Severe Sepsis: A Prospective, Randomized Trial. *Clin. Drug Investig.*

35, 707–716 (2015).

3. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
4. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
5. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).

CQ6-13: 成人敗血症性ショックに対する補助循環の適応は？

Answer: 敗血症性ショックにおける心機能不全に対して、静脈-動脈 膜型人工肺(V-A ECMO)や大動脈内バルーンポンピング(IABP)などの補助循環の効果に関するエビデンスは十分ではなく、適応は検討段階である。

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症性ショックでは、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を発症し、心拍出量が低下する病態を呈することも知られている。最近、重篤な心機能低下を呈する成人敗血症患者に対して補助循環装置 (V-A ECMO, IABP 等) の使用が効果的であったとする報告が散見されるが、有効性に関するエビデンスは明確ではない。敗血症性ショックにおける心機能不全に対する補助循環の適用を提示することは重要と考え、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

2. 解説

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)あるいは敗血症性心筋症(septic cardiomyopathy)と呼ばれる心機能障害による心原性ショックを呈することもある^{1),2)}。心原性ショック症例を対象とした intra-aortic balloon pumping (IABP)のランダム化試験(IABP-SHOCK II trial)^{3),4)}では、IABP の使用は心原性ショックの予後を改善しておらず、心原性ショックにおける veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (V-A ECMO)と IABP を比較したメタ解析⁵⁾では、V-A ECMO は安全に使用可能で血行動態を改善したものの、30 日生存率に有意差はなく、出血に関する合併症が多かったと報告されている。一方、わが国の急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)⁶⁾では、「IABP のルーチンでの使用は推奨されないものの、一般に内科治療に反応しない重症心不全の場合、使用が考慮される」と記載されている。SIMD を呈した敗血症性ショック症例に関して、IABP の使用を検討した報告は極めて少なく、Hiromi ら⁷⁾は、敗血症患者 2 症例に IABP を導入し救命できたと報告しているが、Takahashi ら⁸⁾の 10 症例の検討では、IABP 導入により循環動態は改善するものの 28 日生存率は 30%であった。SIMD を呈した敗血症性ショック症例に対する V-A ECMO 使用の症例報告や観察研究は散見されるが、生存率に関しては 15%~70%と大きく異なっている。Huang ら⁹⁾は、V-A ECMO を導入した 52 症例を検討し、生存率は 15% (8 症例)であ

ったと報告しているが、うち 40%(21 症例)の症例で V-A ECMO 導入前に心停止に陥っており、導入時期の問題が予後に大きく影響している可能性がある。Cheng ら¹⁰⁾は V-A ECMO を導入した 151 症例の成人敗血症患者の検討から、生存退院率は 29.8%であるが、75 歳以上、進行性悪性腫瘍患者、末期の心不全・腎不全患者、免疫抑制患者（計 67 名）を除いて解析すると、生存退院率は 42%であったと報告しており、年齢や免疫不全などの病態が予後に大きく影響する可能性を示唆している。一方、Bréchet ら¹¹⁾は、14 症例の敗血症性ショック患者（平均駆出率 16%、平均心係数 1.3 L/min/m²）に V-A ECMO を導入し、生存退院率は 71.4%で 1 年以上の経過観察でも良好な QOL であったと報告している。彼らの報告には比較的若年症例が多く含まれていること（平均年齢 45 歳）に留意する必要があるが、V-A ECMO の有効性を示す結果となっている。Falk ら¹²⁾は、V-A ECMO が導入された 37 症例（平均年齢 54.7 歳）のうち、左室機能低下（平均駆出率 25%）の 20 症例に限定して検討すると、病院生存率 90%、長期生存率は 75%であったと報告し、Vogel ら¹³⁾も、敗血症性心筋症（12 例）に対して veno-arterio-venous (VAV) ECMO を導入し、6 ヶ月後の生存率は 75%であったと報告している。特に Vogel らの報告では、ECMO 導入前に心停止に陥った 5 症例（41.7%）も加えた検討であり、ECMO 使用の有効性を十分に示す結果だと思われる。高氏ら¹⁴⁾は、わが国で 2011 年～2013 年の間に行われた The Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (JSEPTIC DIC)研究のサブ解析から、V-A ECMO を導入した 30 症例の予後検討を行ったところ、生存退院率が 20%であったと報告している。この結果は、世界の報告と比較すると若干低値である。しかし、我が国の ARDS に対する V-V ECMO 使用例の生存率は、36%（2009 年）から 79%（2016 年）と 2 倍以上に改善しており¹⁵⁾、重篤な心機能低下を呈する成人敗血症患者に対する V-A ECMO 使用に関しても今後成績の向上は期待できるとと思われる。これまでの先行研究から、V-A ECMO を導入した成人敗血症性ショック症例の予後因子として、年齢⁹⁾、重症心筋障害¹⁶⁾、ECMO 導入前の心停止¹⁶⁾、ショックから ECMO 導入までの時間¹⁷⁾などがあげられているが、それ以外に ECMO 装置の改良や医療スタッフの ECMO 装置に対する習熟度なども重要であり、それらを考慮した治療戦略が必要になるとと思われる。しかし、成人敗血症患者に対する V-A ECMO の報告は未だ十分とは言えず、多くが単一施設での後ろ向き観察研究である。治療の有効性を検討したランダム化比較試験は未だ行われておらず、現時点で重篤な心機能低下を呈する成人敗血症に対する V-A ECMO や IABP の有効性については依然検討段階である。

文献

- 1) Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-490.
- 2) 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.
- 3) Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367: 1287-1296.
- 4) Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intraaortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 382: 1638-1645.
- 5) Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 2102-2108.
- 6) www.asas.or.jp/jhfs/pdf/topics20180323.pdf
- 7) Hiromi T, Toida C, Muguruma T, et al. Two cases with intra-aortic balloon pumping use for severe septic cardiomyopathy. *Acute Med Surg.* 2017;4:446-450.
- 8) Takahashi Y, Sonoo T, Naraba H, et al. Effect of Intra-arterial balloon pumping for refractory septic cardiomyopathy: A Case Series. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23:182-185.
- 9) Huang CT, Tsai YJ, Tsai PR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation resuscitation in adult patients with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:1041-1046.
- 10) Cheng A, Sun HY, Tsai MS, et al. Predictors of survival in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation with severe infections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152:1526-1536.e1.
- 11) Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med.* 2013;41:1616-1626.
- 12) Falk L, Hultman J, Broman LM. Extracorporeal membrane oxygenation for septic shock. *Crit Care Med.* 2019;47:1097-1105.
- 13) Vogel DJ, Murray J, Czapanan AZ, et al. Veno-arterio-venous ECMO for septic

cardiomyopathy: a single-centre experience. *Perfusion*. 2018;33(1_suppl):57-64.

- 14) 高氏 修平, 早川 峰司, 大野 浩太, 他. 成人重症敗血症・敗血症ショックに対する V-A ECMO についての後ろ向き研究. *日救急医学会誌*. 2017; 28: 904-909
- 15) Ohshimo S, Shime N, Nakagawa S, et al. Comparison of extracorporeal membrane oxygenation outcome for influenza-associated acute respiratory failure in Japan between 2009 and 2016. *J Intensive Care*. 2018;6:38.
- 16) Park TK, Yang JH, Jeon K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47:e68-74.
- 17) Choi MJ, Ha SO, Kim HS, et al. The simplified acute physiology score II as a predictor of mortality in patients who underwent extracorporeal membrane oxygenation for septic shock. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:1246-1253.

CQ7. 敗血症に対するステロイド療法

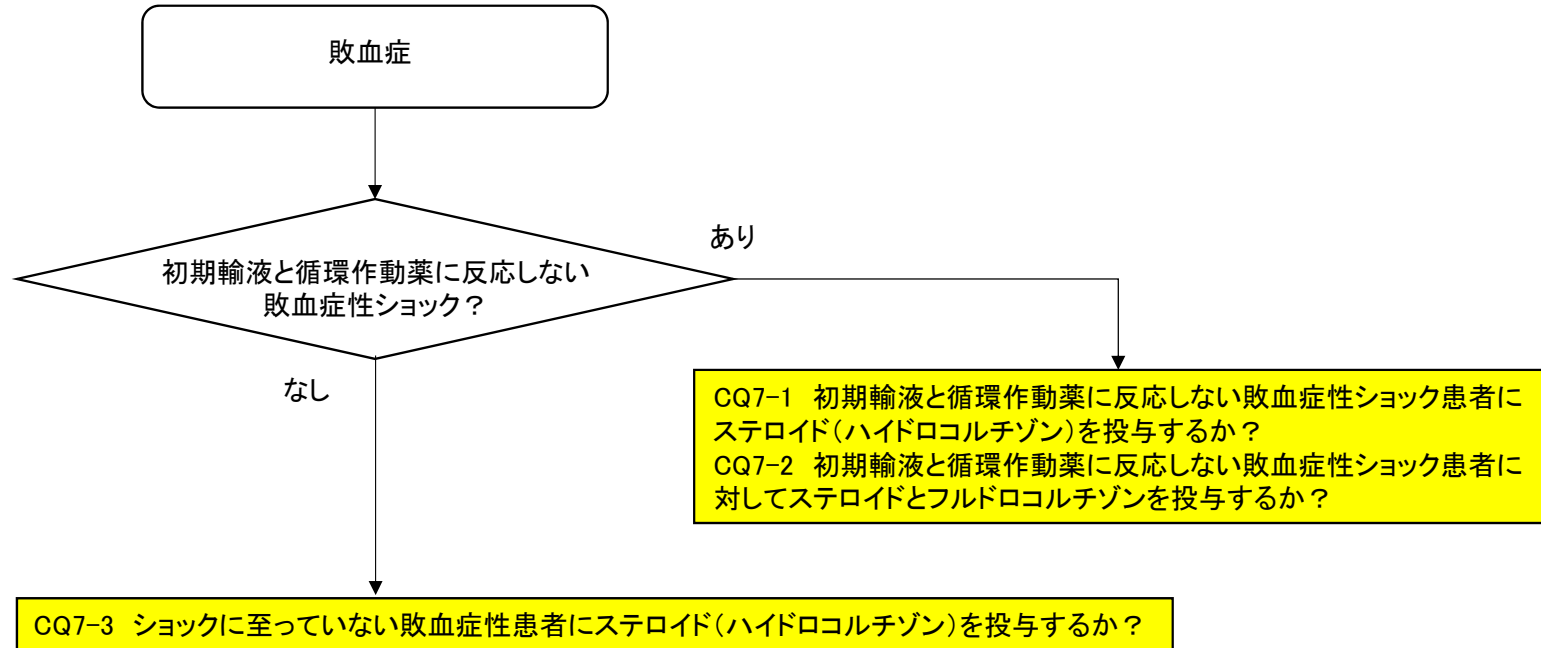
敗血症は未だ予後不良の病態であり、敗血症バンドルの基本的診療に加えて様々な補助療法 (adjunctive therapies) が試みられている。副腎皮質ステロイドは生理的用量で抗ストレス作用、高用量では様々な抗炎症作用を発揮することから、特に重症病態の改善を期待して投与されてきた(1, 2)。

2008年には敗血症などの重症病態下で認められるコルチゾール分泌不全(相対的副腎不全)、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る糖質コルチコイド活性の低下に対し、「重症関連コルチコステロイド障害 (critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI)」という概念が提唱され、以後定期的にガイドラインが作成されている(3)。

敗血症に対するステロイド療法は高用量と低用量に二分される。前者に関しては、1980年代にメチルプレドニゾロン大量投与の無作為化比較試験 (RCT) が実施されたが、有効性を示せなかった(4, 5)。一方後者 (低用量ヒドロコルチゾン投与)は、2002年に Annane らが相対的副腎不全患者に対する有効性を RCT で報告して以降注目され(6)、2004年の Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG)初版では、初期輸液負荷に不応性で循環作動薬の投与を要する患者への7日間投与が推奨された。しかし、2008年の大規模 RCT (CORTICUS study) では、ショックからの離脱日数が短縮されたものの、死亡率に差がなく(7)、SSCG第2版以降は推奨を初期輸液負荷および循環作動薬に不応性の敗血症性ショックに限定していた。その後新規 RCT がない状況が続いたが、2018年に死亡率改善効果なし (ADRENAL trial)、及びより重症例に対し改善効果あり (APROCCHSS trial) とする2つの大規模 RCT が同時に公表され(8, 9)、本療法が再び脚光を浴びている。今回のガイドライン改定に当たり、我々は CQ7-1. 初期輸液と循環作動薬に反応しない敗血症性ショック患者にステロイド (ヒドロコルチゾン) を投与するか?、CQ7-2. 初期輸液と循環作動薬に反応しない敗血症性ショック患者に対してヒドロコルチゾンとフルドロコルチゾンを投与するか?、CQ7-3. ショックに至っていない敗血症患者にステロイド (ヒドロコルチゾン) を投与するか?、の3CQを立案し、各々GRADEに基づくSRを行い、推奨を決定した。

参考文献

1. Ronchetti S, Migliorati G, Bruscoli S, et al. Defining the role of glucocorticoids in inflammation. *Clin Sci (Lond)*. 2018 Jul 31;132(14):1529-43.
2. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017 Apr;17(4):233-47.
3. Pastores SM, Annane D, Rochweg B, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2018 Jan;46(1):146-8.
4. Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study G. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med*. 1987 Sep 10;317(11):659-65.
5. 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 Sep 10;317(11):653-8.
6. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002 Aug 21;288(7):862-71.
7. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):111-24.
8. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):797-808.
9. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):809-18.



CQ7-1: 初期輸液と循環作動薬に反応しない敗血症性ショック患者にステロイド(ヒドロコルチゾン)を投与するか?

Answer: 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、ショックからの離脱を目的として、低用量ステロイド(ヒドロコルチゾン)を投与することを弱く推奨する(GRADE2D: エビデンスの確実性=「非常に低い」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

循環作動薬に反応しない敗血症性ショック患者では、相対的副腎不全がショックの遷延に関与している可能性がある。副腎皮質ステロイドであるヒドロコルチゾンの投与は、相対的副腎不全の改善、抗炎症作用、血管収縮作用、昇圧薬への反応性改善などの作用により、ショックからの離脱を補助することが期待される。

敗血症性ショックに対するステロイド投与の有用性については、これまで多数のランダム化比較試験、システマティックレビューが発表されているが、対象患者・セッティング、使用するステロイドの種類・投与量・投与方法、アウトカム・有害事象設定、解析手法などの差異もあり、研究結果は必ずしも一致していない。ショックの離脱が期待される一方で合併症の増加の可能性がある、その益と害のバランスについても定まっておらず、個々の患者における使用の適否は、主治医の判断にゆだねられている現状がある。

敗血症性ショックの死亡率は高く、生命予後を改善し得る治療法の確立が急務であることから、本 CQ は重要度の高いものと考えられる。

(2) PICO

P(患者): 初期輸液と循環作動薬に反応しない敗血症性ショック患者

I(介入): ステロイド(ヒドロコルチゾン)を投与する

C(対照): ステロイド(ヒドロコルチゾン)を投与しない

O(アウトカム): 全原因死亡率; ショック離脱; あらゆる重篤な副作用; あらゆる軽微な副作用

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験(RCT)が11件施行¹⁻¹¹⁾されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果: 今回、死亡アウトカムは middle term mortality(28 日死亡率)、long term mortality(90 日以降の死亡率)について解析を行った。middle term mortality(9RCT: N=6424)に関する効果推定値は 1000 人あたり 21 少ない(95%CI: 40 少ない~3 多い)、long term mortality(5RCT: N=5716)に関する効果推定値は 1000 人あたり 23 少ない(95%CI: 45 少ない

～4 多い)、と望ましい効果は限定的であった。一方、ショックを離脱するまでに要する時間(5RCT:N=4661)に関する効果推定値は平均差(MD)31.53 時間早い(95%CI:36.6 時間早い～26.46 時間早い)と望ましい効果を認めた。この2つのアウトカムを考慮し、望ましい効果は小さいながらも判断された。

望ましくない効果: 重篤な副作用に関する効果推定値は、severe adverse events(3RCT:N=5313)において 1000 人あたり 10 少ない(95%CI:23 少ない～4 多い), 感染症(7RCT:N=5825)において 1000 人あたり 8 多い(95%CI:12 少ない～31 多い), 消化管出血(6RCT:N=2161)において 1000 人あたり 6 多い(95%CI:13 少ない～32 多い)であり、望ましくない効果が増える可能性はわずかである。

益と害のバランス: 本 CQ においては「ショック離脱」以外のアウトカムに関して望ましい効果は限定的である。一方、望ましくない効果についても、重篤な副作用のアウトカムに差は認めなかった。ショックから離脱するのに要する時間が、低く見積もっても 24 時間短縮することが期待できるという結果であり、患者・家族の個人の視点から、その効果のバランスは、おそらく介入が優位とした。

Certainty assessment							No 症者の		症者		Certainty	重篤性
確率の	研究デザイン	バイアスのリスク	非-盲検	非-盲検性	不検閲	その他の検討	ハイドロコルチゾン	プラセボ	絶対 RR% CI	相対 RR% CI		
middle term mortality(28 日以内)												
9	ランダム化試験	低確でない	低確でない	非常に低確	低確*	なし	917(20.8)	82(2.1)	RR 0.83 (0.87 to 1.01)	21 fewer per 1,000 (17 to 40 fewer in 3 more)	⊕○○○	重大
long term mortality (90 日以内)												
5	ランダム化試験	低確でない	低確でない	低確	低確*	なし	1070(25.9)	107(3.0)	RR 0.84 (0.88 to 1.01)	22 fewer per 1,000 (17 to 45 fewer in 4 more)	⊕⊕○○	重大
ICU mortality												
7	ランダム化試験	低確でない	低確でない	非常に低確	低確*	なし	5001(36.3)	538(1.6)	RR 0.83 (0.85 to 1.02)	29 fewer per 1,000 (17 to 41 fewer in 8 more)	⊕○○○	重大
hospital mortality												
6	ランダム化試験	低確でない	低確でない	非常に低確	低確*	なし	3377(14.1%)	325(7.7)	RR 1.02 (0.92 to 1.14)	9 more per 1,000 (10 to 34 fewer to 63 more)	⊕○○○	重大
shock resolved												
5	ランダム化試験	低確でない	非常に低確*	低確*	低確でない	なし	2323	238	-	MD 31.53 時間早い (26.46 to 36.60 時間早い)	⊕○○○	重大
Severe adverse events												
3	ランダム化試験	低確でない	低確でない	低確	低確*	なし	3302(9.1%)	384(11.4%)	RR 0.83 (0.84 to 1.03)	10 fewer per 1,000 (10 to 28 fewer in 4 more)	⊕⊕○○	重大
Infection												
7	ランダム化試験	低確でない	低確でない	低確	低確*	なし	3642(14.0%)	392(1.1%)	RR 1.04 (0.94 to 1.15)	8 more per 1,000 (10 to 12 fewer to 31 more)	⊕⊕○○	重大
bleeding												
6	ランダム化試験	低確でない	低確でない	低確	低確*	なし	801(7.4%)	73(6.7%)	RR 0.89 (0.83 to 1.04)	6 more per 1,000 (10 to 13 fewer in 2 more)	⊕⊕○○	重大
Hypotension												
4	ランダム化試験	低確でない	低確でない	低確	低確*	なし	773(22.4%)	70(2.2%)	RR 1.10 (1.03 to 1.15)	26 more per 1,000 (10 to 39 more to 39 more)	⊕○○○	重要

CI:信頼区間;RR:リスク比;MD:平均差

説明

- a. 95%信頼区間: リスク比が1を、リスク差が0をまたいでいる。サンプル数: ちょうど。
- b. 1. 治療効果の確率論的かつ異なる。 2. 全体的信頼区間に重なりがほとんどない。 3. 異質性検定のp値が小さい。 P<0.0001。 4. 絶対数値が大きい。 5. I<50%。
- c. 1. 対象集団の違い (Patient's population) Sepsis, septic shock の定義が研究ごとで異なる。Verkaas 2018: 人工呼吸器管理中。 2. 介入や対照の違い (Intervention or comparison) 投与方法、ボースカド用量、日数) に関しては研究ごとで異なる。Gopalan 2016: vasopressin + hydrocortisone vs vasopressin + idarubicin, norepinephrine + hydrocortisone vs norepinephrine + idarubicin の4群比較。 3. アウトカムの違い (Outcome: 代替アウトカムなし) (Gopalan 2016: time to cessation of vasoressor suspension (ICU) 単位; 相対 Cochrane 2016: time to shock reversal (median) (ICU) 単位; 相対 Spring 2016: The median time until reversal of shock (median) (ICU) 単位; 相対 Verkaas 2018: The median time to resolution of shock (median) (ICU) 単位; 日 + 日投与数)。
- d. 95%信頼区間: リスク比が1を、リスク差が0をまたいでいない。信頼区間とするとリスク比が1に近いためである。サンプル数: ちょうど。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用した重大なアウトカムについて、望ましい効果(効果あり)と、望ましくない効果(効果なし)の両方向のアウトカムが見られるため、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性については、アウトカムの中で最も低い確実性を全体として採用し「非常に低い」とした。

(6) 価値観

敗血症性ショック患者に対するステロイド(ヒドロコルチゾン)投与において、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

望ましくない効果のエビデンスは少なく、ステロイド(ヒドロコルチゾン)投与に伴う費用は投与量・投与期間により異なるものの高額ではなく保険適用である。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。道義的・倫理的な観点からも許容されるものとする。

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.132 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 87.5%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 においては、適切な輸液蘇生と血管作動薬投与により血行動態の安定が得られなかった場合のみ、1日200mgのヒドロコルチゾン経静脈投与を「弱く推奨」している。日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG2016)でも同様の病態に対し「ショックの離脱を目的として」投与することが「弱く推奨」されている。今回、新たな RCT を加えて SR を行った結果、前版とほぼ同じ推奨となった。

(12) 実施に関わる検討事項

すべての敗血症あるいは敗血症ショック患者に対する標準的治療としては行わないことが望まれる。また今回解析に選択されたランダム化比較試験は全て低用量ステロイドを用いており、本推奨は低用量ステロイドの使用を前提としている。

(13) 今後の研究の可能性

今後、確実に効果が得られる患者亜群の特定と有効かつ安全な投与方法、投与量の確立が必要であろう。

(14) 文献

1. Gordon AC, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 ;316 :509-18. PMID: 27483065
2. Annane D, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. N Engl J Med. 2018 ;378 :809-818. PMID: 29490185
3. Annane D, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA. 2002 ;288 :862-71. PMID: 12186604
4. Arabi YM, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. CMAJ. 2010 ;182 :1971-7. PMID: 21059778
5. Bollaert PE, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med. 1998 ; 26 :645-50. PMID: 9559600
6. Briegel J, 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. PMID: 10321661
7. Gordon AC, et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: a pilot randomized controlled trial. Crit Care Med. 2014 ; 42 : 1325-33. PMID : 24557425
8. Lv QQ, et al. Early initiation of low-dose hydrocortisone treatment for septic shock in adults: A randomized clinical trial. Am J Emerg Med. 2017 ;35 :1810-1814. PMID :28615145

9. Oppert M, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. Crit Care Med. 2005 ; 33 : 2457-64. PMID : 16276166
10. Sprung CL, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. CORTICUS study N Engl J Med 2008 ; 358 : 111-24. PMID: 18184957
11. Venkatesh B, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. ADRENAL trial N Engl J Med 2018 ; 378 :797-808. PMID: 29347874

CQ7-2 初期輸液と循環作動薬に反応しない敗血症性ショック患者に対してヒドロコルチゾンとフルドコルチゾンを投与すべきか？

Answer: 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、ヒドロコルチゾンとフルドコルチゾンの併用投与を弱く推奨する (GRADE 2C: エビデンスの確実性 = 「低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

循環作動薬に反応しない敗血症性ショック患者では、相対的副腎不全がショックの遷延に関与している可能性がある。CQ7-1に記載の如く、副腎皮質ステロイドであるヒドロコルチゾン投与により、ショックからの離脱が期待される。一方、鉱質コルチコイド受容体は各種の重要臓器に発現し、動物研究においては鉱質コルチコイド投与による IL-6 値の低下、ショックからの離脱促進、生存率の改善が報告されている¹⁾。

初期輸液と循環作動薬に反応しない敗血症に対しヒドロコルチゾンを投与する際には、ヒドロコルチゾン単独投与が一般的であり、強い鉱質コルチコイド作用を有する合成コルチコステロイド経口薬のフルドコルチゾンの併用は一部の施設で行われているに過ぎない。現状では、ヒドロコルチゾンとフルドコルチゾンの併用投与の有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でもその併用投与判断については多様性がある。

敗血症性ショックの死亡率は高く、生命予後を改善し得る治療法の確立が急務であることから、本 CQ は重要度の高いものと考えられる。

(2) PICO

P(患者): 初期輸液と循環作動薬に反応しない敗血症性ショック患者

I(介入): ヒドロコルチゾンとフルドコルチゾンの併用投与

C(対照): ヒドロコルチゾンの単独投与あるいはプラセボの投与

O(アウトカム): 全原因死亡率; ショック離脱; あらゆる重篤な合併症; あらゆる軽微な副作用

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験(RCT)が3件施行²⁻⁴⁾されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した⁵⁾。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果: 28日死亡率(2RCT: N=1540)に関する効果推定値は、1000人あたり52少ない(95%CI: 4少ない~95少ない)であり、low Risk of Biasの3つのRCTから得られる長期死亡率(3RCT: N=2049)に関する効果推定値は、1000人あたり53少ない(95%CI: 11少ない~90少ない)であった。また、ショックからの離脱(1RCT: N=299)に関する効果推定値は1000人あたり

124 多い(95%CI:9 多い~271 多い)であり、これらの結果からヒドロコルチゾンとフルドロコルチゾンの併用投与による望ましい効果は大きいと判断される。

望ましくない効果： あらゆる重篤な副作用に関する効果推定値は、新規感染症(3RCT: N=2048)において 1000 人あたり 33 多い(95%CI:35 少ない~119 多い)、消化管出血(2RCT: N=1539)において 1000 人あたり 3 少ない(95%CI:23 少ない~27 多い)であり、ヒドロコルチゾンとフルドロコルチゾンの併用投与による望ましくない効果はわずかである。

益と害のバランス： ヒドロコルチゾンとフルドロコルチゾンの併用投与による望ましい効果は大きく、一方、望ましくない効果はわずかである。したがって、おそらく介入が有意と考えた。これは、最悪の場合(望ましい効果で CI 下限、望ましくない効果で CI 上限)を想定しても同様の判断となる。

CQ7-2 エビデンスプロファイル

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HC+FC 群	Control 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		
28-day mortality												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	289/764 (37.8%)	335/776 (43.2%)	RR 0.88 (0.78 to 0.99)	52 fewer per 1,000 (4 fewer to 95 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
Long-term mortality												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	478/1009 (47.4%)	548/1040 (52.7%)	RR 0.90 (0.83 to 0.98)	53 fewer per 1,000 (11 fewer to 90 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
Reversal from Shock												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	83/150 (55.3%)	64/149 (43.0%)	RR 1.29 (1.02 to 1.63)	124 more per 1,000 (9 more to 271 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Superinfection												
3	RCT	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	266/1009(26.4%)	242/1039 (23.3%)	RR 1.14 (0.85 to 1.51)	33 more per 1,000 (35 fewer to 119 more)	⊕⊕○○ 低	重大
GI bleeding												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	50/764 (6.5%)	53/775 (6.8%)	RR 0.96 (0.66 to 1.39)	3 fewer per 1,000 (23 fewer to 27 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Hyperglycemia												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	547/614 (89.1%)	520/626 (83.1%)	RR 1.07 (1.03 to 1.12)	58 more per 1,000 (25 more to 100 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
Psychiatric disorders												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	0/150 (0%)	1/149 (0.7%)	RR 0.33 (0.01 to 8.06)	4 fewer per 1,000 (6 fewer to 47 more)	⊕⊕○○ 低	重要

^aOptimal information size を満たさないため、深刻とした。

^b統計量が中程度の異質性となっており、深刻と判断した。

^c95%CI が 1 をまたいでいるため、深刻とした。

^dOptimal information size を満たさず、95%CI が 1 をまたいで幅広いいため、非常に深刻の評価とした。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

望ましい効果の効果推定値の方向性は“利益あり”であるが、望ましくない効果の効果推定値の 95%CI の上限は“害あり”であるため、利益と害のバランスは不確実である。よって一番低いアウトカムの確実性を全体としては採用した。エビデンスの確実性が一番低い重篤な副作用の「低」を採用し、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「低」とした。

(6) 価値観

敗血性ショック患者に対するヒドロコルチゾンとフルドロコルチゾンの併用投与において、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

望ましくない効果のエビデンスは少なく、ステロイド(ヒドロコルチゾン)投与に伴う費用は投与量・投与期間により異なるものの高額ではなく保険適用である。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。道義的・倫理的な観点からも許容されるものと考え

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 83.3%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 には推奨の記載がない。J-SSCG2016 では推奨の記載はないが、フルドロコルチゾン併用投与について検討した RCT において、ヒドロコルチゾン単独投与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としている。

(12) 実施に関わる検討事項

本介入は初期輸液と循環作動薬に反応しない敗血症性ショックに対してのみ行うことが望まれる。また、フルドロコルチゾンの保険適応が塩喪失型先天性副腎皮質過形成症、アジソン病に限定されていることに考慮を要する。

(13) 今後の研究の可能性

ヒドロコルチゾン単独投与と本介入の比較(ヒドロコルチゾンに対するフルドロコルチゾンの上乗せ効果)に関して、検討が求められるであろう。

(14) 文献

1. Hicks CW, Sweeney DA, Danner RL, et al. Efficacy of selective mineralocorticoid and glucocorticoid agonists in canine septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40(6):199-207.
2. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):809-818. PMID: 29490185
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 Aug 21;288(7):862-71. PMID: 12186604
4. COITSS Study Investigators, 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(4):341-8. PMID: 20103758
5. Yamamoto R, Nahara I, Toyosaki M, Fukuda T, Masuda Y, Fujishima S. Hydrocortisone with Fludrocortisone for Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acute Med Surg* (in press) doi: 10.1002/ams2.563

CQ7-3: ショックに至っていない敗血症性患者にステロイド(ヒドロコルチゾン)を投与するか?

Answer: ショックに至っていない敗血症患者に対して、ヒドロコルチゾンの投与を行わないことを弱く推奨する(GRADE 2B:エビデンスの確実性=「中」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

ショックに至っていない敗血症患者においても、ステロイド投与はショックへの進展を予防できる可能性がある。一方で、ステロイドは免疫機能を抑制し、感染症、消化管出血、高血糖などの合併症を起こすリスクも有する。ショックを伴わない敗血症患者に対するステロイド投与の益と害のバランス評価は定まっておらず、同薬の使用は主治医の判断にゆだねられている現状がある。

敗血症は重症化した場合予後が不良であり、重症化を防ぐ治療法は有益であることから、本 CQ は重要と考えられる。

(2) PICO

P(患者): ショックに至っていない敗血症患者

I(介入): ステロイド(ヒドロコルチゾン)投与

C(対照): ステロイド(ヒドロコルチゾン)の非投与あるいはプラセボの投与

O(アウトカム): 全原因死亡率; ショックへの進展; あらゆる重篤な合併症; あらゆる軽微な副作用

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験(RCT)が3件施行¹⁻³⁾されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果: 28日死亡率(3RCT: N=437)に関する効果推定値は、1000人あたり2少ない(95%CI: 48少ない~74多い)であった。また、ショックへの進展(1RCT: N=349)に関する効果推定値は1000人あたり27少ない(95%CI: 94少ない~71多い)であり、これらの結果からヒドロコルチゾンの投与による望ましい効果はわずかと判断される。

望ましくない効果: 長期死亡(2RCT: N=382)に関する効果推定値は、1000人あたり26多い(95%CI: 42少ない~131多い)であった。また、あらゆる重篤な副作用に関する効果推定値は、新規感染症(1RCT: N=375)において1000人あたり46多い(95%CI: 27少ない~157多い)、消化管出血(1RCT: N=375)において1000人あたり6多い(95%CI: 8少ない~85多い)であり、ヒドロコルチゾンの投与による望ましくない効果はわずかである。

益と害のバランス: 本 CQ においては、すべてのアウトカムがヒドロコルチゾン投与の効果なしを示す結果であったため、患者・家族がおく相対的価値の設定によらず、その効果の balan

スは介入あるいは比較対象のいずれも支持しない。

CQ7-3 エビデンスプロファイル

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HC 群	Control 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		
28-day mortality (All RCTs)												
3	RCT	深刻*	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	25/217 (11.5%)	26/220 (11.8%)	RR 0.98 (0.59 to 1.63)	2 fewer per 1,000 (48 fewer to 74 more)	⊕○○○ 非常に低	9
Long-term mortality												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	38/191 (19.9%)	33/191 (17.3%)	RR 1.15 (0.76 to 1.76)	26 more per 1,000 (42 fewer to 131 more)	⊕⊕⊕○ 中	9
Progress to Shock												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	36/179 (20.1%)	39/170 (22.9%)	RR 0.88 (0.59 to 1.31)	27 fewer per 1,000 (94 fewer to 71 more)	⊕⊕○○ 低	8
Infection												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	40/186 (21.5%)	32/189 (16.9%)	RR 1.27 (0.84 to 1.93)	46 more per 1,000 (27 fewer to 157 more)	⊕⊕⊕○ 中	7
GI bleeding												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	3/186 (1.6%)	2/189 (1.1%)	RR 1.52 (0.26 to 9.02)	6 more per 1,000 (8 fewer to 85 more)	⊕⊕○○ 低	7
Hypertatremia												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	10/186 (5.4%)	10/189 (5.3%)	RR 1.02 (0.43 to 2.38)	1 more per 1,000 (30 fewer to 73 more)	⊕⊕○○ 低	6
Hyperglycemia												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	189/186 (90.9%)	154/189 (81.5%)	RR 1.12 (1.03 to 1.21)	98 more per 1,000 (24 fewer to 171 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	6

*3つのRCTを含んでいるが、全体の28.7%のweightをしめているRinaldiらの論文において、incomplete outcome dataが認められ、それがhigh risk of biasの評価となっている。それを受けて深刻とした。

^b95%CIが1をまたぎながら、かつ、かなり幅広いため、唯一CIの最小が0.76の28days mortalityは深刻、その他のアウトカムは非常に深刻との評価とした。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用した重大なアウトカムについて、望ましい効果と、望ましくない効果で効果推定値の方向が異なっているため、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性については、アウトカムの中で最も低い確実性を全体として採用し「非常に低い」とした。

(6) 価値観

敗血症患者に対するヒドロコルチゾンの投与において、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

有害事象はリスクが低い可能性が高い。介入に伴うコストを考慮し、患者・家族の個人の視点を考慮しても、許容できる介入であると考えられる。

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.014 の結果となり、委員会で採択された(7 点以上:91.7%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016、日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG2016)のいずれにおいても、適切な輸液蘇生と血管作動薬投与により血行動態の安定が得られた患者への投与は非推奨となっている。

(12) 実施に関わる検討事項

重症化前からステロイド投与を行われていた患者に対するステロイド継続(慢性疾患に対するステロイドの継続投与)に関しては本推奨は適応されない

(13) 今後の研究の可能性

なし。

(14) 文献

1. Keh D, Trips E, Marx G, et al. Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis: The HYPRESS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Nov 1;316(17):1775-1785. PMID: 27695824
2. Rinaldi S, Adembri C, Grechi S, et al. Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria. Crit Care Med. 2006;34(9):2334-9. PMID: 16850006
3. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, et al. Hydrocortisone treatment in early

sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial.
Crit Care. 2016;20(1):329. PMID: 27741949

CQ8：輸血療法

輸血療法は、出血や慢性貧血に対する赤血球の補充、出血傾向に対する止血の促進および出血の予防のための凝固因子や血小板の補充として行われる。人体の一部かつ有限で貴重な資源である血液を原料とする血液製剤による輸血療法は、その効果と感染症やアレルギーなどの有害事象、医療資源の視点から適応を慎重に判断することが重要である。本邦の保険診療においては厚生労働省の「血液製剤の使用指針 平成 31 年改訂版」(厚労省指針) に沿うことが求められている¹。厚労省指針の中で、赤血球輸血については日本版敗血症診療ガイドライン 2016 (J-SSCG 2016) が引用されており「敗血症患者の貧血に対して、トリガー値を Hb 値 7g/dL とすることを強く推奨する。」と記載されているが²、新鮮凍結血漿、血小板濃厚液に関しては敗血症患者を対象とした項目はない¹。

敗血症では、貧血や凝固障害など輸血療法が必要となる病態を伴うことは稀ではないが、敗血症患者を対象とした輸血療法のエビデンスは限られており、その適応については未だ議論が多い。

赤血球輸血について、J-SSCG 2016 では循環動態が安定した状態における赤血球輸血は CQ の対象とせず、敗血症性ショックを対象として「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)。」としている^{2,3}。Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016 (SSCG 2016) では、対象を敗血症性ショックに限定せず、敗血症で集中治療を要する患者を対象として、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している^{4,5}。この推奨は The Transfusion Requirements In Septic Shock (TRISS) trial を始めとする Randomized Controlled Trial (RCT) からの推奨であり、心血管系の基礎疾患を持たない比較的若年の集中治療患者においては、ヘモグロビン 7g/dL 未満で赤血球輸血を開始することは一定のコンセンサスを得ている。一方、実際の臨床においては、高齢者や心血管系の基礎疾患を有する患者も多く、これらの患者背景やショックの有無を考慮した赤血球輸血を行う必要があるとの考えもある⁶。そこで今回、赤血球輸血に関しては、「CQ8-1: 敗血症性ショックの初期蘇生において 赤血球輸血はどのように行うか？」および「CQ8-2: 敗血症で循環動態が安定している場合に赤血球輸血はどのように行うか？」を立案し、敗血症の病態ごとに適切な赤血球輸血の開始基準を検討した。

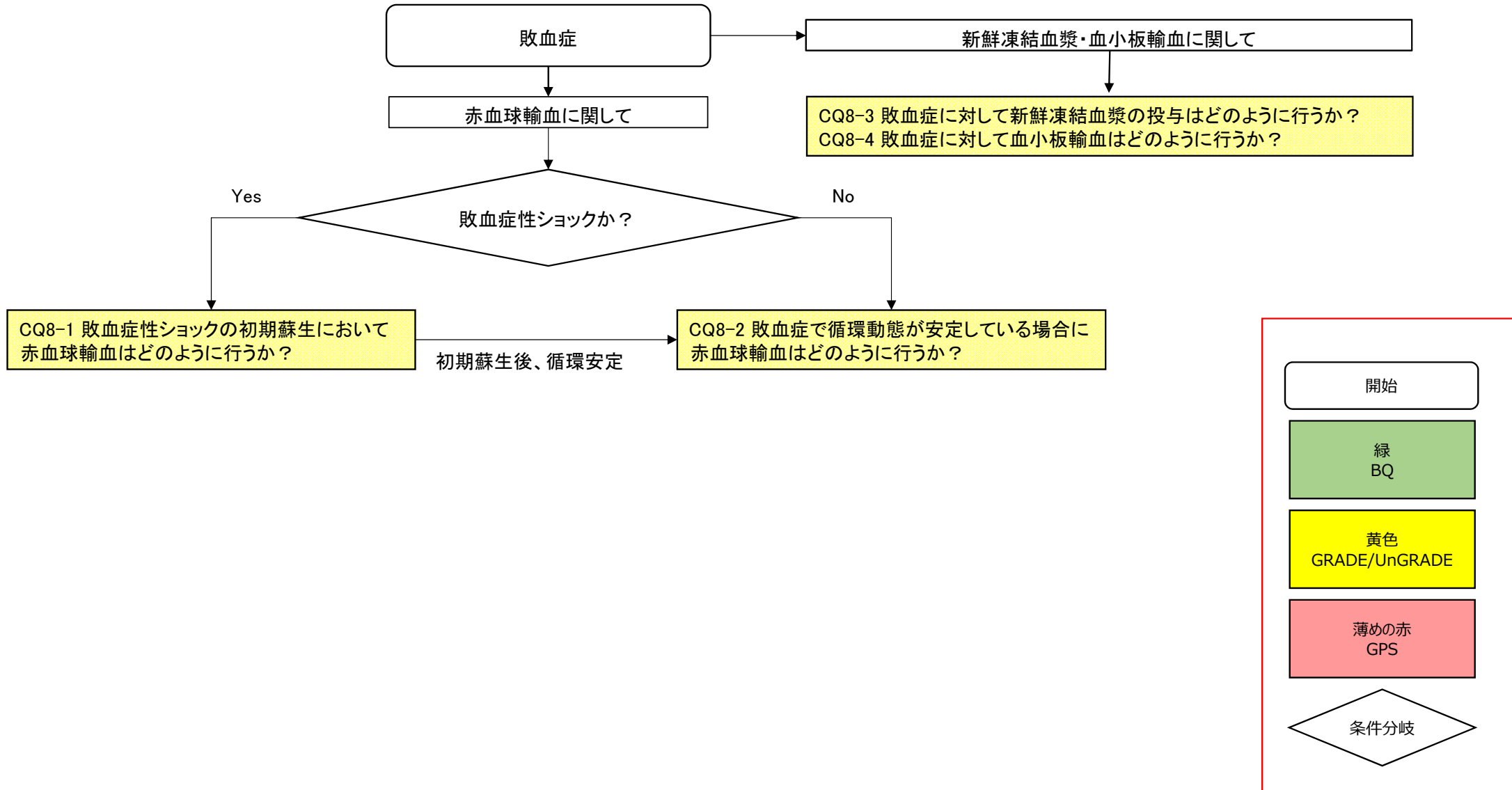
新鮮凍結血漿と血小板濃厚液輸血については、J-SSCG 2016 では「出血傾向がなく外科的処置も要しない場合、凝固異常値を補正する目的では新鮮凍結血漿の投与は行わないことを弱く推奨する (エキスパートコンセンサス / エビデンスなし)。」「敗血症において、出血傾向が出現した場合または外科的処置が必要な場合は、本邦の血液製剤の使用指針に沿って血小板輸血を行うことを弱く推奨する (エキスパートコンセンサス / エビデンスなし)。」としている^{2,3}。SSCG 2016 の記載も同様であり、敗血症において出血傾向がなく外科的処置を要しない場合には、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液輸血を行わないことは一定の

コンセンサスを得たと考えられる³。しかし、敗血症患者を対象とした新鮮凍結血漿や血小板濃厚液輸血に関しては、J-SSCG 2016、SSCG 2016とも十分な根拠に基づく推奨の提示ではない。敗血症患者では全身の炎症反応により凝固障害が発生しやすく、DIC (Disseminated Intravascular Coagulation)を合併した場合の予後は不良であり、凝固障害の病態に応じた適切な凝固因子や血小板を補充すべきという考えもある⁷。そこで今回は、「CQ8-3: 敗血症に対して新鮮凍結血漿の投与はどのように行うか?」「CQ8-4: 敗血症に対して血小板輸血はどのように行うか?」を立案し、敗血症患者における新鮮凍結血漿および血小板輸血の投与基準と投与の考え方について検討した。

参考文献

1. 厚生労働省医薬・生活衛生局. 血液製剤の使用指針 平成31年3月. (2019).
2. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
3. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
4. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* (2017) doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
5. Holst, L. B. *et al.* Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1381–1391 (2014).
6. Docherty, A. & Walsh, T. S. Should blood transfusion be individualised? We are not sure. *Intensive Care Medicine* 41:1980-1982 (2015) doi:10.1007/s00134-015-4034-4.
7. Lyons, P. G., Micek, S. T., Hampton, N. & Kollef, M. H. Sepsis-associated coagulopathy severity predicts hospital mortality. *Crit. Care Med.* (2018) doi:10.1097/CCM.0000000000002997.

WG8 輸血療法 診療フロー



CQ8-1: 敗血症性ショックの初期蘇生において 赤血球輸血はどのように行うか？

Answer: 敗血症性ショック患者の初期蘇生において、赤血球輸血はヘモグロビン値 7g/dL 未満で開始することを弱く推奨する。(GRADE 2C: エビデンスの確実性「低」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性ショック期には、組織の低酸素血症や心筋障害を考慮し、より高いヘモグロビン値により組織に十分な酸素を供給した方が良いという考えもある。一方、日本版敗血症ガイドライン初版および 2016 では、敗血症性ショックの初期蘇生において、ヘモグロビン値 7g/dL 未満で赤血球輸血を開始することを推奨している。また、厚生労働省の「血液製剤の使用指針」平成 29 年版および SSCG2016 でも、ショック期あるいはショック離脱後などの病態への言及はないが、引用文献よりショック期に関するものと推測される状態において、ヘモグロビン値 7g/dL 未満での輸血開始を推奨している。一方で、ヘモグロビン値が不十分な場合に生ずると考えられる組織の低酸素血症による虚血性臓器障害のリスクも考慮する必要もある。以上より、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は重要な臨床上の課題であり、本ガイドラインにおいて、再度 CQ として取り上げた。本 CQ の優先度は高いと考える。

(2) PICO

P (患者) : 敗血症性ショック患者

I (介入) : ヘモグロビン値 7g/dL 未満で赤血球輸血を行う

C (対照) : ヘモグロビン値 10g/dL 未満で赤血球輸血を行う

O (アウトカム) : 90 日死亡率、虚血性臓器障害

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) は 1 件¹のみであった。

(4) 益と害のバランス (Table. 22-1)

望ましい効果: システマティックレビューにより対象となった RCT は 1 件だけであった。この RCT(N=998)における 90 日死亡に関する効果推定値とその信頼区間は、1000 人辺り 18 人の死亡減少 (76 人減少から 45 人増加) であり、ヘモグロビン値 7g/dL 未満で赤血球輸血を開始することによ

る望ましい効果はわずかである。

望ましくない効果：システマティックレビューにより対象となった RCT は 1 件だけであった。この RCT(N=977)における虚血性イベントに関する効果推定値とその信頼区間は、1000 人辺り 8 人の虚血イベント減少（33 人減少から 31 人増加）であり、ヘモグロビン値 7g/dL 未満で赤血球輸血を開始することによる望ましくない効果は増えない可能性があり、望ましくない効果はわずかである。

益と害のバランス：1つの RCT では、赤血球輸血の開始をヘモグロビン 7.0g/dL に制限することが、アウトカム（90 日死亡および虚血性イベント）に対して効果なしを示す結果であったため、その効果のバランスは介入あるいは比較対象のいずれも支持しない。

CQ8-1.

Certainty assessment							※ 患者の		※ 効果		Certainty	注釈
※ 研究の ID	研究デザイン	バイアスの リスク	※ 目的	※ 結果	※ 結果	※ 結果	Hb 7 g/dL	Hb 10 g/dL	※ 効果 (95% CI)	※ 効果 (95% CI)		
90-day mortality												
1*	ランダム化 試験†	低リスク	低リスク	低リスク	なし	なし	294/502*	328/502*	リスク差未定 (0.03% 未満)	リスク差未定 (0.03% 未満)	⊕⊕○○ 低	低
Subtotal events												
1*	ランダム化 試験†	低リスク	低リスク	低リスク	なし	なし	294/502*	328/502*	リスク差未定 (0.03% 未満)	リスク差未定 (0.03% 未満)	⊕⊕○○ 低	低

CI: 信頼区間, OR: オッズ比, MD: 平均差

説明

a. 患者の死亡率、輸血の開始を推奨できない。Base High
b. 95%CI が臨床的意義のある範囲を含まない。
† 90 日死亡に関しては、アウトカムの報告がなかった。

Table 21-1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューにより対象となった RCT は 1 件だけであった。2つのアウトカム（90 日死亡率および虚血性イベント）のエビデンスの確実性は「低」である。2つのアウトカムの方向性（効果なし）は同一方向であるため、アウトカムの中で最も高い確実性を全体として採用し「低」とした。

(6) 価値観

輸血に対する考え方は個人によりさまざまであり、宗教上などの理由により輸血を拒む患者・家族もいるが、必要最小限の輸血を行い、輸血の合併症を避けることは、患者・家族は一般的に重視すると考えられる。

(7) 容認性

赤血球輸血のためには施設と地域の体制整備が必要である。また、血液型判定や投与までの管理な

ど、輸血を行うことによる医療従事者の仕事量は増加することが予想される。また、赤血球輸血は、2019年現在、約8,400円/血液200mL相当に由来する赤血球（140mL）であり、赤血球輸血を行うことにより医療コストが増加する。このため赤血球輸血の開始をヘモグロビン7.0g/dLに制限することは、これらの負荷を軽減することになる。

(8) 実行可能性

赤血球輸血は供給体制の整備が必要であるが、ほぼすべての集中治療室において利用可能であると考えられる。赤血球輸血の開始をヘモグロビン7.0g/dLに制限することは可能であるが、急な出血や貧血が進行した場合に、夜間・休日の緊急輸血が困難な医療機関や地域では、ヘモグロビン7.0g/dL以上でも赤血球輸血を開始することが必要かもしれない。

(9) 判断の要約 (Table. 22-2)

判断の要約

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

		判断					
		え					
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 22-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.178 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016² では、成人敗血症患者（初期蘇生時や敗血症性ショックなどの記載はない）に対して、心筋虚血、重度の低酸素血症あるいは急性出血などの考慮すべき病態がない場合は、ヘモグロビン値が 7.0g/dL 未満となったときのみ赤血球輸血を行うことを推奨している（強い推奨／質の高いエビデンス）。日本版敗血症診療ガイドライン 2016^{3,4} では、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 7.0g/dL 未満で開始することを推奨している（強い推奨／中程度のエビデンスレベル）。

(12) 実施に関わる検討事項

推奨の実施においては、虚血性合併症の有無を評価することが望まれる。右左シャントの存在など慢性的な低酸素血症の存在に伴い代償的に高ヘモグロビン血症を呈している患者などでは本推奨は適応とならず、個別対応が望まれる。

(13) 今後の研究の可能性

敗血症性ショック患者に対する赤血球輸血に関する有効性を評価した RCT が 1 件のみであることが明らかとなった。敗血症性ショック患者に対する赤血球輸血の有効性や有害事象などを検証するさ

らなる RCT の実施が望まれる。

(14) 文献

1. Holst, L. B. *et al.* Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1381–1391 (2014).
2. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* (2017) doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
3. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
4. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.

CQ8-2: 敗血症で循環動態が安定している場合に赤血球輸血はどのように行うか？

Answer: 循環動態が安定している敗血症患者において、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弱く推奨する。(エキスパートコンセンサス：エビデンス不十分)

(1) 背景および本 CQ の重要度

貧血に伴う組織の低酸素障害は、臨床的に重要な問題となることがある。赤血球輸血は、これらへの対応と予防のために行うが、必要以上の輸血は血液製剤投与に伴うアレルギーや感染症のリスクを高める。さらに血液製剤投与に伴う循環への負荷、TRALI の発症(赤血球輸血による致死的 TRALI の頻度；1:25,002,000 products)¹などの危険性もある。このため、貧血に伴う障害を防ぐ最小限の輸血を行うことが重要と考えられる。

循環動態が安定した敗血症患者に対する赤血球輸血開始基準について、日本版敗血症ガイドライン初版²および SSCG2012³では、ヘモグロビン値 7g/dL 未満での輸血開始を推奨した。しかし、この当時は敗血症を対象を限定した臨床研究がなかったため、集中治療を要する患者全体を対象とした研究結果を参考に推奨度を決定した。その後の日本版敗血症ガイドライン 2016^{4,5}では、循環動態が安定した状態における赤血球輸血は一定のコンセンサスが得られていると判断し、クリニカルクエスションとして取り上げなかったが、敗血症性ショックの患者に対する赤血球輸血の開始基準を示し、循環動態が安定した敗血症患者に対する赤血球輸血の開始基準を示していないことに対する疑問も出されていた。赤血球輸血の開始基準について、循環動態が安定した状態における開始基準も明確にすることは重要な臨床課題と考え、今回の敗血症診療ガイドラインで取り上げた。

循環動態が安定した敗血症患者に対する赤血球輸血の開始基準やヘモグロビンの目標値については明確な基準がなく、有効性や有害性の評価も定まっていないため、本 CQ の優先度は高いと考える。

(2) PICO

P (患者) :敗血症患者 (敗血症性ショックの患者は除外)

I (介入) : ヘモグロビン値 7g/dL 未満で赤血球輸血を行う。

C (対照) : ヘモグロビン値 10g/dL 未満で赤血球輸血を行う。

O (アウトカム) : 病院死亡率, ICU 治療期間, 感染性合併症, 輸血関連肺障害やアナフィラキシーなどを含むあらゆる重篤な副作用

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致するランダム化比較試験（RCT）は存在しなかった。

（4） 益と害のバランス（Table. 22-1）

望ましい効果：貧血に伴う組織の低酸素障害は、臨床的に重要な問題となることがあり、赤血球輸血は、これらへの対応と予防のために行うが、必要以上の輸血は輸血に伴う合併症のリスクを高める。貧血に伴う障害を防ぐ最小限の輸血を行うことは輸血の効果を得ながら合併症を最小限に抑えることになり、患者に益する可能性が高いと考える。

望ましくない効果：赤血球輸血の開始をヘモグロビン値 7.0g/dL に制限することは、虚血性心疾患や心不全を有する一部の患者には、より心臓への負荷を増し有害となる可能性がある。

益と害のバランス：PICO に合致する RCT は存在せず不明であるが、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。高度の心不全や虚血性心疾患がなければ、赤血球輸血の開始をヘモグロビン 7.0g/dL に制限することは、益が害を上回るものと考えられる。

（5） アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

（6） 価値観

輸血に対する考え方は個人によりさまざまであり、宗教上などの理由により輸血を拒む患者・家族もいるが、必要最小限の輸血を行い、輸血の合併症を避けることは、患者・家族は一般的に重視すると考えられる。

（7） 容認性

赤血球輸血のためには施設と地域の体制整備が必要である。また、血液型判定や投与までの管理など、輸血を行うことによる医療従事者の仕事量は増加することが予想される。また、赤血球輸血は、2019 年現在、約 8,400 円/血液 200mL 相当に由来する赤血球（140mL）であり、赤血球輸血を行うことにより医療コストが増加する。このため赤血球輸血の開始をヘモグロビン 7.0g/dL に制限することは、これらの負荷を軽減することになる。

（8） 実行可能性

赤血球輸血は供給体制の整備が必要であるが、ほぼすべての集中治療室において利用可能であると

考えられる。赤血球輸血の開始をヘモグロビン 7.0g/dL に制限することは可能であるが、急な出血や貧血が進行した場合に、夜間・休日の緊急輸血が困難な医療機関や地域では、ヘモグロビン 7.0g/dL 以上でも赤血球輸血を開始することが必要かもしれない。

(9) 判断の要約 (Table. 22-2)

判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 22-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016⁶ では、成人敗血症患者（循環動態が安定、不安定などの記載はない）に対して、心筋虚血、重度の低酸素血症あるいは急性出血などの考慮すべき病態がない場合は、ヘモグロビン値が 7.0g/dL 未満となったときのみ赤血球輸血を行うことを推奨している（強い推奨／質の高いエビデンス）。日本版敗血症診療ガイドライン 2016⁴ では、循環動態が安定した後の輸血に関する推奨の記載はない。

(12) 実施に関わる検討事項

推奨の実施においては、虚血性合併症の有無を評価することが望まれる。右左シャントの存在など慢性的な低酸素血症の存在に伴い代償的に高ヘモグロビン血症を呈している患者などでは本推奨は適応とならず、個別対応が望まれる。

(13) 今後の研究の可能性

循環動態が安定した敗血症患者に対する赤血球輸血に関する有効性を評価した RCT がいないことが明らかとなり、循環動態が安定した状態における赤血球輸血の有効性や有害事象などを検証する RCT の実施が望まれる。

(14) 文献

1. Shaz, B. H., Stowell, S. R. & Hillyer, C. D. Transfusion-related acute lung injury: From bedside to bench and back. *Blood* **117**, 1463–1471 (2011).
2. Registry委員会, 日本集中治療医学会Sepsis. 日本版敗血症診療ガイドライン. (日本集中治療医学会, 2012).
3. Dellinger, R. P. *et al.* Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit. Care Med.* (2013) doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
4. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本

版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.

5. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.

6. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* (2017) doi:10.1007/s00134-017-4683-6.

CQ8-3: 敗血症に対して新鮮凍結血漿の投与はどのように行うか？

Answer: 敗血症患者において、出血傾向を認める、あるいは外科的・侵襲的処置を要するときには、PT・APTTの延長（PTはINR 2.0以上または活性値30%以下、APTTは各医療機関における基準の上限の2倍以上または活性値25%以下）やフィブリノゲン値 150 mg/dL 未満の場合に、新鮮凍結血漿を投与することを弱く推奨する。（エキスパートコンセンサス：エビデンス不十分）

(1) 背景および本CQの重要度

敗血症患者において凝固障害は高率に合併し、凝固障害を合併した敗血症患者の予後は不良であるとの報告がある¹。敗血症患者において、出血傾向がある、または外科的処置が必要な場合、凝固異常の改善を目的として新鮮凍結血漿の投与が行われることがある。しかし、観血的処置時を含めて、新鮮凍結血漿の有用性は明らかではない^{2,3}。敗血症患者に対する凝固異常の改善を目的とした新鮮凍結血漿の有効性、有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でもその投与判断には多様性がある。以上により、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えられる。

(2) PICO

P（患者）：敗血症患者

I（介入）：あらゆる新鮮凍結血漿の投与（投与開始値、目標値、投与量、タイミングなどの制限はない）

C（対照）：非介入

O（アウトカム）：病院死亡率、ICU治療期間、感染性合併症、輸血関連肺障害やアナフィラキシーなどを含むあらゆる重篤な副作用

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューを行ったが、PICOに合致するランダム化比較試験（RCT）は存在しなかった。

(4) 益と害のバランス（Table. 22-1）

望ましい効果：凝固障害に伴う出血症状や、凝固障害が存在する状態で行う侵襲的介入に伴う出血は、臨床的に重要な問題となる可能性がある。これらへの対応と予防をするために新鮮凍結血漿の投

与を行うことは患者に益する可能性が高いと考える。

望ましくない効果：出血傾向がなく外科的処置も要しない場合に、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。血液製剤投与に伴い循環への負荷、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）⁴などの危険性がある。

益と害のバランス：PICO に合致する RCT は存在せず益と害のバランスは不明であるが、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。少なくとも高度の凝固障害による出血症状を伴う場合や侵襲的介入による出血が予想される場合は、新鮮凍結血漿の投与に伴う益が害を上回るものと考えられる。

（5）アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

（6）価値観

死亡率が低下することは患者・家族は一般的に重視すると考えられる。しかし、輸血に対する考え方は個人によりさまざまであり、宗教上などの理由により輸血を拒む患者・家族もいる。

（7）容認性

新鮮凍結血漿の投与のためには施設と地域の体制整備が必要である。また、血液型判定や投与までの管理など、医療従事者の仕事量が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。また、新鮮凍結血漿製剤は、2019 年現在、約 9,000 円/血液 200mL 相当に由来する血漿（120 mL）である。出血傾向がなく外科的処置も要しない場合に、新鮮凍結血漿を投与することにより医療コストが増加する。

（8）実行可能性

新鮮凍結血漿は供給体制の整備が必要であるが、ほぼすべての集中治療室において利用可能であると考えられる。しかし、夜間・休日の緊急輸血が困難な医療機関や地域もある。また、実施に際しては献血由来であることを考慮する必要がある。

（9）判断の要約（Table. 22-2）

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 22-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：75%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

日本版敗血症診療ガイドライン 2016 では、CQ9-2 において「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（エクス

パートコンセンサス / エビデンスなし)。」を示し、不随するコメントとして、「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に沿って新鮮凍結血漿の投与を考慮する。」と記載されている⁵⁶⁷。

SSCG 2016 では、「We suggest against the use of fresh frozen plasma to correct clotting abnormalities in the absence of bleeding or planned invasive procedures (weak recommendation, very low quality of evidence).」の記載がある⁸。

(12) 実施に関わる検討事項

凝固障害の重症度とこれに伴う症状の重篤度により、新鮮凍結血漿の投与による益と害のバランスが異なる可能性がある。

(13) 今後の研究の可能性

敗血症患者に対する新鮮凍結血漿の投与に関する有効性を評価した RCT がないことが明らかとなり、新鮮凍結血漿が死亡率に与える影響、出血症状への影響、有害事象などを検証する RCT の早期実施が望まれる。

(14) 文献

1. Lyons, P. G., Micek, S. T., Hampton, N. & Kollef, M. H. Sepsis-associated coagulopathy severity predicts hospital mortality. *Crit. Care Med.* (2018) doi:10.1097/CCM.0000000000002997.
2. Yang, L., Stanworth, S., Hopewell, S., Doree, C. & Murphy, M. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials (CME). *Transfusion* (2012) doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03515.x.
3. Murad, M. H. *et al.* The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Transfusion* (2010) doi:10.1111/j.1537-2995.2010.02630.x.
4. B.H., S., S.R., S. & C.D., H. Transfusion-related acute lung injury: From bedside to bench and back. *Blood* (2011).
5. 厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課. 血液製剤の使用指針.
6. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
7. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医会誌 2017; 28: S1-232.

8. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* (2017) doi:10.1007/s00134-017-4683-6.

CQ8-4: 敗血症に対して血小板輸血はどのように行うか？

Answer:血小板数 1 万/ μ L 未満、あるいは出血症状を伴う血小板数 5 万/ μ L 未満の敗血症患者に対して、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：エビデンス不十分）。活動性出血を認める、あるいは外科的・侵襲的処置を要するときには、血小板数 5 万/ μ L 以上を維持するように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：エビデンス不十分）

(1) 背景および本 CQ の重要度

血小板減少は敗血症患者に高率に合併し、SOFA スコアにも含まれる臓器障害のひとつである。血小板低下を呈した敗血症患者は、ショック、急性腎障害、出血性有害イベントの合併が高率であり、予後は不良であるとの報告がある¹²。日本における敗血症患者を対象とした前向き研究においても、血小板減少(<100,000/ μ L)を 345/1184 例 (29.1%)に認めている³。一方、血小板を投与することによる害としては、TRALI などの危険性がある（血小板による致死的 TRALI の頻度；1:3～400,000 products）⁴。

本邦では、出血傾向がある、または血小板減少を伴い外科的処置が必要な敗血症患者に対して血小板の投与が行われていることが多いが、その有用性は明らかではない。以上より、敗血症患者に対する血小板輸血は敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要な臨床課題であると思われる。

血小板輸血の開始基準、目標値とともに、その有効性、有害性の評価は定まっておらず、血小板輸血に関する本 CQ の優先度は高いと考える。

(2) PICO

P（患者）：敗血症患者

I（介入）：あらゆる血小板輸血（投与開始値、目標値、投与量、タイミングなどの制限はない）

C（対照）：非介入

O（アウトカム）：病院死亡率、ICU 治療期間、感染性合併症、輸血関連肺障害やアナフィラキシーなどを含むあらゆる重篤な副作用

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューを行ったが PICO に合致するランダム化比較試験（RCT）は存在しなかった。

(4) 益と害のバランス (Table. 22-1)

望ましい効果：血小板減少に伴う出血症状や血小板減少時における侵襲的介入に伴う出血は、臨床的に重大な問題となることがある。これらへの対応と予防をするために血小板輸血を行うことは患者に益する可能性が高いと考える。

望ましくない効果：出血傾向がなく外科的処置も要しない場合に、血小板輸血を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。他の血液製剤と異なり、室温（20～24℃）で保存されており、細菌混入による感染症等に留意する必要がある。また、血液製剤投与に伴う循環への負荷、TRALI（血小板による致死的 TRALI の頻度；1:3～400,000 products）⁴などの危険性がある。

益と害のバランス：PICO に合致する RCT は存在せず不明であるが、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。少なくとも高度血小板数低下による出血症状を伴う場合や侵襲的介入による出血が予想される場合は、血小板輸血に伴う益が害を上回るものと考えられる。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティックレビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

(6) 価値観

死亡率が低下することは患者・家族は一般的に重視すると考えられる。しかし、輸血に対する考え方は個人によりさまざまであり、宗教上などの理由により輸血を拒む患者・家族もいる。

(7) 容認性

血小板輸血のためには施設と地域の体制整備が必要である。また、血液型判定や交差適合試験、投与までの管理など、医療従事者の仕事量が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。また、2019年現在、血小板製剤は約 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により医療コストが増加する。

(8) 実行可能性

血小板輸血には供給体制の整備が必要であるが、ほぼすべての集中治療室において利用可能であると考えられる。しかし、夜間・休日の緊急輸血が困難な医療機関や地域もある。また、実施に際しては献血由来であるとともに、使用期限が短期間の限られた製剤であることを考慮する必要がある。

(9) 判断の要約 (Table. 22-2)

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 22-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：83.3%）。

（11）関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016⁵では、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 1 万/ μ L 未満、深刻な出血のリスクがある場合は 2 万/ μ L 未満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 5 万/ μ L 以上にすることを提案されている（弱い推奨/非常に低いエビデンスレベル）。

J-SSCG2016^{6,7}では、本邦の血液製剤の使用指針（平成 28 年一部改正版）⁸に記されている“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 5 万/ μ 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）”を引用し、“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）”としている。

（12）実施に関わる検討事項

血小板減少の重症度とこれに伴う症状の重篤度により、血小板輸血による益と害のバランスが異なる可能性がある。

（13）今後の研究の可能性

血小板輸血の有効性を評価する敗血症患者に関する RCT がないことが明らかとなり、血小板輸血が死亡率に与える影響、出血症状への影響、有害事象などを検証する RCT の早期実施が望まれる。

（14）文献

1. Anderson, R. & Feldman, C. Review manuscript: Mechanisms of platelet activation by the pneumococcus and the role of platelets in community-acquired pneumonia. *Journal of Infection* (2017) doi:10.1016/j.jinf.2017.09.013.
2. Chen, M. *et al.* Six amino acids of VP1 switch along with pandemic of CV-A6-associated HFMD in Guangxi, southern China, 2010–2017. *Journal of Infection* (2019) doi:10.1016/j.jinf.2019.02.002.
3. Abe, T. *et al.* Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: The FORECAST study. *Crit. Care* (2018)

doi:10.1186/s13054-018-2186-7.

4. Shaz, B. H., Stowell, S. R. & Hillyer, C. D. Transfusion-related acute lung injury: From bedside to bench and back. *Blood* **117**, 1463–1471 (2011).
5. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* (2017) doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
6. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
7. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
8. 厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課. 血液製剤の使用指針.

CQ9 呼吸管理

(解説)

敗血症は ARDS を発症する主因の1つであり、敗血症による呼吸不全の多くは急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) の発症メカニズムによって引き起こされると考えられる¹⁾。新たな定義である Sepsis-3 での敗血症患者を母集団とした呼吸不全や ARDS の発症率など疫学的データを正確に把握するには至っていないが、国内においては Sepsis-2 で診断された 1184 例の重症敗血症患者のうち ICU 入室初日に ARDS と診断されたのは 193 例 (18%) であり²⁾、米国の施設で 2015~2017 年に ICU に入室し ICD-10 で敗血症と診断された 1641 例のうち人工呼吸療法を受けたのは 657 例 (40%) であった³⁾。今後は、Sepsis-3 の定義に基づいた臓器不全の程度に従った死亡率のデータが示され、敗血症患者の呼吸不全においても重症度ごとの予後が示されることが期待される。

敗血症においては代謝が亢進し高熱を生じて酸素需要が高まっている状況にあるため、単純無気肺などによる低酸素性の呼吸不全と異なり、呼吸だけでなく循環にも大きな負担が生じる。したがって、敗血症患者の呼吸管理においても循環不全の状態に常に配慮しながら個々の治療選択をしていかなければならない。これは人工呼吸療法における陽圧換気や高すぎる PEEP の設定が循環抑制の原因となりうることと大いに関係しており、循環が不安定になりやすい敗血症患者の全身管理においては常に注意を要する点である。

CQ9 呼吸管理においては、敗血症診療における酸素療法から人工呼吸療法まで幅広く、呼吸管理に関する科学的知見の検討を行った。日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2016 では、日本の 3 学会が合同で作成した「ARDS 診療ガイドライン 2016」から、人工呼吸管理を対象とした肺保護換気戦略に関する CQ4 つをそのまま抜粋したが、今回の J-SSCG2020 では CQ9 の診療フローに示したように、一般臨床医が治療を進める上で重要と考えられる呼吸管理の CQ を敗血症診療の見地から新たに設定し推奨を提示した。

生体の恒常性を維持するためには、全身の細胞への酸素供給が必要十分になされなければならないが、急性期の重症患者におけるいくつかの病態では、過剰な酸素投与が弊害となる危険性が指摘されている⁴⁾。敗血症診療においても、酸素療法や人工呼吸療法での最適な目標 SpO₂ や PaO₂ などの指標が示されれば理想的な呼吸管理が可能となるが、未だ確固たるエビデンスは示されていない。敗血症患者においても、低酸素血症が持続することは好ましくなく、早急に改善させ、避けるべき病態と考えられるが、日常臨床において過剰な酸素投与の弊害に注意すべきかどうか、いまだ不明である。そこで、「成人敗血症患者の呼吸管理において目標 SpO₂ をどの範囲にするか？」という CQ9-1 を提示した。

呼吸不全の初期においては低酸素血症を回避するため酸素投与が開始されるが、病状の悪化に伴って酸素の必要量は低流量から高流量へと移行し、酸素投与で不十分となれば、陽圧を用いる非侵襲的人工呼吸 (noninvasive ventilation: NIV) が選択されうる。NIV は、呼吸障害による負

担を軽減するだけでなく、心原性肺水腫への適用のように、同時に心臓への負担も軽減しうる有効な呼吸循環の治療法として、昨今まで多くの臨床研究がなされ、有効な病態、適応から注意点まで、その方法論が確立されてきた5)。加えて最近では、死腔洗い出し効果や二次的な PEEP 効果が期待される高流量鼻カニューレを用いた経鼻高流量療法(nasal high flow therapy: NHFT)も呼吸管理の選択肢の一つとして注目されている6, 7)。そのため、CQ9-2として「成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して非侵襲的人工呼吸(NIV)または経鼻高流量療法(NHFT)を行うか?」という疑問を重要課題として提示し、ネットワークメタ解析(network meta-analysis: NMA)の手法を用いて推奨提示を行った。

敗血症に伴う急性呼吸不全に対して酸素療法や NIV で限界となれば、気管挿管を用いた侵襲的人工呼吸が選択される。この際には、陽圧換気によって生じる人工呼吸関連肺損傷8)や患者の自発呼吸による強い吸気陰圧で惹起される肺障害である P-SILI(patient self-inflicted lung injury)9, 10)を最小限にするような呼吸管理が重要と考えられている。肺保護換気と PEEP の選択に関しては、多くの臨床医が関心を持っているテーマであるため、CQ9-3として「成人敗血症患者の人工呼吸管理において肺保護戦略を行うか?」、CQ9-4として「成人敗血症患者の人工呼吸管理において高 PEEP 設定を行うか?」といった2つの CQ を重要課題として挙げた。

敗血症治療が奏功すれば、生体における酸素需要は低下し、同時に肺障害も軽減してくるため、呼吸状態が改善に転じる。人工呼吸からの離脱を試みる際に、どのように設定変更を行い、どのような基準で離脱可能と判断すべきか、という臨床疑問に対する明確な答えはない。人工呼吸を離脱可能かどうか判断する手法の一つとして自発呼吸トライアル(spontaneous breathing trial: SBT)があり11)、SBT を含めて離脱のプロセスをプロトコル化するのか、それともプロトコル化しないのかを比較検討することには、臨床判断としては大いに意義がある12)。そこで、CQ9-5として「人工呼吸管理となった成人敗血症患者に対して抜管前に SBT を行うか?」を重要課題として挙げた。一方、抜管を安全に成功させ、再挿管を回避するためには、抜管後の気道クリアランス能力を予測したり13)、人工気道が取り除かれた後の気道開通性を予測するカフリークテストによる評価をしたり14)といったプロセスも無視できず、陽圧換気による呼吸サポートの必要性の評価と合わせて、気道開通性の評価も同時に行っていくことが重要である。

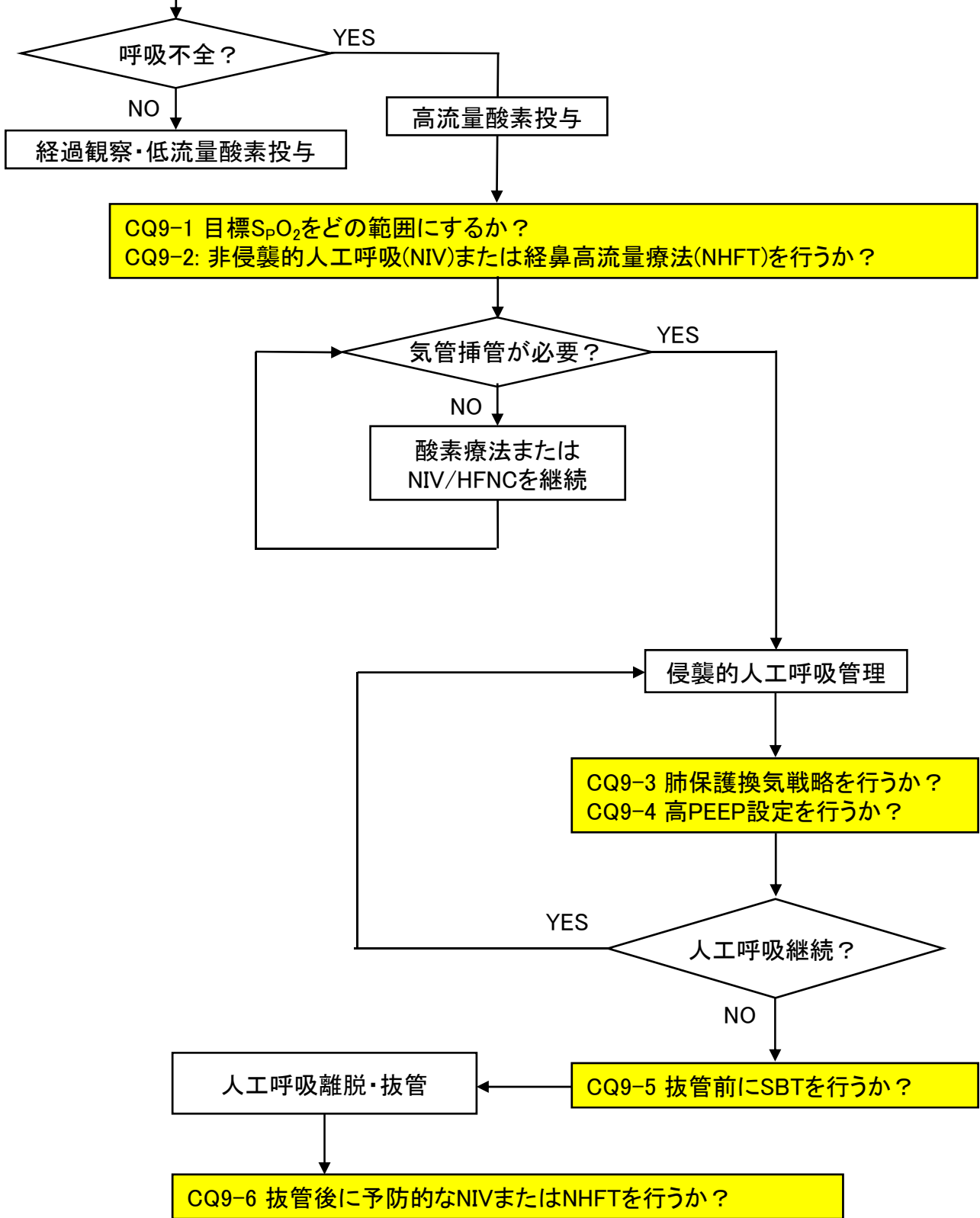
抜管後の再挿管は患者の臨床転帰を悪化させることが報告されているため、抜管後の呼吸不全の発生や再挿管を減らせることができる呼吸管理にはどのようなものがあるのかが考慮されるが、その代表が抜管後の呼吸管理としての予防的 NIV15)と予防的 NHFT16)となる。そこで、CQ9-6として「人工呼吸管理となった成人敗血症患者に対して抜管後に予防的な非侵襲的人工呼吸(NIV)または経鼻高流量療法(NHFT)を行うか?」という疑問を重要課題として提示し、ネットワークメタ解析(network meta-analysis: NMA)の手法を用いて推奨提示を行った。

人工呼吸器の設定以外での治療オプションについても呼吸管理班による議論の末にいくつかの臨床疑問が提案され、その中には、肺泡リクルートメント手技を行うか、筋弛緩薬を用いるか、腹臥位療法を行うか、低用量ステロイド投与を行うか、輸液制限を行うか、の5つが挙げられていた。

しかしながら、これらの治療オプションは敗血症患者の呼吸管理に特異的なものばかりではなく、ARDS 患者を対象とした研究がほとんどであるため、委員会での議論の結果、本ガイドラインで検討する CQ からは割愛することとした。本邦において改訂が予定されている ARDS 診療ガイドラインの中で検討される項目と想定されており、今後の進捗に期待が持たれる。その他にも、早期リハビリテーションの効果、気管切開のタイミング、ECMO の効果なども、臨床医が興味を抱く重要な臨床疑問であると考えられる。

- 1) Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2018 Feb 20; 319(7): 698–710.
- 2) Abe T, Ogura H, Shiraishi A, et al; JAAM FORECAST group. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study. *Crit Care*. 2018 Nov 22;22(1):322.
- 3) Brown RM, Wang L, Coston TD, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Dec 15; 200(12): 1487–1495.
- 4) Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and Morbidity in Acutely Ill Adults Treated with Liberal Versus Conservative Oxygen Therapy (IOTA): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet*. 2018 Apr 28;391(10131):1693–1705.
- 5) Macintyre NR. Physiological Effect of Noninvasive Ventilation. *Respir Care*. 2019 Jun;64(6):617–628.
- 6) Drake MG. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Adults: An Evidence-based Assessment. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Feb;15(2):145–155.
- 7) Ischaki E, Pantazopoulos I, Zakyntinos S. Nasal High Flow Therapy: A Novel Treatment Rather Than a More Expensive Oxygen Device. *Eur Respir Rev*. 2017 Aug 9;26(145):170028.
- 8) Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *Chest*. 2016 Nov;150(5):1109–1117.
- 9) Yoshida T, Amato MBP, Kavanagh BP, et al. Impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Apr;25(2):192–198.
- 10) Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, et al. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med*. 2020 Apr;46(4):606–618
- 11) Pellegrini JA, Moraes RB, Maccari JG, et al. Spontaneous Breathing Trials With T-Piece or Pressure Support Ventilation. *Respir Care*. 2016 Dec;61(12):1693–1703.
- 12) Wielenga JM, van den Hoogen A, van Zanten HA, et al. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of invasive mechanical ventilation in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 21;3:CD011106.

- 13) Jiang C, Esquinas A, Mina B. Evaluation of cough peak expiratory flow as a predictor of successful mechanical ventilation discontinuation: a narrative review of the literature. *J Intensive Care*. 2017 Jun 2;5:33.
- 14) Ochoa ME, Marín Mdel C, Frutos-Vivar F, et al. Cuff-leak test for the diagnosis of upper airway obstruction in adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2009 Jul;35(7):1171-9.
- 15) Hess DR. The role of noninvasive ventilation in the ventilator discontinuation process. *Respir Care*. 2012 Oct;57(10):1619-25.
- 16) Ni YN, Luo J, Yu H, et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of reintubation in adult patients after extubation? A meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2017 Nov 17;17(1):142.



CQ9-1: 成人敗血症患者の呼吸管理において目標 S_pO_2 をどの範囲にするか？

Answer: 成人敗血症患者の呼吸管理において目標 S_pO_2 を高め(98~100%)に設定しないことを弱く推奨する。(GRADE 2B:エビデンスの確実性=「中」)

コメント: 循環動態が安定していない場合、重度の貧血、あるいは感染症による代謝亢進などで酸素需給バランスが崩れている可能性が存在する状況ではこの限りではない。

(1)背景および本 CQ の重要度

成人敗血症患者では高率に呼吸不全を発症しており時に ARDS へと進展し、酸素療法はもちろんのこと人工呼吸管理をも必要とすることが少なくない。心筋梗塞や脳卒中では高濃度の酸素投与に否定的な研究成果が集積されてきているが、敗血症における至適な動脈血酸素飽和度については明確にされていない。敗血症患者の転帰が最善となる酸素療法の指標を探求することは重要な臨床課題となりうる。

(2)PICO

P(患者): 成人敗血症患者

I(介入): 目標 S_pO_2 を高めに設定する

C(対照): 目標 S_pO_2 を低めに設定する

O(アウトカム): 死亡率、臓器障害、術後感染

(3)エビデンスの要約

システマティックレビューにおいては、「酸素投与を必要とする重症患者」を対象として論文検索が行われた。その結果、PICO に合致したランダム化比較試験(RCT)が過去に3件1)2)3)施行されており、これら3編を用いたメタアナリシスを実施した。これらの研究における治療方針は敗血症と大きな違いがないことから、エビデンスプロファイルにおける非直接性の評価ではすべてのアウトカムにおいて「深刻ではない」と判断した。

(4)益と害のバランス(Table. 9-1-1)

望ましい効果:

目標 S_pO_2 を高めに設定することで、呼吸状態の悪化時や気管吸引の際などにおける低酸素の程度や頻度を少なくできるかもしれないが、そのようなアウトカムを検討した報告はないため「分からない」とした。

望ましくない効果:

短期死亡(3RCT, N=673)に関する効果推定値は、目標 S_pO_2 を高めに設定することによりリスク差(RD)

42 多い/1000(95%CI 38 少ない~156 多い)と示されている。また、高い S_pO₂ を目標とすることにより、低い S_pO₂ を目標とすることに比べて、臓器障害(1RCT, N=434)に関する効果推定値は RD 66 多い/1000(95%CI 11 少ない~175 多い)、感染症発生(1RCT, N=434)に関する効果推定値は RD 49 多い/1000(95%CI 22 少ない~153 多い)と示されている。望ましくない効果は中と考えられた。エビデンスの確実性はいずれのアウトカムでも「中」であった。

益と害のバランス:

検討した全てのアウトカムについて、介入(目標 S_pO₂ を高めに設定する)を支持しない方向であったので、「比較対照(目標 S_pO₂ を低めに設定する)がおそらく優位」と判断した

著者ら:
 日付:
 疑問: [sepsis] のための low と比較した high
 セットアップ:
 文献: [Oxygen] for [sepsis]. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							N 患者の		効果		Certainty	重要性
N 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	high	low	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
mortality												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^a	深刻 ^b	なし	94/337 (27.9%)	75/336 (22.3%)	RR 1.18 (0.83 to 1.68)	40 more per 1,000 (から 38 fewer to 152 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
organ failure												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^a	深刻 ^b	なし	56/218 (25.7%)	41/216 (19.0%)	RR 1.35 (0.95 to 1.93)	66 more per 1,000 (から 9 fewer to 177 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
infection												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^a	深刻 ^b	なし	50/218 (22.9%)	39/216 (18.1%)	RR 1.27 (0.87 to 1.85)	49 more per 1,000 (から 23 fewer to 153 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a. CQ と SR の対象疾患が同一では無いが治療方針が同様であるため深刻でないとした

b. 最悪情報量(OIS)閾値を満たさない。

Table 9-1-1. エビデンスプロファイル(メタアナリシス)

<SR 期間後に発表された論文について>

本 CQ のテーマは最近のホットトピックスであるため、システマティックレビュー期間後にもいくつかの研究結果が報告されていた。今回のシステマティックレビュー期間後から 2020 年 2 月までに発表された論文を、

本システマティックレビューで使用された検索式を用いてPubMedで簡易スクリーニングを施行したところ、3編の論文が確認された。そのうちの1つはもう1つの大規模研究のpost hoc studyであったため、これを除いた2編(4)5)の研究内容が今回のシステマティックレビューにどの程度の影響を与えるか追加で検討した。計5編のメタ解析を施行したところ、高いSpO₂を目標とすることにより、短期死亡(5RCT, N=1833)に関する効果推定値は、リスク差(RD)12少ない/1000(95%CI 81少ない~81多い)、臓器障害(3RCT, N=1600)に関してはRD12多い/1000(95%CI 51少ない~102多い)、感染症発生(2RCT, N=635)に関してはRD 48多い/1000(95%CI 12少ない~129多い)という結果であった。高いSpO₂を目標とすることで短期死亡は若干少なくなる傾向であったが、臓器障害と感染症発生に関しては元のシステマティックレビューの結果と同様に増加する傾向が見受けられた。以上より、最近の研究結果を含めて益と害を検討したとしても、本CQに対する推奨が大きく変わることはないかと判断した。

(5)アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

エビデンスの確実性は全てのアウトカムについて「中」であった。

(6)価値観

敗血症患者の目標SpO₂においては、各アウトカムに置く患者や家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される

(7)容認性

SpO₂を低めに管理することは多くの医療者に受け入れ可能と考えられるが、突然の気道トラブルや循環変動を理由にSpO₂を低く管理することに対して拒否的な意見が出るかもしれない。酸素流量やFiO₂の調節のためにスタッフの仕事量が若干増えるかもしれない。酸素使用量が節約されるため酸素にかかるコストは減るであろう。アラームを適切に設定しながらSpO₂低下に対処することで、患者や家族の受け入れへの影響は最小限であると考えられる。

(8)実行可能性

SpO₂を低めに管理することは、吸入気酸素濃度や投与酸素流量を微調整することにより施行可能である。

(9)判断の要約(Table. 9-1-2)

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 9-1-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程 (Figure. 9-1)

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.0、見解不一致指数 0.1639 の結果となり、委員会で採択された(7 点以上: 75.0%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

本 CQ と類似した成人敗血症患者を対象とした酸素療法に関する推奨を示したガイドラインは見当たらないが、国内では日本呼吸器学会と日本呼吸ケア・リハビリテーション学会で作成された酸素療法マニュアル (旧酸素療法ガイドライン) (メディカルビュー社 (2017 年)) において、海外では BTS guideline for oxygen use in adults (British thoracic society) 6) において、いずれも急性期患者における酸素投与の目標を、酸素飽和度モニタリング下に S_pO_2 94~98%、 CO_2 ナルコーシスに陥るリスクのある COPD 患者では 88~92% とすることが推奨されている (Best practice statement (エキスパートオピニオン))。最近報告された ICU 入室患者の大規模データベースを用いた後方視的観察研究 7) では、死亡率は S_pO_2 94~98% で最も低くなる U 型のカーブを示し、94% 以下で明らかに高くなるだけでなく、98% 以上に長くどまった場合でも死亡リスクは 1.2~1.3 倍に増加することが示されており、これらの推奨を支持するデータとなっている。

(12) 実施に関わる検討事項

避けるべき高い S_pO_2 が具体的にどの程度高い値と解釈するかは個人によって様々であるため、推奨には高めの S_pO_2 を敢えて具体的な数値として 98~100%と記した。しかし、どの程度高い S_pO_2 がアウトカムに悪影響を及ぼしているのかを検討した報告はなく、適切な目標 S_pO_2 の範囲に関しては今後の更なる検討が必要である。また、低酸素血症に至る頻度やそれによる弊害に関しては、報告されている研究がなかったため検討できておらず、こちらに関しても今後の更なる検討が必要である。

現代の集中治療室ではほぼルチーンに S_pO_2 が測定されているため、 S_pO_2 の値を指標に投与酸素流量や F_iO_2 を漫然と高い状態にしないよう調整することは比較的容易である。ただし、敗血症管理においては敗血症性ショックの如く循環動態が安定していない場合、重度の貧血、あるいは感染症による代謝亢進などで酸素需給バランスが崩れている可能性が存在する状況に遭遇することも少なくない。そのような、過度に酸素需要が高まっている状態や酸素供給が低下している状態が予想される場合においては、循環動態が安定化し酸素需給バランスが立ち直るまでの間、酸素投与を多くまたは酸素濃度を高くするといったことは緊急時において一般的に行われている対処法であり、本推奨はこれを否定するものではない。なお、非侵襲的モニタリングの特性として S_pO_2 値に影響を与える病態や干渉物質がいくつか存在するため、連続モニターされている S_pO_2 が正しく SaO_2 を反映しているかどうかを確認する必要がある。

(13) 今後の研究の可能性

今後は、重症度・気管挿管のリスク・呼吸不全の原因別に関する検討を行うことが望まれる。今回のメタ解析では十分な数の RCT がなく、合計のサンプル数も足りなかった。一方、本 CQ は最近のトピックスであるため SR 期間後にもいくつかの報告がなされており、SR 結果への影響が懸念される。そのため、2020 年 2 月までの簡易追加検索を行い、新たな RCT2 編 (NEJM2020) を加えたメタ解析を施行した。結果は、高い S_pO_2 を目標とすることで短期死亡は若干少なくなる傾向であったが、臓器障害と感染症発生に関しては元のシステムティックレビューの結果と同様に増加する傾向が見受けられた (詳細は効果のバランスの項を参照)。同様のリサーチクエスションの研究がさらに必要である。

(14) 文献

- 1) Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, Morelli A, Antonelli M, Singer M. Effect of Conservative vs Conventional Oxygen Therapy on Mortality Among Patients in an Intensive Care Unit: The Oxygen-ICU Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Oct 18;316(15):1583-1589.
- 2) Panwar R, Hardie M, Bellomo R, Barrot L, Eastwood GM, Young PJ, Capellier G, Harrigan PW, Bailey M; CLOSE Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Conservative versus Liberal Oxygenation

Targets for Mechanically Ventilated Patients. A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Jan 1;193(1):43–51.

- 3) Ranchord AM¹, Argyle R, Beynon R, Perrin K, Sharma V, Weatherall M, Simmonds M, Heatlie G, Brooks N, Beasley R. High-concentration versus titrated oxygen therapy in ST-elevation myocardial infarction: a pilot randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2012 Feb;163(2):168–75.
- 4) Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, Eastwood G, Finfer S, Freebairn R, King V, Linke N, Litton E, McArthur C, McGuinness S, Panwar R, Young P; ICU-ROX Investigators the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med.* 2020 Mar 12;382(11):989–998.
- 5) Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, Quenot JP, Pili-Floury S, Bouhemad B, Louis G, Souweine B, Collange O, Pottecher J, Levy B, Puyraveau M, Vettoretti L, Constantin JM, Capellier G; LOCO2 Investigators and REVA Research Network. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2020 Mar 12;382(11):999–1008.
- 6) O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V; British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group; BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax.* 2017 Jun;72(Suppl 1):ii1–ii90.
- 7) van den Boom W, Hoy M, Sankaran J, Liu M, Chahed H, Feng M, See KC. The Search for Optimal Oxygen Saturation Targets in Critically Ill Patients: Observational Data From Large ICU Databases. *Chest.* 2020 Mar;157(3):566–573.

CQ9-2: 成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して非侵襲的人工呼吸 (NIV) または経鼻高流量療法 (NHFT) を行うか?

Answer: 成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して非侵襲的人工呼吸 (NIV) もしくは経鼻高流量療法 (NHFT) を行うことを弱く推奨する。(GRADE 2A: エビデンスの確実性 = 「高」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

種々の原因疾患に伴う急性呼吸不全に対する非侵襲的人工呼吸 (non-invasive ventilation: NIV) や経鼻高流量療法 (nasal high flow therapy: NHFT) の施行は、世界中で行われているが、敗血症患者における有効性は十分に解明されていない。敗血症患者の初期の呼吸管理では、酸素需給バランスの崩れを補うための酸素化の改善、分時換気量増加に伴う呼吸仕事量の負担軽減などが、人工呼吸を行う目的となり得る。NIV や NHFT を使用すれば、挿管に伴う不利益を回避することで患者の予後改善につながる可能性がある点で、成人敗血症患者の初期の呼吸不全に対して NIV や NHFT を行うかどうかは重要な臨床課題と考える。

(2) PICO

P (患者): 成人敗血症患者

I (介入) / C (対照): 急性低酸素性呼吸不全患者に以下の呼吸管理デバイスのいずれかを使用

1. NIV: マスク、モード、NIV 時間、ウィーニング方法は問わない
2. NHFT: 流量、 $F_{I}O_2$ は問わない
3. 通常酸素投与 (COT; conventional oxygen therapy): 鼻カニューラ、フェイスマスク、ベンチユリーマスク: 流量は問わない

O (アウトカム): 短期死亡率 (ICU 死亡 or 院内死亡 or 研究終了 or 90 日以内死亡。最大のものを採択)、気管挿管率、挿管までの時間 (hour)、感染、インターフェイスによる皮膚障害、不快感

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 24 件^{1,2,11-20,3,21-24,4-10} 施行されており、これらを用いたメタアナリシスおよびネットワークメタアナリシス (NMA) を実施した。

(4) 益と害のバランス (Table 9-2-1、Table 9-2-2)

望ましい効果: 本 CQ は NMA を用いて検討した。

短期死亡に関するネットワーク効果推定値は、COT と比べて、NHFT でリスク差(RD) 65 少ない/1000 (95%CI 95 少ない 28 多い) [エビデンスの確実性は中] (5RCT, n=1453)、NIV で RD 30 少ない/1000 (95%CI 60 少ない~3 多い) [エビデンスの確実性は低] (14RCT, n=2359)、そして NHFT と比べて、NIV で RD 8 少ない/1000 (95%CI 35 少ない~25 多い) [エビデンスの確実性は低] (3RCT, n=338)であった。

気管挿管の施行に関するネットワーク効果推定値は、COT と比べて、NHFT で RD 65 少ない/1000 (95%CI 95 少ない~28 少ない) [エビデンスの確実性は中] (6RCT, n=1563)、NIV で RD 60 少ない/1000 (95%CI 92 少ない~29 少ない) [エビデンスの確実性は低] (17RCT, n=2506)、そして NHFT と比べて、NIV で RD 5 多い/1000 (95%CI 32 少ない~46 多い) [エビデンスの確実性は低] (5RCT, n=1584)であった。

気管挿管までの時間に関するネットワーク効果推定値は、COT と比べて、NHFT で平均差 (MD) 1.15 (時間) 長い/1000 (95%CI 0.21 短い~2.09 長い) [エビデンスの確実性は高] (1RCT, n=200)、NIV で MD 0.53 (時間) 長い/1000 (95%CI 0.27 短い~0.80 長い) [エビデンスの確実性は高] (2RCT, n=284)、そして NHFT と比べて、NIV で RD 0.62 (時間) 短い/1000 (95%CI 1.52 短い~0.28 長い) [エビデンスの確実性は中] (2RCT, n=432)であった。

また、短期死亡における surface under the cumulative ranking (SUCRA) は NIV 77.3、NHFT 64.4、COT 8.3 であり、気管挿管における SUCRA は NIV 74.5、NHFT 74.7、COT 0.8 であり、気管挿管までの時間における SUCRA は NIV 40.3、NHFT 85.2、COT 24.5 であった。

望ましくない効果：

今回の検討では、望ましくない効果として検討したアウトカムは全て「重大」ではなく「重要」との評価であったため、本 EtoD table には含まれなかった。

益と害のバランス：

NIV や NHFT を適用すれば挿管に伴う不利益は回避できる可能性がある。しかし、望ましくない効果に関しては検討できていない。インターフェイスによる皮膚障害や不快感などの望ましくない効果が可能性として挙げられるが、重要度は低いために、効果のバランスは比較対照 (COT を行う) よりも「おそらく介入 (NIV または NHFT を行う) が優位」と判断した。

(a) NPPV vs. COT

NPPV VS COT

Certainty assessment							N 患者の		効果		Certainty	重要性
N 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	NPPV	COT	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
mortality												
14	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻	出版バイアスが強く示唆される*	265/1366 (19.4%)	247/993 (24.9%)	RR 0.80 (0.62 to 1.01)	50 fewer per 1,000 (から 92 fewer to 2 more)	⊕⊕○○ 低	重大
intubation												
17	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く示唆される*	250/1443 (17.3%)	337/1063 (31.7%)	RR 0.57 (0.42 to 0.78)	136 fewer per 1,000 (から 184 fewer to 70 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
time to intubation												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	164	120	-	MD 4.13 より高 (4.58 より低 to 12.9 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
skin disorder												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻	なし	2/62 (3.2%)	0/61 (0.0%)	RR 4.92 (0.24 to 100.43)	0 fewer per 1,000 (から 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要
infections												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻	なし	48/253 (19.0%)	47/244 (19.3%)	RR 0.99 (0.70 to 1.40)	2 fewer per 1,000 (から 58 fewer to 77 more)	⊕⊕○○ 低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- 閾値を RRR 25% と設定した場合、信頼区間における下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。
- ファンネルプロットにおける左右非対称性を認める。
- I²=75% であるが、効果推定値の方向性は一致している。
- I²=80% であるが、効果推定値の方向性は一致している。
- 最適情報量 (OIS) の基準を満たしていない。
- 閾値を RRR 25% と設定した場合、信頼区間における上限および下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。

非一貫性に関しては二人の評価者で評価して相違はなかった。
非直接性は、急性呼吸不全として検索し、敗血症による呼吸不全と治療方針に差がないと判断した。

Discomfort については、outcome の報告がなかった。

(b) HFNC vs. COT

HFNC vs COT

Certainty assessment							N 患者の		効果		Certainty	重要性
N 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HFNC	COT	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
mortality												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	213/748 (28.5%)	219/715 (30.6%)	RR 0.86 (0.60 to 1.23)	43 fewer per 1,000 (から 123 fewer to 70 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
intubation												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	205/800 (25.6%)	234/763 (30.7%)	RR 0.86 (0.74 to 0.99)	43 fewer per 1,000 (から 80 fewer to 3 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
time to intubation												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	106	94	-	MD 7.3 より高 (0.09 より低 to 14.69 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
infections												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻	なし	39/388 (10.1%)	41/388 (10.6%)	RR 0.95 (0.63 to 1.44)	5 fewer per 1,000 (から 39 fewer to 46 more)	⊕⊕○○ 低	重要
discomfort												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	9/83 (10.8%)	0/85 (0.0%)	RR 9.74 (1.27 to 74.51)	0 fewer per 1,000 (から 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- 閾値を RRR 25% と設定した場合、信頼区間における下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。
- 最適情報量 (OIS) の基準を満たさない。
- 閾値を RRR 25% と設定した場合、信頼区間における上限および下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。

非一貫性に関しては二人の評価者で評価して相違はなかった。
非直接性は、急性呼吸不全として検索し、敗血症による呼吸不全と治療方針に差がないと判断した。

Skin disorder については、outcome の報告がなかった。

(c)NPPV vs. HFNC

NPPV vs HFNC

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	NPPV	HFNC	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
mortality												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	53/172 (30.8%)	26/166 (15.7%)	RR 1.90 (1.15 to 3.12)	141 more per 1,000 (から 23 more to 332 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
intubation												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	99/288 (34.4%)	68/296 (23.0%)	RR 1.41 (1.09 to 1.82)	94 more per 1,000 (から 21 more to 188 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
time to intubation												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	210	222	-	MD 0.54 より低 (1.44 より低 to 0.37 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

a. 情報量 (OIS) の基準を満たしていない。

非一貫性に関しては二人の評価者で評価して相違はなかった。

非直接性は、急性呼吸不全として検索し、敗血症による呼吸不全と治療方針に差がないと判断した。

Skin disorder と Infection、Discomfort については outcome の報告がなかった。

Table 9-2-1 エビデンスプロファイル (メタアナリシス)

(a) 死亡率

急性呼吸不全を伴う敗血症患者における酸素療法のエビデンスの効果の試算, 信頼区間, 確からしさ							Frequency NMA-SoF table	
利点								
患者群: 酸素療法を必要とする急性呼吸不全を伴う敗血症患者 介入: NPPV (非侵襲的陽圧換気), NHFT (経鼻高流量酸素療法), or COT (従来酸素療法) のうちどれかひとつ 比較 (参照): 介入に含まれる治療法以外の他の治療法のうちひとつ 結果: 死亡率 状況: 院内					Network plot* 			
総研究数: 19 編 総患者数: 4,837 人	相対効果 (95% CI)**	期待される絶対効果(95% CI)***			エビデンスの確 からしさ	順位**** (SUCRA)	知見の解釈	
		介入なし	介入あり	差異				
● NPPV (ランダム化比較 試験 14 編 患者数 2,359 人)	0.88 (0.76 to 1.01) ネットワーク推定 値	249 per 1000	219 per 1000	30 少ない per 1000 (60 少ない~3 多い)	⊕⊕○○ 低 ¹	1 (77.3)	-	
● NHFT (ランダム化比較 試験 5 編、 患者数 1,463 人)	0.92 (0.80 to 1.07) ネットワーク推定 値	306 per 1000	242 per 1000	65 fewer per 1000 (95 少ない~28 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ²	2 (64.4)	-	
● COT	比較参照	-	-	-	-	3 (8.3)	-	
● NPPV (ランダム化比較 試験 3 編、患者 数 338 人)	0.95 (0.78 to 1.16) ネットワーク推定 値	157 per 1000	149 per 1000	8 少ない per 1000 (35 少ない~25 多い)	⊕⊕○○ 低 ¹	-	-	
NHFT	比較参照	-	-	-	-	-	-	
NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; NHFT, nasal high-flow therapy ; COT, conventional oxygen therapy; SUCRA, surface under the cumulative ranking NMA-SoF table の定義 *直線は直接比較を表す。 **推定値はリスク比と CI:信頼区間として報告される。 ***予想される絶対的な効果: 予想される絶対的な効果は、介入群のリスクと対照群のリスクとの差を計算することによって 2 つのリスクを比較する。 ****有効性の順位: 順位統計は、ネットワークメタアナリシスにおける n 回の治療のうち 1 回の治療が最も有効である確率として定義され、2 番目、3 番目というように、最も有効性の低い治療まで続く。								
GRADE Working Group grades of evidence (or certainly in the evidence) 高: 真の効果は推定された効果に近いと確信している。 中: 効果の推定値にはやや確信がある。実際の効果は推定値に近い可能性があるが、大きく異なる可能性がある。 低: 効果の推定値に対する信頼性は限られており、真の効果は効果の推定値とは実質的に異なる可能性がある。 非常に低: 効果の推定値にほとんど確信がない。真の効果は推定効果と実質的に異なる可能性が高い。								
Explanatory Footnotes 1. inconsistency 統計量の p value が 0.05 以下。 2. inconsistency 統計量の p value が 0.1 以下。								

(b) 気管挿管

急性呼吸不全を伴う敗血症患者における酸素療法のエビデンスの効果の試算, 信頼区間, 確からしき							
Frequency NMA-SoF table							
利点							
患者群: 酸素療法を必要とする急性呼吸不全を伴う敗血症患者 介入: NPPV (非侵襲的陽圧換気), NHFT (経鼻高流量酸素療法), or COT (従来酸素療法) のうちどれかひとつ 比較 (参照): 介入に含まれる治療法以外の他の治療法のうちひとつ 結果: 気管挿管 状況: 院内					Network plot* 		
総研究数: 24 編 総患者数: 4,261 人	相対効果 (95% CI)**	期待される絶対効果 (95% CI)***			エビデンス の確からし き	順位**** (SUCRA)	知見の解釈
		介入なし	介入あり	差異			
● NPPV (ランダム化比較 試験 17 編; 患者数 2,506 人)	0.81 (0.71 to 0.91) ネットワーク推定 値	317 per 1000	257 per 1000	60 少ない per 1000 (92 少ない~29 少 ない)	⊕⊕○○ 低 ¹	2 (74.5)	-
● NHFT (ランダム化比較 試験 6 編; 患者数 1,563 人)	0.79 (0.69 to 0.91) ネットワーク推定 値	307 per 1000	243 per 1000	65 少ない per 1000 (95 少ない~28 少 ない)	⊕⊕⊕○ 中 ²	1 (74.7)	-
● COT	比較参 照	-	-	-	-	3 (0.8)	-
● NPPV (ランダム化比較 試験 5 編; 患者数 584)	1.02 (0.86 to 1.20) ネットワーク推定 値	230 per 1000	235 per 1000	5 多い per 1000 (32 少ない~46 多 い)	⊕⊕○○ 低 ¹	-	-
● NHFT	比較参照	-	-	-	-	-	-
NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; NHFT, nasal high-flow therapy; COT, conventional oxygen therapy; SUCRA, surface under the cumulative ranking							
NMA-SoF table の定義 *直線は直接比較を表す。 **推定値はリスク比と CI; 信頼区間として報告される。 ***予想される絶対的な効果; 予想される絶対的効果は、介入群のリスクと対照群のリスクとの差を計算することによって 2 つのリスクを比較する。 ****有効性の順位: 順位統計は、ネットワークメタアナリシスにおける n 回の治療のうち 1 回の治療が最も有効である確率として定義され、2 番目、3 番目というように、最も有効性の低い治療まで続く。							
GRADE Working Group grades of evidence (or certainly in the evidence) 高: 真の効果は推定された効果に近いと確信している。 中: 効果の推定値にはやや確信がある。実際の効果は推定値に近い可能性はあるが、大きく異なる可能性がある。 低: 効果の推定値に対する信頼性は限られており、真の効果は効果の推定値とは実質的に異なる可能性がある。 非常に低: 効果の推定値にほとんど確信がない。真の効果は推定効果と実質的に異なる可能性が高い。							
Explanatory Footnotes 1. inconsistency 統計量の p value が 0.05 以下。 2. inconsistency 統計量の p value が 0.1 以下。							

(c) 気管挿管までの時間

急性呼吸不全を伴う敗血症患者における酸素療法のエビデンスの効果の試算, 信頼区間, 確からしさ						
Frequency NMA-SoF table						
利点						
患者群: 酸素療法を必要とする急性呼吸不全を伴う敗血症患者 介入: NPPV (非侵襲的陽圧換気), NHFT (経鼻高流量酸素療法), or COT (従来酸素療法) のうちどれかひとつ 比較 (参照): 介入に含まれる治療法以外の他の治療法のうちひとつ 結果: 気管挿管までの時間 (hour) 状況: 院内				Network plot* 		
総研究数: 3 編 総患者数: 606 人	相対効果 (95% CI)	期待される絶対効果(95% CI)**		エビデンスの 確からしさ	順位*** (SUCRA)	知見の解釈
		介入なし	介入あり			
● NPPV ランダム化比較試験 (2 編、患者数 284 人)	-	挿管までの平均時間差は 0 時間であった。	挿管までの時間の平均差は 0.53 高い(0.27 低い~0.8 高い)。	⊕⊕⊕⊕ 高	2 (40.3)	-
● NHFT (ランダム化比較試験 1 編、患者数 200 人)	-	挿管までの平均時間差は 0 時間であった。	挿管までの時間の平均差は 1.15 高い(0.21 低い~2.09 高い)。	⊕⊕⊕⊕ 高	1 (85.2)	-
● COT	比較参照	-	-	-	3 (24.5)	-
● NPPV (ランダム化比較試験 2 編、患者数 432 人)	-	挿管までの平均時間差は 0 時間であった。	挿管までの時間の平均差は 0.62 低かった(1.52 低い~0.28 高い)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	-	-
NHFT	比較参照	-	-	-	-	-
NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; NHFT, nasal high-flow therapy ; COT, conventional oxygen therapy; SUCRA, surface under the cumulative ranking NMA-SoF table definitions *直線は直接比較を表す。 **推定値は平均差および信頼区間(CI)として報告する。 ***有効性の順位: 順位統計は、ネットワークメタアナリシスにおける n 回の治療のうち 1 回の治療が最も有効である確率として定義され、2 番目、3 番目というように、最も有効性の低い治療まで続く。						
GRADE Working Group grades of evidence (or certainly in the evidence) 高: 真の効果は推定された効果に近いと確信している。 中: 効果の推定値にはやや確信がある。実際の効果は推定値に近い可能性があるが、大きく異なる可能性がある。 低: 効果の推定値に対する信頼性は限られており、真の効果は効果の推定値とは実質的に異なる可能性がある。 非常に低: 効果の推定値にほとんど確信がない。真の効果は推定効果と実質的に異なる可能性が高い。						
Explanatory Footnotes 1. inconsistency 統計量の p value が 0.1 以下。						

Table 9-2-2 エビデンスプロファイル (ネットワークメタアナリシス)

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

エビデンスの方向性としては、短期死亡率と気管挿管までの時間では全ての比較群において優劣を判断することはできず、気管挿管のアウトカムのみ COT に対して NIV と NHFT で気管挿管を減少さ

せる望ましい効果があった。望ましくない効果に関しては評価できていない。よって、NIV と NHFT の両者を合わせて推奨する方針とした。SUCRA の数値を参考にエビデンスの方向性を判断すると、COT と “NIV または NHFT” の 2 群においてエビデンスの方向性は一致していると考え、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「高」と判断した。

(6) 価値観

敗血症患者に対する NIV や NHFT による呼吸管理では、各アウトカムに置く患者や家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

呼吸管理を行うために必要となる要素は、デバイスの有無、デバイスや酸素のコスト、デバイスに対する容認性が挙げられる。NIV、NHFT、COT では一般的な呼吸管理デバイスが用いられており、国内のどの病院においてもすでに導入されていることが多く、新たなコストは発生しないことが予想される。しかし、デバイスに関わる消耗品に関しては、NIV と NHFT に使用される回路費用として約 5000 円/個が必要となるために、医療経済の観点からは COT の方がコストを抑えられると考えられる。また、医療従事者の仕事量に関しては、COT に比して NHFT、NHFT に比して NIV において、それぞれの呼吸管理を維持するための仕事量は増大すると考えられる。さらに、デバイスの容認性に関しては、皮膚トラブルや患者不快感が関与すると考えられるが、どちらも今回の検討では「重大」アウトカムとしては評価できておらず、結論には至っていない。

(8) 実行可能性

人工呼吸管理が可能な病院であれば、これらの治療は一般的な呼吸管理方法であり、どの病院においても実行可能性は高いと考えられる。しかし、デバイスがない施設では実施できない。

(9) 判断の要約 (Table 9-2-3)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 9-2-3 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 83.3%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

本 CQ と類似したテーマを扱っている他のガイドラインは検索する限り見当たらなかった。

(12) 実施に関わる検討事項

急性呼吸不全患者の初期呼吸管理として、呼吸不全に至った原因ごとに最適な酸素療法デバイスは異なる可能性があるが、本検討では原因別や重症度別での評価はできていない。実臨床では、それらを加味しながら症例に応じた方法を選択するのが良いと考えられる。

(13) 今後の研究の可能性

今後は、重症度、気管挿管のリスク、呼吸不全の原因などで分けた検討を行うことが望まれる。

(14) 文献

1. Antonelli, M. *et al.* Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* **283**, 235–241 (2000).
2. Azoulay, E. *et al.* Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: The HIGH Randomized Clinical Trial. *JAMA* **320**, 2099–2107 (2018).
3. Bersten, A. D., Holt, A. W., Vedig, A. E., Skowronski, G. A. & Baggoley, C. J. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* **325**, 1825–1830 (1991).
4. Brambilla, A. M. *et al.* Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med* **40**, 942–949 (2014).
5. Cosentini, R. *et al.* Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: a randomized, controlled trial. *Chest* **138**, 114–120 (2010).
6. Delclaux, C. *et al.* Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA* **284**, 2352–2360 (2000).
7. Doshi, P. *et al.* High-Velocity Nasal Insufflation in the Treatment of Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Ann Emerg Med* **72**, 73-83 e5 (2018).
8. Eman Shebl, S. E. High-flow nasal oxygen therapy versus noninvasive ventilation in chronic interstitial lung disease patients with acute respiratory failure. *Egypt J Chest Dis Tuberc* **67**, 270–275 (2018).
9. Ferrer, M. *et al.* Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* **168**, 1438–1444 (2003).
10. Frat, J. P. *et al.* Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet Respir Med* **4**, 646–652 (2016).
11. Frat, J. P. *et al.* High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* **372**, 2185–2196 (2015).
12. Gray, A. *et al.* Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* **359**, 142–151 (2008).
13. Hilbert, G. *et al.* Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates,

- fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* **344**, 481–487 (2001).
14. Jones, P. G., Kamona, S., Doran, O., Sawtell, F. & Wilsher, M. Randomized Controlled Trial of Humidified High-Flow Nasal Oxygen for Acute Respiratory Distress in the Emergency Department: The HOT-ER Study. *Respir Care* **61**, 291–299 (2016).
 15. L’Her, E. *et al.* Noninvasive continuous positive airway pressure in elderly cardiogenic pulmonary edema patients. *Intensive Care Med* **30**, 882–888 (2004).
 16. Lemiale, V. *et al.* The effects of a 2-h trial of high-flow oxygen by nasal cannula versus Venturi mask in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure: a multicenter randomized trial. *Crit Care* **19**, 380 (2015).
 17. Lemiale, V. *et al.* Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **314**, 1711–1719 (2015).
 18. Levitt, M. A. A prospective, randomized trial of BiPAP in severe acute congestive heart failure. *J Emerg Med* **21**, 363–369 (2001).
 19. Makdee, O. *et al.* High-Flow Nasal Cannula Versus Conventional Oxygen Therapy in Emergency Department Patients With Cardiogenic Pulmonary Edema: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med* **70**, 465-472 e2 (2017).
 20. Masip, J. *et al.* Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* **356**, 2126–2132 (2000).
 21. Park, M. *et al.* Randomized, prospective trial of oxygen, continuous positive airway pressure, and bilevel positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* **32**, 2407–2415 (2004).
 22. Rittayamai, N., Tscheikuna, J., Praphruetkit, N. & Kijpinyochai, S. Use of High-Flow Nasal Cannula for Acute Dyspnea and Hypoxemia in the Emergency Department. *Respir Care* **60**, 1377–1382 (2015).
 23. Wysocki, M., Tric, L., Wolff, M. A., Millet, H. & Herman, B. Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure. A randomized comparison with conventional therapy. *Chest* **107**, 761–768 (1995).
 24. Zhan, Q. *et al.* Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med* **40**, 455–460 (2012).

CQ9-3: 成人敗血症患者の人工呼吸管理において肺保護換気戦略を行うか？

Answer: 成人敗血症患者の人工呼吸管理において肺保護換気戦略を行うことを弱く推奨する (GRADE 2B: エビデンスの確実性 = 「中」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

重症患者における人工呼吸管理において、人工呼吸関連肺障害を来さない管理が患者予後改善のために必須である。人工呼吸関連肺障害を引き起こす可能性のある因子として一回換気量とプラトー圧が示唆されており、それらのある一定基準以内に抑えて呼吸管理を行う肺保護換気的重要性が示唆されているが、成人敗血症患者における有効性は十分に解明されていない。それらの目標値を具体的に検討することは、敗血症診療の専門家だけでなく、非専門家にとっても重要な臨床課題と考えられる。

(2) PICO

P (患者): 成人敗血症患者

I (介入): 肺保護換気 (低一回換気量もしくは低プラトー圧、もしくはその両者によりプラトー圧がある基準未満となった場合で、PEEP は問わない。Day 1 のみ: 1 回換気量はおおよそ 4-8ml/kg 理想体重 (IBW; ideal body weight))

C (対照): Conventional (上記以外、プラトー圧がある基準以上となっている場合で、PEEP は問わない: 1 回換気量はおおよそ 8ml/kg IBW より多い)

O (アウトカム): 短期死亡率 (ICU 死亡 or 院内死亡 or 研究終了 or 90 日以内死亡。最大のものを採択)、人工呼吸離脱期間 (VFD; ventilator free days, 28 日以内)、圧損傷発生率 (各論文の定義に従う、気胸も含む。両者がある場合は発生数が多い方を採択)、人工呼吸関連肺炎 (各論文の定義に従う) 発生率

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 9 件^{1234 56789} 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table 9-3-1)

望ましい効果:

短期死亡 (9RCT, n=2422) に関する効果推定値は、Conventional と比較し、肺保護換気でリスク差

(RD) 36 少ない/1000 (95%CI 88 少ない~24 多い) であった。VFD(3RCT, n=1911)に関しては平均差 (MD) 1.79 日 (95%CI -0.62~+4.20) であった。望ましい効果は小さいと判断した。短期死亡のエビデンスの確実性は「中」、VFDのエビデンスの確実性は「非常に低」であった。

望ましくない効果：

圧損傷(7 RCT, n=2182)に関する効果推定値は、Conventional と比較し、肺保護換気で RD 8 少ない/1000 (95%CI 31 少ない~28 多い) であった。望ましくない効果はわずかと判断した。結果の確実性は「非常に低」であった。

益と害のバランス：

肺保護換気は VFD に関しては同等、死亡および圧損傷に関しては減少する傾向を示し、検討したアウトカムについては介入を支持する方向であったので、効果のバランスは対照よりも「おそらく介入（肺保護換気）が優位」と判断した。

エビデンスプロファイル

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Lung Protective	Conventional	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Mortality												
9	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 a	深刻でない	なし	446/1217 (36.6%)	482/1205 (40.0%)	RR 0.91↓ (0.78 to 1.06)	36 fewer per 1,000↓ (から 88 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕○↓ 中	重大
VFD, days 1 to 28												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 b	深刻 a	深刻 c	なし	958	953	-	MD 1.79 より高↓ (0.62 より低 to 4.2 より高)	⊕○○○↓ 非常に低	重大
Barotrauma												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 a	非常に深刻 d	なし	71/1093 (6.5%)	79/1089 (7.3%)	RR 0.89↓ (0.57 to 1.38)	8 fewer per 1,000↓ (から 31 fewer to 28 more)	⊕○○○↓ 非常に低	重大
VAP												
1	ランダム化試験	深刻 e	深刻でない	非常に深刻 f	非常に深刻 d	なし	9/15 (60.0%)	6/13 (46.2%)	RR 1.30↓ (0.63 to 2.67)	138 more per 1,000↓ (から 171 fewer to 771 more)	⊕○○○↓ 非常に低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 対象集団の差異がある (ARDS を対象とした研究が多い)
- b. I2 値がかなり大きい (50-90%: 79%)
- c. 信頼量(IIS)の基準を満たしていない
- d. 閾値を RRR 25%と設定した場合、信頼区間における上限および下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。
- e. High risk および unclear が多く含まれる。
- f. 対象集団の差異がある (ARDS を対象とした研究のみである)

Table 9-3-1 エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

全ての望ましい効果と望ましくない効果の方向性は一致しており、確実性は「中」あるいは「非常に低」であった。そのため、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「中」と判断した。

(6) 価値観

敗血症患者に対する肺保護換気においては、各アウトカムに置く患者や家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

一般的な人工呼吸の設定の違いであり、全ての人工呼吸器で実践できるため、新たな資源は必要としない。コストは増加しなく、患者や家族の個人の視点からおそらく許容できると判断した。また、医療従事者にとっても肺保護換気は人工呼吸設定の重要な要素であり、大きく仕事量が増加することもないため、おそらく許容できると判断した。

(8) 実行可能性

肺保護換気のためのパラメータは人工呼吸で一般的に設定できる項目であり、多くの医療施設において実行可能である。新たに人工呼吸器を購入しなければならない医療施設においては実行可能性のハードルが上がる可能性がある。

(9) 判断の要約 (Table 9-3-2)

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 9-3-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：100%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016¹⁰では、敗血症に起因するARDSの患者では、1回換気量の目標を12mL/kg IBWではなく、6mL/kg IBWに設定することが強く推奨されている。また、敗血症に起因する重症ARDS患者では、プラトー圧の上限は30cmH₂Oを超えない設定を使用することが強く推奨されている。いずれも具体的数値を示したうえでの強い推奨である。

(12) 実施に関わる検討事項

今回は、プラトー圧と1回換気量に関して検討を行ったが、近年では駆動圧（Driving pressure）や経肺圧（Transpulmonary pressure）もアウトカムに影響をきたすことが示されている。しかし、本メタアナリシスではそれらの圧に関しては検討できていないため、自発呼吸を伴う患者や胸郭コンプライアンスが高い患者においては十分に検討できていないことに注意を要する。

(13) 今後の研究の可能性

今後は、プラトー圧と1回換気量のみならず、駆動圧や経肺圧も加味した検討を行うことが望ま

れる。

(14) 文献

1. Amato, M. B. P. *et al.* Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Pneumologie* **52**, 285 (1998).
2. ARDS Network. Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes for ALI and the ARDS. *N. Engl. J. Med.* **342**, 1301-1308 (2000).
3. Brochard, L. *et al.* Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **158**, 1831-1838 (1998).
4. Syndrome, D. New England Journal. 1997-2008 (2004) doi:10.1056/NEJMoa1901686.
5. Determann, R. M. *et al.* Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: A preventive randomized controlled trial. *Crit. Care* **14**, 1-14 (2010).
6. Oliveira. Mechanical ventilation with high tidal volume induces inflammation in patients without lung disease Roselaine. *Crit. Care* **97**, 430-434 (2010).
7. Simonis, F. D. *et al.* Effect of a Low vs Intermediate Tidal Volume Strategy on Ventilator-Free Days in Intensive Care Unit Patients Without ARDS: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **320**, 1872-1880 (2018).
8. Stewart, T. E. *et al.* Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. *Pneumologie* **52**, 285 (1998).
9. Villar, J., Kacmarek, R. M., Pérez-Méndez, L. & Aguirre-Jaime, A. 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.* **34**, 1311-1318 (2006).
10. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304-377 (2017).

CQ9-4: 成人敗血症患者の人工呼吸管理において高 PEEP 設定を行うか？

Answer: 成人敗血症患者の人工呼吸管理の初期においては高 PEEP 設定 (PEEP12cmH₂O 以上) を用いないことを弱く推奨する。(GRADE 2D: エビデンスの確実性=「非常に低」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

重症患者における人工呼吸管理において、人工呼吸関連肺障害を来さない管理は患者予後改善のために必須である。人工呼吸関連肺障害を引き起こす可能性のある因子として、一回換気量とプラトー圧の他に無気肺も示唆されており、無気肺を改善、つまり機能的残気量を増加させるために付与する PEEP が患者予後改善に寄与することが示唆されている。しかし、高い PEEP は気胸の発生や循環抑制などの有害事象の一因ともなるため、PEEP 設定が本当に予後改善に寄与するのか、特に人工呼吸管理の初期においてはどれくらいの PEEP が適切なのかを知ることは重要な臨床課題と考えられる。

(2) PICO

P (患者): 敗血症で人工呼吸管理を必要とする重症患者

I (介入): 高 PEEP 設定

C (対照): 低 PEEP 設定

O (アウトカム): 短期死亡率 (ICU 死亡 or 院内死亡 or 研究終了 or 90 日以内死亡。最大のものを採択)、人工呼吸離脱期間 (VFD) (28 日以内)、圧損傷発生率、PaO₂/F₁O₂ (Day 1-3 の最大値)、PEEP による循環不全発生率

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 7 件¹²³⁴⁵⁶⁷ 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table 9-4-1)

望ましい効果:

短期死亡 (7RCT, n=3657) に関する効果推定値とその信頼区間は、低い PEEP と比べて高 PEEP では、リスク差 (RD) 8 少ない/1000 (95%CI 54 少ない~47 多い) であった。一方、VFD (3RCT, n=1654) に関する効果推定値は平均差 (MD) 0.45 高/1000 (95%CI 2.02 低~2.92 高) であった。望ましい効果はわずかであると判断した。短期死亡のエビデンスの確実性は「中」、VFD のエビデンスの確実性

は「非常に低」であった。

望ましくない効果：

圧損傷発生率(6RCT, n=3457)に関する効果推定値は低 PEEP と比べて高 PEEP では RD 5 多い/1000 (95% CI 23 少ない~53 多い)であった。また、循環不全発生(1RCT, n=1010)に対する効果推定値は高 PEEP で RD 65 多い/1000 (95% CI 6 多い~133 多い)であった。したがって、望ましくない効果は小さいと判断した。圧損傷発生のエビデンスの確実性は「非常に低」、循環不全発生のエビデンスの確実性は「低」であった。

益と害のバランス：

望ましい効果としての短期死亡率と VFD ではいずれも優劣が付けられなかった。望ましくない効果としての圧損傷発生率には優劣は認めなかったが、循環不全発生に関しては増加する方向性を認めた。1論文しか対象となっていない循環不全発生のアウトカムの結果だけをもって比較対照（低 PEEP）が介入（高 PEEP）と比較して優位とは断定できないが、望ましくない効果と望ましい効果の全体のバランスに鑑みて望ましくない効果が若干大きいと判断した。なおエビデンスにおける不正確さは圧損傷においては非常に深刻であったが、そのほかの重大なアウトカムでは深刻ではなかった。以上より、効果のバランスは介入（高 PEEP 設定）よりも「比較対照（低 PEEP 設定）がおそらく優位」と判断した。

エビデンスプロファイル

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	High PEEP	low PEEP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Mortality												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻*	深刻でない	なし	706/1815 (38.9%)	717/1842 (38.9%)	RR 0.98 (0.86 to 1.12)	8 fewer per 1,000 (から 54 fewer to 47 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Ventilator free days												
3	ランダム化試験	深刻でない	非常に深刻*	深刻*	深刻でない	なし	827	827	-	MD 0.45 より高 (2.02 より低 to 2.92 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
Barotrauma												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻*	非常に深刻*	なし	122/1716 (7.1%)	101/1741 (5.8%)	RR 1.08 (0.61 to 1.91)	5 more fewer per 1,000 (から 23 fewer to 53 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
PI/F ratio												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない*	深刻*	深刻でない	なし	1135	1174	-	MD 57.71 より高 (35.13 より高 to 80.3 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要
Circulatory insufficiency												
1	ランダム化試験	深刻!	深刻でない	深刻*	深刻でない	なし	174/501 (34.7%)	144/509 (28.3%)	RR 1.23 (1.02 to 1.47)	65 more per 1,000 (から 6 more to 133 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. Include されている研究の大半は ARDS 患者を対象をしているため、PEEP の効果が非 ARDS 患者とは異なる可能性がある。
- b. I²=81%、かつ結果の方向性が各研究で異なる。
- c. I²=70%、かつ結果の方向性が各研究で異なる。
- d. 閾値を RRR 25% と設定した場合、信頼区間における上限および下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。
- e. I²=96%であるが各研究の結果の方向性が一致しているため、グレードは下げなかった。
- f. High risk および unclear が多く含まれる。

Table 9-4-1 エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

望ましい効果の程度は「わずか」、望ましくない効果の程度は「小さい」であり、各アウトカムが異なる方向を示すため、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」とした。

(6) 価値観

敗血症患者の人工呼吸においては、各アウトカムに置く患者や家族の価値観に関するデータはない。一般的に、望ましい効果として死亡アウトカムや VFD に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。また、望ましくない効果として一般的に圧外傷に対して置く相対的価値も高く、特に循環不全に関しては敗血症性ショックを助長させる可能性があり、相対的価値は高いと考えられる。

(7) 容認性

人工呼吸設定において PEEP を調整することによるコストの増加はなく、患者や家族の個人および病院経営者や医療政策に関わる人々の視点から、おそらく許容できると判断した。また、PEEP の設定によって、医療従事者の仕事量が大きく増加することがないため、おそらく許容できると判断した。

(8) 実行可能性

PEEP は人工呼吸で一般的に設定できる項目であり、多くの医療施設において実行可能である。新たに人工呼吸器を購入しなければならない医療施設においては実行可能性のハードルが上がる可能性がある。

(9) 判断の要約 (Table 9-4-2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 9-4-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 87.5%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016⁸では、敗血症に起因する中等度から重症のARDS患者では、低いPEEPよりも高いPEEPの使用が弱く推奨されている。これは、中等度から重症のARDS患者では、より高いPEEPにより死亡率が低下するとのメタアナリシスの結果に基づく。PEEPを上げることで酸素化が改善したり、駆動圧が低下したりする症例では、PEEPの恩恵を受ける可能性がある。ただし、今回の解析とは、対象が若干異なることに留意されたい。

(12) 実施に関わる検討事項

PEEP の効果は敗血症の重症度により異なる可能性があるが、重症度の低い患者における高 PEEP の有効性と害に関しては検討できていない。よって、ARDS に陥った場合には、ARDS の重症度に応じて PEEP を上げることを検討する必要がある。ただし、敗血症性ショックの状態では、高 PEEP による循環抑制が強調されると思われるので、特に循環不全を伴う患者では注意を要する。

なお、呼吸不全に至ってから介入までの時間も PEEP による効果と害に影響を与えることが考えられ、実際に本推奨を患者に適用する際には注意する必要がある。また、本推奨は、循環動態が比較的安定しており、酸素化が悪化している患者において、医療者の判断により高めの PEEP を使用することを妨げるものではない。

(13) 今後の研究の可能性

今後は、単なる PEEP 値の高低のみならず、APRV などの PEEP 付加の様式による違いやリクルートメント手技併用の有無がアウトカムに影響を与える可能性を検討することが望まれる。

(14) 文献

1. Amato, M. B. P. *et al.* Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Pneumologie* **52**, 285 (1998).
2. Syndrome, D. New England Journal. 1997-2008 (2004) doi:10.1056/NEJMoa1901686.
3. Cavalcanti, A. B. *et al.* Effect of lung recruitment and titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome - A randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **318**, 1335-1345 (2017).
4. Kacmarek, R. M. *et al.* Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: A pilot, randomized controlled trial. *Crit. Care Med.* **44**, 32-42 (2016).
5. Meade, M. O. *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* **299**, 637-645 (2008).

6. Mercat, A. *et al.* Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* **299**, 646-655 (2008).
7. Villar, J., Kacmarek, R. M., Pérez-Méndez, L. & Aguirre-Jaime, A. 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.* **34**, 1311-1318 (2006).
8. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304-377 (2017).

CQ9-5: 人工呼吸管理となった成人敗血症患者に対して抜管前に自発呼吸トライアル (SBT) を行うか？

Answer: 人工呼吸管理となった成人敗血症患者に対して抜管前に自発呼吸トライアル (SBT) を含めた人工呼吸器からのウィーニングのプロトコルを用いることを弱く推奨する (GRADE 2D: エビデンスの確実性 = 「非常に低」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症患者の致死率は依然として高く、治療成績を向上させる介入法の確立は急務である。人工呼吸管理においては、人工呼吸器関連肺炎や人工呼吸関連肺障害を来さないよう早期離脱を試みることで患者の転帰改善のために重要である。日常臨床において、臨床医は抜管後の呼吸状態を過小評価しがちで、主観的な方法に頼ると離脱が遅れ、人工呼吸が長期化する危険性がある。日々の自発呼吸トライアル (Spontaneous breathing trial: SBT) の実施が、人工呼吸器の設定を徐々に変更する方法よりも抜管までの期間を短縮することが報告されているが、現状では SBT を含めた人工呼吸器からのウィーニングのプロトコルの有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でもその判断については多様性がある。そのため、SBT を含めた人工呼吸器からのウィーニングのためのプロトコルの有用性や具体的な方法を検討することは、敗血症診療の専門家だけでなく、非専門家にとっても重要な臨床課題であると考えられる。

(2) PICO

P (患者): 人工呼吸管理を必要とする患者

I (介入): プロトコル化されたウィーニング (SBT を含んだウィーニング)

C (対照): プロトコル化されていないウィーニング (SBT 実施なし)

O (アウトカム): 短期死亡率 (ICU 死亡 or 院内死亡 or 研究終了 or 90 日以内死亡。最大のものを採択)、再挿管率 (抜管後 48~72 時間以内、NIV 装着を含む)、人工呼吸離脱期間 (VFD、28 日以内)、ICU 滞在日数

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 10 件 (1) ~ (10) 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table 9-5-1)

望ましい効果：

短期死亡（8RCT, n=1282）に関する効果推定値は、プロトコルなしと比べて、プロトコルありでリスク差（RD） 10 少ない/1000（95%CI 52 少ない～45 多い）であった。VFD については該当文献が無かった。再挿管率（7RCT, n=1081）に関する効果推定値は、プロトコルなしと比べて、プロトコルありで RD 24 少ない/1000（95%CI 61 少ない～41 多い）であった。短期死亡も再挿管率も減少させる方向性を示したが、その効果はそれほど大きいとは言えないため、「小さい」と判断した。短期死亡、再挿管率のエビデンスの確実性はいずれも「非常に低」であった。ICU 滞在日数の評価も行ったがアウトカムの重要度は「重要」であったため、今回の EtD の検討には加えていない。

望ましくない効果：

今回の検討では望ましくない効果を示すアウトカムは採用されなかったため評価はできず、「わからない」と判断した。

益と害のバランス：

SBT を含めた人工呼吸器からのウィーニングのプロトコルは、短期死亡と再挿管率いずれに関しても減少させる方向性を示した。望ましくない効果については該当アウトカムが無く評価できていないが、効果バランスは対照（プロトコル化されていないウィーニング）よりも「おそらく介入（プロトコル化されたウィーニング）が優位」とであると判断した。

著者ら^a

日付^a

疑問 [人工呼吸管理を必要とする患者]のためのプロトコルなしと比較したプロトコルあり^a

セッティング^a

文献 [プロトコル化された weaning (SBT を含んだ weaning)] for [人工呼吸管理を必要とする患者] Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].^a

Certainty assessment ^a							№ 患者の ^b		効果		Certainty ^c	重要性 ^d
№ 研究の	研究デザイン ^e	バイアスのリスク ^e	非一貫性 ^e	非直接性 ^e	不精確 ^e	その他の検討 ^e	プロトコルあり	プロトコルなし	相対 ^f (95% CI)	絶対 ^f (95% CI)		
短期死亡 (ICU 死亡 or 院内死亡 or 研究終了 or 90 日以内死亡。最大のものを採択) ^g												
8 ^a	ランダム化試験 ^a	深刻 ^a	深刻でない ^a	深刻でない ^a	深刻 ^a	なし ^a	104/640 (16.3%) ^a	111/642 (17.3%) ^a	RR 0.94; (0.70 to 1.26) ^a	10 fewer per 1,000 ^a (から 52 fewer to 45 more) ^a	⊕⊕○○ _↓ 低 ^a	重大 ^a
再挿管率 (抜管後 48-72 時間以内、NIV 装着も含む) ^g												
8 ^a	ランダム化試験 ^a	深刻 ^a	深刻でない ^a	深刻でない ^a	深刻 ^a	なし ^a	68/613 (11.1%) ^a	81/612 (13.2%) ^a	RR 0.82; (0.54 to 1.25) ^a	24 fewer per 1,000 ^a (から 61 fewer to 33 more) ^a	⊕⊕○○ _↓ 低 ^a	重大 ^a
ICU 滞在日数 ^g												
5 ^a	ランダム化試験 ^a	深刻 ^a	深刻でない ^a	深刻でない ^a	深刻 ^a	なし ^a	348 ^a	354 ^a	- ^a	MD 0.89 より低; (2.73 より低 to 0.95 より高) ^a	⊕⊕○○ _↓ 低 ^a	重要 ^a

Ct: 信頼区間, RR: リスク比, MD: 平均差^a

説明^a

a. High-moderate ROB studies but with low contribution rate^a

b. Small sample size^a

Table 9-5-1 エビデンスプロファイル (メタアナリシス)

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

全ての望ましい効果の方向性は一致しており、確実性はいずれも「非常に低」であった。以上より、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」と判断した。

(6) 価値観

敗血症患者に対する SBT を含めた人工呼吸器からのウィーニングの Protokol における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

抜管前の非侵襲的な試験を行うかどうかであり、全ての挿管患者で抜管前に実践できる試験であるため、新たな資源は必要としない。呼吸器設定の変更という単純かつ簡単な介入のため、看護師や医師の労力はそれほど増加しない。コストも増加しないので患者・家族の個人の視点からもおそらく許容できる。

(8) 実行可能性

人工呼吸管理における一般的な操作ならびに評価方法であるため、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

(9) 判断の要約 (Table 9-5-2)

判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table 9-5-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.5、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

本 CQ と類似したテーマを扱っている他のガイドラインは検索する限り見当たらなかった。

(12) 実施に関わる検討事項

今回は、初回の SBT を含めた人工呼吸器からのウィーニングに関して検討を行った。よって複数回にわたり SBT を失敗している患者に対しては本メタアナリシスでは検討できていないことに注意を要する。また、抜管後呼吸不全をきたすリスクなどでの層別解析もできていないことから、全ての患者において本推奨を適用できるかは慎重に判断する必要がある。

(13) 今後の研究の可能性

今後は、患者の重症度別、抜管後呼吸不全をきたすリスク別、病態別の SBT を含めた人工呼吸器からのウィーニングプロトコルの効果を検討することが望まれる。

(14) 文献

1. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, St John RE, Prentice D, Sauer S, Ahrens TS, Shannon W, Baker-Clinkscale D. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 1997 Apr;25(4):567-74.
2. Marelich GP, Murin S, Battistella F, Inciardi J, Vierra T, Roby M. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2000 Aug;118(2):459-67.
3. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, Lucia MA, Smith A, Landry S, Wilson JA, Glazier SS, Branch CL, Kelly DL, Bowton DL, Haponik EF. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(3 Pt 1):658-64.
4. Beijing Shijitan Hospital. Extubation with or without spontaneous breathing trial (SBT). *ClinicalTrials.gov.* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01020773>.
Ref.) Ma YM, Liu YN, Pan L. The effect of spontaneous breathing trial on weaning from ventilators. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2010 Mar;33(3):179-82. In Chinese with English abstract.
5. Piotto RF, Maia LN, Machado MN, Orrico SP. Effects of the use of mechanical ventilation weaning protocol in the Coronary Care Unit: randomized study. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011 Apr-Jun;26(2):213-21.
6. Roh JH, Synn A, Lim CM, Suh HJ, Hong SB, Huh JW, Koh Y. A weaning protocol administered by critical care nurses for the weaning of patients from mechanical ventilation. *J Crit Care.* 2012 Dec;27(6):549-55.
7. Wang J, Ma Y, Fang Q. Extubation with or without spontaneous breathing trial. *Crit Care Nurse.* 2013 Dec;33(6):50-5.
8. Fan L, Su Y, Elmadhoun OA, Zhang Y, Zhang Y, Gao D, Ye H, Chen W. Protocol-directed weaning from mechanical ventilation in neurological patients: a randomised controlled trial and subgroup analyses based on consciousness. *Neurol Res.* 2015 Nov;37(11):1006-14.

9. Chaiwat O, Sarima N, Niyompanitpattana K, Komoltri C, Udomphorn Y, Kongsayreepong S. Protocol-directed vs. physician-directed weaning from ventilator in intra-abdominal surgical patients. *J Med Assoc Thai.* 2010 Aug;93(8):930-6.
10. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, Johnson MM, Browder RW, Bowton DL, Haponik EF. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med.* 1996 Dec 19;335(25):1864-9.

CQ9-6: 人工呼吸管理となった成人敗血症患者に対して抜管後に予防的な非侵襲的人工呼吸 (NIV) または経鼻高流量療法 (NHFT)を行うか?

Answer: 人工呼吸管理となった成人敗血症患者に対して抜管後に通常の酸素療法よりは予防的な非侵襲的人工呼吸 (NIV) もしくは経鼻高流量療法 (NHFT)を行うことを弱く推奨する。(GRADE 2B: エビデンスの確実性=「中」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

抜管後の呼吸不全の原因には、上気道閉塞や不十分な気道浄化、過剰な気道分泌物、肺水腫、心不全などがある。このような抜管後の呼吸不全が生じると、再挿管を要する可能性がある。抜管後呼吸不全による再挿管では、緊急気管挿管による誤嚥性肺炎の発症や再鎮静による影響などの合併症が生じる可能性があり、人工呼吸期間や ICU 滞在期間の延長と関連するため、抜管後の呼吸不全を予防する必要がある。抜管後の呼吸不全の予防のためには、非侵襲的人工呼吸 (noninvasive ventilation: NIV) や経鼻高流量療法 (nasal high flow therapy: NHFT)などの使用が知られている。抜管後の呼吸不全予防のための呼吸管理を明らかにすることは、敗血症診療の専門家のみならず、非専門家にとっても重要な臨床課題であると考えられる。

(2) PICO

P (患者): 急性呼吸不全で人工呼吸管理を 12 時間以上必要とし、SBT をクリアした患者

I (介入) / C (対照): 抜管直後に予防的に以下の呼吸管理デバイスのいずれかを使用

1. NIV(マスク、モード、NIV 時間、ウィーニング方法は問わない。)
2. NHFT (流量、 F_{iO_2} は問わない。)
3. COT (conventional oxygen therapy): 鼻カニューラ、フェイスマスク、ベンチュリーマスク

ク: 流量は問わない

O (アウトカム): 再挿管率 (24-72 時間以内の再挿管)、短期死亡率 (ICU 死亡 or 院内死亡 or 研究終了 or 90 日以内死亡。最大のものを採択)、抜管後呼吸不全発生率 (各文献ごとの定義)、皮膚トラブル発生率、機器による違和感、乾燥による違和感

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 13 件^{1,2,11-13,3-10} 施行されており、これらを用いたメタアナリシスおよびネットワークメタアナリシス (NMA) を実施した。

(4) 益と害のバランス (Table 9-6-1、Table 9-6-2)

望ましい効果：本 CQ は NMA を用いて検討した。

短期死亡に関するネットワーク効果推定値は、COT と比べて、NHFT でリスク差(RD) 12 少ない/1000 (95%CI 32 少ない 16 多い) [エビデンスの確実性は中] (4RCT, n=802)、NIV で RD 31 少ない/1000 (95%CI 53 少ない～1 多い) [エビデンスの確実性は中] (5RCT, n=784)、そして NHFT と比べて、NIV で RD 43 少ない/1000 (95%CI 102 少ない～32 多い) [エビデンスの確実性は中] (1RCT, n=604)であった。

再挿管率に関するネットワーク効果推定値は、COT と比べて、NHFT で RD 69 少ない/1000 (95%CI 99 少ない～12 少ない) [エビデンスの確実性は低] (5RCT, n=862)、NIV で RD 66 少ない/1000 (95%CI 99 少ない～1 少ない) [エビデンスの確実性は中] (4RCT, n=664)、そして NHFT と比べて、NIV で RD 16 多い/1000 (95%CI 109 少ない～271 多い) [エビデンスの確実性は非常に低] (1RCT, n=604)であった。

また、短期死亡における Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA) は NIV 91.8、NHFT 46.3、COT 11.8 であり、再挿管における SUCRA は NIV 69.8、NHFT 77.8、COT 2.8 であった。

望ましくない効果：

今回の検討では、望ましくない効果として検討したアウトカム（皮膚トラブル発生率、機器による違和感、乾燥による違和感）の重要度は「重要」との評価であったため、本 EtD table には含まれなかった。

益と害のバランス：

NIV や NHFT を適用すれば、挿管に伴う不利益は回避できる可能性がある。しかし、望ましくない効果に関しては検討できていない。インターフェイスによる皮膚障害や不快感などの望ましくない効果が可能性として挙げられるが、重要度は低いために、効果のバランスは比較対照 (COT を行う) よりも「おそらく介入 (NIV または NHFT を行う) が優位」と判断した。

(a) HFNC vs COT

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HFNC	COT	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
mortality												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	28/403 (6.9%)	30/399 (7.5%)	RR 0.93 (0.57 to 1.52)	5 fewer per 1,000 (から 32 fewer to 39 more)	⊕⊕○○ 低	重大
re-intubation												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	25/433 (5.8%)	58/429 (13.5%)	RR 0.45 (0.27 to 0.73)	74 fewer per 1,000 (から 99 fewer to 37 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
respiratory failure												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	38/342 (11.1%)	59/340 (17.4%)	RR 0.65 (0.44 to 0.94)	61 fewer per 1,000 (から 97 fewer to 10 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
skin disruption												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻でない*	なし	0/264 (0.0%)	0/263 (0.0%)	推定不可		⊕⊕⊕○ 中	重要
device discomfort												
4	ランダム化試験	深刻**	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	132	109	-	MD 2.34 より低 (3.7 より低 to 1.98 より低)	⊕⊕⊕○ 中	重要
dryness discomfort												
4	ランダム化試験	深刻**	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	132	109	-	MD 2.34 より低 (3 より低 to 1.68 より低)	⊕⊕⊕○ 中	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 閾値を RRR 25%と設定した場合、信頼区間における上限および下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。
- b. High risk および unclear が多く含まれる。
- c. イベント数が両群 0 → 対照群でのイベント発生率の算定ができず OIS を計算できない
- d. アウトカムが欠損している

(b) NPPV vs COT

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	NIV	COT	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
mortality												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	24/390 (6.2%)	41/394 (10.4%)	RR 0.64 (0.40 to 1.02)	37 fewer per 1,000 (から 62 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
re-intubation												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない*	深刻でない	非常に深刻*	なし	31/330 (9.4%)	46/334 (13.8%)	RR 0.50 (0.18 to 1.38)	69 fewer per 1,000 (から 113 fewer to 52 more)	⊕⊕○○ 低	重大
respiratory failure												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない*	深刻でない	非常に深刻*	なし	43/281 (15.3%)	54/287 (18.8%)	RR 0.77 (0.35 to 1.67)	43 fewer per 1,000 (から 122 fewer to 126 more)	⊕⊕○○ 低	重要*

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 閾値を RRR 25%と設定した場合、信頼区間における下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。
- b. I2=68% ではあるが方向性はほぼ同じであり、信頼区間の重なりも多い。
- c. 閾値を RRR 25%と設定した場合、信頼区間における上限および下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。
- d. I2=76% ではあるが方向性はほぼ同じであり、信頼区間の重なりも多い。

(c) NPPV vs. HFNC

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	NIV	HFNC	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
mortality												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	56/314 (17.8%)	59/290 (20.4%)	RR 0.88 (0.63 to 1.22)	25 fewer per 1,000 (から 76 fewer to 45 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
re-intubation												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	60/314 (19.1%)	66/290 (22.8%)	RR 0.84 (0.62 to 1.15)	36 fewer per 1,000 (から 87 fewer to 34 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
respiratory failure												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	125/314 (39.8%)	78/290 (26.9%)	RR 1.48 (1.17 to 1.87)	129 more per 1,000 (から 46 more to 234 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
skin disruption												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	135/314 (43.0%)	0/290 (0.0%)	RR 250.35 (15.65 to 4004.64)	0 fewer per 1,000 (から 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a. 閾値を RRR 25%と設定した場合、信頼区間における下限が臨床決断の閾値を跨ぐと判断する。

Table 9-6-1. エビデンスプロファイル (メタアナリシス)

(a) 短期死亡

敗血症から回復した患者の抜管後の酸素療法のエビデンスの効果の試算, 信頼区間, 確実性								
ネットワークメタアナリシス summary of findings(NMA-SoF) テーブル								
BENEFITS								
患者群: 抜管後の敗血症患者 介入: NPPV (非侵襲的陽圧換気), HFNT (経鼻高流量酸素療法), COT (従来酸素療法) のうちどれかひとつ 比較 (参照): 介入に含まれる治療法以外の他の治療法のうちひとつ 結果: 短期死亡率 状況: 院内					ネットワークプロット* 			
総研究数: 10 編 参加者数: 2,190 人	相対効果 (95% CI)**	予期される絶対効果(95% CI)**			エビデンスの確 実性(GRADE)	順位**** (SUCRA)	知見の解釈	
		介入なし	介入あり	リスク差				
● NPPV (ランダム化比較試験 5 編, 参加者数 784 人)	0.70 (0.49~1.01) ネットワーク推定値	104/1000	73/1000	31 少ない/1000 (53 少ない~1 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	1 (91.8)	-	
● HFNT (ランダム化比較試験 4 編, 参加者数 802 人)	0.84 (0.58~1.21) ネットワーク推定値	75/1000	63/1000	12 少ない/1000 (32 少ない~16 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	2 (46.3)	-	
● COT	比較参照	-	-	-	-	3 (11.8)	-	
NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; HFNC, high-flow nasal cannula; COT, conventional oxygen therapy; SUCRA, surface under the cumulative ranking NMA-SoF テーブルの定義 *直線は直接比較を表す。 **推定値はリスク比と CI: 信頼区間として報告される。 ***予想される絶対的な効果: 予想される絶対効果は、介入群のリスクと対照群のリスクとの差を計算することによって 2 つのリスクを比較する。 ****有効性の順位: 順位統計は、ネットワークメタアナリシスにおける n 回の治療のうち 1 回の治療が最も有効である確率として定義され、2 番目、3 番目というように、最も有効性の低い治療まで続く。								
GRADE Working Group のエビデンスグレード(エビデンスの確実性) 高: 真の効果は推定された効果に近いと確信している。 中: 効果の推定値にはやや確信がある。実際の効果は推定値に近い可能性があるが、大きく異なる可能性がある。 低: 効果の推定値に対する信頼性は限られており、真の効果は効果の推定値とは実質的に異なる可能性がある。 非常に低: 効果の推定値にほとんど確信がない。真の効果は推定効果と実質的に異なる可能性が高い。								
注釈 1. 信頼区間が臨床的に重要な効果を超える。								

(b) 再挿管

敗血症から回復した患者の抜管後の酸素療法のエビデンスの効果の試算, 信頼区間, 確実性								
ネットワークメタアナリシス summary of findings(NMA-SoF) テーブル								
BENEFITS								
患者群: 抜管後の敗血症患者 介入: NPPV (非侵襲的陽圧換気), HFNT (経鼻高流量酸素療法), COT (従来酸素療法) のうちどれかひとつ 比較 (参照): 介入に含まれる治療法以外の他の治療法のうちひとつ 結果: 再挿管率 状況: 院内						ネットワークプロット* 		
総研究数: 10 編 参加者数: 2,130 人	相対効果 (95% CI)**	予期される絶対効果(95% CI)***			エビデンスの確 実性(GRADE)	順位**** (SUCRA)	知見の解釈	
		介入なし	介入あり	リスク差				
● NPPV (ランダム化比較試験 4 編, 参加者数 664 人)	0.52 (0.28~0.99) ネットワーク推定値	138/1000	72/1000	66 少ない/1000 (99 少ない~1 少ない)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	2 (69.8)	-	-
● HFNT (ランダム化比較試験 5 編, 参加者数 862 人)	0.49 (0.27~0.91) ネットワーク推定値	135/1000	66/1000	69 少ない/1000 (99 少ない~12 少ない)	⊕⊕○○ 低 ²	1 (77.8)	-	-
● COT	比較参照	-	-	-	-	3 (2.8)	-	-
● NPPV (ランダム化比較試験 1 編, 参加者数 604 人)	1.07 (0.52~2.19) ネットワーク推定値	228/1000	244/1000	16 多い/1000 (109 少ない~271 多い)	⊕○○○ 非常に低 ³	-	-	-
● HFNC	比較参照	-	-	-	-	-	-	-
NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; HFNC, high-flow nasal cannula; COT, conventional oxygen therapy; SUCRA, surface under the cumulative ranking								
NMA-SoF table の定義 *直線は直接比較を表す。 **推定値はリスク比と CI:信頼区間として報告される。 ***予想される絶対的な効果: 予想される絶対効果は、介入群のリスクと対照群のリスクとの差を計算することによって 2 つのリスクを比較する。 ****有効性の順位: 順位統計は、ネットワークメタアナリシスにおける n 回の治療のうち 1 回の治療が最も有効である確率として定義され、2 番目、3 番目というように、最も有効性の低い治療まで続く。								
GRADE Working Group のエビデンスグレード (エビデンスの確実性) 高: 真の効果は推定された効果に近いと確信している。 中: 効果の推定値にはやや確信がある。実際の効果は推定値に近い可能性があるが、大きく異なる可能性がある。 低: 効果の推定値に対する信頼性は限られており、真の効果は効果の推定値とは実質的に異なる可能性がある。 非常に低: 効果の推定値にほとんど確信がない。真の効果は推定効果と実質的に異なる可能性が高い。								
注釈 1. 非整合性の p 値が 0.1 以下。 2. 非整合性の p 値が 0.05 以下。 3. 信頼区間が臨床的に重要な効果を超える。非整合性の p 値が 0.05 以下。								

(c) 抜管後呼吸不全

敗血症から回復した患者の抜管後の酸素療法のエビデンスの効果の試算, 信頼区間, 確実性							
ネットワークメタアナリシス summary of findings(NMA-SoF) テーブル							
BENEFITS							
患者群: 抜管後の敗血症患者 介入: NPPV (非侵襲的陽圧換気), HFNT (経鼻高流量酸素療法), COT (従来酸素療法) のうちどれかひとつ 比較 (参照): 介入に含まれる治療法以外の他の治療法のうちひとつ 結果: 抜管後呼吸不全 状況: 院内					ネットワークプロット* 		
総研究数: 5 編 参加者数: 1,854 人	相対効果 (95% CI)**	期待される絶対効果(95% CI)***			エビデンスの確 実性(GRADE)	順位**** (SUCRA)	知見の解釈
		介入なし	介入あり	リスク差			
● NPPV (ランダム化比較試験 2 編、参加者数 568 人)	0.85 (0.58~1.24) ネットワーク推定値	188/1000	160/1000	28 少ない/1000 (79 少ない~45 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	1 (97.1)	-
● HFNT (ランダム化比較試験 2 編、参加者数 682 人)	0.61 (0.42~0.89) ネットワーク推定値	174/1000	106/1000	68 少ない/1000 (101 少ない~19 少ない)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	2 (42.1)	-
● COT	比較参照	評価不可	評価不可	評価不可	-	3 (10.6)	-
● NPPV (ランダム化比較試験 1 編、参加者数 604 人)	1.39 (0.95~2.02) ネットワーク推定値	269/1000	374/1000	105 多い/1000 (13 少ない~274 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	-	-
● HFNC	比較参照	評価不可	評価不可	評価不可	-	-	-
NPPV, non-invasive positive pressure ventilation; HFNC, high-flow nasal cannula; COT, conventional oxygen therapy; SUCRA, surface under the cumulative ranking NMA-SoF テーブルの定義 *直線は直接比較を表す。 **推定値はリスク比と CI:信頼区間として報告される。 ***予想される絶対的な効果: 予想される絶対的な効果は、介入群のリスクと対照群のリスクとの差を計算することによって 2つのリスクを比較する。 ****有効性の順位: 順位統計は、ネットワークメタアナリシスにおける n 回の治療のうち 1 回の治療が最も有効である確率として定義され、2 番目、3 番目というように、最も有効性の低い治療まで続く							
GRADE Working Group のエビデンスグレード(エビデンスの確実性) 高: 真の効果は推定された効果に近いと確信している。 中: 効果の推定値にはやや確信がある。実際の効果は推定値に近い可能性があるが、大きく異なる可能性がある。 低: 効果の推定値に対する信頼性は限られており、真の効果は効果の推定値とは実質的に異なる可能性がある。 非常に低: 効果の推定値にほとんど確信がない。真の効果は推定効果と実質的に異なる可能性が高い。							
注釈 1. 信頼区間が臨床的に重要な効果を超える。							

Table 9-6-2. エビデンスプロファイル (ネットワークメタアナリシス)

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

エビデンスの方向性としては、気管挿管のアウトカムにおいてのみ COT に対して NIV と NHFT において再挿管を減少させる方向であった。望ましくない効果に関しては評価できていない。よって、

NIV と NHFT に優劣はつけられず、両者を合わせて推奨する方針とした。そのような状況において、SUCRA の数値を参考にエビデンスの方向性を判断すると、COT と NIV または NHFT の 2 群においてエビデンスの方向性は一致していると判断でき、エビデンスの確実性は「重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も高いグレード」を全体的なエビデンスの確実性とした。ゆえに、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「中」と判断した。

(6) 価値観

抜管後の呼吸管理デバイスの選択では、各アウトカムに置く患者や家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡や再挿管アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

呼吸管理に必要な要素は、デバイスの有無、デバイスや酸素のコスト、デバイスに対する容認性が挙げられる。NIV、NHFT、COT では一般的な呼吸管理デバイスが用いられており、国内のどの病院においてもすでに導入されていることが多く、新たなコストは発生しないことが予想される。しかし、デバイスに関わる消耗品に関しては、NIV と NHFT に使用される回路費用として約 5000 円/個が必要となるために、医療経済においては COT の方がコストを抑えられると考えられる。また、医療従事者の仕事量に関しては、COT に比して NHFT、NHFT に比して NIV において、その呼吸管理を維持するための仕事量は増大すると考えられる。さらに、デバイスの容認性に関しては、皮膚トラブルや患者不快感が関与すると考えられるが、どちらも今回の検討では「重大」アウトカムとしては評価できておらず、結論には至っていない。

(8) 実行可能性

人工呼吸管理が可能な病院であれば、これらの治療は一般的な呼吸管理方法であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。しかし、デバイスがない施設では実施できない。

(9) 判断の要約 (Table 9-6-3)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 9-6-3 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.5、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 91.7%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

本 CQ と類似したテーマを扱っている他のガイドラインは検索する限り見当たらなかった。

(12) 実施に関わる検討事項

抜管後にルーティンにどのような酸素療法デバイスを使用するかに関しては、患者の年齢、重症度、挿管リスクの有無も影響する可能性があるが、本検討では抜管後呼吸不全や再挿管のリスク別での評価はなされていない。実臨床では、それらを加味しながら慎重に判断することが望まれる。

(13) 今後の研究の可能性

今後は、抜管後呼吸不全、再挿管のリスク、呼吸不全の原因などで分けた検討を行うことが望まれる。

(14) 文献

1. F Antonicelli R Festa, F Idone, A Moccaldò, M Antonelli, A. C. & Maggiore., S. M. High-flow oxygen therapy through nasal cannulae versus low-flow oxygen therapy via Venturi mask after extubation in adult, critically ill patients. *31st Int. Symp. Intensive Care and Emerg. Med.* (2011).
2. F.A. Idone F. Antonicelli, F. Di Muzio, D. Maniglia, A. Cataldo, M. Antonelli, R. F. & 1, S. M. M. NASAL HIGH-FLOW OXYGEN THERAPY VS. STANDARD OXYGEN THERAPY VIA VENTURI MASK AFTER EXTUBATION: PRELIMINARY RESULTS OF A RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL. *23rd ESICM Annu. Congr.* (2010).
3. Fernandez, R. *et al.* High-flow nasal cannula to prevent postextubation respiratory failure in high-risk non-hypercapnic patients: a randomized multicenter trial. *Ann Intensive Care* **7**, 47 (2017).
4. Ferrer, M. *et al.* Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* **173**, 164–170 (2006).
5. Hernandez, G. *et al.* Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **316**, 1565–1574 (2016).
6. Hernandez, G. *et al.* Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **315**, 1354–1361 (2016).
7. Kamel Abd Elaziz Mohamed, M. H. A. Role of non invasive ventilation in limiting re-intubation after planned extubation. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* **62**, 669–674 (2013).
8. Maggiore, S. M. *et al.* Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med* **190**, 282–288 (2014).
9. Ornicò, S. R. *et al.* Noninvasive ventilation immediately after extubation improves weaning outcome after acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Crit Care* **17**, R39 (2013).
10. P. D. Arman S. Povian, A. Davis, P. Uchakin, A. Bhar, C. W. Callender., M. N. V. Effects Of Direct Extubation To High-Flow Nasal Cannula Compared To Standard Nasal Cannula In Patients In The Intensive Care Unit. *Am. Thorac. Int. Conf. Abstr. 2017* (2017).
11. Song, H. Z., Gu, J. X., Xiu, H. Q., Cui, W. & Zhang, G. S. The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy after extubation in patients with acute respiratory failure. *Clin. (Sao Paulo)* **72**, 562–567 (2017).

12. Su, C. L. *et al.* Preventive use of noninvasive ventilation after extubation: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Respir Care* **57**, 204–210 (2012).
13. Thanthitaweewat, V., Muntham, D. & Chirakalwasan, N. Targeted-Volume Noninvasive Ventilation Reduces Extubation Failure in Postextubated Medical Intensive Care Unit Patients: A Randomized Controlled Trial. *Indian J Crit Care Med* **22**, 639–645 (2018).

CQ10: 痛み, 不穏, せん妄の管理

成人重症患者に対する鎮痛・鎮静に関して 2013 年に米国集中治療医学会から公表された「Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit」[1] は、痛み・不穏・せん妄の病態管理を目的とした内容で作成されており、それぞれの頭文字 (Pain, Agitation, Delirium) から 2013 PAD guidelines と略称される。日本集中治療医学会は、2013 PAD guidelines の流れを受けつつも、我が国の状況に合わせた「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 ガイドライン)」[2] を 2014 年に公表した。2013PAD guidelines は、2018 年に「Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU (PADIS guidelines)」[3] として改訂された。PADIS guidelines は、不動と睡眠障害の管理の領域が追加されたものの、痛み・不穏・せん妄管理に関しては 2013 PAD guidelines を踏襲している。

日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2016 [4] [5] の「鎮痛・鎮静・せん妄管理」の内容、J-PAD ガイドラインの抜粋として作成された。J-SSCG2020 では、敗血症患者の痛み (Pain)、不穏 (Agitation)、せん妄 (Delirium) の管理について 6 つのクリニカルクエスチョン (CQ) を設定して、新たに GRADE システムに従ってシステマティックレビュー・メタ解析を実施した。本 CQ でも敗血症以外の重症患者も含めた研究に拡げて文献を検索した。

痛みの管理に関して本ガイドラインでは「人工呼吸中の成人敗血症患者に対して鎮痛優先のプロトコルに基づく管理を行うことを弱く推奨する」とした。痛みの管理の出発点はルーチンの痛み評価であり、numerical rating scale (NRS)、behavioral pain scale (BPS) [6] や critical-care pain observation tool (CPOT) [7] などの鎮痛スケールを用いて痛みを数値化できる。鎮痛スケールの詳細については、J-PAD ガイドライン [2] を参照されたい。最近の我が国の調査では、鎮痛薬の第一選択薬として 89% の施設でフェンタニルが使用されていた [8]。オピオイドには消化管抑制 (腸蠕動運動低下や便秘など) や免疫細胞抑制の副作用があるので、過量投与を避けて適正な鎮痛効果に調節することが重要である。鎮痛優先の鎮静法の実践には、短時間作用性の鎮痛薬が適しているので、海外諸国ではレミフェンタニルが選択される報告が多い [9]。我が国ではレミフェンタニルの適応は全身麻酔の鎮痛のみであるが、集中治療での人工呼吸中の鎮痛に適応を拡大する治験が現在進行中である。

不穏の管理に関して、本ガイドラインでは「敗血症患者の人工呼吸管理中の鎮静薬調整において、1 日 1 回の鎮静薬中止やプロトコルを用いた鎮静薬の調整によって light sedation を行うことを弱く推奨する」とした。過剰な鎮静は早期リハビリテーションの妨げともなる。鎮静・不穏の評価スケールとしては、我が国では Richmond agitation sedation scale (RASS) [10] が 97% の施設で広く使用されている [8]。RASS の詳細については J-PAD ガイドライン [2] を参照されたい。1 日 1 回の鎮静薬中断とプロトコルによる鎮静薬の調整との間の優劣については明らかでないが、過剰な鎮静を防ぐことができれば両者に大きな差はないとされる。浅い鎮静の至適レベルについてのエビデンスは多くないが、最近の報告では RASS -2 または -3 の浅い鎮静管理は無鎮静と比べて血栓症が多かったものの、90 日死亡率、人工呼吸期間、ICU 滞在期間、せん妄発生率に差を認めなかった [11]。患者の状態が許す限り深い鎮静レベルを避けることが肝要である。

不穏に対処するための鎮静薬に関して、本ガイドラインでは「敗血症患者における人工呼吸管理中の鎮静薬として、ベンゾジアゼピンよりもプロポフォールやデクスメトミジンを使用することを弱く推奨する」とした。これまでの研究では、ベンゾジアゼピンとして作用時間が長いロラゼパムやミダゾラムが使用されているので、鎮静作用の遷延が原因の可能性もある。現在は全身麻酔のみが保険適応であるが超短時間作用性のレミマゾラムを用いて検討すれば、集中治療領域での鎮静薬としてベンゾジアゼピンの適否を考察する資料となる。プロポフォールは強い血管拡張作用や propofol infusion syndrome による小児への投与禁忌、デクスメトミジンは強い心刺激伝導系抑制など敗血症診療での問題点もあるので、敗血症患者へのベンゾジアゼピンの選択について引き続き検討する必要がある。

せん妄は、敗血症患者の中樞神経系臓器障害の表現型のひとつである。せん妄は、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、知覚の障害)を呈し、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 [4]。時間単位もしくは日単位で比較的急速に発症し症状が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様な症状を呈する症候群である。人工呼吸管理下の重症患者に発生するせん妄は、患者予後を悪化させる独立危険因子である[12]。せん妄に対する診療の第一歩は、せん妄診断ツールを用いた定期的な評価である。我が国でのせん妄診断ツールの利用頻度は、confusion assessment method for the ICU (CAM-ICU) [12] 60%、intensive care delirium screening checklist (ICDSC) [13]31% であり、この 2 者が広く利用されている。CAM-ICU、ICDSC の詳細については J-PAD ガイドライン [2]を参照されたい。

薬物療法によるせん妄の予防に関して、本ガイドラインでは「成人敗血症患者のせん妄予防にデクスメトミジンを投与することを弱く推奨するが、ハロペリドール、非定型抗精神病薬、スタチンを投与しないことを弱く推奨する」とした。PADIS guidelines [3]や J-PAD ガイドライン [2]では、薬物療法によるせん妄予防はすべて否定的であったが、デクスメトミジンのみはせん妄予防効果を支持する報告もある[14][15]。せん妄予防効果についてデクスメトミジンは有望であるが、予防効果が高い患者の状況や病態、発症予防に伴う予後改善の有無、適切な投与速度や投与期間などについてさらに検討を進める必要がある。

薬物療法によるせん妄の治療に関して、本ガイドラインでは「成人敗血症患者のせん妄治療にデクスメトミジン、ハロペリドール、非定型抗精神病薬を投与しないことを弱く推奨する」とした。本ガイドラインではせん妄に対する薬物療法について予防と治療に分けて CQ を設定したが、予防に比べて治療に関する質の高い臨床研究の数が少なく、せん妄の治療効果を明確に推奨できる薬物は今のところ存在しない。過活動型せん妄患者で不穏により安全が確保できない場合など、十分なエビデンスはないが、症状を緩和する目的でデクスメトミジンや非定型抗精神病薬が有効なこともある。

非薬物療法によるせん妄の予防に関して、本ガイドラインでは「成人敗血症患者のせん妄予防に非薬物療法を行うことを弱く推奨する」とした。アイマスクや耳栓による睡眠の改善、眼鏡や補聴器による覚醒の促進、音楽や映像によるリラクゼーションなどを単独または組み合わせて施行することにより、せん妄を予防する効果が報告されている。非薬物療法のせん妄予防効果には十分なエビデンスはないが、重大な副作用も想定されないので医療者の仕事量として許容される範囲で実施することを推奨する。

敗血症患者を含む重症患者管理の原則は、「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」[4] [5] と総括されている。本稿では6つのCQを設定して最新の論文まで網羅したシステムティックレビューを実施したが、内容が不足する場合はこの領域の診療ガイドラインであるPADIS guidelines [3]やJ-PADガイドライン [2]をご参照いただきたい。

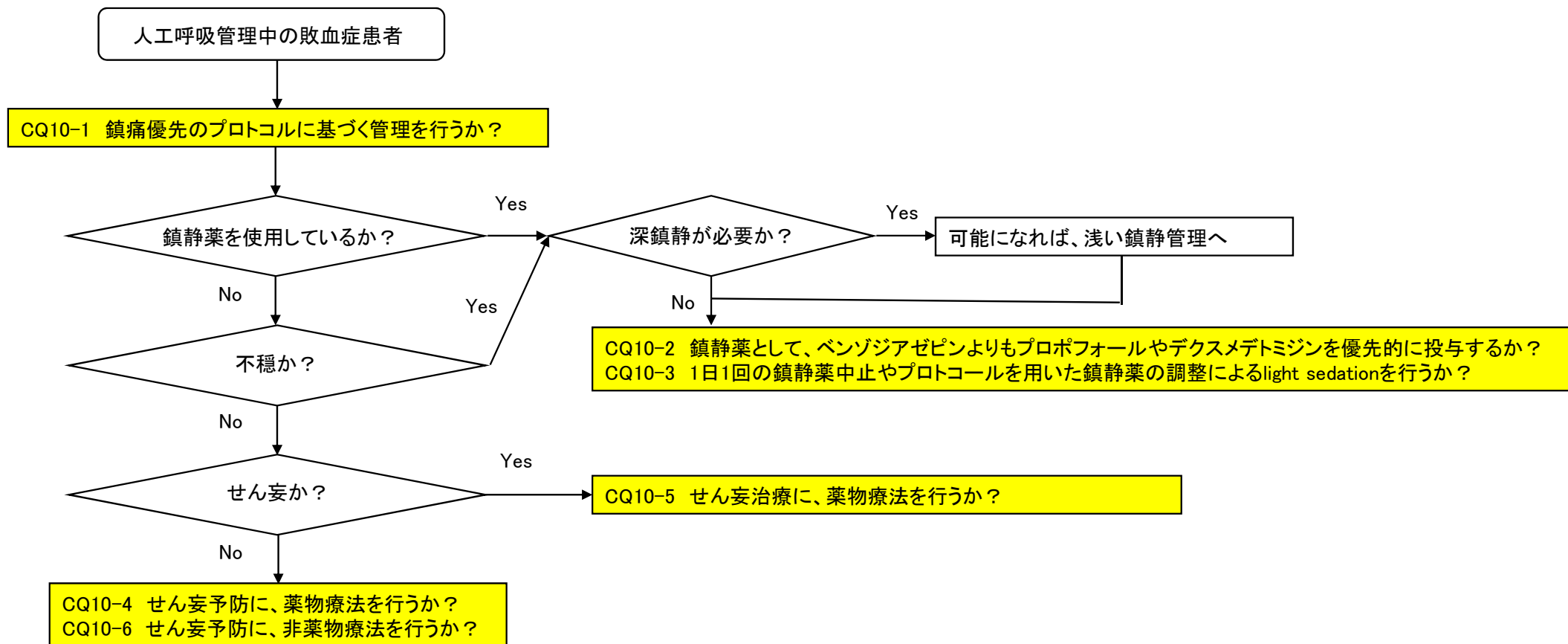
1. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013;41:263–306.
2. Japanese guidelines for the management of Pain, Agitation, and Delirium in intensive care unit (J-PAD). *J Japanese Soc Intensive Care Med.* 2014;21:539–79.
3. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46:e825–73.
4. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. *日集中医誌* 2017;24:S1-232.
5. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. *日救急医学会誌* 2017; 28: S1-232.
6. Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med.* 2001;29:2258–63.
7. Gélinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care.* 2006;15:420–7.
8. Nationwide survey of Pain, Agitation, and Delirium management in Japanese intensive care setting, 2019集中治療領域における痛み・不穏・せん妄管理の現状調査(2019年). *J Japanese Soc Intensive Care Med.* 2020;27:150–8.
9. Zhu Y, Wang Y, Du B, Xi X. Could remifentanyl reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017;21.
10. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O’Neal P V., Keane KA, 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.
11. Olsen HT, Nedergaard HK, Strøm T, Oxlund J, Wian KA, Ytrebø LM, et al. Nonsedation or light sedation in critically ill, mechanically ventilated patients. *N Engl J Med.* 2020;382:1103–11.
12. Ely EW, Bernard GR, Speroff T, Gautam S, Dittus R, May L, et al. Delirium in mechanically

ventilated patients: Validity and reliability of the Confusion Assessment Method for the intensive care unit (CAM-ICU). *J Am Med Assoc.* 2001;286:2703–10.

13. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive care delirium screening checklist: Evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001;27:859–64.

14. Flükiger J, Hollinger A, Speich B, Meier V, Tontsch J, Zehnder T, et al. Dexmedetomidine in prevention and treatment of postoperative and intensive care unit delirium: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2018;8.

15. Duan X, Coburn M, Rossaint R, Sanders RD, Waesberghe J V., Kowark A. Efficacy of perioperative dexmedetomidine on postoperative delirium: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Br. J. Anaesth.* 2018. p. 384–97.



CQ10-1: 人工呼吸中の成人敗血症患者に対して鎮痛優先のプロトコルに基づく管理を行うか？

Answer : 人工呼吸中の成人敗血症患者に対して鎮痛優先のプロトコルに基づく管理を行うことを弱く推奨する (GRADE 2C、推奨の強さ「弱い推奨」、エビデンスの確実性「低」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

重症患者において不適切な鎮痛管理は患者に負の影響を与えることが示されている。評価ツールを利用した鎮痛優先のプロトコルによる鎮痛管理によって ICU アウトカムおよび臨床アウトカムを改善する可能性が示唆されている。鎮痛による利益とリスクのバランスをとることを目的にプロトコル管理を行うか否かは、敗血症診療でも重要臨床課題であるといえる。そのため、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

(2) PICO

P (患者) : 敗血症, 呼吸不全, 心不全, 熱傷, 大侵襲手術後などで人工呼吸中の成人重症患者

I (介入) : 鎮痛優先のプロトコル管理

C (対照) : プロトコル化されていない従来管理 or 催眠優先のプロトコル管理

O (アウトカム) : 全原因死亡率, 人工呼吸期間, ICU 滞在期間, 重症合併症の発生割合, せん妄発生率, 不穏発生率

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果, PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 7 件 [1][2][3][4][5][6][7] 施行されており, これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 10-1)

望ましい効果 : 鎮痛優先のプロトコル管理により全原因死亡率(5RCT : N=1012)は 1000 人あたり 18 人減少(63 人減少~35 人増加)し、人工呼吸期間(6RCT : N=1090)は平均差 (MD) 8.99 時間短縮(20.66 時間短縮~2.68 時間延長)、28 日間の人工呼吸器非使用日数(1RCT : N=113)は MD 4.2 日延長(0.32 日延長~8.03 日延長)、ICU 滞在期間(6RCT : N=1090)は MD 15.15 時間短縮(26.08 時間短縮~4.22 時間短縮)した。望ましい効果は中であると考えた。

望ましくない効果 : 鎮痛優先のプロトコル管理により重症合併症(7RCT : N=1296)は 1000 人あたり 13 人減少(36 人減少~19 人増加)、せん妄発生(1RCT : N=79)は 1000 人あたり 55 人減少(159 人減少

～194人増加)した。望ましくない効果はわずかであると考えた。

益と害のバランス：望ましい効果としてICU滞在期間、人工呼吸期間、28日間の人工呼吸器非使用日数のいずれも介入が優位であった。一方、望ましくない効果の発現頻度に関してもせん妄発生は、介入によって減少する可能性があった。益と害のバランスとしてはおそらく介入が優位と判断した。

Table 10-1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は介入群優位で一致しているため、一番高いエビデンスの確実性「低」を採用した。

(6) 価値観

敗血症患者に対する鎮痛優先のプロトコルに基づく管理における、各アウトカムに係る患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡、ICU滞在期間、人工呼吸期間に対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

鎮痛薬の増量と催眠薬の削減とによりコストは相殺され、個人負担額への影響は容認できる程度である。プロトコル管理により医療者の負担は増加する可能性があるが、こちらも敗血症の鎮痛鎮静管理として望まれる水準の医療であり、ある程度は容認可能である。

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table. 10-2)

判断							
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 10-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 100%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016[8]では、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している (2B)。PADISガイドライン[9]では、「成人ICU患者の痛み管理はルーチンの痛み評価のもとに行われるべきで、鎮静薬が考慮される以前に痛みの治療が行われるべきである。(Good Practice Statement)」と記述している。また、「成人重症患者における鎮痛鎮静管理は、評価をもとにしたプロトコルに基づく、段階的な手法で行うことを提案する。(条件付き推奨, 中等度の質のエビデンス)」と記述している。

(12) 実施に関わる検討事項

プロトコルの内容に関して明確な提示はできず、各施設の実情に合わせたプロトコルを作成する必要がある。

(13) 今後の研究の可能性

鎮痛優先のプロトコルによりアウトカムが改善する病態、重症度を検証する必要がある。特に敗血症患者を対象とした研究が期待される。

鎮痛優先のプロトコルに適した鎮痛薬としてJ-PADガイドライン[10]、PADISガイドライン[9]ではオピオイドを第一選択としているが、オピオイドの特定薬剤を推奨するにはいたっていない。我が国では人工呼吸中のオピオイドとしてフェンタニルが大多数の症例で使用されている。そこで

J-SSCG2020の作成にあたり「人工呼吸中の成人敗血症患者の痛みに対して、オピオイドの中でもフェンタニルを優先的に投与するか？」をクリニカルクエスチョンに選定し、介入を「オピオイドとしてフェンタニルを用いた鎮痛管理」比較対象を「フェンタニル以外(レミフェンタニル、モルヒネ)のオピオイドによる鎮痛管理」としてシステマティックレビューを実施した。5つの

RCT[4][11][12][13][14]が抽出されメタアナリシスを行った結果、死亡率、人工呼吸期間、ICU滞在期間、重症合併症の発生割合のアウトカムにおいてフェンタニルの優位性は認められず、せん妄の発生が増える可能性が示唆された。しかし、標準薬であるフェンタニルの使用を推奨しない根拠も得られなかったため、ガイドラインとして明確な指針を示すことが困難と判断し、このクリニカルクエスチョンを取り下げることとなった。

レミフェンタニルを介入とし、フェンタニル、モルヒネ、アルフェンタニル、スフェンタニルを比較対照としたシステマティックレビュー・メタアナリシスの報告[15]では、人工呼吸時間の短縮と鎮静薬投与終了から抜管までの時間短縮によりレミフェンタニル優位とされているが、広く合意され

るまでにはいたっていない。我が国ではレミフェンタニルは人工呼吸中の鎮痛薬として認可されていないが、現在適応拡大の治験が実施されている。我が国の診療環境において、フェンタニルとレミフェンタニルの効果を比較する介入研究の実施が期待される。

(14) 文献

1. Breen D, Karabinis A, Malbrain M, Morais R, Albrecht S, Jarnvig IL, et al. Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomised trial [ISRCTN47583497]. *Crit Care*. 2005;9.
2. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, Prentice D, Sherman G, Shannon W, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit. Care Med*. 1999. p. 2609–15.
3. Bucknall TK, Manias E, Presneill JJ. A randomized trial of protocol-directed sedation management for mechanical ventilation in an Australian intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008;36:1444–50.
4. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Spielberg B, et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanyl versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. *Crit Care*. 2004;8.
5. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: A randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit. Care*. 2006.
6. Rozendaal FW, Spronk PE, Snellen FF, Schoen A, Van Zanten ARH, Foudraine NA, et al. Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: A centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands. *Intensive Care Med*. 2009. p. 291–8.
7. 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.
8. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care*. 2018;6.
9. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46:e825–73.

10. Japanese guidelines for the management of Pain, Agitation, and Delirium in intensive care unit (J-PAD). *J Japanese Soc Intensive Care Med.* 2014;21:539–79.
11. Liu D, Lyu J, Zhao H, An Y. The influence of analgesic-based sedation protocols on delirium and outcomes in critically ill patients: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12.
12. Muellejans B, López A, Cross MH, Bonome C, Morrison L, Kirkham AJT. Remifentanil versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit Care.* 2004;8.
13. Oliver WC, Nuttall GA, Murari T, Bauer LK, Johnsrud KH, Hall Long KJ, et al. A prospective, randomized, double-blind trial of 3 regimens for sedation and analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25:110–9.
14. Spies C, MacGuill M, Heymann A, Ganea C, Krahne D, Assman A, et al. A prospective, randomized, double-blind, multicenter study comparing remifentanil with fentanyl in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2011;37:469–76.
15. Zhu Y, Wang Y, Du B, Xi X. Could remifentanil reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2017;21.

CQ10-1

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	鎮痛優先のプロトコル管理	プロトコル化されていない管理 or 催眠優先のプロトコル管理	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

全原因死亡率

5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	119/511 (23.3%)	126/501 (25.1%)	RR 0.93 (0.75 to 1.14)	18 fewer per 1,000 (から 63 fewer to 35 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	-----------------	-----------------	---------------------------	--	-----------	----------

人工呼吸期間

6	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻 ^d	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	554	536	-	MD 8.99 より低 (20.66 より低 to 2.68 より高)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
---	---------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	----	-----	-----	---	--	--------------	----------

28 日間の人工呼吸器非使用日数

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	55	58	-	MD 4.2 より高 (0.32 より高 to 8.08 より高)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	----	----	---	--------------------------------------	-----------	----------

ICU 滞在期間

6	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	554	536	-	MD 15.15 より低 (26.08 より低 to 4.22 より低)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
---	---------	-----------------	-------	-----------------	-----------------	----	-----	-----	---	---	--------------	----------

重症合併症

7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	47/647 (7.3%)	55/649 (8.5%)	RR 0.85 (0.58 to 1.23)	13 fewer per 1,000 (から 36 fewer to 19 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	---------------	---------------	---------------------------	--	-----------	----------

せん妄発生率

1	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	7/40 (17.5%)	9/39 (23.1%)	RR 0.76 (0.31 to 1.84)	55 fewer per 1,000 (から 159 fewer to 194 more)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
---	---------	-----------------	-------	-----------------	-----------------	----	--------------	--------------	---------------------------	--	--------------	----------

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 今回集まった研究の P は敗血症ではなく、ICU で人工呼吸中の重症患者であるため、1 段階グレードダウンした。
- b. 最適情報量を満たさず、0.75 の臨床決断の閾値をぎりぎりまたいでいるため、1 ランクグレードダウンした。
- c. 各項目に Unclear/High risk of bias が多いため、1 段階グレードダウンした。
- d. $I^2=64\%$ と高く異質性が高いと判定し、1 段階グレードダウンした。
- e. サンプルサイズが最適情報量を満たさないため、1 段階グレードダウンした。

事前設定したアウトカム「不穏の発生率」については報告した研究がなかった。

CQ10-2: 人工呼吸中の成人敗血症患者の鎮静薬として、ベンゾジアゼピンよりもプロポフォールやデクスメデトミジンを優先的に投与するか？

Answer : 敗血症患者における人工呼吸管理中の鎮静薬として、ベンゾジアゼピンよりもプロポフォールやデクスメデトミジンを使用することを弱く推奨する。(GRADE 2D : 推奨の強さ「弱い推奨」、エビデンスの確実性「非常に低」)

1. 背景および本 CQ の重要度

人工呼吸管理中の鎮静薬の選択によって不穏の発症率が低下する可能性が示唆されている。不穏の予防は、人工呼吸管理期間や ICU 滞在期間の短縮につながり、患者予後に直結する可能性があるため、重要である。したがって、人工呼吸管理中の鎮静薬として何を優先的に使用するかは、敗血症診療においても重要な臨床課題と考えられ、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

2. PICO

P (患者) : 人工呼吸管理中の 18 歳以上の成人

I (介入) : プロポフォール、デクスメデトミジンによる鎮静

C (対照) : ベンゾジアゼピン系鎮静薬による鎮静

O (アウトカム) : 不穏発症の発症率、人工呼吸管理期間、ICU 滞在期間、死亡率、計画外抜管の発症率

3. エビデンスの要約

システマティックレビューの結果 PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 14 件[1][2][3][4][5][6][7][8][9][10][11][12][13][14] 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

4. 益と害のバランス

望ましい効果 :

プロポフォールやデクスメデトミジンによる鎮静の実践により死亡率(10RCT : N=1573)は 1000 人あたり 4 人増加 (32 少ない~ 50 多い) し、不穏発症の割合(2RCT : N=632)は 1000 人あたり 66 人減少 (119 人少ない~ 3 人多い)、人工呼吸管理期間(7RCT : N=1214)は平均差 (MD) 1.56 日短縮 (2.46 日短い~0.67 日短い)、ICU 滞在期間(11RCT : N=1514)は MD 2.06 日短縮 (2.72 日短い~1.39 日短い) した。介入による望ましい効果は中であると判断した。

望ましくない効果 :

重大な合併症に関する検討は行われていないが、計画外抜管(3RCT : N=359)は 1000 人あたり 31 人増加 (22 少ない~ 128 多い) した。介入による望ましくない効果はわずかであると判断した。

益と害のバランス：

望ましい効果と望ましくない効果のバランスからおそらく介入が優位と判断した。

5. アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

不穏の発症、人工呼吸管理期間、ICU 滞在日数については介入を支持する方向で一致している。死亡率はわずかに増加、計画外抜管は増加する傾向であり、各アウトカムが異なる方向を示しているため、各アウトカムのエビデンスの確実性の中で最も低い「非常に低」とした。

6. 価値観

人工呼吸管理中の鎮静薬の選択に対する、患者・家族の価値観に対するデータはないが、不穏の発症、死亡率、人工呼吸管理期間や ICU 滞在期間は、患者予後に直結するアウトカムであることから、その価値観は高く、ばらつきは少ないものと推察できる。

7. 容認性

介入における鎮静薬は、比較対象となる鎮静薬よりもコストは高いものの（1821～4890 円/1V）、不穏発症の軽減、人工呼吸管理期間や ICU 滞在日数の短縮などの効果による患者への有益性とそれにより予測できる医療費の削減効果を考慮すれば、医療従事者の観点からだけでなく、患者・家族の視点からもおそらく許容されるものと推察できる。

8. 実行可能性

既に多くの患者に対して頻繁に使用されている鎮静薬であり、安全性も確立されていることから、どの医療施設においても実行可能と判断される。

9. 判断の要約

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実	重要な不確実性	重要な不確実性	重要な不確実			

		判断						
		性またはばらつきあり	またはばらつきの可能性あり	またはばらつきはおそらくなし	性またはばらつきはなし			
効果のバランス		比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性		いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性		いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

10. 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

11. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016[15]、日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2016[16]では、どの鎮静薬を用いるべきかに関する記載はない。PADIS ガイドライン[17]においては、ベンゾジアゼピン系鎮静薬と比較して、プロポフォールによる鎮静は人工呼吸管理期間短縮につながり、デクスメデトミジンによる鎮静は人工呼吸管理期間短縮のみならずせん妄発症を抑える可能性があるとして、プロポフォールやデクスメデトミジンによる鎮静を提案している（条件付き推奨，低い質）。

12. 実施に関わる検討事項

鎮静薬を選択する際にプロポフォールとデクスメデトミジンのどちらを優先して使用するのか、併用するほうが良いのか、について常に考慮する必要がある。デクスメデトミジンには血圧低下、徐脈などの循環器系副作用が存在し、その使用の際には注意を要する。また、プロポフォールについても血圧低下、PRIS (propofol infusion syndrome)などの副作用が存在し、その使用の際には注意を要する。

13. 今後の研究の可能性

今後は敗血症患者のみを対象として、どの鎮静薬を優先的に使用すべきかに関する検討を行う必要がある。また、プロポフォール単独、デクスメデトミジン単独、両薬剤の併用のなかではどの鎮静方法が最も良いのか、併用する場合にはどちらの薬剤を主として使用するのが良いのかに関する検討が必要である。

14. 文献

1. Chamorro C, De Latorre FJ, Montero A, Sánchez-Izquierdo JA, Jareño A, Moreno JA, et al. Comparative study of propofol versus midazolam in the sedation of critically ill patients: Results of a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med.* 1996;24:932–9.
2. Weinbroum AA, Halpern P, Rudick V, Sorkine P, Freedman M, Geller E. Midazolam versus propofol for long-term sedation in the ICU: A randomized prospective comparison. *Intensive Care Med.* 1997;
3. Sanchez-Izquierdo-Riera JA, Caballero-Cubedo RE, Perez-Vela JL, Ambros-Checa A, Cantalapiedra-Santiago JA, Alted-Lopez E. Propofol versus midazolam: Safety and efficacy for sedating the severe trauma patient. *Anesth Analg.* 1998;
4. Camps AS, Sanchez-Izquierdo Riera JA, Vazquez DT, Sa Borges M, Rodriguez JP, Lopez EA. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized, critically ill patients: Efficacy and safety comparison. *Crit Care Med.* 2000;28:3612–9.
5. Hall RI, Sandham D, Cardinal P, Tweeddale M, Moher D, Wang X, et al. Propofol vs midazolam for ICU sedation: A Canadian multicenter randomized trial. *Chest.* 2001;
6. Carson SS, Kress JP, Rodgers JE, Vinayak A, Campbell-Bright S, Levitt J, et al. A randomized trial of intermittent lorazepam versus propofol with daily interruption in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 2006;
7. Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, Maze M, Girard TD, Miller RR, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: The MENDS randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2007;
8. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2009;301:489–99.
9. Mesnil M, Capdevila X, Bringuier S, Trine PO, Falquet Y, Charbit J, et al. Long-term sedation in intensive care unit: A randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam. *Intensive Care Med.* 2011;37:933–41.
10. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: Two randomized controlled trials. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;
11. Zhou Y, Jin X, Kang Y, Liang G, Liu T, Deng N. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: A prospective, randomized study. *Crit Care.* 2014;18.
12. Maclaren R, Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, Fish DN, Lavelle JC, et al. A randomized, double-blind pilot study of dexmedetomidine versus midazolam for intensive care unit sedation: Patient recall of their experiences and short-term psychological outcomes. *J Intensive Care Med.* 2015;30:167–75.
13. Yu T, Peng X, Liu L, Li Q, Huang Y, Guo F, et al. Propofol increases preload dependency in septic shock

patients. *J Surg Res.* 2015;193:849–55.

14. Lu X, Li J, Li T, Zhang J, Li ZB, Gao XJ, et al. Clinical study of midazolam sequential with dexmedetomidine for agitated patients undergoing weaning to implement light sedation in intensive care unit. *Chinese J Traumatol - English Ed.* 2016;19:94–6.

15. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;

16. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care.* 2018;6.

17. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46:e825–73.

CQ10-2

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Propofol or Dexmedetomidine	Benzodiazepine	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Agitation												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	78/317 (24.6%)	99/315 (31.4%)	RR 0.79 (0.62 to 1.01)	66 fewer per 1,000 (から 119 fewer to 3 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
Ventilator days												
7	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻 ^d	深刻でない	深刻 ^e	なし	668	546	-	MD 1.56 より低 (2.46 より低 to 0.67 より低)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
ICU length of stay												
11	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	816	698	-	MD 2.06 より低 (2.72 より低 to 1.39 より低)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
Mortality												
10	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻でない	深刻でない	なし ^g	なし	190/848 (22.4%)	157/725 (21.7%)	RR 1.02 (0.85 to 1.23)	4 more per 1,000 (から 32 fewer to 50 more)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
Unplanned extubation												
3	ランダム化試験	深刻 ^h	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	20/179 (11.2%)	15/180 (8.3%)	RR 1.37 (0.74 to 2.54)	31 more per 1,000 (から 22 fewer to 128 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

a: Carson 2006 の患者医療者の盲検化と評価者の盲検化が High risk of bias であることと、選択報告アウトカムが Unclear であること、Jakob 2012 のその他のバイアスが High であることから 1 段階グレードを下げた。

b: リスク比の 95% 信頼区間が 1 を含むため 1 段階グレードを下げた。

c: 60% 以上の weight を占める研究で患者医療者の盲検化が High risk of bias や unclear であり、選択アウトカム報告やその他のバイアスもほとんどの研究で High risk of bias や unclear であることから 1 段階グレードを下げた。

d: I²=79% であり異質性が大きいため、1 段階グレードを下げた。

e: 対象者数が十分でないため、1 段階グレードを下げた。

f: 全体の 1/3 の weight を占める研究で患者医療者の盲検化が high risk of bias であり、選択アウトカム報告やその他のバイアスもほとんどの研究で High risk of bias や unclear であることから 1 段階グレードを下げた。

g: 両群の治療により死亡率には差が出ないと考えられるため、対象者数が十分ではないが、結果が不精確ではないと判断した。

h: 85% の weight を占める研究で患者医療者の盲検化が High risk of bias であり、不完全なアウトカム報告が 78% の weight を占める研究で High risk of bias であることから 1 段階グレードを下げた。

CQ10-3: 人工呼吸中の敗血症患者の鎮静薬調整において、1日1回の鎮静薬中止やプロトコールを用いた鎮静薬の調整による light sedation を行うか？

Answer : 敗血症患者の人工呼吸管理中の鎮静薬調整において、1日1回の鎮静薬中止やプロトコールを用いた鎮静薬の調整によって light sedation を行うことを弱く推奨する。

(GRADE 2C : 推奨の強さ「弱い推奨」、エビデンスの確実性「低」)

1. 背景および本 CQ の重要度

Light sedation の実践は、意識レベルの確認や不穏の早期発見という観点から重要であるだけでなく、人工呼吸管理期間や ICU 滞在期間の短縮につながるとされている。よって、敗血症患者におけるその効果を検討することは、患者予後改善の観点からも不可欠であると判断し、CQ として取り上げた。

2. PICO

P (患者) : 人工呼吸管理中の 18 歳以上の成人

I (介入) : Light sedation (1日1回の鎮静薬の中断またはプロトコールによる鎮静薬の調整、RASS -2 以上を(もしくはそれに相当する)鎮静深度を目標とした管理)

C (対照) : Deep sedation

O (アウトカム) : 人工呼吸管理期間、ICU 滞在日数、死亡率、計画外抜管

3. エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 2 件 [1][2] 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

4. 益と害のバランス

望ましい効果 :

Light sedation の実践により死亡率(2RCT : N=257)は 1000 人あたり 57 人減少 (35 少ない ~ 60 多い) と臨床的な差はない。しかし人工呼吸管理期間(2RCT : N=257)は平均差 (MD) 2.49 日短縮 (4.43 日短い ~ 0.54 日短い)、ICU 滞在期間(2RCT : N=257)は MD 3.34 日短縮 (6.09 日短い ~ 0.6 日短い) については、いずれも介入群が優位である。light sedation の実践を支持するものであると考え、望ましい効果は「中」とした。

望ましくない効果 :

懸念される望ましくない効果である、計画外抜管(1RCT : N=128)は 1000 人あたり 37 人減少 (61 少ない ~ 88 多い) と両群で差はない。望ましくない効果はわずかと判断した。

益と害のバランス :

死亡率に関しては差がないものの、人工呼吸管理期間、ICU 滞在期間においては、介入によって有益な効果が示されており、好ましくない効果である計画外抜管も減少傾向であることから、おそらく介

入が優位である。

5. アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

死亡率と計画外抜管は減少する方向で、人工呼吸管理期間と ICU 滞在日数は有意差を持って介入を支持する方向で一致している。各アウトカムに対する確実性は「低」から「非常に低」であり、全体的なエビデンスの確実性は、その中で高いほうの「低」とした。

6. 価値観

Light sedation の実践に対する患者・家族の価値観に対するデータはない。しかしながら、死亡率や人工呼吸管理期間、ICU 滞在期間は、患者予後に直結するアウトカムであり、light sedation により患者意識が確認できれば、家族にとっては大きなメリットになることを考えれば、その価値は高く、ばらつきは少ないものと推察した。

7. 容認性

Light sedation の実践は、担当看護師の負担が増える可能性は否定できないものの、計画外抜管といった望ましくない効果を増やすことなく患者意識を確認することができ、かつ人工呼吸管理期間や ICU 滞在期間を短縮することから、おそらく患者・家族から許容されるものと判断した。

8. 実行可能性

Light sedation 下で人工呼吸管理中からリハビリテーションを実践することが、標準的治療になりつつあることを考えれば、鎮静薬の調節や意識のある患者に対する対応が負担になるとは考えにくく、計画外抜管などの望ましくない効果にも影響のないことから、実行は可能であると判断した。

9. 判断の要約

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつき	重要な不確実性またはばらつき	重要な不確実性またはばらつき	重要な不確実性またはばらつき			

		判断					
	つきあり	の可能性あり	はおそらくなし	つきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

10. 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

11. 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016[3]では、鎮静レベルの目標を決めて鎮静薬の量を最小限に抑えることが推奨されており、投与方法については、間欠的、持続的のいずれでも良いとしている(BPS: best practice statement)。PADIS ガイドライン[4]においては、light sedation の実践は死亡率に影響はないものの、人工呼吸管理期間の短縮や気管切開施行率の低下につながるとして推奨されている(条件付き推奨, 低い質のエビデンス)。日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2016[5]では J-PAD[6]ガイドラインより引用する形で、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している (1B)。

12. 実施に関わる検討事項

1 日 1 回の鎮静薬中断とプロトコールによる鎮静薬の調整では、どちらが有効かつ安全に施行できるのか、鎮静のレベルについては鎮静スコアリングを用いてどのレベルを目標とすべきなのか、について日々および個々の患者で検討していく必要がある。

13. 今後の研究の可能性

今後は、敗血症患者のみを対象とした light sedation に対する有効性・安全性に関する検討や 1 日 1 回の鎮静薬の中断とプロトコールによる鎮静薬の調整では、どちらが有効かつ安全に実践できるかに関する検討、RASS -2 以上の中でどの鎮静レベルが最も有効かつ安全であるのかに対する検討が必要である。

14. 文献

1. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1471–7.
2. Treggiari MM, Romand JA, Yanez ND, Deem SA, Goldberg J, Hudson L, et al. Randomized trial of light versus deep sedation on mental health after critical illness. *Crit Care Med*. 2009;37:2527–34.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43:304–77.
4. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2018;46:e825–73.
5. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care*. 2018;6.
6. Japanese guidelines for the management of Pain, Agitation, and Delirium in intensive care unit (J-PAD). *J Japanese Soc Intensive Care Med*. 2014;21:539–79.

CQ10-3

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Light sedation	Deep sedation	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Duration of mechanical ventilation												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	133	124	-	MD 2.49 より低 (4.43 より低 to 0.54 より低)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
Length of stay in ICU												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	133	124	-	MD 3.34 より低 (6.09 より低 to 0.6 より低)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
Mortality												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	36/133 (27.1%)	39/124 (31.5%)	RR 0.82 (0.57 to 1.19)	57 fewer per 1,000 (から 135 fewer to 60 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
Unplanned extubation												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	2/68 (2.9%)	4/60 (6.7%)	RR 0.44 (0.08 to 2.32)	37 fewer per 1,000 (から 61 fewer to 88 more)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a: Kress2000, Treggiari2009 ともに盲検化での Bias が High であり、Treggiari2009 については不完全アウトカム報告も High でありアウトカムに対する影響は深刻と考え 1 段階グレードダウンとした。

b: 対象となる研究が 2 つであり、対象者数が十分でないため、1 段階グレードを下げた。

c: 対象となる研究が 1 つであり対象者数が十分でなく、信頼区間も大きく、効果推定値が不精確だと判断し、2 段階グレードを下げた。

CQ10-4: 成人敗血症患者のせん妄予防に、薬物療法を行うか？

Answer：成人敗血症患者のせん妄予防にデクスメデトミジンを投与することを弱く推奨する (GRADE 2C:エビデンスの確実性「低」)。ハロペリドールを投与しないことを弱く推奨する (GRADE 2B:エビデンスの確実性「中」)。非定型抗精神病薬を投与しないことを弱く推奨する (GRADE 2C:エビデンスの確実性「低」)。スタチンを投与しないことを弱く推奨する (GRADE 2D:エビデンスの確実性「非常に低」)。

コメント：鎮静が不必要な患者にデクスメデトミジンのルーチン投与を推奨するものではない。また、デクスメデトミジンの投与は循環動態の変動をきたす恐れがあるため、集中治療室で全身管理に熟練した医師の下で投与することが望ましい。(エキスパートコンセンサス)

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症患者の中樞神経系臓器障害の一つとしてせん妄がある。ICU でのせん妄の持続日数は、ICU 退室後 3 か月と 12 か月の認知機能障害と関連することが知られている。敗血症患者においてせん妄を薬物により予防することができれば、患者の集中治療後症候群 (PICS) を軽減できる可能性があるため、本 CQ を敗血症診療における重要な臨床課題として取り上げた。

(2) PICO

P (患者)：敗血症，呼吸不全，心不全，熱傷，大侵襲手術後などで人工呼吸中の成人重症患者

I (介入)：デクスメデトミジン、ハロペリドール、非定型抗精神病薬、スタチンの投与

C (対照)：プラセボ投与

O (アウトカム)：死亡率、ICU 退室後の認知機能障害、せん妄日数、せん妄発生割合(報告がない場合は、せん妄フリー日数)、ICU 滞在期間、重症有害事象の発生割合

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験 (RCT) がデクスメデトミジン 8 件[1][2][3][4][5][6][7][8]、ハロペリドール7件[1][9][10][11][12][13][14]、非定型抗精神病薬3件 [10][15][16]、スタチン2件 [17][18]施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 10-5)

望ましい効果:デクスメデトミジンの予防投与はせん妄発生割合 (7RCT:N=1658) について 1000

人あたり 155 減少(203 人減少～83 人減少)であり、望ましい効果は中であると判断した。他のハロペリドール、非定型抗精神病薬、スタチンの予防投与については、それぞれせん妄発生割合(5RCT : N=2159)が 1000 人あたり 34 人減少(92 人減少～40 人増加)、術後患者のみを対象とした 2RCT(N=227)の 1000 人あたり 203 人減少(225 人減少～111 人減少)、1RCT(N=142)の 1000 人あたり 9 人減少(94 人減少～66 人増加)といずれも望ましい効果はわずかであった。

望ましくない効果：デクスメデトミジンの重症な有害事象は 1000 人あたり 53 人減少(69 人減少～8 人増加)、ロペリドールの重篤な有害事象は 1000 人あたり 2 人減少(6 人減少～13 人増加)であり、望ましくない効果はわずかと考えた。非定型抗精神病薬、スタチンの予防投与については、重症な有害事象を調べた研究はない、あるいは、介入群・対照群ともに有害事象の発生はなく、望ましくない効果の推定値はわからなかった。

益と害のバランス：デクスメデトミジンについては、望ましくない効果発生に差はなく、ICU 退室後の認知機能障害とせん妄発生割合について中程度の効果を認めるため、おそらく介入が優位と判断した。

ハロペリドールについては、望ましい効果は限定的であり、望ましくない効果も増えない可能性が高いことより、介入も比較対照のいずれも優位でない判断した。

非定型抗精神病薬については、せん妄発生を低下させたがその対象は術後患者のみであり、望ましい効果はわずかであると考えた。また、望ましくない効果は不明である。以上より敗血症患者に推奨するにはエビデンスが不足しており、介入も比較対照もいずれも優位でない判断した。

スタチンについては、望ましい効果は限定的で、望ましくない効果もわずかであり、介入も比較対象もいずれも優位でない判断した。

Table 10-5. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

デクスメデトミジンについては、益と害の各アウトカム同じ方向性を示しているため、最も高いエビデンスである「低」を採用した。ハロペリドールについては、益と害の各アウトカム同じ方向性を示しているため、最も高いエビデンスである「中」を採用した。非定型抗精神病薬については、益と害の各アウトカム同じ方向性を示しているため、最も高いエビデンスである「低」を採用した。スタチンについては、死亡率が高くなる方向であり、益と害のアウトカムが逆方向を示すと考えて最も低いエビデンスである「非常に低」を採用した。

(6) 価値観

成人敗血症患者のせん妄予防の薬物療法に対する、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡率、せん妄日数、せん妄発生割合などの臨床アウトカムに対して置く相対的価値は高く、ばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

デクスメデトミジン (200 μ g/50mL シリンジ価格 4,886 円) は集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静薬として広く使用されており、患者・家族の個人的な負担を大きく増加するものではない。医療者の仕事量に関しても、集中治療管理として薬剤の持続投与は一般的な内容であり、容認可能である。ハロペリドールは価格 5.7 円～2572 円とバラツキがあるが、患者負担から考えて薬剤コストは容認できる。また、薬剤内服は医療者への負担も限定的である。非定型抗精神病薬は薬剤価格が比較的安価(リスペリドン 10.1～215.3 円、クエチアピン 10.6～68.6 円) であり、おそらく容認できる。また薬剤投与による医療関係者への負担も十分容認できる。スタチンは先発品とジェネリックを合わせると多数の種類があり、価格も 10.1 円～328.4 円とさまざまである。しかし高額な薬剤ではないため、患者にとっては容認可能である、また、薬剤内服は医療者への負担も限定的である。

(8) 実行可能性

敗血症を管理可能な医療施設であれば、介入は問題なく実行可能である。ただし、ハロペリドール、非定型抗精神病薬、スタチンをせん妄予防に使用する際は、保険適応外の診療となる。

(9) 判断の要約 (Table. 10-5)

デクスメデトミジン

判断

デクスメトミジン	判断							
	問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい			さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか			さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高				採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし				
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位		さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい			さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい			さまざま	分からない

ハロペリドール	判断							
	問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい			さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか			さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高				採用研究なし
価値観	重要な不確実	重要な不確実	重要な不確実	重要な不確実				

ハロペリドール	判断						
	性またはばらつきあり	性またはばらつきの可能性あり	性またはばらつきはおそらくなし	性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

非定型抗精神病薬	判断						
	問題	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

非定型抗精神病薬	判断						
		え					
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

スタチン	判断						
		おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 10-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

デクスメデトミジン：修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.015 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：83.3%）。

ハロペリドール：修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.146 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

非定型抗精神病薬：修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：83.3%）。

スタチン：修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

（11）関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2016[19]においては、J-PADガイドライン[20]より引用する形で「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）」となっている。またPADISガイドライン[21]において、非定型抗精神病薬、ハロペリドール、デクスメデトミジン、スタチンをすべての成人重症患者におけるせん妄の予防に使用しないことを提案している（条件付き推奨、非常に低い～低い質のエビデンス）。各診療ガイドラインによってデクスメデトミジンの推奨の方向性が若干異なることを念頭に入れる必要がある。

（12）実施に関わる検討事項

薬剤をルーチンに使用するかについては、患者の年齢・重症度・合併症も考慮する必要がある。デクスメデトミジンは国内で認可された投与量が海外の投与量と異なり（デクスメデトミジンの維持量 0.2～0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ は海外より少ない）、本邦での有効性および副作用の発生も考慮に入れた使用が望まれる。

本推奨は、鎮静が不必要な患者にデクスメデトミジンのルーチン投与を推奨するものではない。また、本 CQ では、“デクスメデトミジンの投与は循環動態の変動をきたす恐れがあるため、集中治療室で全身管理に熟練した医師の下で投与することが望ましい。” というエキスパートコンセンサスを加えて提示することとした。

（13）今後の研究の可能性

今回含まれる研究はICUの重症患者（場合により術後患者）が対象となっているため、今後は敗血症患者に限定したせん妄予防研究が望まれる。

(14) 文献

1. Abdelgalel EF. Dexmedetomidine versus haloperidol for prevention of delirium during non-invasive mechanical ventilation. *Egypt J Anaesth.* 2016;32:473–81.
2. Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, et al. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317:1321–8.
3. Lu X, Li J, Li T, Zhang J, Li ZB, Gao XJ, et al. Clinical study of midazolam sequential with dexmedetomidine for agitated patients undergoing weaning to implement light sedation in intensive care unit. *Chinese J Traumatol - English Ed.* 2016;19:94–6.
4. Priye S, Jagannath S, Singh D, Shivaprakash S, Reddy DP. Dexmedetomidine as an adjunct in postoperative analgesia following cardiac surgery: A randomized, double-blind study. *Saudi J Anaesth.* 2015;9:353–8.
5. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:1147–56.
6. Su X, Meng ZT, Wu XH, Cui F, Li HL, Wang DX, et al. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;388:1893–902.
7. Effects of dexmedetomidine for postoperative delirium after joint replacement in elderly patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled trial. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11:13147–57.
8. Zhang DF, Su X, Meng ZT, Li HL, Wang DX, Xue-Ying Li, et al. Impact of Dexmedetomidine on Long-term Outcomes after Noncardiac Surgery in Elderly: 3-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2019;270:356–63.
9. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, Pacheco MN, Roberts RJ, Ruthazer RR, et al. Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium with Low-Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Crit Care Med.* 2016;44:583–91.
10. Girard TD, Pandharipande PP, Carson SS, Schmidt GA, Wright PE, Canonico AE, 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.
11. Khan BA, Perkins AJ, Campbell NL, Gao S, Khan SH, Wang S, et al. Preventing Postoperative Delirium After Major Noncardiac Thoracic Surgery—A Randomized Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2018;66:2289–97.

12. Page V, Ely E, Gates S, Zhao X, Alce T, Shintani A, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial to compare the early administration of intravenous haloperidol versus placebo in the prevention and treatment of delirium in critically ill ventilated patients (hope-Icu). *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187.
13. Van Den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, Schoonhoven L, Beishuizen A, Vermeijden JW, et al. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319:680–90.
14. Wang W, Li HL, Wang DX, Zhu X, Li SL, Yao GQ, et al. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: A randomized controlled trial*. *Crit Care Med.* 2012;40:731–9.
15. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: A randomized trial. *Anesthesiology.* 2012;116:987–97.
16. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35:714–9.
17. Needham DM, Colantuoni E, Dinglas VD, Hough CL, Wozniak AW, Jackson JC, et al. Rosuvastatin versus placebo for delirium in intensive care and subsequent cognitive impairment in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: An ancillary study to a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:203–12.
18. Page VJ, Casarin A, Ely EW, Zhao XB, McDowell C, Murphy L, et al. Evaluation of early administration of simvastatin in the prevention and treatment of delirium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation (MoDUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2017;5:727–37.
19. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care.* 2018;6.
20. Japanese guidelines for the management of Pain, Agitation, and Delirium in intensive care unit (J-PAD). *J Japanese Soc Intensive Care Med.* 2014;21:539–79.
21. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. PADIS 2018 Guidelines - Full. *Crit Care Med.* 2018;

CQ10-4-1 DEX

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Dexmedetomidine	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡

4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	148/530 (27.9%)	164/531 (30.9%)	RR 0.91 (0.76 to 1.09)	28 fewer per 1,000 (から 74 fewer to 28 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	---------------------------	--	-----------	----

ICU 退室後の認知機能障害 (modified Telephone Interview for Cognitive Status: TICS-m)

1	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	深刻 ^b	なし	221	213	-	MD 4.7 より高 (3.78 より高 to 5.62 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-----------------	-----------------	----	-----	-----	---	--------------------------------------	--------------	----

せん妄日数

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	50	50	-	MD 0.2 より低 (0.86 より低 to 0.46 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	----	----	---	--------------------------------------	--------------	----

せん妄発生

7	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻 ^g	深刻でない	深刻でない	なし	128/829 (15.4%)	247/829 (29.8%)	RR 0.48 (0.32 to 0.72)	155 fewer per 1,000 (から 203 fewer to 83 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-------	----	-----------------	-----------------	---------------------------	---	-----------	----

重症な有害事象 (機能不全に関わるもの: 急性冠症候群、肺炎)

2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	3/130 (2.3%)	10/131 (7.6%)	RR 0.31 (0.09 to 1.11)	53 fewer per 1,000 (から 69 fewer to 8 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	--------------	---------------	---------------------------	---	-----------	----

ICU 滞在期間

5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^g	深刻でない	深刻 ^b	なし	570	571	-	MD 1.55 より低 (3.82 より低 to 0.72 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	--------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 大多数の研究で、患者医療者の盲検化ができていないため、一段階グレードを下げた。
- b. 総サンプルサイズが小さいため、一段階グレードを下げた。
- c. その他のバイアス（Zhang 2019 は、Su 2016 の follow up study のため検出力低下が疑われる）のため、一段階グレードを下げた。
- d. 術後患者のみを対象としている研究のため一段階グレードを下げた。
- e. 1 件の RCT のみ。総サンプルサイズが小さいため、二段階グレードを下げた。
- f. 大多数の研究で risk of bias の割付の隠蔽化、盲検化などの項目が high もしくは unclear であり、全体的な risk of bias は高いと判断し、一段階グレードを下げた。
- g. 異質性が高いため、一段階グレードを下げた。
- h. 総イベント数が少ないため、一段階グレードを下げた。

CQ10-4-2 ハロペリドール

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ハロペリドール	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡 (最長のもの)

7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	190/1199 (15.8%)	192/1172 (16.4%)	RR 0.97 (0.81 to 1.16)	5 fewer per 1,000 (から 31 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-------	----	------------------	------------------	---------------------------	---	-----------	----

せん妄日数

3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	174	173	-	MD 0.02 より高 (0.23 より低 to 0.27 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

せん妄 (昏睡) free days (28 days)

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^c	深刻 ^b	なし	803	777	-	MD 0.66 より低 (1.42 より低 to 0.11 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	--------------------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

せん妄発生

5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^d	なし	316/1093 (28.9%)	326/1066 (30.6%)	RR 0.89 (0.70 to 1.13)	34 fewer per 1,000 (から 92 fewer to 40 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	------------------	------------------	---------------------------	--	-----------	----

重症な有害事象 (致死的イベント、機能不全に関わるもの。著者らの定義)

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^c	非常に深刻 ^e	なし	5/803 (0.6%)	6/777 (0.8%)	RR 0.80 (0.24 to 2.66)	2 fewer per 1,000 (から 6 fewer to 13 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	--------------------	--------------------	----	--------------	--------------	---------------------------	--	-----------	----

ICU 滞在期間

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ハロペリドール	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	1180	1153	-	MD 0.07 より低 (0.26 より低 to 0.11 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

ICU 退室後の認知機能障害を報告した研究はなかった。

説明

- 対象集団の一部にせん妄（昏睡）患者を含んでいる研究を含むため、一段階グレードを下げた。
- 総サンプルサイズが小さいため、一段階グレードを下げた。
- 対象集団の一部にせん妄（昏睡）患者を含んでいる研究を含むが、バイアスの影響が少ないアウトカムであるため、ダウングレードを行わなかった。
- 95%CI が広く臨床決断の閾値をまたぐため、一段階グレードを下げた。
- 95%CI が広く臨床決断の閾値をまたぐため、二段階グレードを下げた。

CQ10-4-3 非定型抗精神病薬

Certainty assessment							N _e 患者の		効果		Certainty	重要性
N _e 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	非定型抗精神病薬	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡 (最長のもの)

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^b	なし	4/30 (13.3%)	6/36 (16.7%)	RR 0.80 (0.25 to 2.57)	33 fewer per 1,000 (から 125 fewer to 262 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	--------------------	----	--------------	--------------	---------------------------	--	--------------	----

せん妄日数

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	37	53	-	MD 0.01 より高 (1.13 より低 to 1.16 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	----	----	---	---------------------------------------	-----------	----

せん妄 (昏睡) free days (21 days)

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^b	なし	30	36	-	MD 3.73 より高 (1.01 より低 to 8.47 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	--------------------	----	----	----	---	---------------------------------------	--------------	----

せん妄発生 (術後患者のみを対象とした研究)

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	14/114 (12.3%)	37/113 (32.7%)	RR 0.38 (0.22 to 0.66)	203 fewer per 1,000 (から 255 fewer to 111 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	----------------	----------------	---------------------------	--	-----------	----

ICU 滞在期間

3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	100	116	-	MD 0.03 より低 (0.67 より低 to 0.61 より高)	⊕⊕○○ 低	重要
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

ICU 退室後の認知機能障害、重症な有害事象を報告した研究はなかった。

説明

- a. 対象集団の一部にせん妄（昏睡）患者を含むため、一段階グレードを下げた。
- b. 1件のRCT。総サンプルサイズが小さいため、二段階グレードを下げた。
- c. 1/2件のRCTで術後患者を対象としているため、一段階グレードを下げた。
- d. 総サンプルサイズが小さいため、一段階グレードを下げた。
- e. 2/2件のRCTで術後患者を対象としているため、一段階グレードを下げた。
- f. 2/3件のRCTで術後患者を対象としているため、一段階グレードを下げた。

CQ10-4-4 スタチン

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Statin	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	30/71 (42.3%)	22/71 (31.0%)	RR 1.36 (0.88 to 2.12)	112 more per 1,000 (から 37 fewer to 347 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU 退室後の認知機能障害												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^b	なし	19/53 (35.8%)	29/77 (37.7%)	RR 0.95 (0.60 to 1.51)	19 fewer per 1,000 (から 151 fewer to 192 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
せん妄 (昏睡) free days (28 days)												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	71	71	-	MD 1.1 より低 (4.74 より低 to 2.54 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
せん妄発生												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	66/71 (93.0%)	67/71 (94.4%)	RR 0.99 (0.90 to 1.07)	9 fewer per 1,000 (から 94 fewer to 66 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU 滞在期間												
1	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	164	165	-	MD 1 より高 (0.84 より低 to 2.84 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要
重症な有害事象												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	0/71 (0.0%)	0/71 (0.0%)	推定不可		⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 総サンプルサイズが少ないため、一段階グレードを下げた。
- b. Risk of bias (不完全なアウトカムデータ、funding バイアス) が高く、二段階グレードを下げた。

- c. Ancillary study のため一段階グレードを下げた。
- d. 総サンプルサイズが少なく、信頼区間が臨床決断の閾値をまたぐため、二段階グレードを下げた。
- e. 総イベント数が少ないため、二段階グレードを下げた。

CQ10-5: 成人敗血症患者のせん妄治療に、薬物療法を行うか？

Answer：成人敗血症患者のせん妄治療にデクスメドトミジンを投与しないことを弱く推奨する (GRADE2D：エビデンスの確実性「非常に低」)。ハロペリドールを投与しないことを弱く推奨する (GRADE 2C：エビデンスの確実性「低」)。非定型抗精神病薬を投与しないことを弱く推奨する (GRADE 2B：エビデンスの確実性「中」)。

コメント：過活動型せん妄のため患者の生命または身体が危険にさらされる可能性が高いと判断した場合に、デクスメドトミジン、ハロペリドール、または非定型抗精神病薬の使用を妨げるものではない。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症患者の中樞神経系臓器障害の一つにせん妄がある。ICU でのせん妄持続日数が ICU 退室後 3 か月と 12 か月の認知機能障害と関連することが知られている。敗血症患者でせん妄を薬物により治療することができれば、患者の集中治療後症候群 (PICS) を軽減できる可能性があるため、本 CQ を敗血症診療における重要な臨床課題として取り上げた。

(2) PICO

P (患者)：敗血症、呼吸不全、心不全、熱傷、大侵襲手術後などで人工呼吸中の成人重症患者

I (介入)：デクスメドトミジン、ハロペリドール、非定型抗精神病薬の投与

C (対照)：プラセボ投与

O (アウトカム)：死亡率、ICU 退室後の認知機能障害、せん妄日数、せん妄発生割合(報告がない場合は、せん妄フリー日数)、ICU 滞在期間、重症有害事象の発生割合

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験 (RCT) がデクスメドトミジン 1 件[1]、ハロペリドール 1 件[2]、非定型抗精神病薬 3 件[3][4][2]施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 10-5)

望ましい効果：術後患者を含むシステマティックレビューの結果、デクスメドトミジン投与は死亡率 (1RCT:N=71) について 1000 人あたり 0 人の死亡減少 (0 人減少～0 人増加)、ICU 滞在期間 (1RCT:N=71) は 1.37 日短い (95%信頼区間 3.82 日短い～1.08 日長い) であり、ハロペリドールについて

は、死亡率（1RCT：N=376）1000人あたり38人の死亡増加（51人減少～154人増加）、せん妄日数（1RCT：N=376）は0.34日短い（1.18日短い～0.5日長い）、ICU滞在期間（1RCT：N=376）は0.33日短い（1.92日短い～1.26日長い）であり、非定型抗精神病薬については、死亡率（2RCT：N=410）1000人あたり3人の死亡減少（82人減少～98人増加）、せん妄日数（2RCT：N=410）は1.75日短い（4.31日短い～0.81日長い）、ICU滞在期間（2RCT：N=410）は1.1日短い（2.48日短い～0.28日長い）であり、いずれの薬剤においても望ましい効果はわずかであると判断した

望ましくない効果：3つの薬物とも重症な有害事象をアウトカムとして報告した研究がなかった。

益と害のバランス：3つの薬物とも望ましい効果はわずかであり、望ましくない効果は不明である。効果のバランスは、介入も比較対照もいずれも優位でないと考えられる。

Table 10-6. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

デクスメトミジンについては、死亡率が高くなる方向性、ICU滞在期間が短くなる方向性であり、益と害のアウトカムが逆方向を示すと考えて最も低いエビデンスである「非常に低」を採用した。ハロペリドールについては、死亡率の効果推定値が高くなる方向性、せん妄日数とせん妄フリー日数、ICU滞在期間は益となる方向性を持つため「低」を採用した。非定型抗精神病薬については、全てのアウトカムが患者の益となる方向性を示しているため最も高いエビデンスである「中」を採用した。

(6) 価値観

成人敗血症患者のせん妄治療の薬物療法に対する、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡率、せん妄日数、せん妄発生割合などの臨床アウトカムに対して置く相対的価値は高く、ばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

デクスメデトミジン（200 μ g/50mL シリンジ価格 4,886 円）は集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静薬として広く使用されており、患者・家族の個人的な負担を大きく増加するものではない。医療者の仕事量に関しても、集中治療管理として薬剤の持続投与は一般的な内容であり、容認可能である。ハロペリドールは価格 5.7 円～2572 円とバラツキがあるが、患者負担から考えて薬剤コストは容認できる。また、薬剤内服は医療者への負担も限定的である。非定型抗精神病薬は薬剤価格が比較的安価（リスペリドン 10.1～215.3 円、クエチアピン 10.6～68.6 円）であり、おそらく容認できる。また薬剤投与による医療関係者への負担も十分容認できる。

(8) 実行可能性

敗血症を管理可能な医療施設であれば、介入は問題なく実行可能である。ただし、ハロペリドール、非定型抗精神病薬をせん妄予防に使用する際は、保険適応外の診療となる。

(9) 判断の要約 (Table. 10-6)

3つ表を添付する。

Table. 10-6 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

デクスメデトミジン：修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

ハロペリドール：修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.018 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

非定型抗精神病薬：修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

PADISガイドライン[5]において、人工呼吸管理中の成人患者で不穏のためにウィーニング/抜管ができない場合、せん妄に対してデクスメデトミジンを使用することを提案している（条件付き推奨、低い質のエビデンス）。しかし、J-PADガイドライン[6]では、わが国で承認された投与量でのデクス

メドミジンが、ベンゾジアゼピン系鎮静薬より望ましいかは不明である（0, C）と記載されており注意が必要である。

また、PADISガイドライン[5]では、せん妄治療にハロペリドール、非定型抗精神病薬を日常的に用いないことを提案している（条件付き推奨、低い質のエビデンス）。一方で、J-PADガイドライン[6]では、成人ICU患者のせん妄期間を短縮する有効な薬物治療に関するデータは少ない（0, C）と記載されている。

（12）実施に関わる検討事項

薬剤をルーチンに使用するかについては、患者の年齢・重症度・合併症も考慮する必要がある。デクスメドミジンは国内で認可された投与量が海外の投与量と異なり（デクスメドミジンの維持量 0.2～0.7 μ g/kg/min は海外より少ない）、本邦での有効性および副作用の発生も考慮に入れた使用が望まれる。

また、過活動型せん妄のため患者の生命または身体が危険にさらされる可能性が高いと判断した場合に、デクスメドミジン、ハロペリドール、または非定型抗精神病薬の使用を妨げるものではない。

（13）今後の研究の可能性

今回含まれる研究はICUの重症患者（場合により術後患者）が対象となっているため、今後は敗血症患者に限定したせん妄治療研究が望まれる。

（14）文献

1. Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium a randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;315:1460–8.
2. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, et al. Haloperidol and ziprasidone for treatment of delirium in critical illness. N Engl J Med. 2018;379:2506–16.
3. Devlin JW, Roberts RJ, Fong JJ, Skrobik Y, Riker RR, Hill NS, 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.
4. Devlin JW, Skrobik Y, Riker RR, Hinderleider E, Roberts RJ, Fong JJ, et al. Impact of quetiapine on resolution of individual delirium symptoms in critically ill patients with delirium: A post-hoc analysis of a

double-blind, randomized, placebo-controlled study. Crit Care. 2011;15.

5. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. PADIS 2018 Guidelines - Full. Crit Care Med. 2018;

6. Japanese guidelines for the management of Pain, Agitation, and Delirium in intensive care unit (J-PAD). J Japanese Soc Intensive Care Med. 2014;21:539–79.

CQ10-5-1 DEX

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Dexmedetomidine	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	2/39 (5.1%)	0/32 (0.0%)	RR 4.13 (0.21 to 82.95)	0 more per 1,000 (から 0 fewer to 0 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	-------------	-------------	-----------------------------------	---	--------------	----

ICU 滞在期間

1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	39	32	-	MD 1.37 より低 (3.82 より低 to 1.08 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	---------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	----	----	---	--	--------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

ICU 退室後の認知機能障害、せん妄日数、重症な有害事象を報告した研究はなかった。

説明

- a. 患者医療者の盲検化が困難であるため、一段階グレードを下げた。
- b. 1件のRCTのみ。総イベント数が少なく、二段階グレードを下げた。
- c. 1件のRCTのみ。総サンプルサイズが小さいため、二段階グレードを下げた。

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性 またはばらつき あり	重要な不確実性 またはばらつき の可能性あり	重要な不確実性 またはばらつき はおそらくなし	重要な不確実性 またはばらつき はなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

CQ10-5-2 ハロペリドール

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ハロペリドール	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡 (最長のもの)

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	73/192 (38.0%)	63/184 (34.2%)	RR 1.11 (0.85 to 1.45)	38 more per 1,000 (から 51 fewer to 154 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	----------------	----------------	---------------------------	--	-----------	----

せん妄日数

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	192	184	-	MD 0.34 より低 (1.18 より低 to 0.5 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	--------------------------------------	-----------	----

せん妄 (昏睡) free days (14 days)

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	192	184	-	MD 0.33 より高 (1.33 より低 to 1.99 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

ICU 滞在期間

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	192	184	-	MD 0.33 より低 (1.92 より低 to 1.26 より高)	⊕⊕○○ 低	重要
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

ICU 退室後の認知機能障害、重症な有害事象を報告した研究はなかった

説明

- a. 総サンプルサイズが小さいため、一段階グレードを下げた。
- b. 1つのRCT。総サンプルサイズが小さいため、二段階グレードを下げた。

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性 またはばらつき あり	重要な不確実性 またはばらつき の可能性あり	重要な不確実性 またはばらつき はおそらくなし	重要な不確実性 またはばらつき はなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

CQ10-5-3 非定型抗精神病薬

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	非定型抗精神病薬	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡 (最長のもの)

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	67/208 (32.2%)	66/202 (32.7%)	RR 0.99 (0.75 to 1.30)	3 fewer per 1,000 (から 82 fewer to 98 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	---------------------------	---	-----------	----

せん妄日数

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	208	202	-	MD 1.75 より低 (4.31 より低 to 0.81 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-----------------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	-----------	----

せん妄 (昏睡) free days (14 days)

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	190	184	-	MD 1 より高 (0.52 より低 to 2.52 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	------------------------------------	-----------	----

ICU 滞在期間

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	208	202	-	MD 1.1 より低 (2.48 より低 to 0.28 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	--------------------------------------	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

ICU 退室後の認知機能障害、重症な有害事象を報告した研究はなかった

説明

- 95%CI が広く臨床決断の閾値をまたぐため、二段階グレードを下げた。
- 異質性が高い (I²=77%) ため、一段階グレードを下げた。
- 総サンプルサイズが小さいため、一段階グレードを下げた。

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

CQ10-6: 成人敗血症患者のせん妄予防に、非薬物療法を行うか？

Answer : 成人敗血症患者のせん妄予防に非薬物療法を行うことを弱く推奨する (GRADE2C : エビデンスの確実性「低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症患者の中樞神経系臓器障害の一つにせん妄がある。ICU でのせん妄持続日数が ICU 退室後 3 か月と 12 か月の認知機能障害と関連することが知られている。敗血症患者において非薬物療法によりせん妄を予防できれば、患者の集中治療後症候群 (PICS) も軽減できる可能性があり、本 CQ を重要な臨床課題として取り上げた。

(2) PICO

P (患者) : 敗血症, 呼吸不全, 心不全, 熱傷, 大侵襲手術後などで人工呼吸中の成人重症患者

I (介入) : 睡眠の改善 (アイマスク, 耳栓, 概日リズムの改善など)、覚醒の促進 (眼鏡, 補聴器, 見当識改善など)、リラクゼーション (リハビリテーション医療を除く) のいずれか

C (対照) : 非介入

O (アウトカム) : 死亡率, ICU 退室後の認知機能障害, せん妄日数, せん妄発生割合 (報告がない場合は, せん妄フリー日数), ICU 滞在期間, 重症有害事象の発生割合

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果, PICOに合致したランダム化比較試験 (RCT) が10件 [1][2][3][4][5][6][7][8][9][10]施行されており, これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 10-7)

望ましい効果 : 術後患者を含むシステマティックレビューの結果, 死亡率 (4RCT : N=884) の効果推定値とその 95%信頼区間は, 1000 人あたり 15 人の死亡減少 (57 人減少~42 人増加)、ICU 退室後の認知機能障害 (MMSE) (1RCT : N=32) は 0.2 点高い (95%信頼区間 1.27 点低い~1.67 点高い)、せん妄フリー日数 (2RCT : N=799) は 0.01 日長い (95%信頼区間 1.22 日短い~1.24 長い) であった。また, せん妄発生割合 (6RCT : N=1028) は 1000 人あたり 44 人の減少 (149 人減少~131 人増加)、ICU 滞在期間 (5RCT : N=904) は 0.14 日短い (95%信頼区間 1.06 短い~0.79 長い) であった。以上より介入による望ましい効果を小と判断した。

望ましくない効果：重症な有害事象を報告した研究がなかった。

益と害のバランス：望ましい効果は小さく、望ましくない効果は不明である。しかし、介入内容から推測される望ましくない効果はほとんどないと考えられる。以上より、おそらく介入が優位と判断した。

Table 10-7. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

介入に関する効果推定値は死亡を減少、ICU 退室後の認知機能障害スコアを増加、など益と害の方向性は一致している。全体的なエビデンスの確実性は、最も高い「低」と判定した。

(6) 価値観

成人敗血症患者のせん妄予防の非薬物療法に対する、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、ばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

非薬物療法として実施される睡眠の改善（アイマスク、耳栓、概日リズムの改善など）、覚醒の促進（眼鏡、補聴器、見当識改善など）、リラクゼーション（リハビリテーション医療を除く）は患者・家族の個人的な負担を増強するものではないが、医療者の仕事量は増加させる可能性がある。

(8) 実行可能性

睡眠の改善（アイマスク、耳栓、概日リズムの改善など）、覚醒の促進（眼鏡、補聴器、見当識改善など）、リラクゼーション（リハビリテーション医療を除く）は介入として難しいことはなく、問題なく実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table. 10-7)

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 10-7 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：95.8%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016[11]においては、J-PADガイドライン[12]より引用する形で「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）」となっている。またPADISガイドライン[13]において、成人重症患者において、修正可能なせん妄の危険因子の減少、認知機能の改善、睡眠や運動、聴力、視力の最適化に焦点を当てた（ただしそれらに限定されない）多角的な非薬理的介入法を用いることを提案している（条件付き推奨、低い質のエビデンス）。

(12) 実施に関わる検討事項

非薬物療法として、睡眠の改善・覚醒の促進・認知療法は、重症患者においても安全に実施できる可能性が示唆されている。

(13) 今後の研究の可能性

個別の介入に関して別個に有効性を検討することが望まれる。同時に、ABCDEFバンドルケアに代表される複合的非薬物療法に関して、今後考慮していく必要がある。今回含まれる研究はICUの重症患者（場合により術後患者）が対象となっているため、今後は患者を敗血症に限定したせん妄予防研究が望まれる。

(14) 文献

1. Brummel NE, Girard TD, Ely EW, Pandharipande PP, Morandi A, Hughes CG, 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. Demoule A, Carreira S, Lavault S, Pallanca O, Morawiec E, Mayaux J, et al. Impact of earplugs and eye mask on sleep in critically ill patients: A prospective randomized study. *Crit Care.* 2017;21.
3. Johnson K, Fleury J, McClain D. Music intervention to prevent delirium among older patients admitted to a trauma intensive care unit and a trauma orthopaedic unit. *Intensive Crit Care Nurs.* 2018;47:7–14.
4. Lee CH, Lee CY, Hsu MY, Lai CL, Sung YH, Lin CY, et al. Effects of Music Intervention on State Anxiety and Physiological Indices in Patients Undergoing Mechanical Ventilation in the Intensive Care Unit: A Randomized Controlled Trial. *Biol Res Nurs.* 2017;19:137–44.
5. Litton E, Elliott R, Ferrier J, Webb SAR. Quality sleep using earplugs in the intensive care unit: The QUIET pilot randomised controlled trial. *Crit Care Resusc.* 2017;19:128–33.
6. Munro CL, Cairns P, Ji M, Calero K, Anderson WMD, Liang Z. Delirium prevention in critically ill adults through an automated reorientation intervention – A pilot randomized controlled trial. *Hear Lung J Acute Crit Care.* 2017;46:234–8.
7. Potharajoen S, Tangwongchai S, Tayjasanant T, Thawitsri T, Anderson G, Maes M. Bright light and oxygen therapies decrease delirium risk in critically ill surgical patients by targeting sleep and acid-base disturbances. *Psychiatry Res.* 2018;261:21–7.
8. Simons KS, Laheij RJF, van den Boogaard M, Moviat MAM, Paling AJ, Polderman FN, et al. Dynamic light application therapy to reduce the incidence and duration of delirium in intensive-care patients: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4:194–202.
9. Taguchi T, Yano M, Kido Y. Influence of bright light therapy on postoperative patients: A pilot study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2007;23:289–97.
10. Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. The effect of earplugs during the

night on the onset of delirium and sleep perception: A randomized controlled trial in intensive care patients. Crit Care. 2012;16.

11. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). J Intensive Care. 2018;6.

12. Japanese guidelines for the management of Pain, Agitation, and Delirium in intensive care unit (J-PAD). J Japanese Soc Intensive Care Med. 2014;21:539–79.

13. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. PADIS 2018 Guidelines - Full. Crit Care Med. 2018;

CQ10-6

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	非薬物療法	通常治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡 (論文中で報告されている最長のもの)

4	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	80/447 (17.9%)	83/437 (19.0%)	RR 0.92 (0.70 to 1.22)	15 fewer per 1,000 (から 57 fewer to 42 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	----------------	----------------	---------------------------	--	-----------	----

ICU 退室後の認知機能障害 (評価: MMSE; スケール から: 0 to 30)

1	ランダム化試験	非常に深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	18	14	-	MD 0.2 より高 (1.27 より低 to 1.67 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	--------------------	-------	-------	--------------------	----	----	----	---	--------------------------------------	--------------	----

せん妄 (昏睡) free days

2	ランダム化試験	非常に深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	なし	404	395	-	MD 0.01 より高 (1.22 より低 to 1.24 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	--------------------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	--------------	----

せん妄発生

6	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^g	深刻でない	深刻 ^b	なし	156/510 (30.6%)	151/518 (29.2%)	RR 0.85 (0.49 to 1.45)	30 more per 1,000 (から 60 fewer to 110 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	---------------------------	--	--------------	----

ICU 滞在期間

5	ランダム化試験	非常に深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	なし	457	447	-	MD 0.14 より低 (1.06 より低 to 0.79 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	---------	--------------------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	---------------------------------------	--------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

重篤な有害事象の報告はなかった

説明

- a. 大多数の研究で、risk of bias が高い（患者医療者の盲検化はできていない）ため、一段階グレードを下げた。
- b. 総イベント数が少ないため、一段階グレードを下げた。
- c. 1件の研究における risk of bias が高い（患者医療者の盲検化は不可能、不完全アウトカムデータ）ため二段階グレードを下げた。
- d. 1件のみの研究における患者数は32例のみであるため、二段階グレードを下げた。
- e. 寄与率の高い研究の risk of bias が高い（盲検化の欠如）ため、二段階グレードを下げた。
- f. 総サンプルサイズが少ないため、一段階グレードを下げた。
- g. 推定値の方向性がサブグループ間で異なり、異質性（I²値は46%）が中等度認められるため、一段階グレードを下げた。

急性腎障害・血液浄化療法

急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) は、急激に進行する腎機能低下により生体の恒常性が破綻している病態であり、幅広い疾患スペクトラムを有する症候群である。2012年に発表された Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) による AKI 診療ガイドラインにおいては、48時間あるいは1週間の期間における血清クレアチニン濃度の上昇、あるいは6-24時間での尿量減少に基づく AKI 診断基準と重症度分類が提示された (表)。広く臨床現場において測定されている二つの臨床指標により簡便かつ迅速に AKI 診断が可能となり、この AKI 診断基準を用いた臨床研究が数多く行われ、AKI の発症がどのような臨床場面においても有意に予後と関連することが明らかとなった。

敗血症は AKI の原因疾患のなかでも高頻度に認められるものの一つであり、敗血症性 AKI の予後は不良であることが広く認識されている¹。特に血液浄化療法が必要となる重症 AKI が敗血症に合併した場合の死亡率は高く、我が国の近年の DPC データを用いた解析においては、院内死亡率が 50%程度であったと報告されている²。敗血症性 AKI の病態生理は複雑であり、血行動態の異常に加えて、炎症反応の関与やミトコンドリア機能異常などの細胞障害が想定されている³。多くの基礎研究が行われているものの、AKI において腎組織保護作用が臨床的に証明された薬剤はいまだ存在しないとされている。一方、臨床の場においては体液管理の観点から利尿剤投与が敗血症性 AKI に対して行われている現実があり、本ガイドラインにおいてもフロセミド (11-1) および心房性ナトリウム利尿ペプチド (11-2) の投与に関する CQ を採用した。血行動態の異常が敗血症性 AKI 発症に大きく関与していることは間違いがないと考えられており、昇圧作用のある薬剤のうち腎血流増加作用と Na 排泄作用を有するドパミン (11-3) が特に低用量 (いわゆる renal dose) で用いられてきた。この十数年のエビデンスの蓄積により、敗血症全般に対してのドパミンの有用性が否定されてきている中で、敗血症性 AKI におけるドパミンの状況をあらためて確認すべく、本ガイドラインにおいてはドパミンに関する CQ も採用している。

血液浄化療法は、血液体外循環により血液中の病因物質を除去、不足している物質を補給する治療法である。なかでも腎臓の機能を代替する治療である腎代替療法 (renal replacement therapy; RRT) が最も多く行われている血液浄化療法である。実際の臨床においては、AKI に対する RRT のモダリティや開始時期、治療量などは個々の症例の病態と医療体制により決められているが、確固たるエビデンスに支持された最適な治療条件はいまだ確立されていない状況である。一方、高い死亡率を呈する敗血症性 AKI における生命維持に RRT は必要不可欠な治療法であり、種々の治療条件の決定を求められる場面は多いと思われる。持続的あるいは間欠的な RRT のどちらを選択すべきか (11-4)、予後改善が最も期待できる RRT 開始のタイミングはいつか (11-5)、RRT における治療量を増やすことで予後の改善が期待できるのか (11-6)、といった CQ を本ガイドラインにおいて採用している。特に RRT 開始時期に関しては、最大規模となる multi-national pragmatic open-label

RCT である STARRT AKI 研究が本ガイドラインにおけるエビデンス評価作業後に発表された⁴。Stage 2 あるいは Stage 3 の AKI に対して 12 時間以内に RRT を開始する群と古典的絶対適応にて開始する群の比較が行われ、90 日生存率に差はなく血圧低下と低リン血症の頻度は早期開始群に多いと報告された。この結果は早期開始を支持しないものであり、本ガイドラインにおける推奨とは相反しないと判断した。

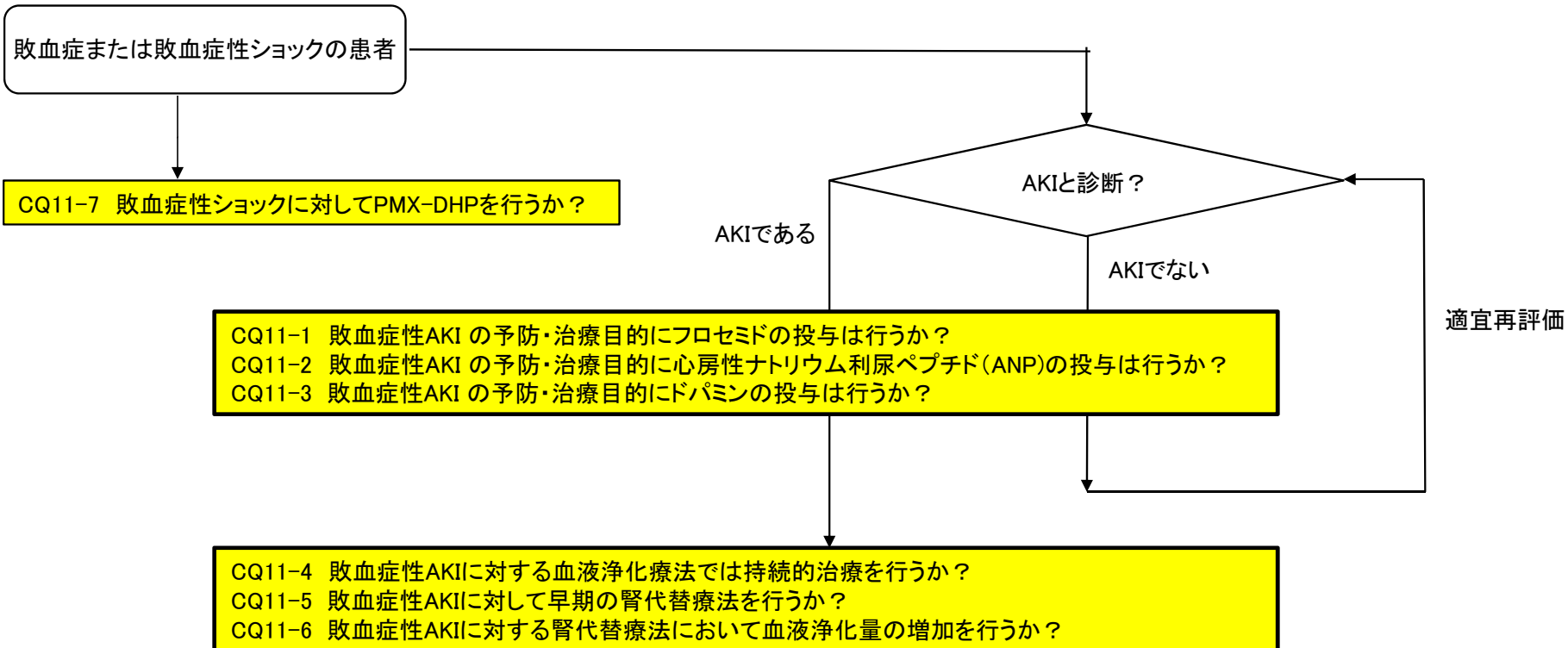
RRT 以外にも敗血症診療において血液浄化療法が施行されている。一つはエンドトキシン吸着療法である。グラム陰性桿菌感染症においては、血中エンドトキシン濃度およびエンドトキシン活性が上昇していることが観察されており、PAMPs (pathogen-associated molecular patterns: 病原体関連分子パターン) の一つであるエンドトキシンを血液中から除去する治療は理にかなっており、本邦で開発されて 20 年以上にわたり保険収載された治療として用いられている。近年、欧米を中心として複数の RCT が施行されており、それらの結果をエビデンスとして評価すべく、本ガイドラインにおいて CQ として採用した(11-7)。もう一つはいわゆる“non-renal indication”などの表現で炎症性メディエーターの除去・制御を目的とした血液浄化療法である。実際には PMMA 膜など血液吸着特性を有する血液浄化膜を用いた RRT として、腎障害が高度に進展するよりも前に開始するという治療が、本邦においては積極的に行われてきている。2014 年に保険適用を得た AN69ST 膜は、その適応疾患が重症敗血症、敗血症性ショックであり、AKI は必須ではないことから注目された。その後、これらの血液浄化膜について、いくつかの観察研究が報告されているが、RCT はいまだ施行されていない。2016 年のガイドラインにおいては、血液浄化膜に関する CQ はなく、今回のガイドラインにおいても採用していない。今後のエビデンスの蓄積を期待するとともに、血液浄化膜に関する CQ についても検討していきたい。

1. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int.* 2019;96(5):1083-1099. doi:10.1016/j.kint.2019.05.026
2. Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, et al. Temporal change in characteristics and outcomes of acute kidney injury on renal replacement therapy in intensive care units: analysis of a nationwide administrative database in Japan, 2007-2016. *Crit Care.* 2019;23(1):172. doi:10.1186/s13054-019-2468-8
3. Doi K. Role of kidney injury in sepsis. *J intensive care.* 2016;4:17. doi:10.1186/s40560-016-0146-3
4. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2020;383(3):240-251. doi:10.1056/NEJMoa2000741

表 KDIGO による AKI 診断基準と重症度分類

AKIの定義		1. $\Delta sCr \geq 0.3 \text{mg/dl}$ (48時間以内) 2. sCrの基礎値から1.5倍上昇(7日以内) 3. 尿量 0.5ml/kg/時 以下が6時間以上持続	
AKI重症度	sCr基準	尿量基準	
ステージ1	$\Delta sCr \geq 0.3 \text{mg/dl}$ or sCr 1.5-1.9倍の上昇	0.5 ml/kg/hr 未満 (6時間以上)	
ステージ2	sCr 2.0-2.9倍の上昇	0.5 ml/kg/hr 未満 (12時間以上)	
ステージ3	sCr 3.0倍以上の上昇 or sCr $\geq 4.0 \text{mg/dL}$ への上昇 or 腎代替療法の開始 or 18歳未満患者の $eGFR < 35 \text{ml/min/1.73m}^2$	0.3 ml/kg/hr 未満(24時間以上) or 12時間以上の無尿	

AKI:急性腎障害、eGFR:推算糸球体濾過量、sCr:血清クレアチニン値



CQ11-1: 敗血症性 AKI に対する腎代替療法では持続的治療を行うか？

Answer: 敗血症性 AKI に対する血液浄化療法は、持続的治療・間欠的治療のどちらを選択しても構わない (GRADE 2C, エビデンスの確実性=低)。ただし、循環動態が不安定な症例については持続的治療を選択する (GPS)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性 AKI が高度に進展した場合、院内死亡率は 50%にまで及ぶとされ、生命維持のためには腎代替療法は必要不可欠な治療方法である。治療時間に関する分類として持続的あるいは間欠的な腎代替療法があるが、どちらを敗血症性 AKI に対して用いるのかは、病態のみならず治療施設における経験や診療体制にも依存するため、施設や症例において個別的な判断がなされており、その臨床判断の振れ幅は大きいと思われる。一方、循環が不安定な状態においては持続的な腎代替療法が選択される傾向にあることが観察研究で報告されている。したがって、この問題の優先度は高く、臨床的に重要な選択でもあるため、CQ として取り上げた。

(2) PICO

P (患者) : 成人の敗血症性 AKI 患者および重症疾患による AKI 患者

I (介入) : 持続的腎代替療法(continuous renal replacement therapy: CRRT)

C (対照) : 間欠的腎代替療法(intermittent renal replacement therapy: IRRT)

O (アウトカム) : 死亡率、透析依存率、両者の複合アウトカム、合併症発生率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 5 件施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した¹⁻⁵。なお、ランダム化割り付け後の重症度 (APACHE II および III スコア、肝不全有無、不全臓器数) に有意差を認めた RCT が一つあった¹。この RCT を含めた 5RCT におけるエビデンスの確実性は“非常に低”であり、この RCT を除いた 4RCT におけるエビデンスの確実性は“低”であったため、今回は 4RCT による解析結果を用いた。

(4) 益と害のバランス (Table. -1)

望ましい効果：死亡アウトカムの効果推定値 (4RCT, N=838) は 1000 人あたり 6 人減少 (95%信頼区間 69 人減少～63 人増加)、透析依存アウトカム (2RCT, N=201) は 1000 人あたり 28 人減少 (95%

信頼区間 61 人減少～68 人増加)、透析依存と死亡の複合アウトカム (1RCT, N=125) は 1000 人あたり 42 人減少 (95%信頼区間 185 人減少～158 増加) であった。また、出血合併症 (2RCT, N=609) は 1000 人あたり 3 人減少 (95%信頼区間 29 人減少～46 人増加) であった。したがって、CRRT による望ましい効果はわずかであると判断した。

望ましくない効果：今回検討したアウトカムでは、望ましくない効果は認められず、明らかな望ましくない効果があるかは不明である。

益と害のバランス：望ましい効果が「わずか」であり、望ましくない効果が「分からない」であった。したがって、効果のバランスは介入対象がおそらく優位と判断した。

№ 研究の	研究デザイン	Certainty assessment					№ 患者の		効果		Certainty	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不確確	その他の検討	CRRT	IRRT	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡率												
4	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻*	深刻でない	なし	256/419 (61.1%)	262/419 (62.5%)	RR 0.99 (0.89 to 1.10)	6 fewer per 1,000 (から 69 fewer to 63 more)	⊕⊕○○ 低	重大
透析依存												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻*	非常に深刻*	なし	5/98 (5.1%)	8/103 (7.8%)	RR 0.64 (0.22 to 1.87)	28 fewer per 1,000 (から 61 fewer to 68 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
透析依存と死亡 (複合アウトカム)												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻*	非常に深刻*	なし	34/70 (48.6%)	29/55 (52.7%)	RR 0.92 (0.65 to 1.30)	42 fewer per 1,000 (から 185 fewer to 158 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
合併症 出血												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻*	非常に深刻*	なし	16/297 (5.4%)	18/312 (5.8%)	RR 0.94 (0.49 to 1.90)	3 fewer per 1,000 (から 29 fewer to 46 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 効果量の大きい研究において、Intervention の protocol で outcome に影響の及ぼしうる design 上の問題点がある
- b. 非敗血症 AKI を含む
- c. High RoB (High RoB が 2 項目以上) の研究の寄与率が高い
- d. 0.75 と 1.25 の両方の決断の閾値を含み、OIS も満たさない
- e. OIS を満たすが、95%信頼区間を満たさない

Table -1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

総てのアウトカムにおいて CRRT の効果はわずかであると判断でき、相反するものはなかったため、全体的なエビデンスの確実性は「低」と判断した。

(6) 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはなく、死亡という重大なアウトカムにおいては個々人の

価値観のばらつきは小さいと考えられる。

(7) 容認性

本邦の保険診療において、CRRT と IRRT はともに承認された治療であり、患者・家族の視点からは容認できる範囲であると思われる。一方で、CRRT という介入の費用負担は IRRT と比較すると高いと考えられ、回路凝固などの管理面で医療従事者の負担増大となりうる。抗凝固薬の調整などで対応可能ではあるが、CRRT 施行に際しては医療スタッフの業務負荷が IRRT よりも増加することは明らかであり、望ましい効果が乏しい場合には、施行は容認しがたいものとなりうる。

(8) 実行可能性

日本における急性期病院での観察研究の結果からは、ICU において CRRT を行うことはほぼ可能であると考えられる。非 ICU 環境においては、CRRT の施行は困難であると考えられる。

(9) 判断の要約 (Table. -2)

効果のバランスは介入対象がおそらく優位と判断したが、アウトカム全般における確実性は「低」、容認性については「おそらく、いいえ」であると判断した。以上から、持続的治療と間欠的治療のどちらも他方よりも勝るという結論には至らなかった。

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. -2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。また、循環動態が不安定な患者を対象として、CRRT と IRRT を比較した RCT は存在しなかったが、実際の臨床においては循環動態が不安定な患者には CRRT が選択されることが多いため、委員の判断において、このような状況においては CRRT を選択するという GPS を示すこととした。

（11）関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 では、CRRT・IRRT のどちらを選択してもよいが、血行動態が不安定な患者については、CRRT を使用することを提案している（推奨の強さ 弱、エビデンスの強さ 低）⁶。本邦から出版された AKI(急性腎障害)診療ガイドライン 2016 および海外の AKI ガイドラインでも、同様に提案されている（AKI(急性腎障害)診療ガイドライン-血行動態安定：推奨の強さ 2、エビデンスの強さ B。AKI(急性腎障害)診療ガイドライン-血行動態不安定：推奨の強さ なし、エビデンスの強さ D。）（KDIGO：推奨の強さ 2、エビデンスの強さ B）^{7,8}。

（12）実施に関わる検討事項

循環動態が不安定な症例においては CRRT を選択することが望ましいと考えられる。観察研究においても循環動態が不安定な症例では、CRRT が選択されていることが報告されており、すでに標準治療となっていると思われる。

（13）今後の研究の可能性

費用対効果について検討した研究が期待される。

（14）文献

1. 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(3):1154-1163. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.0600031154.x
2. Gasparovic V, Filipovic-Greic I, Merkle M, Pisl Z. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)--what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail.* 2003;25(5):855-862. doi:10.1081/jdi-120024300
3. 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(8):1630-1637.

doi:10.1093/ndt/gfh880

4. 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 (London, England)*. 2006;368(9533):379-385. doi:10.1016/S0140-6736(06)69111-3
5. Schefold JC, von Haehling S, Pschowski R, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*. 2014;18(1):R11. doi:10.1186/cc13188
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
7. 寺田典生, 井関邦敏, 湯澤由紀夫, et al. AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016. 日本腎臓学会誌. 2017;59(4):419-533. <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2017333218>.
8. Group KDIGO (KDIGO) AKIW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.

CQ11-2-1: 敗血症性 AKI に対する腎代替療法において早期の腎代替療法を行うか? (Stage 2 vs Stage 3 または古典的絶対適応)

Answer: 敗血症性 AKI に対して Stage 2 での早期の腎代替療法を行うか否かについて本ガイドラインでは推奨を提示しない。

(1) 背景および本 CQ の重要度

AKI を合併した敗血症患者に対して、いつ腎代替療法(renal replacement therapy: RRT)を開始すべきか、臨床現場では判断に悩むことが多い。いわゆる絶対適応ではない段階での早期の RRT によって予後が改善する可能性も示唆されている一方で、不要な RRT を行うことは患者を合併症のリスクに余計にさらす可能性ももつ。いつ RRT を行うかについては依然議論が分かれており、重要な臨床課題として取り上げるべきと考えられる。なお、早期の定義が統一されていない状況を鑑み、AKI の重症度で CQ を分けることとした。

(2) PICO

P (患者) : 成人の敗血症性 AKI 患者および重症疾患による AKI 患者

I (介入) : RIFLE/AKIN/KDIGO Stage 2 で RRT 施行

C (対照) : RIFLE/AKIN/KDIGO Stage 3 または古典的な絶対適応で RRT 施行

O (アウトカム) : 死亡率、透析依存、両者の複合アウトカム

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 1 件施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した¹。

(4) 益と害のバランス (Table. -1)

望ましい効果 : Stage 2 での開始の効果は、死亡については 1000 人あたり 195 人減少 (95%信頼区間 293 人減少~70 人減少) であった。死亡または透析依存の複合アウトカムについては、1000 人あたり 190 人減少 (95%信頼区間 292 人減少~66 人減少) であった。したがって、Stage 2 における RRT の開始における望ましい効果は中と判断した。

望ましくない効果 : 採用された 1 つの RCT では出血合併症について報告されていない。早期に腎代替療法を開始すればブラッドアクセス挿入によるカテーテル感染が増加することが別の RCT で報告

されているが、本 SR において Outcome に設定されておらず、対象となった RCT でも Outcome には含まれていない。

益と害のバランス：Stage 2 における RRT の開始の望ましい効果は中であり、おそらく介入が優位と判断される。しかしながら、この望ましい効果は、一施設で実施された 1 つの RCT から得られた結果であり一般化可能性は低い。また、本研究結果に関連する大規模多施設研究が 2020 年 2 月の時点で完了しており、その結果により推奨が変わる可能性がある。したがって、本ガイドラインにおいては、敗血症性 AKI に対して Stage 2 での早期の腎代替療法を行うか否かについて推奨を提示しないこととした。

Stage 2 vs Stage3 または古典的絶対適応

研究の 数	研究デ ザイン	確からしさの評価					患者の数		効果		確からしさ	重要性
		バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の 検討	Stage 2	Stage 3 または 絶対適応	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死亡率(1年以内の最長期間)												
1	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	56/111 (50.5%)	83/119 (69.7%)	RR 0.72 (0.58 to 0.90)	195 fewer per 1,000 (293 fewer to 70 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
透析依存(最長観察期間)												
1	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^b	なし	4/55 (7.3%)	4/36 (11.1%)	RR 0.65 (0.17 to 2.45)	39 fewer per 1,000 (92 fewer to 161 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
死亡または透析依存(最長観察期間)												
1	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^a	なし	60/111 (54.1%)	87/119 (73.1%)	RR 0.74 (0.60 to 0.91)	190 fewer per 1,000 (292 fewer to 66 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. ステージ3と絶対適応が混在
- b. 「OIS を満たさず、0.75 と 1.25 の両方の閾値を含むので 2 段階ダウンが適切」
- c. 「OIS を満たさないため 1 ランク下げが適切」

Table -1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

Stage 2 vs Stage3 または古典的絶対適応の比較において、1 つの RCT で評価された 2 つの重大なアウトカムである、死亡率と死亡または透析依存の複合エンドポイントはともに Stage 2 での RRT 導入の有用性が高いことを示したが、エビデンスの確実性は「低」と判断されている。

(6) 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはなく、死亡という重大なアウトカムにおいては個々人の価値観のばらつきは小さいと考えられる。

(7) 容認性

早期に RRT を開始すれば、カテーテル感染や出血合併症の増加が懸念される。明確な利益が確定していなければ、患者にとって不要な侵襲的処置の施行に関する容認性は低いと思われる。また、早期の RRT の実施に際しては医療スタッフの業務負荷は増加するため、望ましい効果が確定的でなければその施行は容認しがたいものとなりうる。一方で、その実施における治療費用は施行しない場合と比較すると高くなるが、本邦において RRT は保険診療として用いられている治療であり、患者・家族の視点からは費用負担は容認できる範囲であると思われる。

(8) 実行可能性

RRT を早期に開始すると、RRT を受ける患者数が増える可能性があるため、早期開始の妨げとなる要因は設備および人的資源である。設備や人的資源が潤沢な施設や敗血症診療の頻度が低い施設では、その実行可能性は“おそらく、はい”である。しかし、設備や人的資源が限られている施設や敗血症診療の頻度が高い施設では、その実行可能性は“おそらく、いいえ”である。本ガイドラインは一般診療を対象としたガイドラインであるため、設備や人的資源が潤沢ではない施設での状況を鑑み、実行可能性は“おそらく、いいえ”とした。

(9) 判断の要約 (Table. -2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. -2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

ワーキンググループからは、本 CQ である「Stage 2 vs Stage3 または古典的絶対適応」と別 CQ である「Stage 3 vs 古典的絶対適応」を統合した形でのエビデンスが提出されたが、委員の判断において異なる AKI 重症度での開始を分けて推奨を提示するように変更した。本 CQ については、修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 では、透析療法の絶対的な適応がない乏尿または血清クレアチニン高値の段階では、RRT を行わないことを提案している（推奨の強さ 弱、エビデンスの強さ 低）²。本邦から出版された AKI(急性腎障害)診療ガイドライン 2016 では、『早期の血液浄化療法開始が予後を改善するエビデンスは乏しく、臨床症状や病態を広く考慮して開始の時期を決定すべきである（推奨の強さ なし、エビデンスの強さ C）。』と述べられている³。一方、海外の AKI ガイドラインでは、体液量、電解質、酸塩基平衡 の致命的になりうる変化がある場合に速やかに RRT を開始する（グレードなし）と記載されている⁴。

(12) 実施に関わる検討事項

なし。

(13) 今後の研究の可能性

敗血症性 AKI に限定した解析、費用対効果に関する検討が期待される。また、非早期開始群における緊急的な RRT を害として評価される必要がある。

(14) 文献

1. 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(20):2190-2199. doi:10.1001/jama.2016.5828
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
3. 寺田典生, 井関邦敏, 湯澤由紀夫, et al. AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016. 日本腎臓学会

誌. 2017;59(4):419-533. <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2017333218>.

4. Group KDIGO (KDIGO) AKIW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.

CQ11-2-2: 敗血症性 AKI に対する腎代替療法において早期の腎代替療法を行うか? (Stage 3 vs 古典的絶対適応)

Answer: 敗血症性 AKI に対して Stage 3 での早期の腎代替療法を行わないことを弱く推奨する (GRADE 2D, エビデンスの確実性=低)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

CQ11-2-1 と同様である。

(2) PICO

P (患者) : 成人の敗血症性 AKI 患者および重症疾患による AKI 患者

I (介入) : RIFLE/AKIN/KDIGO Stage 3 で RRT 施行

C (対照) : 古典的な絶対適応 で RRT 施行

O (アウトカム) : 死亡、透析依存、両者の複合アウトカム、合併症 (出血イベント)

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 2 件施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した^{1,2}。

(4) 益と害のバランス (Table. -1)

望ましい効果 : Stage 3 と古典的絶対適応での開始を比較した 2 つの RCT で抗凝固薬投与による出血が害として報告されている。出血のリスクは 1000 人あたり 22 人減少 (95%信頼区間, 45 人減少 ~ 12 人増加)であり、観察された点推定値が 1 を下回っているということのみに基づいて、出血リスクが下がることを「望ましい効果」と評価した場合に、その効果はわずかであると判断した。

望ましくない効果 : Stage 3 での開始と古典的絶対適応での開始を比較し、死亡をアウトカムとした 2 つの RCT においては、Stage 3 での開始の効果は 1000 人あたり 11 人増加 (95%信頼区間, 48 人減少 ~ 74 人増加)であった。死亡または透析依存の複合アウトカムについては、1000 人あたり 0 人の増減 (95%信頼区間, 59 人減少~70 人増加)であった。したがって、Stage 3 における RRT の開始における望ましくない効果はわずかであると判断した。

益と害のバランス : Stage 3 における RRT の開始の望ましい効果も望ましくない効果もいずれかを

支持するほどには示されていない。

研究 の数	研究デ ザイン	確からしさの評価					患者の数		効果		確からしさ	重要性
		バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の 検討	Stage 3	絶対適応	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
Mortality												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^a	なし	293/547 (53.6%)	287/543 (52.9%)	RR 1.02 (0.91 to 1.14)	11 more per 1,000 (48 fewer to 74 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
Adverse events (Hemorrhage)												
2	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	39/557 (7.0%)	51/550 (9.3%)	RR 0.76 (0.51 to 1.13)	22 fewer per 1,000 (45 fewer to 12 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
RRT dependence												
2	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	5/258 (1.9%)	11/265 (4.2%)	RR 0.47 (0.16 to 1.34)	22 fewer per 1,000 (35 fewer to 14 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
Death or RRT dependence												
2	ランダム化試験	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻でない ^a	なし	293/550 (53.3%)	292/546 (53.5%)	RR 1.00 (0.89 to 1.13)	0 fewer per 1,000 (59 fewer to 70 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間, RR: リスク比

説明

- a. 信頼区間広い ⇒「狭いのでダウンしなくてよい」
- b. 主観的アウトカム、実行バイアス
- c. 信頼区間広い
- d. 「0.75と1.25の両方を含むので不精確性は2ランクダウン」
- e. 「不精確性はダウンなし」

Table -1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

重大なアウトカムである死亡と出血合併症のアウトカムが異なる方向性を示しており、出血合併症に関する確実性は「非常に低い」と評価されていることから、全体的な確実性を「非常に低い」とする。

(6) 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはなく、死亡という重大なアウトカムにおいては個々人の価値観のばらつきは小さいと考えられる。

(7) 容認性

RRT という介入の費用負担は施行しない場合と比較すると当然高い。しかし、日本において RRT は保険診療として用いられている治療であり、患者・家族の視点からは費用負担は容認できる範囲で

あると思われる。一方、RRT 施行に際しては医療スタッフの業務負荷は増加するため、不必要な施行は容認しがたいものとなりうるが、望ましい効果が明らかではないため、重要な利害関係者にとって妥当なものであるかどうか評価するに至っていない。

(8) 実行可能性

RRT を早期に開始するに伴い、RRT を受ける患者数が増える可能性があるため、早期開始の妨げとなる要因は設備および人的資源である。臓器障害を伴う敗血症患者の診療にあたる施設における、患者数の増加に対応する RRT 実施体制についてのリサーチエビデンスはないため、本 CQ での介入について実行可能性の評価は困難である。

(9) 判断の要約 (Table. -2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. -2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

ワーキンググループからは、本 CQ である「Stage 2 vs Stage3 または古典的絶対適応」と別 CQ である「Stage 3 vs 古典的絶対適応」をまとめた形でのエビデンスが提出されたが、委員の判断において異なる AKI 重症度での開始を分けて推奨を提示するように変更した。本 CQ については、修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 91.7%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016では、透析療法の絶対的な適応がない乏尿または血清クレアチニン高値の段階では、RRTを行わないことを提案している（推奨の強さ 弱、エビデンスの強さ 低）³。本邦から出版されたAKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016では、『早期の血液浄化療法開始が予後を改善するエビデンスは乏しく、臨床症状や病態を広く考慮して開始の時期を決定すべきである（推奨の強さ なし、エビデンスの強さ C）。』と述べられている⁴。一方、海外のAKIガイドラインでは、体液量、電解質、酸塩基平衡の致命的になりうる変化がある場合に速やかにRRTを開始する（グレードなし）と記載されている⁵。

(12) 実施に関わる検討事項

なし。

(13) 今後の研究の可能性

費用対効果について検討した研究が期待される。

(14) 文献

1. 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.
2. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al: Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1431-42.
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304-77.
4. 寺田典生, 井関邦敏, 湯澤由紀夫, 他: AKI (急性腎障害)診療ガイドライン2016. *日腎会誌.* 2017; 59: 419-533.
5. Group KDIGO (KDIGO) AKIW: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1-138.

CQ11-3: 敗血症性 AKI に対する腎代替療法において血液浄化量の増加を行うか？

Answer: 敗血症性 AKI に対して血液浄化量を標準量よりも増やさないことを弱く推奨する（エビデンスの確実性=低）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性 AKI 患者に腎代替療法を施行する際に、炎症性サイトカインや種々のメディエーターなどのクリアランスを上げることで予後を改善させることを期待し、透析量・濾過量を増やすことが検討されている。日本の保険診療では 15mL/kg/hr 程度の処方量が標準とされているが、国外では 25mL/kg/hr 程度が標準的な処方量とされている。敗血症性 AKI に対して最も治療効果の高い処方量を設定することは予後改善において重要であり、検討すべき CQ として取り上げた。

(2) PICO

P（患者）：成人の敗血症性 AKI 患者および重症疾患による AKI 患者

I（介入）：高用量での腎代替療法

C（対照）：標準量での腎代替療法

O（アウトカム）：死亡率、透析依存率、両者の複合アウトカム、副作用（低リン血症）発生率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験（RCT）が 6 件抽出された¹⁻⁶。なお、3つの RCT において超高用量（50ml/kg/hr〜）と高用量（30〜35ml/kg/hr）での RRT の比較検討が行われており^{2,5,6}、これらは（10）推奨グレーディング決定の工程において述べる理由で推奨の作成において除外した。

(4) 益と害のバランス（Table. -1）

望ましい効果：今回検討したアウトカムでは、望ましい効果は認められず、明らかな望ましい効果があるかは不明である。

望ましくない効果：死亡アウトカム（3 RCT, N=2,789）の効果推定値は 1000 人あたり 22 人増加（95%信頼区間 13 人減少〜58 人増加）であった。透析依存アウトカム（3 RCT, N=2,096）、透析依存と死亡複合アウトカム（3 RCT, N=2,786）はそれぞれ 1000 人あたり 22 人増加（95%信頼区間 9 人減少〜57 人増加）、1000 人あたり 12 人増加（95%信頼区間 12 人減少〜43 人増加）であった。望ましくな

い効果は「わずか」と判断した。

益と害のバランス：望ましい効果は「分からない」であり、望ましくない効果は「わずか」と判断された。したがって、効果のバランスは比較対象がおそらく優位とした。なお、超高用量（50ml/kg/hr）と高用量（30～35ml/kg/hr）でのRRTの比較検討が行われた3つのRCT^{2,5,6}では、エビデンスの確実性は「非常に低」であり、望ましい効果も望ましくない効果も「わずか」と判断され、介入も比較対象もいずれも優位でない結果が得られている。

疑問: [health problem] のための standard dose と比較した High dose
文献: [Intervention] for [health problem]. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

№ 研究の	Certainty assessment						№ 患者の		効果		Certainty	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	High dose	standard dose	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
6	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	681/1514 (45.0%)	665/1531 (43.4%)	RR 1.04 (0.96 to 1.12)	17 more per 1,000 (から 17 fewer to 52 more)	⊕⊕○○ 低	重大
透析依存												
4	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	494/1061 (46.6%)	469/1099 (42.7%)	RR 1.05 (0.98 to 1.13)	21 more per 1,000 (から 9 fewer to 55 more)	⊕⊕○○ 低	重大
透析依存と死亡 (複合アウトカム)												
4	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	926/1448 (64.0%)	905/1475 (61.4%)	RR 1.02 (0.98 to 1.07)	12 more per 1,000 (から 12 fewer to 43 more)	⊕⊕○○ 低	重大
副作用(低リン血症)												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	560/1271 (44.1%)	457/1294 (35.3%)	RR 1.35 (1.01 to 1.81)	124 more per 1,000 (から 4 more to 286 more)	⊕⊕○○ 低	重要

CI: 信頼区間, RR: リスク比

説明

a. High RoB の研究の寄与率が高い
b. 非敗血症性 AKI を多く含む
※QOL、コストについてはアウトカムの報告がなかった。

Table -1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

すべての重大なアウトカムにおいて「低」と評価されており、方向性が同じであるため、全体的なエビデンスの確実性も「低」とした。

(6) 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはなく、死亡という重大なアウトカムにおいては個々人の価値観のばらつきは小さいと考えられる。

(7) 容認性

高用量の腎代替療法という介入の費用負担は標準量よりも当然高いが、透析液および置換液の費用

負担は比較的安価であり、患者・家族の視点からは容認できる範囲であると思われる。しかし、頻回の透析液・置換液の交換や血液濾過量を増加させた場合における頻回のフィルターおよび回路凝固は医療従事者の労力増加につながる。

(8) 実行可能性

技術的には抗凝固薬の調整やフィルターの選択を工夫することで高用量の腎代替療法は実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table. -2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. -2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 87.5%)。なお、超高用量は日本における診療においては現実的にはほぼ用いられていない治療量であることに加え、超高用量が高用量よりも優れている結果が上記の通り得られていないことから、標準量からの増量が効果を示すとは考えにくいと委員が判断し、これら 3 つの RCT は対象に含めていない。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 では、解説文で血液浄化量について言及されているが、明確な推奨はされていない⁷。本

邦から出版された AKI(急性腎障害)診療ガイドライン 2016 では、至適な血液浄化量を推奨できる根拠となるエビデンスがなく、病態に応じた血液浄化量の設定が必要であると述べられている（推奨の強さ 2、エビデンスの強さ B）⁸。一方、海外の AKI ガイドラインでは、血液浄化量として 20～25ml/kg/hr で行うことが推奨されている（推奨の強さ 1、エビデンスの強さ A）⁹。

(12) 実施に関わる検討事項

海外における血液浄化量の標準量は 20～25ml/kg/hr であるが、日本における保険適用量は 10～15ml/kg/hr であり乖離がある。

(13) 今後の研究の可能性

本邦と海外で行われている血液浄化量の乖離に関して検討した研究や、費用対効果について検討した研究が期待される。

(14) 文献

1. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1233-1238. doi:10.1681/ASN.2007111173
2. Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1646-1653. doi:10.1007/s00134-008-1127-3
3. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359(1):7-20. doi:10.1056/NEJMoa0802639
4. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1627-1638. doi:10.1056/NEJMoa0902413
5. Joannes-Boyau O, Honore 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(9):1535-1546. doi:10.1007/s00134-013-2967-z
6. Ye J, Pu X, Chen X. Impacts of different hemofiltration methods on the prognosis of patients with sepsis. *Biomed Res*. 2017;28(12):5473-5478.
7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377.

doi:10.1007/s00134-017-4683-6

8. 寺田典生, 井関邦敏, 湯澤由紀夫, et al. AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016. 日本腎臓学会誌. 2017;59(4):419-533. <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2017333218>.
9. Group KDIGO (KDIGO) AKIW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.

CQ11-4: 敗血症性ショックに PMX-DHP を行うか？

Answer: 敗血症性ショックの患者に対して、PMX-DHP を行わないことを弱く推奨する (GRADE 2B, エビデンスの確実性=中)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

エンドトキシンは、グラム陰性桿菌の細胞壁の構成成分であるリポ多糖類であり、体内に侵入すると、様々な炎症性サイトカインやメディエーター産生を誘導することが知られている^{1,2}。エンドトキシンの吸着を目的としてポリミキシン B 固定化カラムを用いた血液灌流 (direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber column; PMX-DHP) が開発され、我が国において臨床応用された³。本治療には、敗血症の病態を大きく改善させうる理論的背景がある一方で、治療を行うにはカテーテル挿入、抗凝固薬の投与などが必要であることから、合併症のリスクも同時に孕んでおり、その有効性については議論が続いていた^{4,5}。加えて、本治療で使用されるポリミキシン B 固定化カラムは、本邦で開発されたため国内での認知度は非常に高く、また諸外国でも様々な RCT が行われていることから、本 CQ を重要な臨床課題として取り上げた^{6,7}。

(2) PICO

P (患者) : 成人の敗血症患者

I (介入) : PMX-DHP あり

C (対照) : PMX-DHP なし、または標準的治療

O (アウトカム) : 死亡率 (最長観察期間)、副作用発生率 (患者単位)、臓器障害スコア (72 時間)、昇圧薬不使用日数

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 3 件施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した⁸⁻¹⁰。

(4) 益と害のバランス (Table. -1)

望ましい効果 : 昇圧薬の不使用日数は減少することが示唆されたが、その他の重大なアウトカムでは、望ましい効果は見られず、明らかな望ましい効果があるかは不明である。

望ましくない効果 : 最長観察期間での全死亡率は、3 つの RCT で 1000 人あたり 12 人増加 (95%信

頼区間 123 人減少～223 人増加) である。臨床試験で定められた何らかの副作用は、二つの RCT で 1000 人あたり 17 人増加 (95%信頼区間 19 人減少～58 人増加) である。望ましくない効果はわずかであると判断した。益と害のバランス： 効果のバランスは望ましくない効果がわずかであり、望ましい効果は分からないため、比較対照がおそらく優位と結論した。

確からしさの評価							患者の数		効果		確からしさ	重要性
研究の数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	PMXグループ	対照グループ	相対指標 (95% CI)	絶対指標 (95% CI)		
死亡率(最長観察期間)												
3	ランダム化試験	深刻でない	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	167/373 (44.8%)	138/359 (38.4%)	RR 1.03 (0.68 to 1.58)	12 more per 1,000 (123 fewer to 223 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
副作用(副作用の起きた患者の割合)												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	なし	93/343 (27.1%)	82/339 (24.2%)	RR 1.07 (0.92 to 1.24)	17 more per 1,000 (19 fewer to 58 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
臓器障害スコア(72 時間の変化または最終値)												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	343	339	-	SMD 0.01 higher (0.37 lower to 0.4 higher)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
昇任薬不使用日数												
1	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	119	113	-	MD 1.8 lower (4.14 lower to 0.54 higher)	⊕○○○ 低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比; SMD:標準化平均差; MD: 平均差

説明

- a. 推定値の信頼区間がほぼ重ならない、異質性が高い。
- b. 信頼区間が広い
- c. 具体的な症状ではない
- d. 非盲検化試験のみ

Table -1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

2つの重大なアウトカムの方向性は同じであり、最も高い確実性を採用して「中」とした。

(6) 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはなく、死亡という重大なアウトカムにおいては個々人の価値観のばらつきは小さいと考えられる。

(7) 容認性

吸着カラムの価格 約 30 万円/回、診療報酬 2000 点と高額であり、容認性が高い治療とは言い難いため、おそらくいいえと判断した。

(8) 実行可能性

PMX-DHP 実行可能性を評価した臨床研究は存在しないが、敗血症性ショックの患者診療にあたる施設では、血液浄化装置を配備していることが想定され、本治療の施行は可能であると思われるため、実行可能性はおそらくはいと判断した

(9) 判断の要約 (Table. -2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. -2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 87.5%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 では、本治療法については推奨が示されていない¹¹。

(12) 実施に関わる検討事項

なし。

(13) 今後の研究の可能性

サブ解析において臓器障害スコアの高い患者 (MODS >9) に対する有効性、エンドトキシン活性が

高い患者での有効性が示唆されており、このような患者群に特化した介入研究が期待される。

(14) 文献

1. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(10):776-787. doi:10.1038/nri2402
2. Cavaillon J-M. Exotoxins and endotoxins: Inducers of inflammatory cytokines. *Toxicon*. 2018;149:45-53. doi:10.1016/j.toxicon.2017.10.016
3. Hanasawa K, Tani T, Oka T, et al. Selective removal of endotoxin from the blood by extracorporeal hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber. *Prog Clin Biol Res*. 1988;264:337-341.
4. Ronco C, Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care*. 2014;18(3):309. doi:10.1186/cc13912
5. Yamashita C, Moriyama K, Hasegawa D, et al. Evidence and Perspectives on the Use of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Hemoperfusion among Critically Ill Patients. *Contrib Nephrol*. 2018;196:215-222. doi:10.1159/000485725
6. Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, et al. Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):167-178. doi:10.1007/s00134-017-5004-9
7. Terayama T, Yamakawa K, Umemura Y, Aihara M, Fujimi S. Polymyxin B Hemoperfusion for Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(3):225-233. doi:10.1089/sur.2016.168
8. Nakamura T, Ebihara I, Shoji H, Ushiyama C, Suzuki S, Koide H. Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor 4 and beta-thromboglobulin. *Inflamm Res*. 1999;48(4):171-175. doi:10.1007/s000110050442
9. 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(6):975-984. doi:10.1007/s00134-015-3751-z
10. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(14):1455-1463. doi:10.1001/jama.2018.14618
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for

Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377.
doi:10.1007/s00134-017-4683-6

CQ11-5: 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？

Answer: 敗血症性 AKI に対して予防あるいは治療目的としてフロセミドを投与しないことを弱く推奨する (GRADE2C, エビデンスの確実性 = 「低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

フロセミドは、尿量の維持によって脱落した尿細管上皮細胞による尿細管の閉塞を予防し、また尿細管の酸素消費能を低下させることで腎障害に対して有益に働きうるとの考えがある¹⁻³。1980年代からフロセミドによる腎保護効果あるいは腎障害治療効果を検討した臨床研究が行われたが、結果の多くは有効性を示さなかった⁴。しかしながら、フロセミドは、敗血症診療の体液管理において広く汎用されていることから、引き続きガイドラインで取り上げられるべきと考えられる。

なお、本 CQ は、敗血症性 AKI の予防・治療目的に投与されるフロセミドに関するものであり、体液過剰を補正する目的に関するものではない。体液過剰の際には、フロセミドを含めた利尿薬などによる適切な体液管理が望まれる。

(2) PICO

PICO-① 敗血症性 AKI の予防

P (患者) : 成人の感染症、敗血症あるいは敗血症性ショック患者および重症疾患患者

I (介入) : フロセミドの投与

C (対照) : プラセボまたは標準的治療、治療なし

O (アウトカム) : 院内死亡率、腎代替療法施行率、AKI の発症率、合併症発生率

PICO-② 敗血症性 AKI の治療

P (患者) : 成人の敗血症性 AKI 患者および重症疾患による AKI 患者

I (介入) : フロセミドの投与

C (対照) : プラセボまたは標準的治療、治療なし

O (アウトカム) : 死亡率、腎代替療法施行率、AKI からの回復率、AKI 罹患期間

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、敗血症性 AKI の予防目的の PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) は抽出されなかった。治療目的の PICO に合致したランダム化比較試験が 6 件施行され

ており⁵⁻¹⁰、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. -)

望ましい効果：AKI 罹病期間においては、有用性が示唆されるものの、重大なアウトカムでは望ましい効果は見られず、明らかな望ましい効果があるかは不明である。

望ましくない効果：院内死亡(6RCT: N=649)に対する効果推定値は、1000 人あたり 39 人の増加 (95% 信頼区間：26 人減少から 122 人増加)、腎代替療法の導入(3RCT: N=206)の効果推定値は、1000 人あたり 40 人の増加 (95%信頼区間：103 人減少から 299 人増加)であった。望ましくない効果はわずかであると判断した。

益と害のバランス：重大なアウトカムにおいて望ましい効果は明らかではない一方で、院内死亡、腎代替療法の導入などのアウトカムで望ましくない効果がわずかに見られた。以上からフロセミド投与による明らかな有益性を示さなかった。

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
No. 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	フロセミド	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
院内死亡												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	124/338 (36.7%)	100/311 (32.2%)	RR 1.12 (0.92 to 1.38)	39 more per 1,000 (から 26 fewer to 122 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
腎代替療法												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^a	非常に深刻 ^d	なし	35/105 (33.3%)	29/101 (28.7%)	RR 1.14 (0.64 to 2.04)	40 more per 1,000 (から 103 fewer to 299 more)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
AKI からの回復												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	146/304 (48.0%)	158/298 (53.0%)	RR 0.91 (0.78 to 1.05)	48 fewer per 1,000 (から 117 fewer to 27 more)	⊕⊕○○ 低	IMPORTANT
AKI 罹病期間(腎代替療法依存期間)												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^e	なし	234	229	-	MD 0.67 より低 (2.36 より低 to 1.01 より高)	⊕⊕○○ 低	IMPORTANT
聴力障害												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^d	なし	4/235 (1.7%)	2/230 (0.9%)	RR 1.68 (0.34 to 8.22)	6 more per 1,000 (から 6 fewer to 63 more)	⊕○○○ 非常に低	IMPORTANT

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

a.敗血症性 AKI に限定した Study は抽出できなかった。b.95%信頼区間が 1.0 をまたいでいる。c.非一貫性が高い(I²>50%)。d.95%信頼区間が 0.75 と 1.25 の両方をまたいでいる。e. 95%信頼区間が 0 をまたいでいる。

Table -1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

重大なアウトカムにおいて、効果推定値の方向性は一致している。そのため、一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は「低」である。

(6) 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはなく、死亡という重大なアウトカムにおいては個々人の価値観のばらつきは小さいと考えられる。

(7) 容認性

フロセミドの投与は、1日あたり最大 1000mg まで保険診療として認められている。フロセミド(20mg) 1 アンプルの薬価は約 60 円であり、フロセミドによる 1 日あたりの最大コストは約 3000 円である。個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からは許容範囲内と考えられる。また、医療従事者に対する業務負荷量はわずかと考えられる。

(8) 実行可能性

フロセミド投与において実行は容易である。

(9) 判断の要約 (Table. -2)

判断							
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. -2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.5、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：83.3%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 では、本 CQ については特に言及されていない¹¹。本邦から出版された AKI(急性腎障害) 診療ガイドライン 2016 では、体液過剰を補正する目的での使用を除き、AKI の予防および治療目的にループ利尿薬を投与することは推奨されていない（予防：推奨の強さ 1、エビデンスの強さ B。治療：推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C）¹²。また諸外国から出版された AKI のガイドラインでも同様に、体液量を補正する目的での使用を除き、ルーチンでの利尿薬の使用は推奨されていない（KDIGO-予防：推奨の強さ 1、エビデンスの強さ B。KDIGO-治療：推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C）^{13,14}。

(12) 実施に関わる検討事項

フロセミドの投与にあたっては、体液量、血管内容量の評価を行う必要がある。

(13) 今後の研究の可能性

フロセミドに対する反応性が AKI 重症化の指標となり得る報告があり、フロセミド反応性に基づいた介入研究が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(5):251-257.
2. Ludens JH, Hook JB, Brody MJ, Williamson HE. Enhancement of renal blood flow by furosemide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1968;163(2):456-460.
3. Ludens JH, Williamson HE. Effect of furosemide on renal blood flow in the conscious dog. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1970;133(2):513-515. doi:10.3181/00379727-133-34508
4. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia.* 2010;65(3):283-293. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x
5. Cantarovich F, Fernandez JC, Locatelli A, Perez Loredo J. Frusemide in high doses in the treatment of acute renal failure. *Postgrad Med J.* 1971.
6. Kleinknecht D, Ganeval D, Gonzalez Duque LA, Fermanian J. Furosemide in acute oliguric renal failure; a controlled trial. *Nephron.* 1976. doi:10.1159/000180710
7. Shilliday IR, Quinn KJ, Allison MEM. Loop diuretics in the management of acute renal failure: A prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant.* 1997. doi:10.1093/ndt/12.12.2592
8. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, Verho M, Esnault VLM. High-dose furosemide for established ARF: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis.* 2004. doi:10.1053/j.ajkd.2004.05.021
9. van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009;37(2):533-538.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00683004/full>.
10. Bagshaw SM, Gibney RTN, Kruger P, Hassan I, McAlister FA, Bellomo R. The effect of low-dose furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury: a pilot randomized blinded controlled trial (the SPARK study). *J Crit Care.* 2017;42:138-146.

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01440329/full>.

11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377.
doi:10.1007/s00134-017-4683-6
12. 寺田典生, 井関邦敏, 湯澤由紀夫, et al. AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016. 日本腎臓学会誌. 2017;59(4):419-533. <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2017333218>.
13. Group KDIGO (KDIGO) AKIW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
14. Guideline Updates T. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In: *Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)Copyright (c) NICE 2019.; 2019.

CQ11-6: 敗血症 AKI の予防・治療目的に心房性ナトリウム利尿ペプチドの投与は行うか？

Answer: 敗血症性 AKI に対して予防あるいは治療を目的として心房性ナトリウム利尿ペプチドを投与しないことを弱く推奨する (GRADE 2D, エビデンスの確実性 = 「非常に低」)。

(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 (ANP) は、尿細管でのナトリウム再吸収を抑制し、輸入細動脈の拡張及び輸出細動脈の収縮を促すことで、糸球体濾過量を増加させることから、AKI に対して保護的に作用する可能性がこれまでの基礎実験から示唆されている¹⁻³。加えて、同薬は急性心不全に対する治療薬として本邦では承認されているという背景があり、主に心臓血管外科術後 AKI の予防や治療において検討されてきた⁴。しかしながら、敗血症性 AKI に対する効果については明らかにはされていない。敗血症性 AKI の高い死亡率を考慮すれば、本薬剤による敗血症性 AKI の治療効果が認められれば、患者予後を改善する可能性があり、重要な臨床課題と考えられる⁵。

(2) PICO

PICO-① 敗血症性 AKI の予防

P (患者) : 成人の感染症、敗血症あるいは敗血症性ショック患者および重症疾患患者

I (介入) : ANP の投与

C (対照) : プラセボまたは標準的治療、治療なし

O (アウトカム) : 死亡率、腎代替療法施行率、AKI の発症率、合併症 (低血圧) 発生率

PICO-② 敗血症性 AKI の治療

P (患者) : 成人の敗血症性 AKI 患者および重症疾患による AKI 患者

I (介入) : ANP の投与

C (対照) : プラセボまたは標準的治療、治療なし

O (アウトカム) : 死亡率、腎代替療法施行率、ICU 在室日数、腎機能の回復、合併症 (低血圧) 発生率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、敗血症性 AKI の予防目的の PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) は抽出されなかった。治療目的の PICO に合致したランダム化比較試験が 3 件施行され

ており、これらを用いたメタアナリシスを実施した⁶⁻⁸。

(4) 益と害のバランス (Table. -)

望ましい効果：腎代替療法の導入(3RCT: N=779)の効果推定値は、1000人あたり58人の減少(95%信頼区間：157人減少から73人増加)であった。望ましい効果はわずかと考えられる。

望ましくない効果：死亡アウトカム(3RCT: N=779)の効果推定値は、1000人あたり18人の増加(95%信頼区間：57人減少から110人増加)であった。望ましくない効果はわずかと考えられる。

益と害のバランス：望ましい効果が「わずか」である一方で、望ましくない効果も「わずか」であり、標準的治療として同薬を投与することは、明らかに有益であるとは言えない。重大なアウトカムに設定した低血圧の有害事象が起こらない症例では、同薬の投与が有益性をもたらす可能性はあるが、重症敗血症では血圧が低下することが多く、その有益性は限定的と考えられる。

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
No. 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ANP	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	143/386 (37.0%)	139/393 (35.4%)	RR 1.05 (0.84 to 1.31)	18 more per 1,000 (から 57 fewer to 110 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
腎代替療法												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	188/386 (48.7%)	206/393 (52.4%)	RR 0.89 (0.70 to 1.14)	58 fewer per 1,000 (から 157 fewer to 73 more)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
腎機能の回復												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	130/357 (36.4%)	138/371 (37.2%)	RR 1.05 (0.70 to 1.59)	19 more per 1,000 (から 112 fewer to 219 more)	⊕○○○ 非常に低	IMPORTANT
低血圧												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^a	深刻でない	なし	217/386 (56.2%)	109/393 (27.7%)	RR 2.06 (1.37 to 3.09)	294 more per 1,000 (から 103 more to 580 more)	⊕⊕○○ 低	IMPORTANT

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a.敗血症性 AKI に限定した Study は抽出できなかった。b.95%信頼区間が 1.0 をまたいでいる。c.非一貫性が高い(I²>50%)。

Table -1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回検討されたアウトカムでは、本薬剤投与による望ましい効果、望ましくない効果の方向性は一

致しておらず、一番低いアウトカムの確実性を全体として採用した。アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は「非常に低い」である。

(6) 価値観

各アウトカムに対する患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡や腎代替療法の導入に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

体重 50kg の患者に対して 0.1µg/kg/min で投与された場合、介入に伴う 1 日あたりのコストは、14,544 円(1,888 円/バイアル×8 バイアル)である。個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からは許容範囲内と考えられる。投与に際しては精密投与が必要かつ、配合禁忌の多い薬剤であり、医療従事者の負荷にはなりうる。

(8) 実行可能性

本薬剤は、急性心不全に対する治療薬としては保険収載されているが、腎障害に対する薬剤としては承認されていない。腎障害の予防もしくは治療を目的として同薬を投与することは、適応外使用である。

(9) 判断の要約 (Table. -2)

	判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. -2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.178 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 では、本 CQ については特に言及されていない⁹。本邦から出版された AKI(急性腎障害)診療ガイドライン 2016 では、AKI の予防および治療目的に低用量 ANP を投与することは、エビデンスレベルの低さから推奨されていない（推奨の強さ なし、エビデンスの強さ D）¹⁰。また諸外国の AKI ガイドラインでも、AKI の予防および治療目的に同薬を投与しないことが推奨されている（推奨の強さ 2、エビデンスの強さ B）¹¹。

(12) 実施に関わる検討事項

本薬剤の投与にあたっては、血圧低下のリスクを十分に評価した上で投与を検討することが望まれる。

(13) 今後の研究の可能性

敗血症性 AKI のみに限定した検討、また低用量($\leq 0.05\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)に限定した検討が期待される。

(14) 文献

1. Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev.* 2006;27(1):47-72.
doi:10.1210/er.2005-0014
2. Kuwahara K, Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. *Endocr J.* 2010;57(7):555-565. doi:10.1507/endocrj.k10e-150
3. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature.* 1986;324(6096):473-476.
doi:10.1038/324473a0
4. Yamada H, Doi K, Tsukamoto T, et al. Low-dose atrial natriuretic peptide for prevention or treatment of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019;23(1):41.
doi:10.1186/s13054-019-2330-z

5. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015;35(1):2-11. doi:10.1016/j.semnephrol.2015.01.002
6. Rahman SN, Kim GE, Mathew AS, et al. Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int.* 1994;45(6):1731-1738. doi:10.1038/ki.1994.225
7. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1997;336(12):828-834. doi:10.1056/NEJM199703203361203
8. Lewis J, Salem MM, Chertow GM, et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(4):767-774. doi:10.1053/ajkd.2000.17659
9. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
10. 寺田典生, 井関邦敏, 湯澤由紀夫, et al. AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016. 日本腎臓学会誌. 2017;59(4):419-533. <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2017333218>.
11. Group KDIGO (KDIGO) AKIW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.

CQ11-7: 敗血症 AKI の予防・治療目的にドパミンの投与は行うか？

Answer: 敗血症性 AKI に対して予防あるいは治療の目的としてドパミンを投与しないことを弱く推奨する (GRADE 2C, エビデンスの確実性=低)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

ドパミンは健常人に対して 1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の低用量で投与すると、腎血管拡張、糸球体濾過量増加、ナトリウム利尿作用が得られることにより、腎保護性の昇圧剤として使用されてきたが、2000 年代に報告された RCT を中心にその有益性はすでに否定されている¹⁻³。しかしながら、renal dose という呼称のもと長く使用されてきた歴史的経緯から、引き続き本 CQ を重要臨床課題として取り上げた。

(2) PICO

PICO-① 敗血症性 AKI の予防

P (患者) : 成人の感染症、敗血症あるいは敗血症性ショック患者および重症疾患患者

I (介入) : ドパミンの投与

C (対照) : プラセボ投与または標準的治療、治療なし

O (アウトカム) : 死亡率、腎代替療法施行率、AKI の発症率、合併症 (不整脈) 発生率

PICO-② 敗血症性 AKI の治療

P (患者) : 成人の敗血症性 AKI 患者および重症疾患による AKI 患者

I (介入) : ドパミンの投与

C (対照) : プラセボ投与または標準的治療、治療なし

O (アウトカム) : 死亡率、腎代替療法施行率、AKI からの回復率、合併症 (不整脈) 発生率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、敗血症性 AKI の予防目的の PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) は抽出されなかった。治療目的の PICO に合致したランダム化比較試験が 1 件施行されていた⁴。

(4) 益と害のバランス (Table. -1)

望ましい効果：ICU 退室時の死亡に対する効果推定値は、1000 人あたり 25 人の減少（95%信頼区間：114 人減少から 89 人増加）であった。また、腎代替療法への移行では、1000 人あたり 27 人減少（95%信頼区間：98 人減少から 79 人増加）であり、ドパミンの望ましい効果はわずかと考えられる。

望ましくない効果：退院時死亡に対する効果推定値は、1000 人あたり 24 人の減少（95%信頼区間：73 人減少から 150 人増加）であった。望ましくない効果はわずかと考えられる。

益と害のバランス：望ましい効果がわずかである一方、望ましくない効果もわずかと評価された。重大なアウトカムとして院内死亡と ICU 死亡の二つを採用したが、方向性が異なる結果であった。以上から、標準的治療として同薬を投与することは、明らかに有益であるとは言えないと考えられた。

Certainty assessment							N 患者の		効果		Certainty	重要性
N 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直線性	不精確	その他の検討	ドメイン	コントロール	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡 (Death to hospital discharge)												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	69/161 (42.9%)	66/163 (40.5%)	RR 1.06 (0.82 to 1.37)	24 more per 1,000 (から 73 fewer to 150 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
死亡 (Death to ICU discharge)												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	53/161 (32.9%)	58/163 (35.6%)	RR 0.93 (0.68 to 1.25)	25 fewer per 1,000 (から 114 fewer to 69 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
RRT												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻	なし	35/161 (21.7%)	40/163 (24.5%)	RR 0.89 (0.60 to 1.32)	27 fewer per 1,000 (から 98 fewer to 79 more)	⊕⊕○○ 低	重大
AKI の発生 / AKI からの回復 - 未測定												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
合併症 (不整脈)												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻	なし	53/161 (32.9%)	54/163 (33.1%)	RR 0.99 (0.73 to 1.35)	3 fewer per 1,000 (から 89 fewer to 116 more)	⊕⊕○○ 低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a. 95%信頼区間が 1.0 をまたいでいる、かつ信頼区間が広い

b. 95%信頼区間が 1.0 をまたいでいる、かつ 0.75 と 1.25 の両方の閾値を含む

Table -1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

望ましい効果と望ましくない効果の方向性が一致しておらず、全体的なエビデンスの確実性は「低」

とした。ただし、一つの RCT に基づく推奨であることを強調する必要がある。

(6) 価値観

患者および家族の価値観に関するデータはなく、死亡という重大なアウトカムにおいては個々人の価値観のばらつきは小さいと考えられる。

(7) 容認性

ドパミンのコストは安価であり、患者・家族の視点からは容認できる範囲であると思われる。

(8) 実行可能性

ドパミン投与において、実行は容易である。

(9) 判断の要約 (Table. -2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. -2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 91.7%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 では、腎保護目的に低用量ドパミンを投与しないことを強く推奨されている（推奨の強さ 強、エビデンスの強さ 高）⁵。本邦から出版された AKI(急性腎障害)診療ガイドライン 2016 および 諸外国の AKI ガイドラインでも、AKI の予防および治療目的に同薬を投与しないことが推奨されている（AKI(急性腎障害)診療ガイドライン：推奨の強さ 1、エビデンスの強さ A）（KDIGO：推奨の強さ 1、エビデンスの強さ A）⁶⁻⁸。

(12) 実施に関わる検討事項
なし。

(13) 今後の研究の可能性
敗血症性 AKI のみに限定した RCT の実施が期待される。

(14) 文献

1. Denton MD, Chertow GM, Brady HR. “Renal-dose” dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int.* 1996;50(1):4-14.
doi:10.1038/ki.1996.280
2. Keir I, Kellum JA. Acute kidney injury in severe sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment recommendations. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2015;25(2):200-209. doi:10.1111/vec.12297
3. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):510-524.
doi:10.7326/0003-4819-142-7-200504050-00010
4. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. 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 (London, England)*. 2000;356(9248):2139-2143.
doi:10.1016/s0140-6736(00)03495-4
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377.
doi:10.1007/s00134-017-4683-6
6. 寺田典生, 井関邦敏, 湯澤由紀夫, et al. AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016. 日本腎臓学会誌. 2017;59(4):419-533. <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2017333218>.
7. Group KDIGO (KDIGO) AKIW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney*

Int Suppl. 2012;2:1-138.

8. Guideline Updates T. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In: *Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) NICE 2019.; 2019.

WG12. 栄養

敗血症などの重症病態では、神経-内分泌の賦活化、サイトカインなどの炎症性メディエーターによる免疫応答により異化亢進をはじめとする代謝変動をきたす[1][2][3]。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きたし、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[4]。適切な栄養介入は、これらの生体反応を制御し、予後を改善する可能性が示唆されている[5]。

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 8 つの CQ と、近年注目されているビタミン C と D に関する CQ の計 9 個の CQ を取り上げることとした。7 つの CQ についてシステマティックレビューを実施したが、敗血症患者に限定したエビデンスは少ないため、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。

CQ12-1 は、経腸と経静脈のどちらを優先するべきかに関するものである。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、腸管付属免疫組織 (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))。そこで、経腸栄養が静脈栄養に比較して実際に益があるかについて検討を行った。CQ12-2 では、循環動態が不安定な患者において経腸栄養を開始することの益と害についてシステマティックレビューを実施した。特に、循環動態不安定な患者における経腸栄養で問題となる腸管虚血・虚血性腸炎など重篤な消化管系合併症を重大なアウトカムとして設定した。CQ12-3 は、早期、すなわち重症病態への治療開始後 24-48 時間以内に経腸栄養を開始することが、それ以降に開始する場合と比較して益と害のバランスがどうかについて検討を行った。

CQ12-4 では、経腸栄養の栄養投与量に関して検討した。システマティックレビューでは、消費エネルギーよりも少ないエネルギー投与量と消費エネルギー程度の投与量を行う群での比較を行った。前者には、腸管粘膜や免疫能維持などを目的とした消費エネルギー量の 1/4 や 500 kcal/day (20 kcal/hr) 程度の低容量投与 (trophic feeding) や、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、消費エネルギー量の 60~70% 程度が投与される軽度エネルギー制限投与 (permissive underfeeding/hypofeeding) が含まれる。後者には、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場合や、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方法が含まれている。CQ12-5 では、経腸栄養のみでは目標とするエネルギー量を投与できない場合に、補足的な静脈栄養を追加するかどうかについての検討を行った。CQ12-6 では、急性期の至適タンパク質投与量について検討を行った。本邦でのタンパク質投与量の現状が 1g/kg/day 未満であること[6]や、これまでのガイドライン[7-9]での推奨の下限値が 1.2-1.3g/kg/day であることを踏まえて、システマティックレビューでは 1g/kg/day 未満の投与量と 1g/kg/day 以上の投与量での比較を行った。

CQ12-7 では、ビタミン C とビタミン D の投与に関する検討を行った。ビタミン C については、重症敗血症、敗血症性ショック患者に対してビタミン C を投与することで院内死亡率が顕著に改善したとする報告[10]がなされて以降、注目されるようになった。しかしながら、2020 年に発表された RCT では、28 日死亡、90 日死亡とも改善し

ないことが示された[11]。ビタミン D についても、ビタミン D が欠乏した ICU 患者では予後が悪いという報告[12]があり、補充することで死亡率を改善する傾向があったとする RCT[13]もある。2019 年に発表された RCT ではビタミン D の有益性は否定される結果となった[14]。そこで、ビタミン C とビタミン D 投与の効果に関し、システマティックレビューを行い検証した。

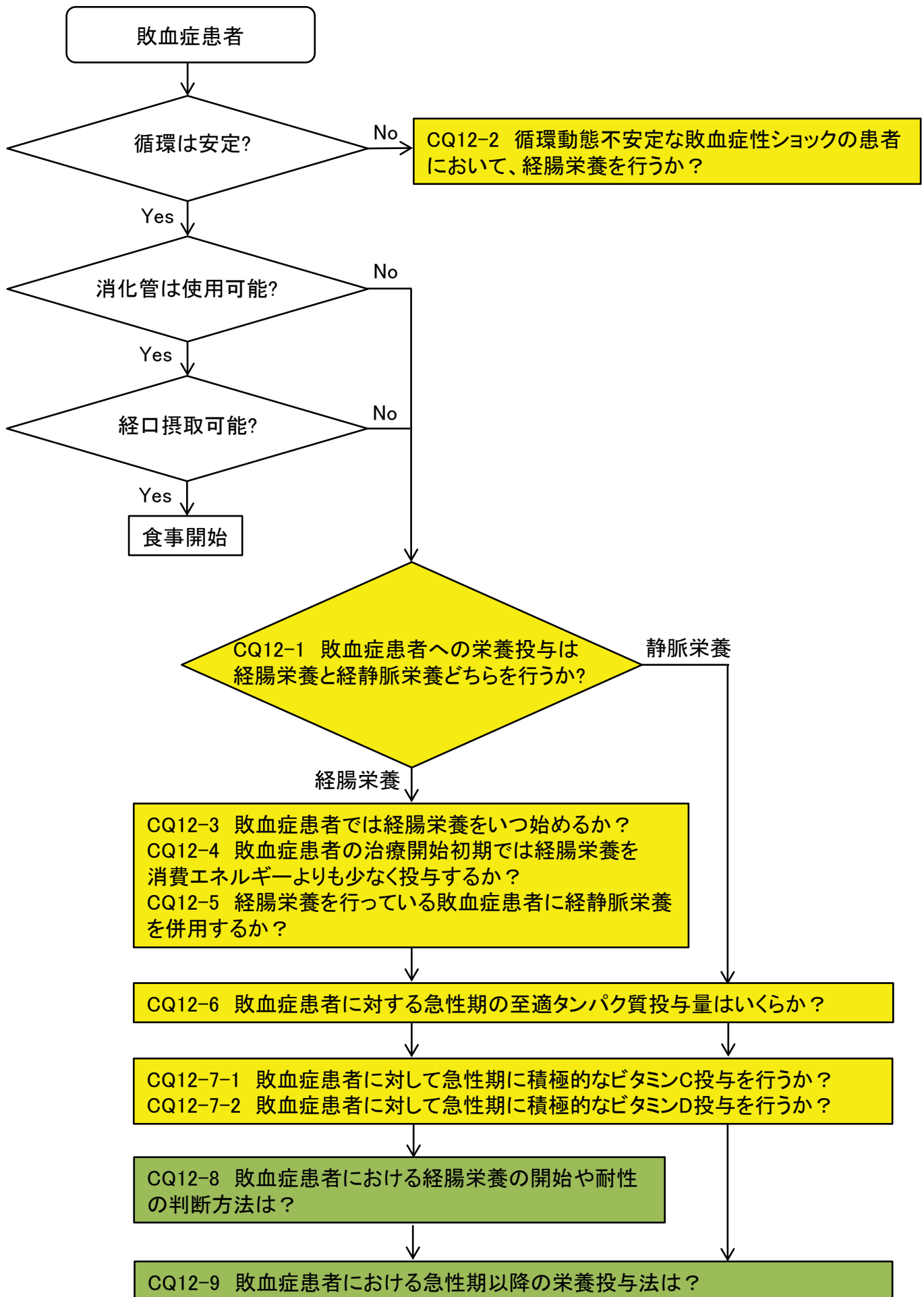
CQ12-8 は経腸栄養の開始や耐性に関する、CQ12-9 は急性期以降の栄養療法に関するそれぞれ情報提供を行う BQ である。それぞれ栄養療法を実施する上で重要な臨床課題であり、敗血症の臨床現場で知識として役立てていただければ幸いである。

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. *Br J Surg.* 1998;85:884-90.
4. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, 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. Yatabe T, Egi M, Sakaguchi M, Ito T, Inagaki N, Kato H, et al. Influence of nutritional management and rehabilitation on physical outcome in Japanese intensive care unit patients: A multicenter observational study. *Ann Nutr Metab.* 2019;74.
7. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38:48-79.
8. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, 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.). *J Parenter Enter Nutr.* 2016;40:159-211.
9. 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.* Japanese Society of Intensive Care Medicine; 2016;23:185-281.
10. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest.* 2017;151:1229-38.
11. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support among Patients with Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* American Medical Association; 2020;323:423-31.
12. Braun AB, Gibbons FK, Litonjua AA, Giovannucci E, Christopher KB. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2012;40:63-72.
13. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of High-Dose Vitamin D 3 on Hospital

Length of Stay in Critically Ill Patients With Vitamin D Deficiency. *JAMA*. American Medical Association; 2014;312:1520.

14. Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, Banner-Goodspeed VM, Grissom CK, et al. Early high-dose Vitamin D3 for critically ill, Vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 2019;381:2529-40.



CQ12-1 敗血症患者への栄養投与は経腸栄養と経静脈栄養のどちらを行うか？

Answer: 敗血症患者への栄養投与は経腸栄養で行うことを弱く推奨する（Grade 2D：エビデンスの確実性＝「非常に低」）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

食事摂取不可能な敗血症患者には栄養療法を計画する必要があるが、経腸栄養は腸管機能と腸内細菌叢の保全により免疫防御機構の維持に貢献し、患者の予後や感染症発生率を改善させると言われている。一方、経静脈栄養は確実な栄養投与を行うことができ、循環不安定な場合や腸閉塞などの状況でも栄養投与が可能である。経腸栄養と経静脈栄養のいずれがより有益であるかを明確とすることは、栄養計画の初期戦略を考える上で重要であり、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えられる。

(2) PICO

P（患者）：成人集中治療患者

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，入院期間，人工呼吸器装着期間，全ての感染症発生

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果，PICO に合致したランダム化比較試験（RCT）が 24 件
123456789101112131415161718192021222324 施行¹⁻²⁴されており，これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス（Table. XX- X）

望ましい効果：血流感染に関する効果推定値は，リスク差（RD）19 少ない/1,000（95%CI: 32 少ない～ 4 多い）であり（9 RCT, 合計 2976 名），肺炎に関する効果推定値は，RD 18 少ない/1,000（95%CI: 41 少ない～12 多い）であり（8 RCT, 合計 3066 名），腹部感染症に関する効果推定値は，RD 39 少ない/1,000（46 少ない～30 少ない）であり（7 RCT, 合計 3159 名），人工呼吸器装着期間に関する効果推定値は，平均差（MD） 0.36 日短い（95%CI: 0.93 日短い～0.2 日長い）であり（4 RCT, 563 名），入院期間に関する効果推定値は，MD 2.51 日短い（95%CI: 4.78 日短い～0.24 日短い）である（10 RCT, 5515 名）。望ましい効果は中であると判断した。

望ましくない効果：90 日死亡に関する効果推定値は，RD 20 多い/1,000（95%CI: 20 少ない～68 多い）

であった(4RCT,合計 4844 名)。望ましくない効果はわずかであると判断した。

益と害のバランス：アウトカムの相対的価値を考慮しない場合でも、また、死亡に関する相対的価値を 3 倍と考慮した場合においても対照群において害が多いため、おそらく介入が優位であると判断する。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	経腸栄養	経静脈栄養	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
90-day mortality												
4	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	1015/2424 (41.9%)	962/2420 (39.8%)	RR 1.05 (0.95 to 1.17)	20 more per 1,000 (から 20 fewer to 68 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Length of stay												
10	ランダム化試験	非常に深刻*	非常に深刻*	深刻*	深刻*	なし	2767	2748	-	MD 2.51 より低 (4.78 より低 to 0.24 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
Length of mechanical ventilation												
4	ランダム化試験	非常に深刻*	非常に深刻*	深刻でない	深刻*	なし	277	266	-	MD 0.36 より低 (0.83 より低 to 0.2 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
Sepsis (bacteremia) complication												
9	ランダム化試験	非常に深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	52/1479 (3.5%)	82/1497 (5.5%)	RR 0.66 (0.41 to 1.07)	19 fewer per 1,000 (から 32 fewer to 4 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Pneumonia (+ VAP) complication												
8	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	150/1520 (9.9%)	181/1546 (11.7%)	RR 0.85 (0.65 to 1.10)	18 fewer per 1,000 (から 41 fewer to 12 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Abdominal infection (+ intra-abdominal abscess, pancreatic necrosis, infectious)												
7	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	48/1612 (3.0%)	100/1547 (6.5%)	RR 0.39 (0.29 to 0.53)	39 fewer per 1,000 (から 46 fewer to 30 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 患者医療者の盲検化が出来ていない: 1レベルグレードダウン
- b. 点推定値のばらつきが大きく、信頼区間が広く、異質性検定で P<0.01 かつ I² が大きい: 2レベルグレードダウン
- c. LOS の mean と SD が研究によってあまりにも異なる。LOS という概念は同じだが、意味するところは研究(国)によって大きく異なることを示している可能性がある。例えば、日本で自宅退院可能程度まで入院継続してから退院となるが、アメリカなどは超急性期の definitive care が終了しただけで Nursing Home へ退院することになり、そこで自宅退院可能な程度まで入院する事になる。従って最初の施設の LOS はとても短くなる。このような影響があると考え 1 grade down とした。
- d. 信頼区間が臨床的推奨非推奨決定領域を片側またいでいる: 1レベルグレードダウン
- e. 割付隠蔽化、ランダム化、患者医療者の盲検化が出来ていない: 2レベルグレードダウン

Table 12-1-1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになり、「非常に低」とした。

(6) 価値観

栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

経腸栄養剤は多くの場合、食事として提供されるため食事療養標準負担額となる。経静脈栄養は 1

日の薬価が約 1000～2000 円である。いずれの場合でも容認されると考えられる。経鼻胃管の留置はリスクが少なく許容されるだろう。中心静脈カテーテルは循環作動薬の投与などのために挿入されている場合は問題にならないが、栄養療法のためだけに留置する場合は、リスクを考慮する必要がある。

(8) 実行可能性

一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

(9) 判断の要約 (Table. 12-1-2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 12-1-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程 (Figure. 22-1)

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 95.8%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

他のガイドラインとして、ASPEN/SCCM ガイドライン, ESPEN ガイドラインが挙げられる^{25,26}。

ASPEN/SCCM ガイドラインでは、栄養サポートが必要な重症患者に対して、経静脈栄養よりも経腸栄養を推奨している。ESPEN ガイドラインでは、経口摂取ができない場合、経静脈栄養よりも経腸栄養を 48 時間以内に投与することを推奨している。

(12) 実施に関わる検討事項

経腸栄養の実施にあたっては循環動態の安定ができていないかの検討が必要である。

(13) 今後の研究の可能性

今後、投与経路の違いが身体機能などのアウトカムに影響を与えるかに関する研究が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Rapp, R. P. *et al.* The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injured patients. *J. Neurosurg* **58**, 906–912 (1983).
2. Moore, E. E. & Jones, T. N. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma—a prospective, randomized study. *J. Trauma - Inj. Infect. Crit. Care* **26**, 874–881 (1986).
3. Young, B. *et al.* The effect of nutritional support on outcome from severe head injury Patient Population and Clinical Therapy. *J. Neurosurg* **67**, 668–676 (1987).
4. Cerra, F. B., McPherson, J. P., Konstantinides, F. N., Konstantinides, N. N. & Teasley, K. M. Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* **104**, 727–733 (1988).
5. Kudsk, K. A. Gut mucosal nutritional support - Enteral nutrition as primary therapy after multiple system trauma. *Gut* **35**, S52–S54 (1994).
6. Hadfield, R. J., Sinclair, D. G., Houldsworth, P. E. & Evans, T. W. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **152**, 1545–1548 (1995).
7. McClave, S. A. *et al.* Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **21**, 14–20 (1997).
8. Windsor, A. C. J. *et al.* Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut* **42**, 431–435 (1998).
9. Pupelis, G., Austrums, E., Jansone, A., Sprucs, R. & Wehbi, H. Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: Preliminary report. *Eur. J. Surg.* **166**, 383–387 (2000).
10. Bertolini, G. *et al.* Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: Results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med.* **29**, 834–840 (2003).

11. Gupta, R. *et al.* A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II \geq 6). *Pancreatology* **3**, 406–413 (2003).
12. Louie, B. E. *et al.* 2004 MacLean-Mueller Prize Enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: A randomized controlled trial and health technology assessment. *Can. J. Surg.* **48**, 298–306 (2005).
13. Petrov, M. S., Kukosh, M. V. & Emelyanov, N. V. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig. Surg.* **23**, 336–344 (2006).
14. Radrizzani, D. *et al.* Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* **32**, 1191–1198 (2006).
15. Eckerwall, G. E., Axelsson, J. B. & Andersson, R. G. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann. Surg.* **244**, 959–965 (2006).
16. Wu, X.-M. *et al.* Total Enteral Nutrition in Prevention of Pancreatic Necrotic Infection in Severe Acute Pancreatitis. *Pancreas* **39**, 248–251 (2010).
17. Altintas, N. D., Aydin, K., Türkoğlu, M. A., Abbasoğlu, O. & Topeli, A. Effect of enteral versus parenteral nutrition on outcome of medical patients requiring mechanical ventilation. *Nutr. Clin. Pract.* **26**, 322–329 (2011).
18. Justo Meirelles, C. M. & de Aguilar-Nascimento, J. E. Nutrición enteral o parenteral en lesión traumática cerebral: Un estudio prospectivo y randomizado. *Nutr. Hosp.* **26**, 1120–1124 (2011).
19. Aydoğmuş, M. T., Tomak, Y., Tekin, M., Kati, I. & Hüseyinoğlu, Ü. Glutamine-supplemented parenteral nutrition to prevent ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Balkan Med. J.* **29**, 414–418 (2012).
20. Wang, G. *et al.* Effect of enteral nutrition and eicoimmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J. Surg. Res.* **183**, 592–597 (2013).
21. Harvey, S. E. *et al.* Trial of the route of early nutritional support in Critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1673–1684 (2014).
22. Wan, B., Fu, H., Yin, J. & Xu, F. Efficacy of rhubarb combined with early enteral nutrition for the treatment of severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Scand. J. Gastroenterol.* **49**, 1375–1384 (2014).
23. Reignier, J. *et al.* Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised,

- controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* **391**, 133–143 (2018).
24. Liu, Q. Y., Li, J. F. & Liang, X. Comparison of the clinical efficacy between the early enteral nutrition and parenteral nutrition on patients after liver transplantation. *Acta Medica Mediterr.* **34**, 859–863 (2018).
 25. McClave, S. A. *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.). *J. Parenter. Enter. Nutr.* **40**, 159–211 (2016).
 26. Singer, P. *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.* **38**, 48–79 (2019).

CQ12-2: 循環動態不安定な敗血症性ショックの患者において、経腸栄養を行うか？

Answer: 循環動態不安定な敗血症性ショックの患者において、経腸栄養を行わないことを弱く推奨する (Grade 2D : エビデンスの確実性 = 「非常に低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症患者では、早期経腸栄養が腸管免疫や予後にも重要と考えられ¹²、経腸栄養の遅れはエネルギー負債にも結びつく³。しかし、不安定な循環動態の下で経腸栄養を投与すると腸管栄養不耐や虚血性腸炎などの腸管トラブルを生じるリスクが考えられ⁴、敗血症性ショック下の早期経腸栄養の是非に関しては議論が必要である。

経腸栄養を開始出来る循環動態の目安に関するコンセンサスはなく、臨床現場では主治医判断や施設ごとの方針で経腸栄養を開始しており、何らかの基準が求められている。したがって、循環動態不安定な患者で経腸栄養と経静脈栄養の益と害のバランスを明確にすることは重要臨床課題であると考えられる。

(2) PICO

P (患者) : 血管作動薬を投与されている集中治療患者、もしくは血圧が低い集中治療患者

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, 入院期間, あらゆる重篤な副作用, 感染症発生率, 腸管虚血・虚血性腸炎など重篤な消化管系合併症

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 1 件⁵ 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果 : ICU 獲得性感染症に関する効果推定値は、リスク差 (RD) 16 少ない/1,000 (95%CI: 42 少ない~13 多い)であり、入院期間は 1 日短い (95%CI: 2.42 日短い~0.42 日長い)である(RCT1, 2410 例)。望ましい効果はわずかであると判断した。

望ましくない効果 : 90 日死亡に関する効果推定値は、RD 21 多い/1,000 (95%CI: 17 少ない~63 多い)であり、消化管偽性腸閉塞に関する効果推定値は、RD 7 多い/1,000 (95%CI: 0 少ない~ 30 多い)

であり、腸管虚血に関する効果推定値は、RD 12 多い/1,000 (95%CI: 2 多い～ 38 多い)である (いずれも RCT1, 2410 例)。望ましくない効果は小さいと判断した。

益と害のバランス：アウトカムの相対的価値を考慮しない場合でも、また、死亡に関する相対的価値を3倍と考慮した場合においても害が益を上回るため、おそらく対照が優位であると判断する。

CQ12-2 エビデンスプロファイル

№ 研究の	研究デザイン	Certainty assessment					№ 患者の		効果		Certainty	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	mortality on day 90	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
length of hospital stay												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻でない	なし	1202	1208	-	MD 1 より低 (2.42 より低 to 0.42 より 高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
mortality on day 90												
1	ランダム化試験	深刻でない*	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	530/1202 (44.1%)	507/1208 (42.0%)	RR 1.05 (0.96 to 1.15)	21 more per 1,000 (から 17 fewer to 63 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
acute colonic pseudo-obstruction												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻*	なし	11/1202 (0.9%)	3/1208 (0.2%)	RR 3.69 (1.03 to 12.93)	7 more per 1,000 (から 0 fewer to 30 more)	⊕⊕○○ 低	重大
ICU-acquired infections												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻*	なし	173/1202 (14.4%)	194/1208 (16.1%)	RR 0.90 (0.74 to 1.08)	16 fewer per 1,000 (から 42 fewer to 13 more)	⊕⊕○○ 低	重大
bowel ischaemia												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	非常に深刻*	なし	19/1202 (1.6%)	5/1208 (0.4%)	RR 3.82 (1.43 to 10.19)	12 more per 1,000 (から 2 more to 38 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
vomiting												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻でない	なし	406/1202 (33.8%)	246/1208 (20.4%)	RR 1.66 (1.46 to 1.87)	134 more per 1,000 (から 94 more to 177 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要
diarrhoea												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻でない	なし	432/1202 (35.9%)	393/1208 (32.5%)	RR 1.10 (0.99 to 1.23)	33 more per 1,000 (から 3 fewer to 75 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要

説明

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

- a. 盲検化されていないため
- b. 信頼区間が大きい

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになり、「非常に低」とした。

(6) 価値観

栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

経腸栄養剤は多くの場合、食事として提供されるため食事療養標準負担額となる。経静脈栄養は1日の薬価が約1000～2000円である。いずれの場合でも容認されると考えられる。経鼻胃管の留置はリスクが少なく許容されるだろう。中心静脈カテーテルは循環作動薬の投与などのために挿入されている場合は問題にならないが、栄養療法のためだけに留置する場合は、リスクを考慮する必要があるものの、一般的な処置であり、容認性は高い。

(8) 実行可能性

一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採

択された（7点以上：95.8%）。

（11）関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

ESPEN⁶や ASPEN/SCCM⁷によるガイドラインにおいても、循環不安定な場合は経腸栄養の実施を避けるべきとしている。

（12）実施に関わる検討事項

採用した RCT は 1 つしかなく、エビデンスの確実性も「非常に低」である。個々の症例毎にショックが改善しているのか、悪化しているのかなど様々な状況を考慮して、いずれの栄養療法を行うか検討する必要がある。

（13）今後の研究の可能性

今後、昇圧剤の使用量の閾値、平均血圧の閾値や投与量、投与組成などに注目したさらなる研究が行われることが望まれる。

（14）文献

1. Lipman, T. O. Grains or veins: Is enteral nutrition really better than parenteral nutrition? A look at the evidence. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **22**, 167–182 (1998).
2. Marik, P. E. & Zaloga, G. P. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit. Care Med.* **29**, 2264–2270 (2001).
3. Villet, S. *et al.* Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin. Nutr.* **24**, 502–509 (2005).
4. Montejo, J. C. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit. Care Med.* **27**, 1447–1453 (1999).
5. Reignier, J. *et al.* Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* **391**, 133–143 (2018).
6. Singer, P. *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.* **38**, 48–79 (2019).
7. McClave, S. A. *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.). *J. Parenter. Enter. Nutr.* **40**, 159–211 (2016).

CQ12-3: 敗血症患者では経腸栄養をいつ始めるか？

Answer: 敗血症患者において、早期（重症病態への治療開始後 24-48 時間以内）から経腸栄養を行うことを弱く推奨する。（GRADE 2D: エビデンスの確実性＝「非常に低」）

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症患者では、十分な栄養の自力摂取が多くの場合不可能であり、経腸栄養、経静脈栄養などで補助を行わないと栄養障害が生じる。また、経腸栄養の投与が遅れると、腸管からの栄養素の吸収率が低下することが知られている。また、経腸栄養を行わない状態では、腸管粘膜が菲薄化し腸管免疫が障害されるため、経腸栄養の施行の有無は全身の免疫能にも影響し、予後に影響する可能性がある。したがって、経腸栄養施行開始を早期とするか晩期とするかは、重要臨床課題といえる。

(2) PICO

P（患者）：集中治療室で治療を受ける重症患者

I（介入）：早期経腸栄養（重症病態への治療開始後 24-48 時間以内）

C（対照）：晩期経腸栄養（それ以降）

O（アウトカム）：死亡率，入院期間，あらゆる重篤な副作用，感染症発生率

(3) エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験（RCT）

が 13 件 ¹²³⁴⁵⁶⁷⁸⁹¹⁰¹¹¹²¹³ 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果: 死亡に関する効果推定値は、リスク差 (RD) 27 少ない / 1,000 (95%CI: 63 少ない ~ 25 多い) (13RCT, 709 名) であり、肺炎に関する効果推定値は、RD 85 少ない / 1,000 (95%CI: 173 少ない ~ 41 多い) (6RCT, 441 名) であった。望ましい効果は中であると判断した。

望ましくない効果: 菌血症に関する効果推定値は、RD 48 多い / 1,000 (95%CI: 69 少ない ~ 240 多い) (6RCT, 354 名) であり、入院期間は平均差 (MD) 0.41 日長い (95%CI: 2.71 日短い ~ 3.53 日長い) (5RCT, 217 名) であった。望ましくない効果は小であると判断した。

益と害のバランス: アウトカムの相対的価値を考慮しない場合でも、また、死亡に関する相対的価値を 3 倍と考慮した場合においても益が害を上回るため、おそらく介入が優位であると判断する。

Certainty assessment							N: 患者の		効果		Certainty	重要性
研究の No	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直線性	不精確	その他の検討	Early EN	Delayed EN	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Mortality Rate												
13	ランダム化試験	深刻 ^{bc}	深刻でない ^d	深刻でない	深刻 ^e	出版バイアスが強く示唆される	34/350 (9.7%)	47/359 (13.1%)	RR 0.79 (0.52 to 1.19)	27 fewer per 1,000 (から 63 fewer to 25 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Mortality rate in ICU												
2	ランダム化試験	深刻 ^{bc}	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{de}	なし	4/41 (9.8%)	5/39 (12.8%)	RR 0.81 (0.27 to 2.39)	24 fewer per 1,000 (から 94 fewer to 178 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Mortality Rate in Hospital												

研究の No	研究デザイン	Certainty assessment					N: 患者の		効果		Certainty	重要性
		バイア スのリス ク	非一貫性	非直線性	不精確	その他の検討	Early EN	Delayed EN	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
2	ランダム化試 験	深刻 <i>bc</i>	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <i>de</i>	なし	2/47 (4.3%)	1/48 (2.1%)	RR 2.00 (0.19 to 20.90)	21 more per 1,000 (から 17 fewer to 415 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU stay												
6	ランダム化試 験	深刻 <i>abc</i>	深刻 [†]	深刻でない	深刻 ^{de}	なし	118	115	-	MD 0.38 より高 (3.89 より低 to 4.65 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
Hospital Stay												
5	ランダム化試 験	深刻 <i>ac</i>	深刻 [†]	深刻でない	深刻 ^{de}	なし	107	110	-	MD 0.41 より高 (2.71 より低 to 3.53 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
Pneumonia												
6	ランダム化試 験	深刻 <i>ac</i>	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{de}	なし	60/216 (27.8%)	83/225 (36.9%)	RR 0.77 (0.53 to 1.11)	85 fewer per 1,000 (から 173 fewer to 41 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Bacteremia												
6	ランダム化試 験	深刻 <i>ac</i>	深刻でない	深刻でない	深刻 ^{de}	なし	59/205 (28.8%)	38/149 (25.5%)	RR 1.19 (0.73 to 1.94)	48 more per 1,000 (から 69 fewer to 240 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Table12-3 エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになるが、いずれも同じ「非常に低」であった。

(6) 価値観

栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される

(7) 容認性

経腸栄養剤は多くの場合、食事として提供されるため食事療養標準負担額となるため、

コストについては、容認されると考えられる。また、経鼻胃管の留置はリスクが少なく手技自体も許容されるだろう。

(8) 実行可能性

一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
側面情報	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき の可能性がある	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

他のガイドラインとして、ASPEN/SCCM ガイドライン¹⁴、ESPEN ガイドライン¹⁵が挙げられる。

ASPEN/SCCM ガイドラインならびに ESPEN ガイドラインでは、経口摂取が出来ない

重症患者症例においては、経腸栄養を ICU 入室後 24~48 時間以内に開始することを推奨している。

(12) 実施に係わる検討事項

経腸栄養の開始にあたっては循環動態にも考慮が必要である。循環動態の不安定な

患者における経腸栄養については CQ12-2 で検討した。

(13) 今後の研究の可能性

今後、最適な投与組成、投与量の検討、身体機能などに注目したさらなる研究が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Chiarelli, A. *et al.* Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am. J. Clin. Nutr.* **51**, 1035–1039 (1990).
2. Eyer, S. D. *et al.* Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J. Trauma - Inj. Infect. Crit. Care* **34**, 639–643 (1993).
3. Singh, G., Prashanth Ram, R. & Khanna, S. K. Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J. Am. Coll. Surg.* **187**, 142–146 (1998).
4. Kompan, L., Kremžar, B., Gadžijev, E. & Prošck, M. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med.* **25**, 157–161 (1999).
5. Pupelis, G., Selga, G., Austrums, E. & Kaminski, A. Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* **17**, 91–94 (2001).
6. Kompan, L., Vidmar, G., Spindler-Vesel, A. & Pečar, J. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clin. Nutr.* **23**, 527–532 (2004).

7. Malhotra, A., Mathur, A. K. & Gupta, S. Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: A prospective randomised study. *J. Postgrad. Med.* **50**, 102–106 (2004).
8. Peck, M. D. *et al.* Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. *J. Trauma - Inj. Infect. Crit. Care* **57**, 1143–1148 (2004).
9. Moses, V., Mahendri, N. V, John, G., Peter, J. V. & Ganesh, A. Early hypocaloric enteral nutritional supplementation in acute organophosphate poisoning - A prospective randomized trial. *Clin. Toxicol.* **47**, 419–424 (2009).
10. Chourdakis, M. *et al.* Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: An open-labeled randomized trial. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **36**, 108–116 (2012).
11. Nguyen, N. Q. *et al.* Delayed enteral feeding impairs intestinal carbohydrate absorption in critically ill Patients. *Crit. Care Med.* **40**, 50–54 (2012).
12. Petrov, M. S., McIlroy, K., Grayson, L., Phillips, A. R. J. & Windsor, J. A. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Clin. Nutr.* **32**, 697–703 (2013).
13. Sun, J. K. *et al.* Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J. Gastroenterol.* **19**, 917–922 (2013).
14. McClave, S. A. *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.). *J. Parenter. Enter. Nutr.* **40**, 159–211 (2016).
15. Singer, P. *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.* **38**, 48–79 (2019).

CQ12-4 敗血症患者の治療開始初期では経腸栄養を消費エネルギーよりも少なく投与するか？

Answer: 敗血症患者に対する治療開始初期は経腸栄養を消費エネルギーよりも少なく投与することを弱く推奨する（Grade 2B：エビデンスの確実性＝「中」）。

(1)背景および本 CQ の重要度

敗血症患者では、十分な栄養の自力摂取は不可能であることが多く、経腸栄養、経静脈栄養などによる補助を行わないと栄養障害が生じる。経腸栄養の投与が遅れると腸管粘膜の菲薄化や腸管免疫の障害が生じ、予後に影響する可能性がある。しかし、少量の経腸栄養でも腸管粘膜の保護には十分な可能性もあり、エネルギー投与量が過剰になった場合は overfeeding の害も考えられる。

早期に経腸栄養を開始することが前述の CQ のように推奨されているが、敗血症患者に対するエネルギー投与量の多寡による有効性・有害性については議論があり、経腸栄養の初期投与量をどのように設定するかは、重要臨床課題であると考えられる。

(2) P I C O

P（患者）：集中治療室で治療を受ける重症患者

I(介入)：消費エネルギーよりも少ないエネルギー投与量

C(対照)：消費エネルギー程度の投与量

O(アウトカム)：死亡率，入院期間，あらゆる重篤な副作用，感染症発生率

(3)エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 18 件 ¹²³⁴⁵⁶⁷⁸⁹¹⁰¹¹¹²¹³¹⁴¹⁵¹⁶¹⁷¹⁸ 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4)益と害のバランス

望ましい効果：死亡に関する効果推定値は、リスク差 (RD) 2 少ない/ 1,000 (95%CI: 23 少ない～21 多い)(18RCT, 12679 名)であり、入院期間は平均差 (MD) 0.35 日短い (95%CI: 2.68 日短い～1.99 日長い)(10RCT, 6728 名)であり、全ての感染症に関する効果推定値は、RD 3 少ない/ 1,000 (95%CI: 44 少ない～47 多い)(11RCT, 6245)であり、肺炎に関する効果推定値は、RD 25 少ない/ 1,000 (95%CI: 50 少ない～4 多い)(10RCT, 7778 名)であり、菌血症に関する効果推定値は、RD 6 少ない/ 1,000 (95%CI: 18 少ない～ 11 多い)(9RCT, 10768 名)であり、カテーテル関連感染血流感染に関する効果推定値は、RD 19 少ない/ 1,000 (95%CI: 34 少ない～15 多い)(5RCT, 1608 名)であった。

望ましい効果は小であると判断した。

望ましくない効果：篤な副作用についての報告がなく、望ましくない効果については判断できない。

効果のバランス:本 CQ においては、重要な害に関してはエビデンスがなく明らかではないが、小さいながら介入により望ましい効果を認めるため、バランスは介入が優位で

あると判断した。

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
研究のNo	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非確信性	不確確	その他の検討	Hypofeeding	Normofeeding	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
全死亡率												
18	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	1277/6317 (20.2%)	1297/6262 (20.7%)	FR089 (0.89 to 1.10)	2 fewer per 1,000 (から 23 fewer to 21 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
障害死亡率												
10	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻でない	深刻でない	なし	949/5312 (17.9%)	978/5269 (18.6%)	FR086 (0.83 to 1.12)	7 fewer per 1,000 (から 32 fewer to 22 more)	⊕⊕○○ 低	重大
在院期間												
10	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻でない	深刻でない	なし	3371	3357	-	MD 0.35 より低 (2.68 より低 to 1.99 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
全ての感染症												
11	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻でない	深刻でない	なし	751/3144 (23.9%)	810/3101 (26.1%)	FR089 (0.83 to 1.18)	3 fewer per 1,000 (から 44 fewer to 47 more)	⊕⊕○○ 低	重大
肺炎												
10	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	600/3035 (19.8%)	666/3843 (17.3%)	FR086 (0.72 to 1.02)	25 fewer per 1,000 (から 50 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
腸炎												
9	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	460/5416 (8.5%)	491/5352 (9.2%)	FR084 (0.80 to 1.12)	6 fewer per 1,000 (から 18 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
カテーテル関連菌血症												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	出版/バイアスが強く示唆される	19/816 (2.3%)	36/732 (4.9%)	FR089 (0.26 to 1.33)	19 fewer per 1,000 (から 34 fewer to 15 more)	⊕⊕○○ 低	重大

Table12-4-1 エビデンスプロファイル

(5)アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致しているため、一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「中」である。

(6) 価値観

栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対する価値は高く、そのばらつきは少ないと考えられる。

(7) 容認性

介入群では、エネルギーの消費量の 70%程度まで経腸栄養投与量が制限されており、対照群では消費エネルギーに見合った経腸栄養投与量が投与されている。嘔吐などの潜在的なリスクにおいても介入群の方が容認しやすい。

経腸栄養剤は多くの場合、食事として提供されて食事療養標準負担額となるため、いずれもコストについては容認されると考えられる。

(8) 実行可能性

経腸栄養は一般的な処置であり、その投与量の調整はどの病院においても実行可能性は高いといえる。

(9) 判断の要約

		判断						
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない	
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない	
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない	
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし	
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし				
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない	
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない	
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない	

(10)推奨グレーディング決定の行程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11)関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

他のガイドラインとして、ASPEN/SCCM ガイドライン¹⁹、ESPEN ガイドライン²⁰が挙げられる。

APSEN/SCCM ガイドラインならびに ESPEN ガイドラインでは、栄養リスクがない症例では、ICU 入室後早期の消費エネルギーに相当するエネルギーの投与は推奨しないとされている。

APSEN/SCCM ガイドラインでは、経口摂取ができない場合でも、重症度が低く栄養リスクが低い症例には、初期の1週間において積極的に経腸栄養を増量していくような特別な栄養療法は必要ないとされている。ただし、解説において、初期は軽症でも重症度や代謝状態の悪化、ICU 滞在日数が長期化する等の場合は積極的な経腸栄養による利益が危険を上回るため、症例の状態を評価していくべきと述べられている。また、栄養リスクが高いか元々栄養障害がある症例では、リフィーディング症候群に注意しながら初期の48～72時間間に目標投与エネルギーの80%を超える投与をするように推奨している。

ESPEN ガイドラインでは、初期の目標エネルギーは消費エネルギーの70%から100%とし、初期の2日間は目標に達さないようにすること、3～7日間で目標に達することを推奨している。

(12)実施に係わる検討事項

経腸栄養の開始にあたっては循環動態にも考慮が必要である。循環動態の不安定な患者における経腸栄養についてはCQ12-2で検討した。

(13)今後の研究の可能性

今後、最適な投与組成、栄養リスクが高い（るいそうが強い、重症度が高いなど）、身

体機能などに注目したさらなる研究が行われることが望まれる。

(14)文献

1. Allingstrup, M. J. *et al.* Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med.* **43**, 1637–1647 (2017).
2. Arabi, Y. M. *et al.* Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **93**, 569–577 (2011).
3. Braunschweig, C. A. *et al.* Intensive nutrition in acute lung injury: A clinical trial (INTACT). *J. Parenter. Enter. Nutr.* **39**, 13–20 (2015).
4. Casaer, M. P. *et al.* Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* **365**, 506–517 (2011).
5. Chapman, M. *et al.* Energy-dense versus routine enteral nutrition in the critically ill. *N. Engl. J. Med.* **379**, 1823–1834 (2018).
6. Charles, E. J. *et al.* Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **100**, 1337–1343 (2014).

7. Desachy, A. *et al.* Initial efficacy and tolerability of early enteral nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients. *Intensive Care Med.* **34**, 1054–1059 (2008).
8. Doig, G. S. *et al.* Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: A randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir. Med.* **3**, 943–952 (2015).
9. Heidegger, C. P. *et al.* Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: A randomised controlled clinical trial. *Lancet* **381**, 385–393 (2013).
10. Moses, V., Mahendri, N. V, John, G., Peter, J. V. & Ganesh, A. Early hypocaloric enteral nutritional supplementation in acute organophosphate poisoning - A prospective randomized trial. *Clin. Toxicol.* **47**, 419–424 (2009).
11. Peake, S. L. *et al.* Use of a concentrated enteral nutrition solution to increase calorie delivery to critically ill patients: A randomized, double-blind, clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **100**, 616–625 (2014).
12. S., P., M., H., F., S. & L., W. Hypocaloric vs Normocaloric Nutrition in Critically Ill Patients: A Prospective Randomized Pilot Trial. *JPEN. J. Parenter. Enteral*

- Nutr.* **40**, 242–249 (2016).
13. Rice, T. W. *et al.* Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* **39**, 967–974 (2011).
 14. Rice, T. W. *et al.* Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **307**, 795–803 (2012).
 15. Rugeles, S. *et al.* High-protein hypocaloric vs normocaloric enteral nutrition in critically ill patients: A randomized clinical trial. *J. Crit. Care* **35**, 110–114 (2016).
 16. Singer, P. *et al.* The tight calorie control study (TICACOS): A prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med.* **37**, 601–609 (2011).
 17. Wischmeyer, P. E. *et al.* A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: The TOP-UP pilot trial. *Crit. Care* **21**, 142 (2017).
 18. Arabi, Y. M. *et al.* Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2398–2408 (2015).

19. McClave, S. A. *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.). *J. Parenter. Enter. Nutr.* **40**, 159–211 (2016).
20. Singer, P. *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.* **38**, 48–79 (2019).

CQ12-5 経腸栄養を行っている敗血症患者に経静脈栄養を併用するか？

Answer: 経腸栄養を行っているが投与エネルギー量が不足している敗血症患者に補足的経静脈栄養を併用することを弱く推奨する (Grade 2D: エビデンスの確実性=「非常に低」)。

(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。経腸栄養を行っているが、その投与量が目標カロリーに対して不足している場合、静脈栄養を併用することは、目標エネルギー量を充足できる一方で、感染リスク、血糖コントロールの問題を生じる可能性がある。そのため、経腸栄養を行っている患者に対して静脈栄養を併用する益と害を明らかにすることは重要であり、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えられる。

(2) PICO

P (患者): 集中治療室で治療を受ける重症患者

I (介入): 経静脈栄養を併用する

C (対照): 経静脈栄養を併用しない

O (アウトカム): 死亡率, 感染症発生率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 5 件¹²³⁴⁵ 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. XX- X)

望ましい効果: 90 日死亡に関する効果推定値は、リスク差 (RD) 18 少ない/1,000 (95%CI: 138 少ない~195 多い) (1RCT, 120 名)であり、呼吸器感染に関する効果推定値は、RD 64 少ない/1,000 (95%CI: 143 少ない~49 多い) (4RCT, 624 名)である。望ましい効果は中であると判断した。

望ましくない効果: 血流感染に関する効果推定値は、RD 6 多い/1,000 (95%CI: 62 少ない~293 多い) (3RCT, 504 名)であり、尿路感染に関する効果推定値は、RD 25 多い/1,000 (95%CI: 40 少ない~199 多い) (3RCT, 550 名)であり、腹部感染に関する効果推定値は、RD 52 多い/1,000 (95%CI: 28 少ない~1000 多い) (2RCT, 430 名)である。望ましくない効果は小であると判断した。

益と害のバランス: 本 CQ においては、その効果のバランスは介入も比較対照もいずれも優位ではない。しかし、死亡についての相対的価値を設定した場合(3倍と設定)、介入が優位になる可能性が

ある。

Certainty assessment							No 患者の		効果		Certainty	重要性
No 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	経腸栄養に経静脈栄養を併用する	経腸栄養単独	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
90-day mortality												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	17/60 (28.3%)	18/60 (30.0%)	RR 0.94 (0.54 to 1.65)	18 fewer per 1,000 (から 138 fewer to 195 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Blood Stream Infection												
3	ランダム化試験	深刻*	深刻*	深刻でない	非常に深刻*	なし	19/241 (7.9%)	22/263 (8.4%)	RR 1.07 (0.26 to 4.50)	6 more per 1,000 (から 62 fewer to 293 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Respiratory Infection												
4	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	70/301 (23.3%)	98/323 (30.3%)	RR 0.79 (0.53 to 1.16)	64 fewer per 1,000 (から 143 fewer to 49 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Urinary Tract Infection												
3	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	24/265 (9.1%)	23/285 (8.1%)	RR 1.31 (0.50 to 3.46)	25 more per 1,000 (から 40 fewer to 198 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Abdominal Infection												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	12/205 (5.9%)	8/225 (3.6%)	RR 2.47 (0.21 to 29.33)	52 more per 1,000 (から 28 fewer to 1,000 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 患者医療者の盲検化が出来ていない：1 レベルグレードダウン
- b. 信頼区間が臨床的推奨非推奨決定領域を両側またいでいる：2 レベルグレードダウン
- c. 点推定値のばらつきが大きく、信頼区間が広く、異質性検定で P=0.03 かつ I² が大きい：1 レベルグレードダウン
- d. 信頼区間が臨床的推奨非推奨決定領域を片側またいでいる：1 レベルグレードダウン

Table 12-5-1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになり、「非常に低」であった。

(6) 価値観

栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

経静脈栄養は1日の薬価が約1000～2000円である。いずれの場合でも容認されると考えられる。中心静脈カテーテルは循環作動薬の投与などのために挿入されている場合は問題にならないが、栄養療法のためだけに留置する場合は、リスクを考慮する必要がある。

(8) 実行可能性

一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

(9) 判断の要約 (Table. 12-5-2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 12-5-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程 (Figure. 22-1)

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 79.2%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

他のガイドラインとして、ASPEN/SCCM ガイドライン, ESPEN ガイドラインが挙げられる^{6,7}。ASPEN/SCCM ガイドラインでは、栄養リスクが高い患者も低い患者も、経腸栄養が必要量の 60% に満たない場合、ICU 入室 7-10 日後には補足的経静脈栄養を考慮することを推奨している。それより前の補足的経静脈栄養開始は、アウトカムの改善につながらず、患者にとって害かもしれない。ESPEN ガイドラインでは、最初の週に適正量の経腸栄養に満たない場合、安全性や利点を考慮して症例に応じて経静脈栄養を行う、としており、さらに経静脈栄養は、経腸栄養を投与できるような方策を最大限行うまでは始めるべきではないとしている。

(12) 実施に関わる検討事項

本推奨に関するエビデンスの確実性が非常に低いことなども鑑み、その実施においては、個々の患

者の栄養状態などから適応を考慮する必要がある。

(13) 今後の研究の可能性

今後、もともと栄養不良のある患者における効果のバランス，経静脈栄養の最適な併用量，身体機能などに注目したアウトカムの設定といった課題について，さらなる研究が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Bauer, P. *et al.* Parenteral with enteral nutrition in the critically ill. *Intensive Care Med.* **26**, 893–900 (2000).
2. Heidegger, C. P. *et al.* Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: A randomised controlled clinical trial. *Lancet* **381**, 385–393 (2013).
3. Wischmeyer, P. E. *et al.* A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: The TOP-UP pilot trial. *Crit. Care* **21**, 142 (2017).
4. Berger, M. M. *et al.* Supplemental parenteral nutrition improves immunity with unchanged carbohydrate and protein metabolism in critically ill patients: The SPN2 randomized tracer study. *Clin. Nutr.* **38**, 2408–2416 (2019).
5. Qin, H. L. *et al.* Effect of *Lactobacillus plantarum* enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur. J. Clin. Nutr.* **62**, 923–930 (2008).
6. McClave, S. A. *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.). *J. Parenter. Enter. Nutr.* **40**, 159–211 (2016).
7. Singer, P. *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.* **38**, 48–79 (2019).

CQ12-6: 敗血症患者に対する急性期の至適タンパク質投与量はいくらか？

Answer: 敗血症患者に対して急性期に 1g/kg/day 未満のたんぱく質（ペプチド，アミノ酸）を投与することを弱く推奨する（GRADE 2D: エビデンスの確実性＝「非常に低」）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

タンパク質は重要な栄養素の一つであり、代謝に必要な各種アミノ酸の供給源でもある¹。筋肉をはじめとする体タンパクの維持のために十分量の投与が必要であると考えられる²。一方で、急性期のアミノ酸投与が autophagy を障害するなどの有害事象が懸念される³。以上のような背景から急性期のタンパク質の投与推奨量は定まっていない。筋合成や窒素バランスを考えると 2g/kg/day 程度まで増やすことがよいとされるが²、実際の集中治療での投与は制限的栄養投与の施行に伴い、投与量が少なくなることが多い⁴。したがって、敗血症患者に対する急性期の至適タンパク質投与量は重要臨床課題であるといえる。

(2) PICO

P（患者）：集中治療室で治療を受ける重症患者

I（介入）：ペプチド（たんぱく質，アミノ酸）の急性期の投与量が 1g/kg/day 以上

C（対照）：ペプチド（たんぱく質，アミノ酸）の急性期の投与量が 1g/kg/day 未満

O（アウトカム）：死亡率，入院期間，人工呼吸器装着期間，抗生剤治療期間，ADL スコア・身体機能評価，筋肉量

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果，PICO に合致したランダム化比較試験（RCT）が 6 件⁵⁶⁷⁸⁹¹⁰ 施行されており，これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス（Table. 22-1）

死亡に関する効果推定値は，リスク差（RD） 4 少ない/1,000（95%CI: 51 少ない～62 多い）（5RCT, 730 名）であり，身体機能評価に関する効果推定値は，平均差（MD） 0.45 高い（95%CI: 4.57 低い～5.46 高い）（3RCT, 489 名）であり，筋肉量に関する効果推定値は，MD 0.2 高い（95%CI: 0.56 低い～0.96 高い）（2RCT, 157 名）である。望ましくない効果はわずかであると判断した。

望ましくない効果：入院期間に関する効果推定値は，MD 2.36 日長い（95%CI: 1.42 日短い～6.15 日長い）（5RCT, 733 名）であり，人工呼吸器装着期間に関する効果推定値は，MD 0.07 日長い（95%CI: 0.02

日短い～0.16日長い)(SRCT, 777名)であり、抗生剤治療期間に関する効果推定値は、MD 0.15日長い(95%CI: 0.07日長い～0.23日長い)(IRCT, 474名)である。望ましくない効果は小であると判断した。
 益と害のバランス：本 CQ においては、望ましい効果はわずかであり、望ましくない効果は小さいであるため、比較対照がおそらく優位と考えられる。

Certainty assessment							N 患者の		効果		Certainty	重要性
N 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	protein>1g/kg/day	<1g/kg/day	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
mortality												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	非常に深刻	深刻でない	なし	65/366 (17.8%)	66/364 (18.1%)	RR 0.98 (0.72 to 1.34)	4 fewer per 1,000 (から 51 fewer to 62 more)	⊕⊕○○ 低	9
length of hospital stay												
5	ランダム化試験	深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻でない	なし	369	364	-	MD 2.36 より高 (1.42 より低 to 6.15 より高)	⊕○○○ 非常に低	8
duration of mechanical ventilation												
5	ランダム化試験	深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻でない	なし	390	387	-	MD 0.07 より高 (0.02 より低 to 0.16 より高)	⊕○○○ 非常に低	8
systemic antibody days												
1	ランダム化試験	深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻でない	なし	239	235	-	MD 0.15 より高 (0.07 より高 to 0.23 より高)	⊕○○○ 非常に低	7
ADL performance												
3	ランダム化試験	深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻	なし	250	239	-	MD 0.45 より高 (4.57 より低 to 5.46 より高)	⊕○○○ 非常に低	7
muscle volume												
2	ランダム化試験	深刻	深刻でない	非常に深刻	深刻	なし	77	80	-	MD 0.2 より高 (0.56 より低 to 0.96 より高)	⊕○○○ 非常に低	7

説明

- タンパク質だけを変化させた研究が少ないため また全ての研究で集中治療患者全てを対象としており、敗血症患者に対する study ではないため
- 非盲検なので
- 信頼区間が大きいため
- サンプルサイズが小さいため

CQ12-6. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになり、「非常に低」であった。

(6) 価値観

栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

経腸栄養剤は多くの場合、食事として提供されるため食事療養標準負担額となる。経静脈栄養からアミノ酸を投与する場合、最も高い高カロリー輸液を使用したとしても1日の薬価が約1000~2000円である。いずれの場合でも容認されると考えられる。

(8) 実行可能性

一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

(9) 判断の要約 CQ. 12-6

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.018 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：79.2%）。

（11）関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

ESPEN ガイドラインでは集中治療患者において漸増して 1.3g/kg/day のタンパク質量を目標とすることを推奨¹¹、ASPEN/SCCM ガイドラインでは 1.2–2.0 g/kg のタンパク質量が必要であることを見込むとしている¹²。ただし、これらのガイドラインにおける推奨は、急性期と急性期以降に分けたものではないので、本 CQ（急性期）には直接当てはまらない。

（12）実施に関わる検討事項

エビデンスの確実性が「非常に低」であり、個々の患者において、益を優先するか害を優先するかでその判断は変わると考えられる。

（13）今後の研究の可能性

今後、エネルギー量は同じでタンパク質の量の多寡を比較したデザイン、タンパク質の投与タイミング、経静脈的なアミノ酸投与併用の至適量といった課題について、さらなる研究が行われることが望まれる。

（14）文献

1. Di Girolamo, F. G., Situlin, R. & Biolo, G. What factors influence protein synthesis and degradation in critical illness? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **20**, 124–130 (2017).
2. Allingstrup, M. J. *et al.* Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin. Nutr.* **31**, 462–468 (2012).
3. Casaer, M. P. *et al.* Impact of early parenteral nutrition on muscle and adipose tissue compartments during critical illness. *Crit. Care Med.* **41**, 2298–2309 (2013).
4. Lambell, K. J., King, S. J., Forsyth, A. K. & Tierney, A. C. Association of Energy and Protein Delivery on Skeletal Muscle Mass Changes in Critically Ill Adults: A Systematic Review. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **42**, 1112–1122 (2018).
5. Fetterplace, K. *et al.* Targeted Full Energy and Protein Delivery in Critically Ill Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial (FEED Trial). *J. Parenter. Enter. Nutr.* **42**, 1252–1262 (2018).
6. Doig, G. S. *et al.* Intravenous amino acid therapy for kidney function in critically ill patients: a

randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* **41**, 1197–1208 (2015).

7. Ferrie, S., Allman-Farinelli, M., Daley, M. & Smith, K. Protein Requirements in the Critically Ill: A Randomized Controlled Trial Using Parenteral Nutrition. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **40**, 795–805 (2016).
8. van Zanten, A. R. H. *et al.* Very high intact-protein formula successfully provides protein intake according to nutritional recommendations in overweight critically ill patients: A double-blind randomized trial. *Crit. Care* **22**, 156 (2018).
9. Yeh, D. D. *et al.* PEP uP (Enhanced Protein-Energy Provision via the Enteral Route Feeding Protocol) in Surgical Patients—A Multicenter Pilot Randomized Controlled Trial. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **44**, 197–204 (2020).
10. Rugeles, S. J., Rueda, J. D., Díaz, C. E. & Rosselli, D. Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient: A randomized controlled clinical trial. *Indian J. Crit. Care Med.* **17**, 343–349 (2013).
11. Singer, P. *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin. Nutr.* **38**, 48–79 (2019).
12. McClave, S. A. *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.). *J. Parenter. Enter. Nutr.* **40**, 159–211 (2016).

CQ12-7-1: 敗血症患者に対して急性期にビタミンC投与を行うか？

Answer: 敗血症患者にビタミンCの投与を行うことを弱く推奨する (Grade2D: エビデンスの確実性=「非常に低」)。

(1) 背景および本CQの重要度

ビタミンCは、水溶性ビタミンに分類され、生体内で合成できない。近年、敗血症患者においてビタミンCを投与することで生存率を改善できる可能性が報告され、注目されている。一方で、ビタミンCの投与による腎障害の発生も懸念される。以上により、ビタミンCの投与の敗血症患者における益と害のバランスを明らかにすることは、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えられる。

(2) PICO

P (患者): 集中治療室で治療をうける重症患者

I (介入): ビタミンC投与

C (対照): プラセボまたはビタミンC非投与

O (アウトカム): 死亡率, 入院期間, 急性腎障害発生率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験 (RCT) が 11 件 1234567891011 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 22-1)

望ましい効果: 死亡に関する効果推定値は 28 日死亡リスク差 (RD) 55 少ない / 1,000 (95%CI: 131 少ない ~ 52 多い) (5RCT, 1646 名)、院内死亡 RD 25 少ない / 1,000 (95%CI: 105 少ない ~ 83 多い) (7RCT, 1798 名) である。ICU 滞在日数に関する効果推定値は、平均差 (MD) 0.58 日短い (95%CI: 1.45 日短い ~ 0.28 日長い) (6RCT, 1394 名) である。急性腎障害 (AKI) に関する効果推定値は、RD 18 少ない / 1,000 (95%CI: 111 少ない ~ 92 多い) (2RCT, 248 名) である。この AKI をアウトカムとした 2 編の RCT (Fujii 2020¹¹、Tanaka 2000²) のうち、Tanaka 2000² は小規模 (37 名) かつ AKI 発生率が介入、対照とも 0% であった。AKI に関する効果推定値は Fujii 2020¹¹ の報告によるところが大きい。28 日死亡および 90 日死亡のいずれもわずかに減少させる傾向かつ患者にとって非常に重大なアウトカムの改善と考えられるため、望ましい効果は「小さい」と判断した。

望ましくない効果:入院期間に関する効果推定値は、MD 0.64 日長い (95%CI: 1.24 日短い~2.52 日長い)(5RCT, 1556 名)である。介入により入院期間が延長する傾向ではあるものの、非常に短期間であると考えられる。上記から、望ましくない効果は、「わずか」と考えらえる。

益と害のバランス:本 CQ においては、望ましい効果は小さいながらも介入が優位であり、介入に対する望ましくない効果もわずかである。さらに死亡についての相対的価値を考慮すると、介入が優位と考えられる。

CQ12-7-1 (Vitamin C)

№ 研究の	研究デザイン	Certainty assessment					№ 患者の		効果		Certainty	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直観性	不精確	その他の検討	Vitamin C	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28 day mortality												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻でない	深刻*	なし	248/837 (29.6%)	246/809 (30.4%)	RR 0.82 (0.57 to 1.17)	55 fewer per 1,000 (から 131 fewer to 52 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Hospital mortality												
7	ランダム化試験	深刻*	深刻*	深刻でない	深刻*	なし	321/923 (34.8%)	317/875 (36.2%)	RR 0.93 (0.71 to 1.23)	25 fewer per 1,000 (から 105 fewer to 53 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU stay (day)												
6	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	717	677	-	MD 0.58 より低 (1.45 より低 to 0.28 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Hospital stay (day)												
5	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	802	754	-	MD 0.64 より高 (1.24 より低 to 2.52 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
AKI												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	75/126 (59.5%)	75/122 (61.5%)	RR 0.97 (0.82 to 1.15)	18 fewer per 1,000 (から 111 fewer to 92 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. I2=62%と中等度の異質性があり、その原因について明確な理由を抽出することはできないため、2段階のダウングレードとした。
- b. 信頼区間が臨床的推奨非推奨決定領域を片側またいでいる：1レベルグレードダウン
- c. 定量的 RoB 評価基準により、1段階ダウングレード。
- d. I2=64%と中等度の異質性があり、その原因について明確な理由を抽出することはできないため、2段階のダウングレードとした。
- e. サンプルサイズが小さい。

Table 12-7-1-1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムは異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになるため、エビデンスの確実性は「非常に低」である。

(6) 価値観

栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して

置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

ビタミン C を経静脈的に投与した場合、本邦の承認量の上限である 2000mg を投与したとしても、1 日の薬価が約 80～1600 円であり、容認されると考えられる。

(8) 実行可能性

一般的な薬剤であり、どの病院においても実行可能性は高いといえるが、適応外使用と判断される場合、倫理委員会の承認などの院内手続きが必要な施設もあると考えられる。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 12-7-1-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.018 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG 2016¹²、SSCG 2016¹³、ASPEN/SCCM 栄養ガイドライン¹⁴、日本版重症患者の栄養ガイドライン¹⁵のいずれにおいても、ビタミン全般に対する記載はあるものの個別にビタミン C につ

いて詳細に言及されたものはない。

(12) 実施に関わる検討事項

メタアナリシスに採用した RCT のうち、ビタミン C 投与量が本邦の保険適応内の研究が 5 つ、保険適応以上の研究が 6 つであった (Table. 12-7-1-3)。近年報告されている研究はいずれも介入群として保険適応外の投与量が用いられている傾向がある。しかしながら、最適なビタミン C 投与量は現時点では不明であり、本邦の保険適応上限である 2000mg/日を超えて投与することについては注意が必要である。また保険診療上の適応疾患は、消耗性疾患などでビタミン C の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給であることにも十分に留意する必要がある。各施設で適応外使用と判断される場合や保険承認用量を超えて投与する場合には、倫理委員会の承認など各施設が定める院内手続きを適正に踏んだ上で実施する。

Author, Year	Year	対象患者	1 日投与量*(mg)
Porter, 1999 ¹	1999	外傷患者	300
Tanaka, 2000 ²	2000	熱傷患者	79200
Crimi, 2004 ³	2004	重症患者	500
Ferron-Celma, 2009 ⁴	2009	敗血症患者	450
Nogueira, 2013 ⁵	2013	重症患者	600
Heyland 2013 ⁶	2013	多臓器不全患者	1500
Fowler, 2014 ⁷	2014	敗血症・敗血症性ショック患者	2500, 10000
Howe, 2015 ⁸	2015	人工呼吸患者	3000
Zabet, 2016 ⁹	2016	敗血症性ショック患者	5000
Fowler, 2019 ¹⁰	2019	敗血症患者と ARDS 患者	10000
Fujii, 2020 ¹¹	2020	敗血症性ショック患者	6000

*50kg 換算

Table. 12-7-1-3 メタ解析に用いた RCT の投与量

(13) 今後の研究の可能性

今後、適切な投与のタイミングや投与経路などを解明する更なる大規模研究が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Porter, J. M., Ivatury, R. R., Azimuddin, K. & Swami, R. Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: Early results of a prospective randomized study. *Am. Surg.* **65**, 478–483 (1999).
2. Tanaka, H. *et al.* Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: A randomized, prospective study. *Arch. Surg.* **135**, 326–331 (2000).
3. Crimi, E. *et al.* The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically III patients: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth. Analg.* **99**, 857–863 (2004).
4. Ferrón-Celma, I. *et al.* Effect of Vitamin C Administration on Neutrophil Apoptosis in Septic Patients After Abdominal Surgery. *J. Surg. Res.* **153**, 224–230 (2009).
5. Nogueira, C. R., Borges, F., Lameu, E., Franca, C. & Ramalho, A. Efectos de la suplementación con vitaminas antioxidantes y la peroxidación lipídica en pacientes críticos. *Nutr. Hosp.* **28**, 1666–1672 (2013).
6. Heyland, D. *et al.* A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically Ill patients. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1489–1497 (2013).
7. Fowler, A. A. *et al.* Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J. Transl. Med.* **12**, 32 (2014).
8. Howe, K. P., Clochesy, J. M., Goldstein, L. S. & Owen, H. Mechanical ventilation antioxidant trial. *Am. J. Crit. Care* **24**, 440–445 (2015).
9. Zabet, M., Mohammadi, M., Ramezani, M. & Khalili, H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J. Res. Pharm. Pract.* **5**, 94 (2016).
10. Fowler, A. A. *et al.* Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients with Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* **322**, 1261–1270 (2019).
11. Fujii, T. *et al.* Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support among Patients with Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA* **323**, 423–431 (2020).
12. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J. Intensive Care* **6**, 7 (2018).

13. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).
14. Taylor, B. E. *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.). *Critical Care Medicine* vol. 44 390–438 (2016).
15. 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 **23**, 185–281 (2016).

CQ12-7-2: 敗血症患者に対して急性期にビタミンD投与を行うか?

Answer: 敗血症患者に対してビタミンD投与を行わないことを弱く推奨する (GRADE 2D: エビデンスの確実性 = 「非常に低」)。

(1) 背景および本CQの重要度

ビタミンDは、脂溶性ビタミンに分類され、生体内で合成できない。ビタミンDは、カルシウム・リン代謝の調節、心筋収縮力の増大および細胞増殖の制御などの重要な役割を担う。近年、ビタミンD欠乏が敗血症の発症や死亡率に関与することが報告され、注目されている。以上により、敗血症患者に対して急性期にビタミンD投与を行うか否かは、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えられる。

(2) PICO

P (患者): 集中治療室で治療をうける重症患者

I (介入): ビタミンD投与

C (対照): プラセボまたはビタミンD非投与

O (アウトカム): 死亡率, 入院期間, 高カルシウム血症発症率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験 (RCT) が 11 件 (1234567891011) 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 12-7-2-1)

望ましい効果: 死亡に関する効果推定値は、28 or 30 日死亡のリスク差 (RD) 8 少ない / 1,000 (95%CI: 50 少ない ~ 46 多い) (6RCT³⁴⁵⁷¹⁰¹¹, 1966 名)、90 日死亡の RD 28 多い / 1,000 (95%CI: 18 少ない ~ 85 多い) (3RCT⁶⁷¹⁰, 1157 名)、院内死亡の RD 95 少ない / 1,000 (95%CI: 180 少ない ~ 41 多い) (4RCT¹²⁴⁹, 632 名) である。入院期間に関する効果推定値は、平均差 (MD) 0.32 日短い (95%CI: 2.15 日短い ~ 1.5 日長い) (9RCT¹³⁴⁵⁶⁷⁸¹⁰¹¹, 1886 名) である。90 日死亡について介入により増加、28 or 30 日死亡は効果なし、院内死亡は低下という結果であった。死亡に関するエビデンスの確実性は 28 or 30 日死亡が「低」、他は「非常に低」であった。エビデンスの確実性の最も高い 28 or 30 日死亡の結果から介入の効果は「ない」あるいはあっても「わずか」と判断する。

望ましくない効果: 高カルシウム血症に関する効果推定値は、RD 7 少ない / 1,000 (95%CI: 20

少ない～65 多い)(5RCT¹³⁴⁷¹⁰, 1276 名)である。望ましくない効果はわずかであると判断した。

益と害のバランス：本 CQ においては、望ましい効果は介入において「ない」かあっても「わずか」である。したがって、介入も比較対照もいずれも優位ではないと判断する。

CQ12-7-2 (Vitamin D)

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不確実	その他の検討	VitaminD	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28 or 30 day mortality												
0	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻*	深刻*	なし	105/961 (10.8%)	101/973 (10.5%)	RR 0.96 (0.70 to 1.28)	8 fewer per 1,000 (から 50 fewer to 46 more)	⊕⊕○○ 低	重大
90 day mortality												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	深刻*	なし	120/584 (20.8%)	113/573 (19.7%)	RR 1.14 (0.91 to 1.43)	28 more per 1,000 (から 18 fewer to 85 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Hospital mortality												
3	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻*	深刻*	なし	75/269 (27.9%)	100/291 (35.1%)	RR 0.82 (0.60 to 1.06)	70 fewer per 1,000 (から 140 fewer to 21 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU stay (day)												
0	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻*	深刻でない	なし	358	337	-	MD 0.24 より低 (3.72 より低 to 3.23 より高)	⊕⊕○○ 低	重大
Hospital stay (day)												
0	ランダム化試験	深刻*	非常に深刻*	深刻*	深刻でない	なし	948	938	-	MD 0.82 より低 (2.15 より低 to 1.5 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
Hypersalaemia												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻*	深刻*	非常に深刻*	なし	15/937 (2.4%)	15/939 (2.3%)	RR 0.70 (0.13 to 3.77)	7 fewer per 1,000 (から 20 fewer to 95 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間, RR: リスク比, MD: 平均差

説明

- a. 対象患者は Critically ill patients であり、敗血症は少ない
- b. サンプルサイズが小さい
- c. 信頼区間が臨床的推奨非推奨決定領域を肉質またいでいるものわずかであるため、1レベルグレードダウン
- d. 対象患者は Critically ill patients のみである。

Table 12-7-2-1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムは異なる方向性を示しており、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用することになるため、エビデンスの確実性は「非常に低」である。

(6) 価値観

栄養療法におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

本邦で使用可能なビタミン D 製剤は数種類存在し、内服あるいは経静脈の投与が可能である。しかしながら、敗血症への使用は適応外使用となる。保険適応内の使用では、1 日あたり約 100 円から 2000 円/日のコストがかかりバラつきがある。上記から、説明によっては容認できない患者、家族がいることが想定されるため、容認性はさまざまとした。

(8) 実行可能性

適応外使用となるため、倫理委員会など病院規定の承認を得る必要があるなど、実行可能性には疑念がある。

(9) 判断の要約 (Table. 12-7-2-2)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 12-7-2-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 95.8%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG 2016¹²、SSCG 2016¹³、ASPEN 栄養ガイドライン¹⁴、日本版重症患者の栄養ガイドライン¹⁵のいずれにおいても、ビタミン全般に対する記載はあるものの個別にビタミン D について詳細に言及されたものはない。

(12) 実施に関わる検討事項

ビタミン D 欠乏状態の患者を対象にした RCT のみでサブグループ解析を実施した。28 日 or 30 日死亡については 3RCT⁴¹⁰¹¹ が該当し、RD 3 少ない/1,000 (95%CI: 60 少ない~82 多い), 90 日死亡については 1RCT¹⁰ が該当し、RD 29 多い/1,000 (95%CI: 19 少ない~89 多い)と方向性に変わりはない。

また、採用した RCT のビタミン D の投与方法は一定でない。また、使用量は本邦の保険適応量よりも著しく多い量であることを考慮する必要がある。ビタミン D 投与は適応外使用となるため、施設において適切な手続きの後に実施することが求められる。

なお、本推奨は、通常経腸栄養剤や高カロリー輸液製剤によるビタミン D 投与を妨げるものではない。

(13) 今後の研究の可能性

今後、適切な投与のタイミングや投与経路などを解明する更なる大規模研究が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Amrein, K. *et al.* Short-term effects of high-dose oral vitamin D3 in critically ill vitamin D deficient patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit. Care* **15**, (2011).
2. Nikbakht, H. *et al.* Comparison of the administration of progesterone versus progesterone and vitamin D in improvement of outcomes in patients with traumatic brain injury: A randomized clinical trial with placebo group. *Adv. Biomed. Res.* **1**, 58 (2012).
3. Leaf, D. E., Raed, A., Donnino, M. W., Ginde, A. A. & Waikar, S. S. Randomized controlled trial of calcitriol in severe sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **190**, 533–541 (2014).
4. Amrein, K. *et al.* Effect of High-Dose Vitamin D 3 on Hospital Length of Stay in Critically Ill Patients With Vitamin D Deficiency. *JAMA* **312**, 1520 (2014).
5. Quraishi, S. A. *et al.* Effect of Cholecalciferol Supplementation on Vitamin D Status and Cathelicidin Levels in Sepsis: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Crit. Care Med.* **43**, 1928–1937 (2015).
6. Han, J. E. *et al.* High dose Vitamin D administration in ventilated intensive care unit

- patients: A pilot double blind randomized controlled trial. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* **4**, 59–65 (2016).
7. Parekh, D. *et al.* Vitamin D to Prevent Lung Injury Following Esophagectomy-A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Crit. Care Med.* **46**, e1128–e1135 (2018).
 8. Jokar, A. *et al.* The effects of injected Vitamin D on prognosis of patients with urosepsis. *Horm. Metab. Res.* **50**, (2018).
 9. Hasanloei, M. A. V. *et al.* Effect of Oral Versus Intramuscular Vitamin D Replacement on Oxidative Stress and Outcomes in Traumatic Mechanical Ventilated Patients Admitted to Intensive Care Unit. *Nutr. Clin. Pract.* (2019) doi:10.1002/ncp.10404.
 10. Ginde, A. A. *et al.* Early high-dose Vitamin D3 for critically ill, Vitamin D–deficient patients. *N. Engl. J. Med.* **381**, 2529–2540 (2019).
 11. Karsy, M. *et al.* The effect of supplementation of vitamin D in neurocritical care patients: RandomizEd Clinical TrIal oF hYpovitaminosis D (RECTIFY). *J. Neurosurg.* 1–10 (2019) doi:10.3171/2018.11.jns182713.
 12. Nishida, O. *et al.* The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J. Intensive Care* **6**, 7 (2018).
 13. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).
 14. Taylor, B. E. *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.). *Critical Care Medicine* vol. 44 390–438 (2016).
 15. 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 **23**, 185–281 (2016).

CQ12-8: 敗血症患者における経腸栄養の開始や耐性の判断方法は？

A: 経腸栄養開始に腸蠕動音など腸管が働いている所見は必要でないと言われる。一方、経腸栄養開始後の不耐性を示す所見は、腸音欠如または異常腸音、嘔吐、腸拡張、下痢、消化管出血、胃内残留物過多など、様々である。胃内残留物過多は不耐性を示唆するが、耐性の有無を判断するための胃内残留量の基準は不明である。

・背景および本 CQ の重要度

経腸栄養は集中治療患者の栄養療法において標準的な治療となっている。しかし、どのような状態になれば経腸栄養を開始することができるか、また、経腸栄養の継続をどのように判断するかの具体的な基準は不明である。従って、その背景知識について解説する本 CQ の重要度は高い。

・解説

敗血症患者を対象とした研究は少ないため、重症患者からの知見をもとに経腸栄養の開始、耐性の判断について概説する。循環動態が安定している症例において、消化管が使用可能である際には経腸栄養を開始する。循環動態の安定の基準に関しては CQ12-2 に、経腸栄養の開始時期は CQ12-3 に詳述する。

経腸栄養開始を検討する際、腸蠕動音や放屁の有無が慣習的にモニタリングされてきた。しかし、腸蠕動音の有無は、腸が動いていることを示してはいるが、腸管の健全性(腸管透過性、バリア機能、吸収能など)の評価にはならない。また、腸蠕動音の聴取や放屁、排便などの所見を待って経腸栄養を開始した群と、待たずに開始した群を比較し、予後に差がなかった報告²もある。経腸栄養開始が遅れると吸収能が低下する³と指摘されており、少なくとも腸蠕動音などを経腸栄養開始の必須条件とする必要は無いと考えられる。

経腸栄養の投与に伴い消化器症状が出現し、栄養剤が十分に投与出来ない状況を腸管不耐性という¹。腸管不耐性は胃静止や腸閉塞、腸管虚血などに起因する嘔吐、腹痛、胃内残留物過多、腹部膨満、鼓腸、消化管出血、蠕動亢進や吸収能低下から来る下痢、など様々な症状で示される。しかし、腸管不耐性の明確な基準はなく、その症状の原因となる疾患を鑑別し、原疾患の治療や腸管蠕動薬の使用、経腸栄養の減量、中止などを個々に判断する必要がある。

胃内容残留量も腸管不耐性の所見として使用されてきた。しかし胃内容残留量は肺炎の発症率⁴、胃排出能⁵、逆流や誤嚥の発症率⁶と相関しないことが示されている。また、胃内容残留量の測定により嘔吐は減るが⁷、栄養チューブの閉塞(測定時に逆流した胃内容物中のタンパク質がカード化(固形化)することも一因と考えられる)や不必要な経腸栄養の中断(臨床的に問題ない量の胃内容残留でも中断するな

ど)を増やし、結果として経腸栄養投与量が減り、予後には影響しない⁸との報告もある。1回の吸引で500mL以上引けた場合は経腸栄養を中止し、原因検索を行うことを推奨する意見⁹もあるが、経腸栄養を減量ないし中止するべき胃内容残留量の基準は不明であり、胃内容残留量の測定を行うことをルーチンの業務として支持するデータは乏しいといえる。

文献

1. Elke, G., Felbinger, T. W. & Heyland, D. K. Gastric residual volume in critically ill patients: A dead marker or still alive? *Nutr. Clin. Pract.* **30**, 59–71 (2015).
2. Minard, G., Kudsk, K. A., Melton, S., Patton, J. H. & Tolley, E. A. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **24**, 145–149 (2000).
3. Nguyen, N. Q. *et al.* Delayed enteral feeding impairs intestinal carbohydrate absorption in critically ill Patients. *Crit. Care Med.* **40**, 50–54 (2012).
4. Montejo, J. C. *et al.* Gastric residual volume during enteral nutrition in ICU patients: The REGANE study. *Intensive Care Med.* **36**, 1386–1393 (2010).
5. Landzinski, J., Kiser, T. H., Fish, D. N., Wischmeyer, P. E. & MacLaren, R. Gastric motility function in critically ill patients tolerant vs intolerant to gastric nutrition. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **32**, 45–50 (2008).
6. McClave, S. A. *et al.* Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit. Care Med.* **33**, 324–330 (2005).
7. Reignier, J. *et al.* Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: A randomized controlled trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **309**, 249–256 (2013).
8. Poulard, F. *et al.* Impact of not measuring residual gastric volume in mechanically ventilated patients receiving early enteral feeding: A prospective before-after study. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **34**, 125–130 (2010).
9. McClave, S. A. *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.). *J. Parenter. Enter. Nutr.* **40**, 159–211 (2016).

(CQ12-9(BQ)) 敗血症患者における急性期以降の栄養投与法は？

Answer:

病態が急性期を乗り越えた場合、あるいは1週間程度を超えた時期からは、必要エネルギー（タンパク質を含めて25-30kcal/kg/日程度）を満たす投与量が必要と考えられている。同時期のタンパク質も1g/kg/日以上以上の投与量が望ましいとの考えがある。ただし、重症化前から栄養不良のある患者ではより早期に投与量を増やす方がよいとの意見もある。

・背景および本CQの重要度

急性期の栄養療法に関してはRCTを含む多くの臨床研究が施行されており本ガイドラインでもCQとしてとりあげている。しかし、急性期以降の栄養投与の方法や内容、投与量などに関しては言及されていない。実際の治療にあたっては、急性期以降の栄養療法も重要であり、本CQは有用であると考えられる。

・解説

CQ12-4において弱く推奨されているように急性期に意図して消費エネルギーよりも少なく栄養投与する場合や、不可抗力により栄養投与量が少なくなる場合があるが、その際に生じるエネルギー負債に配慮する必要がある。エネルギー負債は消費エネルギー量と投与エネルギー量の差の累積であるが、エネルギー負債が大きくなるほど予後が悪化すると言われている^{1,2}。エネルギー負債と予後との関係を示した研究は観察研究に限られており、その結果には考慮すべき交絡因子が介在すると考えられる。しかし、大きなエネルギー負債が患者の免疫や体組成に悪影響を与えるのは自明であり、急性期から回復期に移行した際には十分なエネルギー投与を行う必要があると考えられている。

急性期から回復期への移行は患者の病態ごとに大きく異なり、臨床的に急性期を脱したと判断されれば回復期の栄養療法に切り替える。多くの急性期栄養療法の臨床試験が7日前後を目安に介入期限としており³⁻⁶、先のエネルギー負債も鑑みて7日を日途に必要なエネルギー（タンパク質を含めて25-30kcal/kg/日程度）を満たす栄養投与を行う戦略とするのが一般的である^{7,8}。参考として、急性肺障害を対象としたRCT⁹において、7日目以前まではエネルギー投与量の多い患者群で死亡率が高いのに対し、8日目以降はエネルギー投与量が多いと逆に死亡率が低くなる傾向がみられた。これらの研究結果は、急性期から回復期への移行にあたって栄養療法の見直しが必要となることを示唆している。

タンパク質投与に関しても同様に急性期を越えた時点で、十分なタンパク質の投与量を確保することが必要かもしれない。急性期以降のタンパク質量を具体的に何g/kg/dayとすべきかはCQ12-6で議論されているようにエビデンスが不足しているが、健常時の推奨タンパク質摂取量を考えて最低でも1g/kg/day以上必要と考えるのが一般的である。

なお、低体重や筋肉量減少など栄養不良のある患者は急性期から十分なエネルギー投与を考慮した方がよいとの意見もある。ただし、極度の栄養不良の患者に対する急速なエネルギー投与はリフィーディング症候群を来す可能性があり、栄養の際にはリン、カリウム、マグネシウムおよび他の電解質の厳重なモニタリングが必要である。

References.

1. Bartlett RH, Dechert RE, Mault JR, Ferguson SK, Kaiser AM, Erlandson EE. Measurement of metabolism in multiple organ failure. *Surgery*. 1982;92(4):771-779.
2. Berger MM, Pichard C. Best timing for energy provision during critical illness. *Crit Care*. 2012;16(2):215.
3. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365(6):506-517.
4. Wischmeyer PE, Hasselmann M, Kummerlen C, et al. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial. *Crit Care*. 2017;21(1):142.
5. Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J, et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1637-1647.
6. 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(8):795-803.
7. Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2018.
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(2):159-211.
9. Braunschweig CL, Freels S, Sheean PM, et al. Role of timing and dose of energy received in patients with acute lung injury on mortality in the Intensive Nutrition in Acute Lung Injury Trial (INTACT): a post hoc analysis. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(2):411-416.

WG13. 血糖管理

高血糖の発生は免疫能に影響を与え、感染症を増悪させるなど、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である。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(1)。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、目標血糖値と血糖測定方法の2つを重要臨床課題(CQ)とした。

目標血糖値

心臓外科ICUでの単独施設RCTでは、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事を報告された(2)。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によって全患者群の死亡率は減少しなかった(3)。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日死亡率と低血糖の発生を増加させた(4)。敗血症患者を対象にしたSongらのメタアナリシスでは、強化インスリン療法と通常の血糖管理を比較して死亡率に両群で差はなく、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(5)。これらの知見により、SSCG2016(6)では、2回の連続する血糖測定値が180 mg/dLを超えた場合に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している。

目標血糖値110-180 mg/dLは幅広く、110-144 mg/dL、144-180 mg/dLの二つの目標血糖値を考えた場合、死亡率や低血糖の発生率に差がないのかといった疑問がある。しかし、この110-144 mg/dLと144-180 mg/dLを直接比較した研究は極めて少なく、この2つの目標血糖値のいずれがより至適であるかは不明であった。日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG)2016の血糖班において、ネットワークメタアナリシス(NMA)により目標血糖値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検討した結果、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が、低血糖の危険性は110 mg/dL以下と110-144 mg/dLでは、144-180 mg/dLと180 mg/dL以上と比較して有意に高かった(7)。この結果より、J-SSCG2016では144-180 mg/dLを目標とすることを弱く推奨した(8) (9)。J-SSCG2020においてもJ-SSCG2016に引き続き、NMAの手法を用いて目標血糖値をCQ13-2で検討した。

血糖測定方法

ICUにおける血糖測定は簡易血糖測定器や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(10)。過去のメタアナリシスにおいても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ことが報告されている(10)。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上大きな問題となり、血液ガス分析器による血糖測定の方がより正確である(10)。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(10)、貧血を呈した患者(11)、低血圧患者(12)、カテコラミン使用中の患者(13)、中心静脈カテーテルからの採血(14)では、血糖値の測定誤差が大きくなりやすい。本委員会では採血部位と測定機器に注目してCQ13-1で血糖測定方法について検討した。

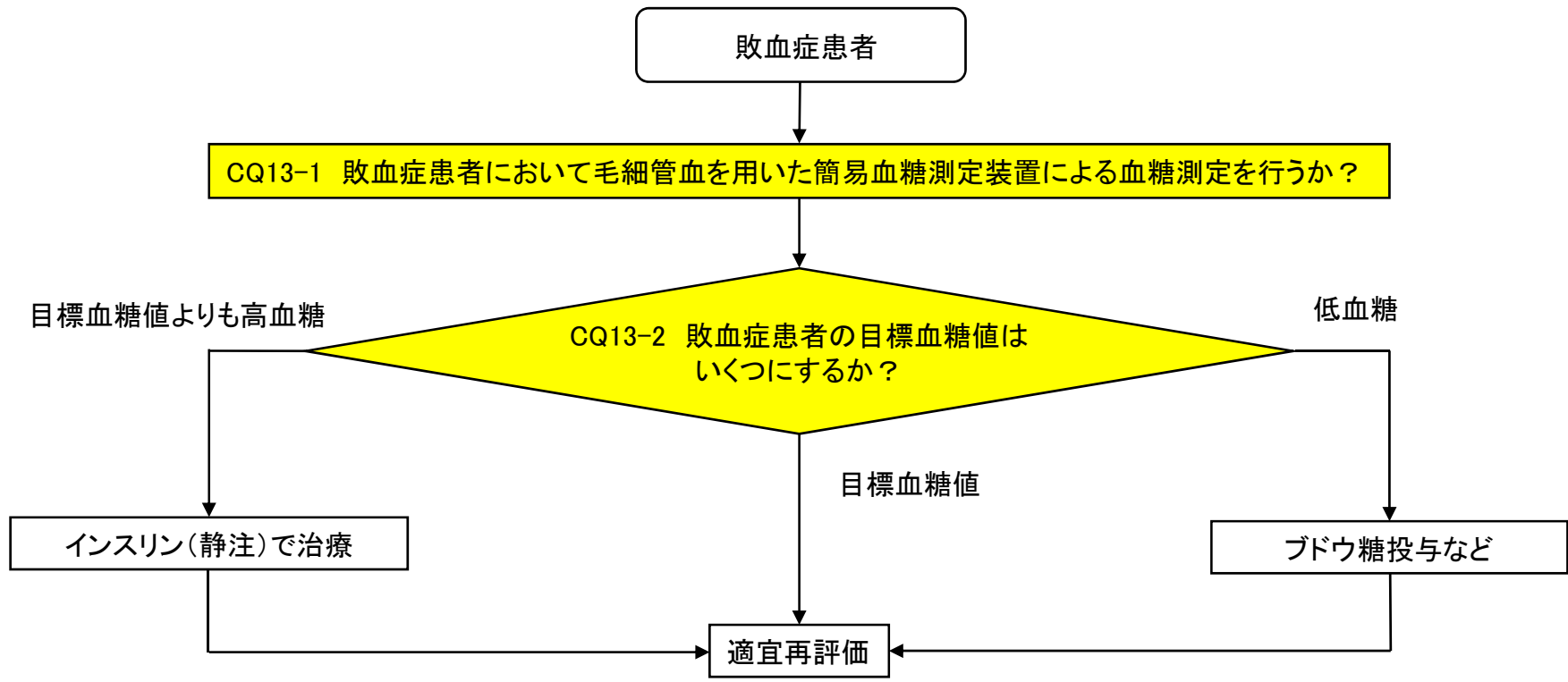
血糖測定の頻度について、SSCG2016ではインスリン治療を行う患者では血糖値やインスリン投与速度が安定するま

では1-2時間後ごと、その後は4時間ごとの血糖測定をbest practice statementとして推奨している(6)。過去の急性期血糖管理の研究でも、血糖値は少なくとも4時間ごとに測定されている。このことより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。また、人工臓器など持続血糖管理装置に関するCQについても、本委員会ではCQとしての立案を見送ったが、敗血症領域における研究が待たれる。

文献

1. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1108-18.
2. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
3. Van Den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-61.
4. Finfer S, Bellomo R, Blair D, Su SYS, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97.
5. Song F, Zhong LJ, Han L, Xie GH, Xiao C, Zhao B, et al. Intensive insulin therapy for septic patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2014;2014:698265.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
7. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, Egi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017;43(1):16-28.
8. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. *日集中医誌* 2017;24:S1-232.
9. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. *日救急医学会誌* 2017; 28: S1-232.
10. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2778-85.
11. Inoue S, Egi M, Kotani J, Morita K. Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: Systematic review. *Crit Care.* 2013;17(2):R48.
12. Ghys T, Goedhuys W, Spincemaille K, Gorus F, Gerlo E. 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(1-2):63-8.

13. Hassen MF, Ayed S, Gharbi R, Sik Ali H Ben, Marghli S, Elatrous S. Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: Influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):87–91.
14. Pereira AJ, Corrêa TD, De Almeida FP, Deliberato RO, Lobato MDS, Akamine N, et al. Inaccuracy of venous point-of-care glucose measurements in critically ill patients: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129568.



CQ13-1: 敗血症患者において毛細管血を用いた簡易血糖測定装置による血糖測定を行うか？

Answer: 敗血症患者において毛細管血を用いた簡易血糖測定装置による血糖測定を行わないことを弱く推奨する (GRADE 2A:エビデンスの確実性=「高」)。

(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。また、毛細管血を使用した簡易血糖測定は、動脈血・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可能性が高い。このように血糖測定方法の選択は、その後の治療にも関わる重要な臨床課題である。

(2) PICO

P (患者) : 成人集中治療患者

I (介入) : 簡易血糖測定装置 (毛細管血)

C (対照) : 血液ガス分析装置 (動脈血・静脈血), 簡易血糖測定装置 (動脈血・静脈血)

O (アウトカム) : (患者や集団にとっての重要なアウトカム) 死亡率, 感染症, 低血糖
(代理アウトカム) 許容範囲外の測定誤差

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致した研究が 43 件施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。許容範囲外の測定誤差は、一致度において検査室の血糖値±20%を誤差の許容範囲と定義して評価した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果 : 毛細管血を用いた簡易血糖測定装置による測定は、動脈血・静脈血を用いた血液ガス分析装置あるいは簡易血糖測定装置による血糖測定と比較して、後述の如くに 95%信頼区間を考慮しても許容範囲外の測定誤差が多くなるため、望ましい効果はあったとしても「わずか」であると判断する。

望ましくない効果 : ゴールドスタンダードである血清を用いた生化学検査器による血糖測定と比較して、許容範囲外 (誤差 20%以上) の測定誤差発生に関する効果推定値 (1000 測定あたり) は、

簡易血糖測定装置（毛細管血）は、血液ガス分析装置（動脈血・静脈血）と比較して、リスク差

RD) 45 多い/1,000 (95% CI: 11 多い～ 164 多い) [3 観察研究, 2800 測定](1)(2)(3)、

簡易血糖測定装置（毛細管血）は、簡易血糖測定装置（動脈血・静脈血）と比較して、

RD 58 多い/1,000 (95% CI: 12 多い～ 134 多い) [8 観察研究, 5924 測定](4)(5)(1)(6)(7)(2)(8)(3)、

簡易血糖測定装置（毛細管血）は、血液ガス分析装置・簡易血糖測定装置（動脈血・静脈血）と比較して、RD 39 多い/1,000 (95% CI: 14 多い～ 90 多い) [3 観察研究, 5075 測定](1)(2)(3)、

血液ガス分析装置（動脈血・静脈血）は、簡易血糖測定装置（動脈血・静脈血）と比較して、

RD 10 少ない/1,000 (95% CI: 12 少ない～ 0 少ない) [5 観察研究, 4321 測定](9)(1)(2)(3)(10)である。

高血糖の発生は重要なアウトカムである死亡や感染症発生増加に関与し、低血糖の発生は神経障害や死亡に関与する。測定が大きく誤っていた場合、迅速に治療をうける機会が失われたり、著しい血糖異常を見過ごされたりする可能性がある。毛細管血を用いて簡易血糖測定装置で測定する方法は、動脈血・静脈血を用いて血液ガス分析装置または簡易血糖測定装置を測定する方法と比較して 1000 測定あたり 39～58 回、許容範囲外の測定誤差が多くなるため、望ましくない効果は「中」とであると判断した。

益と害のバランス：毛細管血を用いて簡易血糖測定装置で測定する方法と比較して、動脈血・静脈血を用いて血液ガス分析装置または簡易血糖測定装置を測定する方法がおそらく優位であると判断する。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	簡易血糖測定装置 (毛細管血)	血液ガス分析装置 (動脈血・静脈血)	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Accuracy of blood-glucose measurements.												
3	観察研究	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	79/1888 (4.2%)	2/912 (0.2%)	RR 21.56 (6.15 to 75.57)	45 more per 1,000 (から 11 more to 164 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

Table 13-1-1. エビデンスプロファイル：血液ガス分析装置（動脈血・静脈血）と簡易血糖測定装置（毛細管血）の比較

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	血液ガス分析装置 (動脈血・静脈血)	簡易血糖測定装置 (動脈血・静脈血)	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

許容範囲外の測定誤差

5	観察研究	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	3/1232 (0.2%)	38/3089 (1.2%)	RR 0.18 (0.03 to 1.02)	10 fewer per 1,000 (から 12 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	------	-------	-------	-------	----	----	---------------	----------------	---------------------------	---	-----------	----

Table 13-1-2. エビデンスプロファイル：血液ガス分析装置（動脈血・静脈血）と簡易血糖測定装置（動脈血・静脈血）の比較

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	簡易血糖測定装置 (毛細管血)	簡易血糖測定装置 (動脈血・静脈血)	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Accuracy of blood-glucose measurements.

8	観察研究	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	249/2759 (9.0%)	164/3165 (5.2%)	RR 2.11 (1.23 to 3.59)	58 more per 1,000 (から 12 more to 134 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	------	-------	-------	-------	-------	----	-----------------	-----------------	---------------------------	--	-----------	----

Table 13-1-3. エビデンスプロファイル：簡易血糖測定装置（動脈血・静脈血）と簡易血糖測定装置（毛細管血）の比較

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	簡易血糖測定装置 (毛細管血)	血液ガス分析装置・簡易血糖測定装置 (動脈血・静脈血)	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

Accuracy of blood-glucose measurements.

3	観察研究	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	79/1888 (4.2%)	30/3187 (0.9%)	RR 5.12 (2.47 to 10.59)	39 more per 1,000 (から 14 more to 90 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	------	-------	-------	-------	-------	----	----------------	----------------	----------------------------	---	-----------	----

Table 13-1-4. エビデンスプロファイル：血液ガス分析装置・簡易血糖測定装置（動脈血・静脈血）と簡易血糖測定装置（毛細管血）の比較

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムが全て同じ方向性を示しているため、アウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も高いグレードを採用するため「高」とした。

(6) 価値観

血糖異常が見過ごされたり、発見が遅れたりすることを防ぐことの価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。それに影響を与える可能性のある許容範囲外の測定誤差に関する価値も高く、また、ばらつきが少ないことが予想される。

(7) 容認性

毛細管血を採取することと動脈血、静脈血を採取することの違いが大きな医療従事者の負担になることはないだろう。特に、急性期で観血的動脈圧ラインが留置されている場合、容認性は高いと考えられる。

(8) 実行可能性

敗血症診療を行う医療機関においては、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。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 13-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016(11)では、毛細管血を利用した簡易血糖測定は動脈血や血漿グルコース値を正確に推定できない可能性があるため、解釈に注意するようにと **Best Practice Statement** として提示している。また、動脈カテーテルが挿入されている患者では簡易血糖測定器での測定に毛細管血より動脈血を使用することを提案している。

(12) 実施に関わる検討事項

ベッドサイドから離れた場所に血液ガス分析装置がある場合、頻回の血液ガス分析装置での測定に伴う、検体の輸送の負担を考慮する必要がある。動脈血・静脈血を用いた血液ガス分析装置および簡易血糖測定装置による血糖測定の測定誤差の発生率の相違はわずかであり、動脈血・静脈血を用いた簡易血糖測定装置による血糖測定を選択してもよい。しかし、これらの方法であっても測定誤差が生じうるため、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。なお、本推奨は集中治療患者を対象とした研究に基づく推奨であり、一般病床における血糖測定方法については検討できていない。

(13) 今後の研究の可能性

今後、敗血症患者など重症病態における持続血糖モニタリング装置の測定誤差に関する研究が望まれる。

(14) 文献

1. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2005;33(12):2778–85.
2. Petersen JR, Graves DF, Tacker DH, Okorodudu AO, Mohammad AA, Cardenas VJ. Comparison of POCT and central laboratory blood glucose results using arterial, capillary, and venous samples from MICU patients on a tight glycemic protocol. *Clin Chim Acta*. 2008;396(1–2):10–3.
3. Slater-MacLean L, Cembrowski G, Chin D, Shalapay C, Binette T, Hegadoren K, et al. Accuracy of

glycemic measurements in the critically ill. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(3):169–77.

4. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, Baudin OT, Longuet OH, Calvat SN, et al. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: Influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):400–5.
5. Ellis MF, Benjamin K, Cornell M, Decker K, Farrell D, McGugan L, et al. Suitability of capillary blood glucose analysis in patients receiving vasopressors. *Am J Crit Care.* 2013;22(5):423–9.
6. Karon BS, Gandhi GY, Nuttall GA, Bryant SC, Schaff H V., McMahon MM, et al. Accuracy of Roche Accu-Chek Inform whole blood capillary, arterial, and venous glucose values in patients receiving intensive intravenous insulin therapy after cardiac surgery. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(6):919–26.
7. Lonjaret L, Claverie V, Berard E, Riu-Poulenc B, Geeraerts T, Genestal M, et al. Relative accuracy of arterial and capillary glucose meter measurements in critically ill patients. *Diabetes Metab.* 2012;38(3):230–5.
8. Pulzi SA, De Assunção MSC, Mazza BF, Fernandes HDS, Jackiu M, Freitas FGR, et al. Accuracy of different methods for blood glucose measurement in critically ill patients. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(5):259–65.
9. Claerhout H, De Prins M, Mesotten D, Van Den Berghe G, Mathieu C, Van Eldere J, et al. Performance of strip-based glucose meters and cassette-based blood gas analyzer for monitoring glucose levels in a surgical intensive care setting. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(1):169–80.
10. Watkinson PJ, Barber VS, Amira E, James T, Taylor R, Young JD. The effects of precision, haematocrit, pH and oxygen tension on point-of-care glucose measurement in critically ill patients: A prospective study. *Ann Clin Biochem.* 2012;49(Pt 2):144–51.
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.

CQ13-2: 敗血症患者の目標血糖値はいくつにするか？

Answer: 敗血症患者の目標血糖値を 144-180mg/dl とすることを弱く推奨する (GRADE 2D: エビデンスの確実性 = 「非常に低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

高血糖は感染症の増加などから予後の悪化につながる可能性がある。一方で、高血糖を是正するためにインスリンを使用した場合、鎮静下の患者では低血糖の発見が難しく、不可逆的な神経障害を招く危険がある。そのため、低血糖の危険を回避して、感染症の低下などの益を得るための適切な血糖目標値はいくらかということは重要な臨床課題である。

(2) PICO

P (患者) : 成人集中治療患者

I (介入) : 目標血糖値帯 110mg/dL 未満, 110-144mg/dL, 144-180mg/dL, 180mg/dL 以上

C (対照) : 上記各 4 群間の比較

O (アウトカム) : 死亡率, 感染症発生率, 低血糖発生率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 35 件 1234567891011121314151617181920212223242526272829303132333435 施行されており、これらを用いたネットワークメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果 : 死亡に関する効果推定値は、110mg/dL 未満に対して、110-144mg/dL では、リスク差 (RD) 40 少ない/1,000 (95% CI: 100 少ない ~ 30 多い) [1RCT, 90 名]であり、144-180mg/dL では、RD 27 少ない/1,000 (95% CI: 45 少ない ~ 8 少ない) [5RCT, 7323 名]であり、180mg/dL 以上では、RD 4 多い/1,000 (95% CI: 22 少ない ~ 35 多い) [12RCT, 8027 名]であった。110-144mg/dL に対しては、144-180mg/dL では、RD 6 多い/1,000 (95% CI: 104 少ない ~ 147 多い) [1RCT, 20 名]であり、180mg/dL 以上では、RD 28 多い/1,000 (95% CI: 14 少ない ~ 81 多い) [8RCT, 884 名]であった。144-180mg/dL に対しては、180mg/dL 以上は RD 1 多い/1,000 (95% CI: 0 多い ~ 3 多い) [1RCT, 212 名]であった。

感染症に関する効果推定値は、110mg/dL 未満に対して、110-144mg/dL では、RD 16 少ない/1,000 (95%

CI: 67 少ない～ 43 多い) [5RCT, 485 名]であり、144-180mg/dL では、RD 5 少ない/1,000 (95% CI: 19 少ない～ 10 多い) [3RCT, 6185 名]であった。110-144mg/dL に対して、180mg/dL 以上では、RD 62 多い/1,000 (95% CI: 3 多い～ 135 多い) [5RCT, 485 名]であった。110mg/dL 未満と 180mg/dL 以上、110-144mg/dL と 144-180mg/dL、144-180mg/dL と 180mg/dL 以上、では直接比較がなかった。

望ましくない効果：低血糖に関する効果推定値は、110mg/dL 未満に対して 110-144mg/dL では、RD 13 多い/1,000 (95% CI: 42 少ない～ 103 多い) [1RCT, 90 名]であり、144-180mg/dL では、RD 63 少ない/1,000 (95% CI: 67 少ない～ 58 少ない) [5RCT, 7331 名]であり、180mg/dL 以上では、RD 85 少ない/1,000 (95% CI: 94 少ない～ 75 少ない) [12RCT, 8342 名]であった。110-144mg/dL に対して、144-180mg/dL では、RD 66 少ない/1,000 (95% CI: 72 少ない～ 58 少ない) [1RCT, 302 名]であり、180mg/dL 以上では、RD 88 少ない/1,000 (95% CI: 121 少ない～ 37 少ない) [7RCT, 730 名]であった。144-180mg/dL に対して 180mg/dL 以上では、RD 0 多い/1,000 (95% CI: 0 多い～ 0 多い、※対照群の発生率が 0 であるため) [1RCT, 212 名]であった。

益と害のバランス：各群間の効果のバランスは以下のようなものである。

110 未満に対して 110-144, 144-180, 180 以上のいずれも優位である

110-144 に対して 144-180 は優位, 180 以上は優位ではない

144-180 に対して 180 以上は優位ではない

以上をまとめると 144-180 が最も優位であるといえる。

Total studies: Total Patients:	Relative effect (95% CI)**	Anticipated absolute effect (95% CI)**			Certainty of the evidence	Ranking**** (SUCRA)	Interpretation of Findings
		Without intervention	With intervention	Difference			
>180 (12 RCT; 8,027 participants)	1.01 (0.95 to 1.08) Network estimate	432 per 1000	436 per 1000	4 more per 1000 (22 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕⊕ High	4 (16.5)	-
144-180 (5 RCT; 7,323 participants)	0.90 (0.83 to 0.97) Network estimate	267 per 1000	240 per 1000	27 fewer per 1000 (45 fewer to 8 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	1 (81.0)	-
110-144 (1 RCT; 90 participants)	0.88 (0.71 to 1.09) Network estimate	333 per 1000	293 per 1000	40 fewer per 1000 (100 fewer to 30 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ¹	2 (77.4)	-
<110	Reference comparator	No estimable	No estimable	No estimable	-	3 (25.1)	-
>180 (8 RCT; 884 participants)	1.14 (0.93 to 1.40) Network estimate	202 per 1000	230 per 1000	28 more per 1000 (14 fewer to 81 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ¹	-	-
144-180 (1 RCT; 20 participants)	1.01 (0.81 to 1.27) Network estimate	545 per 1000	551 per 1000	6 more per 1000 (104 fewer to 147 more)	⊕⊕⊕⊕ High	-	-
110-144	Reference comparator	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-
>180 (1 RCT; 212 participants)	1.13 (1.02 to 1.25) Network estimate	10 per 1000	11 per 1000	1 more per 1000 (0 more to 3 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ²	-	-
144-180	Reference comparator	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-

Table 13-1-1. エビデンスプロファイル：死亡率

Total studies: Total Patients:	Relative effect (95% CI)**	Anticipated absolute effect (95% CI)***			Certainly of the evidence	Ranking**** (SUCRA)	Interpretation of Findings
		Without intervention	With intervention	Difference			
>180 (8 RCT; 6,104 participants)	1.15 (1.05 to 1.26) Direct estimate	167 per 1000	192 per 1000	25 more per 1000 (8 more to 43 more)	⊕⊕○○ Low ¹	4 (12.2)	-
144-180 (3 RCT; 6,185 participants)	0.96 (0.86 to 1.07) Direct estimate	136 per 1000	131 per 1000	5 fewer per 1000 (19 fewer to 10 more)	⊕⊕○○ Low ¹	3 (49.7)	-
110-144 (no direct comparison)	0.94 (0.75 to 1.16) Indirect estimate	no direct comparison	no direct comparison	no direct comparison	⊕○○○ Very low ¹	1 (83.2)	-
<110	Reference comparator	No estimable	No estimable	No estimable	-	2 (54.9)	-
>180 (5 RCT; 485 participants)	1.23 (1.01 to 1.50) Direct estimate	269 per 1000	331 per 1000	62 more per 1000 (3 more to 135 more)	⊕⊕○○ Low ¹	-	-
144-180 (no direct comparison)	1.03 (0.80 to 1.31) Indirect estimate	no direct comparison	no direct comparison	no direct comparison	⊕⊕○○ Low ¹	-	-
110-144	Reference comparator	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-
>180 (no direct comparison)	1.20 (1.04 to 1.38) Indirect estimate	no direct comparison	no direct comparison	no direct comparison	⊕○○○ Very low ¹	-	-
144-180	Reference comparator	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-

Table 13-1-2. エビデンスプロファイル：感染症

Total studies: Total Patients:	Relative effect (95% CI)**	Anticipated absolute effect (95% CI)***			Certainly of the evidence	Ranking**** (SUCRA)	Interpretation of Findings
		Without intervention	With intervention	Difference			
>180 (12 RCT; 8,342 participants)	0.55 (0.50 to 0.60) Network estimate	188 per 1000	103 per 1000	85 fewer per 1000 (94 fewer to 75 fewer)	⊕⊕⊕⊕ High	2 (74.9)	-
144-180 (5 RCT; 7,331 participants)	0.17 (0.12 to 0.24) Network estimate	76 per 1000	13 per 1000	63 fewer per 1000 (67 fewer to 58 fewer)	⊕⊕○○ Low ¹	1 (91.3)	-
110-144 (1 RCT; 90 participants)	1.10 (0.69 to 1.77) Network estimate	134 per 1000	147 per 1000	13 more per 1000 (42 fewer to 103 more)	⊕○○○ Very low ²	3 (30.3)	-
<110	Reference comparator	No estimable	No estimable	No estimable	-	4 (3.6)	-
>180 (7 RCT; 730 participants)	0.50 (0.31 to 0.79) Network estimate	175 per 1000	88 per 1000	88 fewer per 1000 (121 fewer to 37 fewer)	⊕⊕○○ Low ¹	-	-
144-180 (1 RCT; 302 participants)	0.16 (0.09 to 0.27) Network estimate	79 per 1000	13 per 1000	66 fewer per 1000 (72 fewer to 58 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ³	-	-
110-144	Reference comparator	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-
>180 (1 RCT; 212 participants)	3.17 (2.23 to 4.46) Network estimate	0 per 1000	0 per 1000	0 more per 1000 (0 more to 0 more)	⊕⊕⊕⊕ High	-	-
144-180	Reference comparator	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-

Table 13-1-3. エビデンスプロファイル：低血糖

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムが益と害の異なる方向性を示している群間もあり、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用するため「非常に低」とした。

(6) 価値観

血糖管理のアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

インスリンの薬価は約 300 円/100 単位とコストに関するように容認性は高いと思われる。血糖測定が頻回になった場合、看護師の労力は増加する。

(8) 実行可能性

一般的な薬剤を用いた治療であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 13-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：100%）。

（11）関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016³⁶では、2 回の連続する血糖測定値が 180 mg/dL を超えた場合にインスリンを開始し、目標血糖値の上限は 110 mg/dL 以下よりは 180 mg/dL 以下とすべきであるとしている。

（12）実施に関わる検討事項

使用する血糖測定装置に関しては CQ13-1 に情報提供を行った。

（13）今後の研究の可能性

今後、糖尿病患者における最適な血糖値帯や持続血糖モニタリング装置あるいは Closed-loop 方式の血糖管理装置を使用した場合の最適な血糖値帯に関する研究が望まれる。

（14）文献

1. Annane, D. *et al.* Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: A randomized controlled trial. *JAMA* **303**, 341–348 (2010).
2. Arabi, Y. M. *et al.* Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit. Care Med.* **36**, 3190–3197 (2008).
3. Arabi, Y. M. *et al.* Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **93**, 569–577 (2011).
4. Bilotta, 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.* **19**, 156–160 (2007).
5. Bilotta, F. *et al.* Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: A randomized clinical trial. *Neurocrit. Care* **9**, 159–166 (2008).
6. Bilotta, F., Caramia, R., Paoloni, F. P., Delfini, R. & Rosa, G. Safety and efficacy of intensive insulin therapy in critical neurosurgical patients. *Anesthesiology* **110**, 611–619 (2009).
7. Bland, D. K. *et al.* Intensive versus modified conventional control of blood glucose level in medical intensive care patients: A pilot study. *Am. J. Crit. Care* **14**, 370–376 (2005).

8. Brunkhorst, F. M. *et al.* Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N. Engl. J. Med.* **358**, 125–139 (2008).
9. Bruno, A. *et al.* Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): A randomized pilot trial. *Stroke* **39**, 384–389 (2008).
10. Cappi, S. B. *et al.* Dyslipidemia: A prospective controlled randomized trial of intensive glycemic control in sepsis. *Intensive Care Med.* **38**, 634–641 (2012).
11. Chan, R. P. C. *et al.* Intensive perioperative glucose control does not improve outcomes of patients submitted to open-heart surgery: A randomized controlled trial. *Clinics* **64**, 51–60 (2009).
12. Coester, A., Neumann, C. R. & Schmidt, M. I. Intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury: A randomized trial. *J. Trauma - Inj. Infect. Crit. Care* **68**, 904–911 (2010).
13. Davies, R. R. *et al.* Metabolic control in diabetic subjects following myocardial infarction: Difficulties in improving blood glucose levels by intravenous insulin infusion. *Scott. Med. J.* **36**, 74–76 (1991).
14. de Azevedo, J. R. A., de Araujo, L. O., da Silva, W. S. & de Azevedo, R. P. A carbohydrate-restrictive strategy is safer and as efficient as intensive insulin therapy in critically ill patients. *J. Crit. Care* **25**, 84–89 (2010).
15. Del Carmen De La Rosa, G. *et al.* Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: A randomised clinical trial. *Crit. Care* **12**, R120 (2008).
16. Farah, R., Samokhvalov, A., Zviebel, F. & Makhiul, N. Insulin therapy of hyperglycemia in intensive care. *Isr. Med. Assoc. J.* **9**, 140–142 (2007).
17. Finfer, S. *et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1283–1297 (2009).
18. Giakoumidakis, K. *et al.* Effects of intensive glycemic control on outcomes of cardiac surgery. *Hear. Lung J. Acute Crit. Care* **42**, 146–151 (2013).
19. Green, D. M. *et al.* Intensive versus conventional insulin therapy in critically ill neurologic patients. *Neurocrit. Care* **13**, 299–306 (2010).
20. Grey, N. J. & Perdrizet, G. A. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr. Pract.* **10**, 46–52 (2004).
21. Hsu, C. W., Sun, S. F., Lin, S. L., Huang, H. H. & Wong, K. F. Moderate glucose control results in less negative nitrogen balances in medical intensive care unit patients: A randomized, controlled study. *Crit. Care* **16**, R56 (2012).
22. Iapichino, G. *et al.* Tight glycemic control does not affect asymmetric-dimethylarginine in septic

- patients. *Intensive Care Med.* **34**, 1843–1850 (2008).
23. Kalfon, P. *et al.* Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* **40**, 171–181 (2014).
 24. McMullin, J. *et al.* Lowering of Glucose in Critical care: a randomized pilot trial. *J. Crit. Care* **22**, 112–118 (2007).
 25. Mitchell, I. *et al.* A phase II randomised controlled trial of intensive insulin therapy in general intensive care patients. *Crit. Care Resusc.* **8**, 289–293 (2006).
 26. Oksanen, T. *et al.* Strict versus moderate glucose control after resuscitation from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med.* **33**, 2093–2100 (2007).
 27. Plummer, M. P. *et al.* Cerebral metabolic effects of strict versus conventional glycaemic targets following severe traumatic brain injury. *Crit. Care* **22**, 16 (2018).
 28. Preiser, J. C. *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.* **35**, 1738–1748 (2009).
 29. Savioli, M. *et al.* Tight glycaemic control may favor fibrinolysis in patients with sepsis. *Crit. Care Med.* **37**, 424–431 (2009).
 30. Stefanidis, A. *et al.* Intensive insulin treatment reduces transient ischaemic episodes during acute coronary events in diabetic patients. *Acta Cardiol.* **57**, 357–364 (2002).
 31. Umpierrez, G. *et al.* Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCOCABG trial. *Diabetes Care* **38**, 1665–1672 (2015).
 32. Van Den Berghe, G. *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1359–1367 (2001).
 33. Van Den Berghe, G. *et al.* Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N. Engl. J. Med.* **354**, 449–461 (2006).
 34. Walters, M. R., Weir, C. J. & Lees, K. R. A randomised, controlled pilot study to investigate the potential benefit of intervention with insulin in hyperglycaemic acute ischaemic stroke patients. *Cerebrovasc. Dis.* **22**, 116–122 (2006).
 35. Wang, Y., Li, J. P., Song, Y. L. & Zhao, Q. H. Intensive insulin therapy for preventing postoperative infection in patients with traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *Med. (United States)* **96**, e6458 (2017).

36. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* **43**, 304–377 (2017).

CQ：体温管理

体温は日常的に測定するバイタルサインである。その異常は集中治療患者においてもっとも高率に認める徴候のひとつであり、発熱あるいは低体温を契機に新たな診療がしばしば開始される[1,2]。本邦における敗血症患者を対象としてのレジストリー研究でも、ICU入室時における体温は36°C未満 11.1%、36~38°C 49.4%、>38°C 39.4%であることが報告されている[3]。体温は測定部位により異なるため、可能な限り信頼性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。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、血液温度測定のためには肺動脈カテーテルなどの挿入が必要であり、日常的には用いることはできない。American College of Critical Care Medicine と Infectious Diseases Society of America のガイドラインでは、血液・膀胱・食道・直腸温度は深部体温を正確に反映するとして、これらの測定を推奨している[1]。一方、鼓膜・腋窩・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）測定による評価の信頼性は低く、ICUでの使用は推奨されていない。膀胱温は、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[1]。

日本と韓国の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%、39.5°C以上は11.5%の患者で認められていた[4]。一般に体温は視床下部の制御によって $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 程度の狭い範囲にコントロールされ、発熱は感染や生体侵襲に対する適応反応のひとつとして捉えることができる[5]。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する生体防御反応であり、重症感染症患者における発熱は死亡率低下との関連が示唆されている[6,7]。一方、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、負の側面もある[2]。

発熱と解熱療法

発熱患者に対して解熱療法を行うことにより、脈拍や酸素消費量低下が期待できる。また、分時換気量の減少や不快感軽減も期待されるため、発熱を伴う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、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として施行されているとの報告もみられる[4]。一方、解熱療法により、生体に有益な適応・防御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、腎障害や血圧低下などの副作用もある[8,9]。

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”と体表などの”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、 PGE_2 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によって解熱効果を得るとされている。

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[10,11]。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[12]。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、非鎮静下における表面冷却は逆効果であり、避けるべきである。

このように、発熱はその原因検索のための診断や治療法変更へとつながる徴候であるとともに、患者不快感、呼吸および心筋を含む全身の酸素需要増大、中枢神経障害などを生じる。一方、病原微生物の除去促進も関連する防御反応でもある。解熱療法は頻繁に施行されているものの、前記防御反応が抑制される可能性もあり、その有効性・有害性の評価は定まっていない。以上より、体温管理の項における第1のCQは、“発熱を伴う敗血症患者に解熱療法を行うか？”とした。

体温低下と復温療法

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、敗血症、あるいは感染関連性人工呼吸器関連合併症の定義においては、36°C未満が低体温とされている[13-15]。本邦における敗血症レジストリーによる解析でも、ICU入室時における36°C未満の低体温は10%を超える患者で生じており、敗血症患者のうち入室24時間以内に低体温を呈した患者は死亡率が高いことが明らかにされている[3,16]。

低体温は感染防御能の低下に関連し、徐脈、心収縮力低下、不整脈、換気応答の低下、高血糖、高カリウム血症などの副作用がある。また、深部体温35°C未満の低体温症においては、心収縮力低下・心拡張能低下・凝固異常が生じ、33°C以下では血小板数の低下が生じる[17-21]。

このように、低体温に伴うデメリットとともに、低体温を呈する敗血症患者の予後は不良である。低体温を伴う敗血症患者に対する復温療法は、転帰改善が期待される治療法である可能性がある。従って、敗血症治療開始時に低体温を呈している患者の体温を復温するかは重要な問題と考えられるが、その有効性・有害性の評価は定まっていない。以上より、本項における2番目のCQは、“低体温を伴う敗血症患者に復温療法を行うか？”とした。

文献

1. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, 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. Laupland KB. Fever in the critically ill medical patient. *Crit Care Med.* 2009;37:S273-278.
 3. Kushimoto S, Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Saitoh D, Fujishima S, et al. Impact of Body Temperature Abnormalities on the Implementation of Sepsis Bundles and Outcomes in Patients with Severe Sepsis: A Retrospective Sub-Analysis of the Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis an. *Crit Care Med.* 2019;47:691–9.
 4. Lee BH, Inui D, Suh GY, Kim JY, Kwon JY, Park J, 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.
 5. Dantzer R, Wollman E. New York Academy of Sciences Conference on Molecular Mechanisms of Fever at Santa Fe, New Mexico, USA, 2-4 November 1997: Molecular mechanisms of fever: The missing links. *Eur Cytokine Netw.* 1998.
 6. Swenson BR, Hedrick TL, Popovsky K, Pruett TL, Sawyer RG. Is Fever Protective in Surgical Patients with Bloodstream Infection? *J Am Coll Surg.* 2007;204:815–21.
 7. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiboras C, Szabo I, Illes A, et al. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: A meta-analysis of clinical trials. *PLoS One.* 2017;6:101–3.
 8. Plaisance KI, Mackowiak PA. Antipyretic therapy: Physiologic rationale, diagnostic implications, and clinical consequences. *Arch Intern Med.* 2000;160:449–56.
 9. Schell-Chaple HM, Liu KD, Matthay MA, Sessler DI, Puntillo KA. Effects of IV Acetaminophen on Core Body Temperature and Hemodynamic Responses in Febrile Critically Ill Adults: A Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2017;45:1199–207.
 10. Axelrod P. External Cooling in the Management of Fever. *Clin Infect Dis.* 2000;31:S224-229.
 11. Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology.* 2000;92:578–96.
 12. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR, Roux-Lombard P, Fathi M, Pichard C, et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamic and inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2004;30:401–7.
 13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818–29.
 14. 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.
 15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.*

2003;31:1250–6.

16. Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Ogura H, Fujishima S, 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.

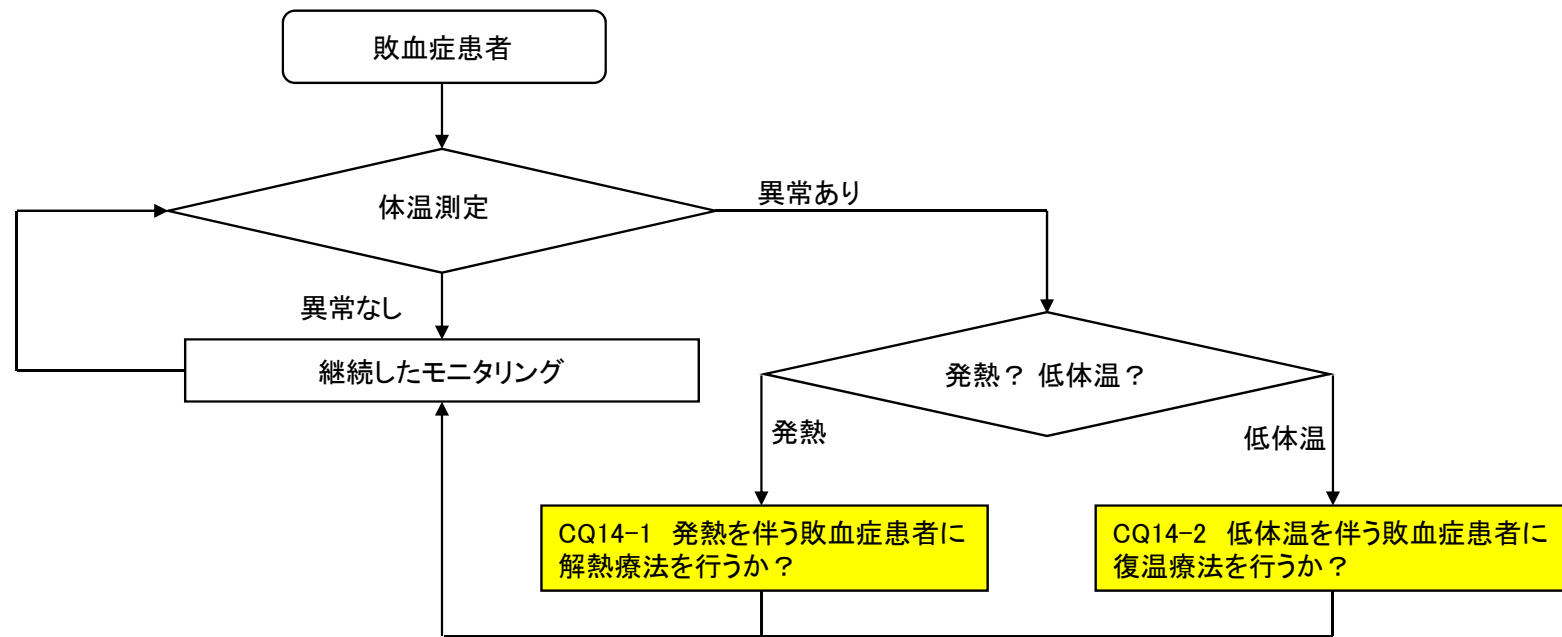
17. Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, Tinney R, Pompei F. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers. *Crit Care Med*. 1995;23:698–704.

18. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: Effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 1998;44:846–54.

19. Brown DJA, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental hypothermia. *N Engl J Med*. 2012;367:1930–8.

20. Epstein E, Anna K. Accidental hypothermia. *Br Med J*. 2006;332:706–9.

21. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2004;56:1221–8.



CQ14-1: 発熱を伴う敗血症患者に解熱療法を行うか？

Answer: 発熱を伴う敗血症患者に対して、解熱療法を行わないことを弱く推奨する。(Grade 2A: エビデンスの確実性=高)

(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、その原因検索のための診断や治療法変更へとつながる徴候であるとともに、患者不快感、呼吸および心筋を含む全身の酸素需要増大、中枢神経障害などを生じる。一方、抗体産生増加、T 細胞活性化、サイトカイン産生促進、好中球およびマクロファージの活性化を惹起させ、病原微生物の除去促進も関連する防御反応でもある。解熱療法は患者不快感の軽減、酸素需要増大の低減、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、解熱療法により前記防御反応が抑制される可能性もある。その有効性・有害性の評価は定まっておらず、本 CQ の優先度は高いと考える。

(2) PICO

P(患者): 感染症、敗血症あるいは敗血症性ショック患者

I(介入): あらゆる種類および投与量の解熱薬投与、体表あるいは体内クーリングデバイスの使用

C(対照): プラセボ投与あるいは非介入

O(アウトカム): 病院死亡率、ICU 治療期間、あらゆる重篤な副作用発生率、感染性合併症発生率

(3) エビデンスの要約

敗血症診断基準を満たした患者のみを対象としたランダム化比較試験(RCT)7論文を用いたメタアナリシスを行った¹²³⁴⁵⁶⁷。死亡アウトカムに関しては、事前設定に基づいて検索しえた全RCTを対象としたもの、ならびに、バイアスリスクが低いRCTに限定したもの(Low RoB)の2通りを行った。エビデンスの確実性が高い解析を用いることと事前に設定していたため、Low RoB RCTに限定した解析の死亡アウトカムを採用した^{123,45,7}。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果: Low RoB の6つのRCTから得られる病院死亡に関する効果推定値は、リスク差(RD) 14 少ない/1000(95%CI: 52 少ない~30 多い)(6RCT, 1439名)であり、ICU 治療期間に関する効果推定値は、平均差(MD) 0.26 日短い(95%CI: 0.99 日短い~0.46 日長い)(2RCT, 889名)であった。望ましい効果はわずかであると判断した。

望ましくない効果: あらゆる重篤な副作用に関する効果推定値は、RD 13 少ない(95%CI: 22 少ない~7 多い)(2RCT, 1144名)であった。望ましくない効果はわずかであると判断した。

益と害のバランス: 本 CQ においては、病院死亡についての相対的価値の設定によらず、その効果のバランスは介入も比較対照もいずれも優位ではなかった。

QQ14-1 エビデンスプロファイル

№ 研究の	Certainty assessment						№ 患者の		効果		Certainty	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	解熱療法	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
病院死亡率												
7	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻*	なし	208/752 (27.3%)	205/752 (27.3%)	RR 1.08 (0.83 to 1.41)	22 more per 1,000 (5から 46 fewer to 112 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
病院死亡率 (Low RoB のみ)												
6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない*	深刻でない	深刻でない	なし	187/718 (26.0%)	197/721 (27.3%)	RR 0.95 (0.81 to 1.11)	14 fewer per 1,000 (5から 52 fewer to 30 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	CRITICAL
ICU 治療期間												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻*	なし	446	443	-	MD 0.26 より低 (0.99 より低 to 0.46 より高)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
あらゆる重篤な副作用												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻*	なし	9/569 (1.6%)	17/575 (3.0%)	RR 0.56 (0.26 to 1.22)	13 fewer per 1,000 (5から 22 fewer to 7 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
感染性合併症												
3	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	非常に深刻*	なし	2/254 (0.3%)	29/256 (11.3%)	RR 0.75 (0.38 to 1.48)	28 fewer per 1,000 (5から 70 fewer to 54 more)	⊕○○○ 非常に低	IMPORTANT

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. 1 つの RCT が high RoB でその寄与率が 11.5% である。この研究が異質性や不均衡性にも影響を与えている。
- b. I² 値=45% と中等度の非一貫性は認めるが、high RoB の研究を除外した場合、I² 値=0% となる。このことから研究方法により説明可能と判断しダウングレードしなかった。
- c. サンプルサイズが OIS より少ない。さらに 95%CI が相対な益を含む。
- d. I² 値<40% より非一貫性は低いと判断した。
- e. Moderate RoB の研究を含むため。
- f. サンプルサイズが OIS より少ない。
- g. サンプルサイズが OIS より少ない。さらに 95%CI が相対な益と害を含む。

(5)アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致していた(効果なし)ため、一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「高」である。

(6)価値観

発熱を伴う敗血症患者に対する解熱療法において、各アウトカムに対する患者・家族の価値観に関するデータはない。死亡アウトカムに対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7)容認性

解熱薬の中でもっとも高価であり、かつ静脈注射薬として標準的に使用されるアセトアミノフェン静注薬(1000 mg)の薬価は 323 円であり、薬物的介入を行ったとしてもその費用は容認されるものであると考えられる。仕事量も軽微な増加であり、通常の臨床業務範囲内で行うことができる。ウォーターパッド体温管理装置を含む体表・体内デバイスの使用により作業量は増加するものの、集中治療室における通常の診療業務範囲内であると思われる。ウォーターパッド体温管理用ジェルパッドは、全身装着の際には約 10 万円と高額であるが(再使用禁止)、敗血症患者に対する適用は

限定的であると考えられる。

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された(7 点以上:87.5%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016⁸を含む国際ガイドラインなどにおいて、本 CQ は取り上げられていない。日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG)2016 においてはじめて採用したものであり、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)と本ガイドラインと同様「弱い非推奨」となっている。

(12) 実施に関わる検討事項

発熱を伴う敗血症全例に対して解熱療法を行わないことを弱く推奨するが、容認性、実行可能性ともに問題ないことから、著しい高体温への対応や発熱に伴う症状改善のためにはその限りではない。

(13) 今後の研究の可能性

解熱療法の適応、開始時期と期間、維持体温の設定、解熱方法の更なる研究が期待される。

(14) 文献

1. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med*. 1997. doi:10.1056/NEJM199703273361303
2. Janz DR, Bastarache JA, Rice TW, et al. Randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis: The acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis trial. *Crit Care Med*. 2015. doi:10.1097/CCM.0000000000000718
3. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: A randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med*. 1991. doi:10.1097/00003246-199111000-00006
4. Niven DJ, Stelfox HT, Léger C, Kubes P, Laupland KB. Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: A pilot randomized clinical trial. *J Crit Care*. 2013. doi:10.1016/j.jcrc.2012.08.015
5. Schortgen F, Charles-Nelson A, Bouadma L, Bizouard G, Brochard L, Katsahian S. Respective impact of lowering body temperature and heart rate on mortality in septic shock: mediation analysis of a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2015. doi:10.1007/s00134-015-3987-7
6. Yang YL, Liu DW, Wang XT, Long Y, Zhou X, Chai WZ. Body temperature control in patients with refractory septic shock: Too much may be harmful. *Chin Med J (Engl)*. 2013. doi:10.3760/cmaj.issn.0366-6999.20121880
7. Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. Acetaminophen for fever in critically III patients with suspected infection. *N Engl J Med*. 2015. doi:10.1056/NEJMoA1508375
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017. doi:10.1007/s00134-017-4683-6

CQ14-2 低体温を伴う敗血症患者に復温療法を行うか？

Answer: 低体温(深部体温 <35°C)を呈する敗血症患者において、低体温に伴う循環障害や凝固異常などを認めるときには、循環動態の安定化に配慮して復温療法を行うことを弱く推奨する(エビデンス不十分: エキスパートコンセンサス)。

(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¹では、ICU 入室時における 36°C未満の低体温は 11.1%の患者で生じていた。低体温は感染防御能の低下に関連し、心機能低下・不整脈・電解質異常などの合併症を生じうる。前述の多施設観察研究では、ICU 入室時体温 38°Cを超える患者群に対する 36°C未満患者群の病院死亡非調整 Odds 比は 1.760 (95%信頼区間, 1.134-2.732)であり、低体温を呈した敗血症患者の予後は不良である。また、低体温症(深部体温<35°C)においては、心収縮力低下・心拡張能低下・凝固異常が生じうる^{2,34}。低体温を伴う敗血症患者に対する復温療法は、転帰改善が期待される治療法である可能性があるが⁵、その有効性・有害性の評価は定まっておらず、本 CQ の優先度は高いと考える。

(2) PICO

P(患者): 体温低下を伴う成人敗血症あるいは敗血症ショックの患者

I(介入): あらゆる薬物、体表あるいは体内デバイスの使用による復温療法(目標値および時間などの制限はない)

C(対照): 非介入

O(アウトカム): 病院死亡率、ICU 治療期間、あらゆる重篤な副作用発生率、感染性合併症発生率、血圧低下発生率

(3) エビデンスの要約

“rewarming”、“sepsis”、“septic shock”を基本として検索式を立案した。検索エンジンは、Pubmed、CENTRAL、医中誌を用い、254 文献が抽出された。重複を除いた 203 文献をスクリーニングし、体温低下を伴う成人敗血症あるいは敗血症ショックの患者を対象としたランダム化比較試験が存在しないことを確認した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果: 低体温時には心収縮力低下・心拡張能低下・凝固異常が生じる事があり、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。望ましくない効果は小であると判断した。

望ましくない効果: 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。望ましくない効果は小であると判断した。

益と害のバランス： PICO に合致する RCT は存在せず不明であるが、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。少なくとも高度低体温により循環不全を伴う場合は、復温に伴う益が害を上回るものと考えられる。

(5)アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

Systematic reviewを行ったがPICOに合致するRCTは存在しなかった。

(6)価値観

死亡率が低下することは患者・家族は一般的に重視すると考えられ、不確実性やばらつきはないと思われる。

(7)容認性

ウォーターパッド体温管理用ジェルパッドは、全身装着の際には約10万円と高額であるが(再使用禁止)、敗血症患者に対する適用は限定的であると考えられる。エアブランケットや毛布を使用することによるコストは低いと考えられる。

ウォーターパッド体温管理装置、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。しかし、集中治療室における通常の診療業務範囲内であり、その影響は小さいと考えられる。また、これら装置などは多くの集中治療室で利用可能である。復温のためにこれらの介入を行うことに関して、患者・家族・コメディカル・医師における評価と容認性に違いがないものと思われる。

(8)実行可能性

ウォーターパッド体温管理装置、エアブランケットや毛布などは、多くの集中治療室で利用可能であると考えられる。

(9)判断の要約

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対照もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された(7 点以上:87.5%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016⁶を含む国際ガイドラインなどにおいて、本 CQ は取り上げられていない。日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG)2016 においてはじめて採用したものであり、「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療法を行うことを弱く推奨する」とされている。

(12) 実施に関わる検討事項

低体温の重症度とこれに伴う症状の重篤度により、復温による益と害のバランスが異なる可能性がある。

(13) 今後の研究の可能性

低体温を伴う敗血症患者の復温に関するRCTがないことが明らかとなり、復温が死亡率に与える影響、復温に伴う循環動態への影響などを検証するRCTの早期実施が望まれる。

(14) 文献

1. Kushimoto S, Abe T, Ogura H, et al. Impact of Body Temperature Abnormalities on the Implementation of Sepsis Bundles and Outcomes in Patients with Severe Sepsis: A Retrospective Sub-Analysis of the Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma Study. *Crit Care Med.* 2019. doi:10.1097/CCM.0000000000003688
2. Brown DJA, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental hypothermia. *N Engl J Med.* 2012. doi:10.1056/NEJMra1114208
3. Epstein E, Anna K. Accidental hypothermia. *Br Med J.* 2006. doi:10.1136/bmj.332.7543.706
4. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2004. doi:10.1097/01.TA.0000064328.97941.FC
5. Young PJ, Bellomo R. Fever in sepsis: Is it cool to be hot? *Crit Care.* 2014. doi:10.1186/cc13726
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017. doi:10.1007/s00134-017-4683-6

CQ15：敗血症におけるDIC 診断と治療

1) 敗血症における凝固・線溶状態の変化とDICの合併

凝固・線溶状態の変化は、敗血症が重症化していく過程において早期から認められ、全身性の凝固異常である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ことが知られている¹⁾。これは敗血症性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発現に関与しているからである²⁾。DICでは凝固の活性化に応じて線溶機能も活性化されるが、線溶機能の程度は基礎疾患によって異なるため、DIC は線溶抑制型と線溶亢進型に大別されている。敗血症性DICにおいては、凝固亢進に対して線溶機能の活性化が十分に行われず、線溶抑制パターンを示すため、臓器障害の合併が多く、予後不良であることが知られている³⁾。

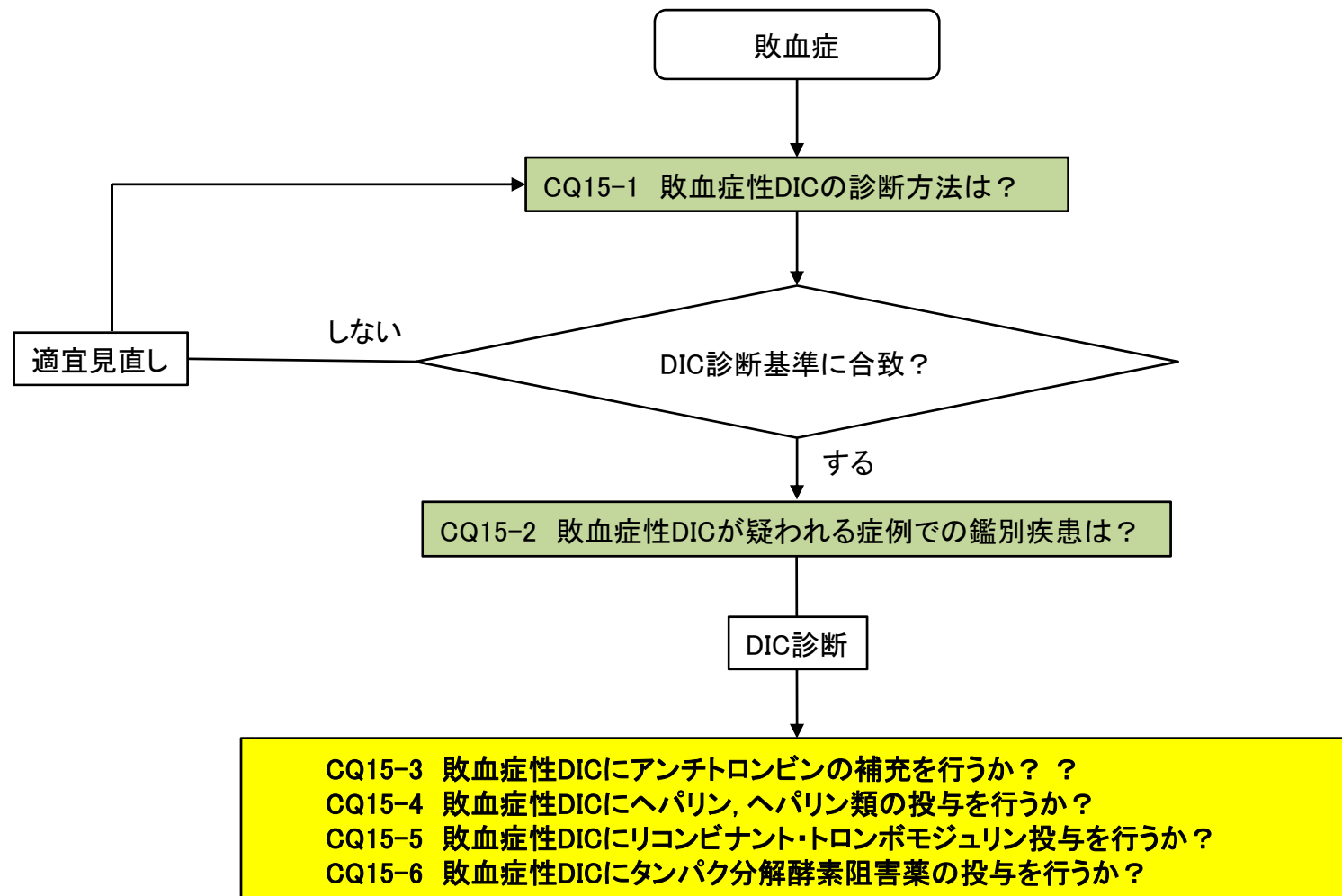
2) 敗血症性DICの診断、鑑別診断、治療のフローチャート

敗血症におけるDIC診断は、重症度評価と治療介入の必要性を判断する上で必須である。診断基準としては本邦では日本救急医学会が提唱する「急性期DIC診断基準」が広く用いられており¹⁾、海外では国際血栓止血学会が提唱する「overt-DIC診断基準」が標準とされている⁴⁾。前者は急性DICの診断に特化した診断基準で、簡便性や早期診断に優れる。一方、後者はより厳密にDICを捉えようとしているため、多少煩雑であり、診断のタイミングが遅くなることが指摘されている⁵⁾。このため国際血栓止血学会は、新たにsepsis-induced coagulopathyの診断基準を策定してこの批判に応えている⁵⁾。一方、DICではない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もなるので、DICの鑑別診断は重要である⁶⁾。

実際の診療にあたっては、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。敗血症において臨床症状や検査所見で凝固異常が認められる際には、フローチャート(図)を参考にすることがスムーズな診療につながるであろう。まず診断では、CQ15-1 を参考にして診断基準を選択し、それぞれの基準に基づいて診断を進める。そしてDIC 診断、もしくはその疑い症例においてはCQ15-2 に基づいて鑑別を実施する。その結果、他疾患が除外され、DIC であると判断された場合は治療実施の是非を判断することになる。一方、DIC 診断基準を満たさない場合でも、凝固異常は転帰と関連することを意識して適宜再検討を行い、治療が遅れないよう留意する必要がある。DIC 治療としては、原因となっている病態への対処が必須であるが、同時に抗凝固療法を実施することにより病態の改善が期待できる場合もある。ガイドラインでは代表的な治療薬のエビデンスに基づく評価をCQ15-3~6 に提示してあるので選択の参考にされたい。尚、抗凝固療法の実施に際しては、いずれの治療薬に関してもエビデンスの確実性は低く、海外においては積極的に抗凝固療法を実施している例はむしろ少数であることも念頭に置いておく必要がある。

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) Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2014;40:874-80.
- 3) Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care* 2014;2:20.
- 4) Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327 - 1330.
- 5) Iba T, Umemura Y, Watanabe E, et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg.* 2019;6(3):223 - 232.
- 6) Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1989 - 1994.
- 7) 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.



CQ15-1: 敗血症性 DIC の診断方法は？

Answer: DIC の診断を行うために複数の診断基準が存在する。国内では急性期 DIC 診断基準が広く用いられており、海外では ISTH overt-DIC が標準として使用されている。診断基準間の優劣を判断することは困難であり、目的に応じて使い分ける。

1. 背景および本 CQ の重要度

全ての生体侵襲は DIC を引き起こし得るが、特に敗血症に起因する DIC は、その頻度と重症度の高さから最重要臨床課題と考えられる。また近年の研究から抗凝固療法の有効性が十分に発揮されるのは敗血症の中でも DIC などの一部の患者群に限られることが報告され、DIC 診断は抗凝固療法の適応を判断し、患者の転帰に影響し得る重要な要素として改めて注目されている。一方、複数の DIC 診断基準が存在する現状において、臨床それぞれをどのように使い分け、どのように DIC を診断するかに関しては統一した見解はない。したがって国内外のエビデンスを集約し、各診断基準の意義を評価する必要がある、本ガイドラインの臨床疑問の一つとして取り上げた

2. 解説

敗血症では活性化した自然免疫系と血小板、血管内皮の相互作用によって、早期から凝固線溶障害が引き起こされ、それが生理的な制御範囲を逸脱し、全身性に著しい凝固障害が引き起こされた状態が DIC である。敗血症性 DIC はその頻度と重症度の高さから敗血症診療における最も重要な臨床的課題の一つと考えられてきた。実際、我が国で行われた敗血症患者に関する 2 つの大規模観察研究では、敗血症患者全体の死亡率と比較して敗血症性 DIC 患者の死亡率は有意に高いことが報告された。(Gando, et al., 2013, Gando, et al 2019)[1, 2]。このような背景から、DIC 診断は我が国の敗血症診療において特に重要視されてきた。

さらに近年、複数の研究から、敗血症の中でも抗凝固療法によって生存転帰の改善が期待できるのは、DIC を発症した症例に限られることが示された。(Umemura et al., 2016)(Yamakawa et al., 2016)[3-4] また我が国の大規模観察研究では、敗血症症例に対して DIC 診断を行うこと自体が患者転帰の改善に関連し、DIC 診断を繰り返し行うことで生存転帰の改善がより顕著になる可能性が報告された。(Umemura et al, 2018)[5] こうした一連の研究結果から、敗血症診療における DIC 診断は、早期に DIC 症例を見極め適切な治療介入の可能性を検討することにより、患者転帰の改善に寄与するプロセスであることが示唆される。

一方、複数の DIC 診断基準をどのように使い分けるかに関しては、未だ統一した見解は示されていない。DIC 診断基準は、1979 年に発表された本邦の旧厚生省 DIC 診断基準に始まり、国際血栓止血学会 (ISTH) の overt-DIC 診断基準、日本救急医学会より発表された急性期 DIC 診断基準、産科的 DIC 診断基準、日本血栓止血学会 DIC 診断基準など様々な基準が公表されてきた。

この中で、現在、敗血症性 DIC の診断を目的として最も広く用いられている基準は、急性期 DIC 診断基準と ISTH overt-DIC 診断基準である。(Taylor et al., 2001)(Gando et al., 2006)[6-7] 急性

期 DIC 診断基準は、炎症に伴う凝固線溶異常を鋭敏に感知するために、診断項目に全身性炎症反応 (SIRS) スコアや血小板の経日的な減少率を含めており、我が国の敗血症性 DIC 診断では最も普及していると考えられる。一方、国際的な標準的診断基準である ISTH overt-DIC 基準は、急性期 DIC 診断基準と比較してより厳密な診断基準であり、過剰診断を回避できる一方で早期診断には適していない。

DIC 診断は正診の Gold standard となる指標が存在しないため、いずれの基準が優れているか判断することは困難である。利益と害の観点で両者の明確な優劣を示すためには、敗血症症例を対象として、いずれかの DIC 診断基準を使用して診療を行った群間で、患者転帰の差が示される必要があるが、こうしたエビデンスは現時点では示されていない。

両基準の診断特性の差は、その目的に起因している。これらの基準を適切に使用するためには、本邦と諸外国の間で敗血症性 DIC 治療に対する考え方の相違があることを理解する必要がある。すなわち、我が国の臨床家の多くは敗血症性 DIC を治療対象と考え、早期治療介入の指標を必要としているのに対し、諸外国では敗血症性 DIC を特異的な治療の対象としていないため、病態の正確な評価を目的とした厳密な診断基準が適切と考えられている。したがって、現時点では診断基準間の優劣を判断するのではなく、それらの特性を十分に理解したうえで目的に応じて使い分けることが重要である。例えば、多くの症例の中から真に敗血症性 DIC である可能性の高い症例のみリストアップしたい場合は、ISTH overt-DIC 基準を用いることで過剰診断を避けることができ、逆に過剰診断を許容してでも敗血症性 DIC 症例を見落としなく抽出したい場合は急性期 DIC 診断基準の使用が適切である。

以上の DIC 診断に関する見解は、本ガイドライン作成委員会の DIC 診療に関するワーキンググループによって考察され、その詳細は総説として公表されている。(Iba et al., 2019)[8]

1. Satoshi Gando, Daizoh Saitoh, Hiroshi Ogura, Seitaro Fujishima, Toshihiko Mayumi, Tsunetoshi Araki, et al. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Critical Care* 2013, 17:R111.
2. Gando S, Shiraishi A, Yamakawa K, Ogura H, Saitoh D, Fujishima S, et al. Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis. *Thromb Res.* 2019 Jun;178:182-188.
3. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, Yuhara H, Fujimi S. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2016 Mar;14(3):518-30.
4. Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M, Kudo D, Sanui M, Takahashi H. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide multicentre registry in Japan. *Crit Care.* 2016 Jul 29;20(1):229.
5. Umemura Y, Yamakawa K, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. Screening itself for disseminated intravascular coagulation may reduce mortality in sepsis: A nationwide

multicenter registry in Japan. *Thromb Res.* 2018 Jan;161:60–66.

6. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001 Nov;86(5):1327–30
7. 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.
8. T Iba, Y Umemura, E Watanabe, T Wada, K Hayashida, S Kushimoto. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy. *Acute Med Surg.* 2019 Jul; 6(3): 223–232.

CQ15-2: 敗血症性 DIC が疑われる症例での鑑別疾患は？

Answer: DIC 類似病態として血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) や溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS)、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) などが存在し、鑑別を要するこれらの疾患においては DIC とは異なる対応が必要になる。

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症を含む重症生体侵襲の多くが DIC を引き起こし得る一方で、慢性肝障害に伴う凝固因子の低下や、薬剤誘発性の血小板減少症、血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy: TMA) など類似の血液検査異常をきたしながらも DIC とは一線を画す病態が存在する。この中には敗血症性 DIC とは異なる、特異的な治療アルゴリズムが必要な病態も含まれている。こうした背景から、敗血症性 DIC と診断した場合でも類似病態を鑑別する必要があるので、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

2. 解説

DIC の本態は、基礎疾患の存在下における全身的な凝固活性化状態である。日本救急医学会による本邦における調査では、DIC 発生率は敗血症の 50%を超えるという報告もあり[1]、発症頻度は極めて高い。DIC から鑑別すべき疾患の中で、迅速に特異的な対応を行うことによって、救命あるいは重篤な後遺症発症の防止につながりうるものとして、TMA が挙げられる。TMA は、微小血管障害性溶血性貧血 (microangiopathic hemolytic anemia、MAHA)、消費性血小板減少、微小血管内血小板血栓による臓器機能障害を 3 主徴とする病態であり、志賀毒素を産生する病原性大腸菌 (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: STEC) による HUS、von Willebrand 因子 (vWF) の切断酵素である ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13) の活性が先天的に (Upshaw-Schulman 症候群)、あるいは自己抗体により後天的に低下する TTP、補体の異常な活性化による非典型溶血性尿毒症症候群 (atypical HUS; aHUS)、その他の原因 (自己免疫性疾患、移植関連、感染症、薬剤など) による二次性 TMA に分類される[2]。TMA の発生頻度は、DIC と比べて約 1/150 との報告もある[3]。しかし DIC と診断されても、実際には TMA であったり、TMA が並存している可能性は否定できない。

TMA に関しては、最近様々な診断フローが提唱されている[4][5][6]が、多くは DIC との鑑別が大きな分岐点となる。これらの急性期鑑別診断においては、第一段階で、凝固障害[6]あるいは溶血[4][5]の有無のうち、どちらを先にスクリーニングするかという方針上の違いが注目される。これは DIC を治療対象としてまず想定するか TMA を想定するかにより、第一段階のスクリーニングが異なることを反映してい

るといえる。治療を要するような敗血症性 DIC に対する診断は、迅速に行う必要があるが、当初は敗血症性 DIC と診断したものの、その治療に反応性が乏しい場合、あるいは臨床徴候が非典型的な場合には、その背景に潜む TMA を念頭におき、迅速な鑑別に基づき血漿治療、あるいは分子標的治療などの特異的治療へ速やかに切り替える必要がある [7]。また、TMA 以外の重要な類似疾患の一つである HIT (heparin-induced thrombocytopenia) は、4Ts スコアリング[8]によるスクリーニングや抗体検査などによる診断精度向上も相まって、早期に DIC と鑑別できるようになってきた。一方、HELLP (hemolysis、elevated liver enzymes and low platelets) 症候群[9]は、妊娠高血圧症候群の重症型であり、分娩により速やかに改善するため、臨床診断によって比較的容易に鑑別できる。しかしながら、先天性 TTP や aHUS が、妊娠中の vWF の増加により顕在化する場合があります、その場合 HELLP 症候群との鑑別は困難となる場合があるので注意を要する[10]。

以上は、最近の鑑別診断フローにはいずれも取り上げられている主要な DIC 類似病態である。それらを勘案して、本ガイドライン作成委員会の DIC 診療に関するワーキンググループから公表した総説でも、DIC 早期鑑別診断のための鑑別診断フローの一案を提唱した[7]。

3. 文献

- 1) Gando S, Shiraishi A, Yamakawa K, Ogura H, Saitoh D, Fujishima S, Mayumi T, Kushimoto S, Abe T, Shiino Y, Nakada TA, Tarui T, Hifumi T, Otomo Y, Okamoto K, Umemura Y, Kotani J, Sakamoto Y, Sasaki J, Shiraishi SI, Takuma K, Tsuruta R, Hagiwara A, Masuno T, Takeyama N²⁴, Yamashita N, Ikeda H, Ueyama M, & Fujimi S; Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma (FORECAST) Study Group.& Meyer, P. (2019). Role of disseminated intravascular coagulation in severe sepsis.. *Thromb Res*. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.025>.
- 2) Kato, H., Nangaku, M., Hataya, H., Sawai, T., Ashida, A., Fujimaru, R., ... Kagami, S. (2016). Clinical guides for atypical hemolytic uremic syndrome in Japan. *Pediatrics International*. <https://doi.org/10.1111/ped.13044>
- 3) Wada, H., Matsumoto, T., Suzuki, K., Imai, H., Katayama, N., Iba, T., & Matsumoto, M. (2018). Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thrombosis Journal*. <https://doi.org/10.1186/s12959-018-0168-2>
- 4) Azoulay, E., Knoebl, P., Garnacho-Montero, J., Rusinova, K., Galstian, G., Eggimann, P., ... Scully, M. (2017). Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Chest*. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.055>

- 5) Vincent, J. L., Castro, P., Hunt, B. J., Jörres, A., Praga, M., Rojas-Suarez, J., & Watanabe, E. (2018). Thrombocytopenia in the ICU: Disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathies-what intensivists need to know. *Critical Care*.
<https://doi.org/10.1186/s13054-018-2073-2>
- 6) Iba, T., Levy, J. H., Wada, H., Thachil, J., Warkentin, T. E., & Levi, M. (2019). Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1111/jth.14354>
- 7) Iba, Toshiaki, Watanabe, E., Umemura, Y., Wada, T., Hayashida, K., Kushimoto, S., & Wada, H. (2019). Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *Journal of Intensive Care*. <https://doi.org/10.1186/s40560-019-0387-z>
- 8) Warkentin, T. E. (2016). Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *Thrombosis and Haemostasis*.
<https://doi.org/10.1160/TH16-06-0435>
- 9) Weinstein, L. (1982). Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(16\)32330-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(16)32330-4)
- 10) Hulstein, J. J. J., Van Runnard Heimel, P. J., Franx, A., Lenting, P. J., Bruinse, H. W., Silence, K., ... Fijnheer, R. (2006). Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02205.x>

CQ15-3 敗血症性 DIC にアンチトロンビンの補充を行うか？

Answer: 敗血症性 DIC 患者に対してアンチトロンビンの補充療法を行うことを弱く推奨する (GRADE2C エビデンスの確実性=低)

(1) 背景および本 CQ の重要度

全ての生体侵襲はDICを引き起こし得るが、特に敗血症に起因するDICは、その頻度と重症度の高さから最重要臨床課題と考えられる。アンチトロンピンは主にトロンピンと活性化第X因子を阻害することで抗凝固作用を有するだけでなく、血管内皮細胞のプロスタサイクリン産生を介した抗炎症作用を有することから¹⁾、敗血症性DICの病態を制御できる可能性が期待され、我が国の臨床現場でも幅広く使われている。しかし、過去の研究では、アンチトロンピンが敗血症性DICの予後に与える影響に関して相反する結果が公表されており、明確なエビデンスが確立されていない。このような背景から、敗血症性DICに対してアンチトロンピン投与を行うかは、我が国の敗血症診療における重要な課題であり、本ガイドラインの臨床疑問の一つとして取り上げた。

(2) PICO

P(患者): 成人の敗血症性 DIC 患者

I(介入): アンチトロンピン製剤投与

C(対照): プラセボ投与あるいはアンチトロンピン非投与

O(アウトカム): 死亡率、出血性合併症発生率、DIC 離脱率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験(RCT)が5件²⁾⁻⁶⁾施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

本 CQ で推奨作成のために最終的に採用した重大なアウトカムは「死亡」と「出血性合併症」の2件であった。

望ましい効果: アンチトロンピン製剤投与によって予期される有益な効果は死亡アウトカムの減少である。5つのRCTから得られた死亡アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000人あたり134人の死亡減少(58人減少から192人減少)であり、アンチトロンピン製剤投与による望ましい効果は大きいと判断した。

望ましくない効果: 採用した重大アウトカムの中で、アンチトロンピン製剤投与によって予期される有害な効果は出血性合併症アウトカムの増加である。3つのRCTから得られた出血性合併症アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000人あたり9人の出血性合併症増加(24人減少から94人増加)であり、アンチトロンピン製剤投与による望ましくない効果はわずかであると判断した。

益と害のバランス： 死亡と出血性合併症の効果推定値は、1000 人あたり死亡 134 人減少に対して出血性合併症 9 人増加であり、相対的価値を無視しても 125 名の正味の利益が得られる。また望ましい効果(死亡の減少)の相対的価値は、望ましくない効果(出血の増加)に比べて一般的に高く、これを考慮しても利益が害を上回っている可能性が高い。

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	AT	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡アウトカム

5	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	62/201 (30.8%)	86/193 (44.6%)	RR 0.70 (0.57 to 0.87)	134 fewer per 1,000 (192 fewer to 58 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-----	-------	-------	-------	-----------------	----	----------------	----------------	------------------------	---	-----------	----

出血性合併症

3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	8/158 (5.1%)	7/163 (4.3%)	RR 1.20 (0.45 to 3.19)	9 more per 1,000 (24 fewer to 94 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-----	-------	-------	-------	--------------------	----	--------------	--------------	------------------------	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

- 相対リスク減少を 20~30%とした場合の最適情報量 (OIS) 基準を満たさないが、信頼区間が効果なし (RR=1) を含まない
- 相対リスク減少を 20~30%とした場合の最適情報量 (OIS) 基準を満たさず、また信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重要な利益 (RR=0.80) と重要な害 (RR=1.20) の双方を含む

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

本 CQ で採用した 2 つの重大なアウトカムの効果推定値の方向性は相反しているため、その中で一番低いアウトカムの確実性を全体としては採用した。したがってアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「低」である。

(6) 価値観

敗血症患者に対するアンチトロンビン製剤投与において、採用された 2 つの重大なアウトカム (死亡と出血性合併症) の、患者・家族から見た価値観 (相対的重要性) に関しては質の高いエビデンスはない。一般的に、出血アウトカムに対して死亡アウトカムの相対的重要性は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

アンチトロンビン製剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかである。アンチトロンビン製剤投与に伴うコストは約 181,200 円 (製剤 1500 単位の平均的な薬価約 60,400 円を 3 日間投与の場合) である。その薬価は高価ではあるが、利益と害のバランスを患者・家族の個人の

視点から考えると、おそらく許容できるだろう。

(8) 実行可能性

アンチトロンビン製剤の投与は本邦の多くの医療機関において実行可能であり、その実行可能性はおそらく高い。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 では弱い非推奨である。我が国の「感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」では推奨度 B1 で投与を推奨されている。日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG) 2016 では投与することを弱く推奨していた。

(12) 実施に関わる検討事項

敗血症患者における出血性合併症の頻度とそれによるリスクは病態や手術治療の有無によって大きく異なる。特に出血リスクの高いと判断される症例に対する使用方法は注意を要する。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・我が国で認可された投与量(30 単位/kg/日 x 3 日間)による有効性の検証
- ・より有効性が期待できる患者群を明らかにすること

・出血性合併症のベースラインリスクに応じた利益と害のバランスの検証

(14)文献

1. Levi M, Schouten M, van der Poll T. Sepsis, coagulation, and antithrombin: old lessons and new insights. *Semin Thromb Hemost.* 2008 Nov;34(8):742-6.
2. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest.* 1993 Sep;104(3):882-8.
3. Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, Mühlbayer D, Jochum M. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock.* 1997 Nov;8(5):328-34.
4. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, Ravizza A, Arlati S, Casella G, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med.* 1998 Apr;24(4):336-42.
5. Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Ostermann H, Strauss R, 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 Jan;4(1):90-7.
6. Gando S, Saitoh D, Ishikura H, Ueyama M, Otomo Y, Oda S, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care.* 2013 Dec 16;17(6):R297.

CQ15-4 敗血症性 DIC にヘパリン, ヘパリン類の投与を行うか？

Answer: 敗血症性 DIC 患者に対してヘパリン・ヘパリン類投与を標準治療として行わないことを弱く推奨する (GRADE 2D :エビデンスの確実性＝非常に低)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症性 DIC 患者は, 過度の凝固活性化が微小循環障害をもたらし, これが臓器不全を招くという理解から, 敗血症性 DIC 患者に対して抗凝固療法の投与が評価されてきた。近年のメタアナリシスでは, 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¹⁾。ヘパリンは我が国で最も古くから敗血症性 DIC の治療目的に使用されてきた薬剤の一つであるが, 現在のところ臨床転帰の改善効果に関しては評価が定まっていない。

本邦における実臨床に即し, 敗血症性 DIC に対するヘパリン・ヘパリン類投与の評価を改めて行うことを目的に設定した本 CQ は重要度の高いものと考えられる。

(2) PICO

P(患者): 成人の敗血症性 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): 全原因死亡率, 出血性合併症発生率, DIC 離脱率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験 (RCT) が2件施行²⁻³⁾されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

本 CQ で推奨作成のために最終的に採用した重大なアウトカムは「死亡」と「出血性合併症」の2件であった。

望ましい効果: ヘパリン・ヘパリン類投与によって予期される望ましい効果は死亡アウトカムの減少である。2つの RCT から得られた死亡アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000人あたり58人の死亡減少(99人減少から27人増加)であり、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異なる。したがってヘパリン・ヘパリン類投与による望ましい効果はわずかと判断した。

望ましくない効果: ヘパリン・ヘパリン類投与によって予期される望ましくない効果は出血性合併症アウトカムの増加である。1つの RCT から得られた出血性合併症アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000人あたり52人の出血性合併症減少(85人減少から27人増加)であり、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異なる。し

たがってヘパリン・ヘパリン類投与による望ましくない効果もまたわずかと判断した。益と害のバランス：死亡と出血性合併症の効果推定値は、1000人あたり死亡58人の減少に対して出血性合併症は52人の減少で、相対的価値を無視しても110名の正味の利益が得られる。しかしいずれのアウトカムに関しても不確実性が非常に強く、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異なる。したがって望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して、介入と比較対照のいずれも優位とは言えない。

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Heparin 群	Placebo 群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		
All-cause mortality (All RCTs)												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	12/127 (9.4%)	18/134 (13.4%)	RR 0.57 (0.26 to 1.20)	58 fewer per 1,000 (から 99 fewer to 27 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Bleeding complications												
1	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	深刻 ^a	5/105 (4.8%)	12/119 (10.1%)	RR 0.48 (0.16 to 1.27)	52 fewer per 1,000 (から 85 fewer to 27 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
DIC 改善率^d												
1	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	20/22 (91%)	6/15 (40%)	RR 0.11 (0.02 to 0.53)	356 fewer per 1,000 (から 392 fewer to 188 fewer)	⊕⊕○○ 低	重要

a. 採用研究の多くにおいて盲検化またはアウトカム報告に関する記載が不十分である

b. 相対リスク減少を20-30%とした場合の最悪情報量 (OIS) 基準を満たさず、信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重要な利益 (RR=0.80) と重要な害 (RR=1.20) の双方を含む

c. 相対リスク減少を20-30%とした場合の最悪情報量 (OIS) 基準を満たさないが、信頼区間が効果なし (RR=1) を含まない

d. pre-DIC からの DIC 発症

CI: 信頼区間; RR: リスク比

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

本CQで採用した2つの重大なアウトカムの効果推定値の方向性は一致していたため、その中で一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。したがってアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。

(6) 価値観

敗血症患者に対するヘパリン・ヘパリン類投与において、採用された2つの重大なアウトカム（死亡と出血性合併症）に関する患者・家族から見た価値観（相対的重要性）を評価した質の高いエビデンスはない。一般的に、出血アウトカムに対して死亡アウトカムの相対的重要性は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

ヘパリン・ヘパリン類投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかである。ヘパリン・ヘパリン類投与に伴うコストは約1,600円（製剤10,000単位の平均的な薬価約320円を5日間投与の場合）である。その個人負担額は安価であり、おそらく許容できるだろう

う。

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：83.3%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 では、敗血症性 DIC に対するヘパリン・ヘパリン類の使用は記載がない。一方、日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2016 では、DIC 担当班から「敗血症性 DIC に対するヘパリン投与については、効果や有害性を裏付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、委員 19 名中の 16 名の同意により可決された。ガイドライン作成員会で行動につながる意見文の変更が促され、「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。

(12) 実施に関わる検討事項

標準的治療としてヘパリン・ヘパリン類投与を行うことは好ましくないが、症例に応じた適応判断を否定するものではない。

(13) 今後の研究の可能性

敗血症性 DIC 患者に対するヘパリン・ヘパリン類投与の有用性を評価した RCT が 2 つのみであることが明らかとなった。敗血症性 DIC 患者に対するヘパリン・ヘパリン類投与の有効性や有害事象を検証するさらなる RCT の実施が望まれる。また、アンチトロンビンやリコンビナント・トロンボモジュリンとの併用による有効性、有害事象の検証も望まれる。

(14) 文献

1. 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;14:518–530. doi: 10.1111/jth.13230
2. 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;7:604–608. doi: 10.3892/etm.2013.1466
3. Yang C, Chen X, Zheng D, et al. Impacts of early anticoagulant therapy on tissue perfusion in patients with sepsis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 2016;6:20074–20079

CQ15-5 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？

Answer: 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 (GRADE2C エビデンスの確実性=低)

(1) 背景および本 CQ の重要度

全ての生体侵襲は DIC を引き起こし得るが、特に敗血症に起因する DIC は、その頻度と重症度の高さから最重要臨床課題と考えられる。リコンビナント・トロンボモジュリンは主にトロンビンに結合して、プロテイン C の活性化を促進することで抗凝固作用を有するだけでなく、そのレクチン様ドメインを介した抗炎症を有することから¹⁾、敗血症性 DIC の病態を制御できる可能性が期待され、2008 年の上市以降、我が国の臨床現場でも幅広く使われている。

しかし、これまでの研究ではリコンビナント・トロンボモジュリンが敗血症性 DIC の予後に与える影響に関して相反する結果が公表されており、明確なエビデンスが確立されていない。2019 年に最新の多国籍間第 3 相試験 (SCARLET 試験) が終了し結果が公表されたことを踏まえ²⁾、敗血症性 DIC に対してリコンビナント・トロンボモジュリン投与を行うかは我が国の敗血症診療における重要な課題であり、本ガイドラインの臨床疑問の一つとして取り上げた

(2) PICO

P(患者): 成人の敗血症性 DIC 患者

I(介入): リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与

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): 死亡率、出血性合併症発生率、DIC 離脱率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験 (RCT) が 3 件²⁾⁻⁴⁾ 施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

本 CQ で推奨作成のために最終的に採用した重大なアウトカムは「死亡」と「出血性合併症」の 2 件であった。

望ましい効果: リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与によって予期される有益な効果は死亡アウトカムの減少である。採用試験の一つ (SCARLET 試験: 2019) では薬剤投与時に DIC 基準を満たしたサブグループの結果を採用した。3 つの RCT から得られた死亡アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 41 人の死亡減少 (3 人増加から 78 人減少) であり、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与による望ましい効果は小であると判断した。

望ましくない効果: 採用した重大アウトカムの中で、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与によって予期される有害な効果は出血性合併症アウトカムの増加である。3 つの RCT から

得られた出血性合併症アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000 人あたり 12 人の出血性合併症増加(7 人減少から 42 人増加)であり、リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与による望ましくない効果はわずかであると判断した。

益と害のバランス： 死亡と出血性合併症の効果推定値は、1000 人あたり死亡 41 人減少に対して出血性合併症 12 人増加であり、相対的価値を無視しても 29 名の正味の利益が得られる。また望ましい効果(死亡の減少)の相対的価値は、望ましくない効果(出血の増加)に比べて一般的に高く、これを考慮しても利益が害を上回っている可能性が高い。

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	rTM	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡アウトカム												
3	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	156/725 (21.5%)	192/742 (25.9%)	RR 0.84 (0.70 to 1.01)	41 fewer per 1,000 (78 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
出血正合併症												
3	RCT	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	44/813 (5.4%)	34/820 (4.1%)	RR 1.30 (0.84 to 2.02)	12 more per 1,000 (7 fewer to 42 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

- 相対リスク減少を 20~30%とした場合の最適情報量(OIS)基準を満たさないが、信頼区間が効果なし(RR=1)を含み、かつ重要な利益(RR=0.80)を含む
- 採用研究の多くにおいて盲検化またはアウトカム報告に関する記載が不十分である
- 相対リスク減少を 20~30%とした場合の最適情報量(OIS)基準を満たさず、信頼区間が効果なし(RR=1)を含み、かつ重要な害(RR=1.20)を含む
- 相対リスク減少を 20~30%とした場合の最適情報量(OIS)基準を満たさず、信頼区間が効果なし(RR=1)を含み、かつ重要な利益(RR=1.20)を含む

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

本 CQ で採用した 2 つの重大なアウトカムの効果推定値の方向性は相反しているため、その中で一番低いアウトカムの確実性を全体としては採用した。したがってアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「低」である。

(6) 価値観

敗血症患者に対するリコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与において、採用された 2 つの重大なアウトカム(死亡と出血性合併症)に対する患者・家族から見た価値観(相対的重要性)に関して質の高いエビデンスはない。一般的に、出血アウトカムに対して死亡アウトカムの相対的重要性は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかである。リコンビナント・トロンボモジュリン製剤投与に伴うコストは約 236,400 円（製剤 12800 単位の薬価約 39,400 円を 6 日間投与の場合）である。その薬価は高価ではあるが費用対効果に関しては現時点で質の高い研究は報告されていない。しかし死亡を回避するという患者・家族が最も重視する利益と、費用、害のバランスを考えると、おそらく許容できるだろう。

(8) 実行可能性

リコンビナント・トロンボモジュリン製剤の投与は、我が国の多くの医療機関において実行可能である。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：75%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

我が国の「感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」では推奨度 B1 で投与を推奨されている。また SSCG2016、日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2016 においては、2016 年の時点で SCARLET 試験が進行中であったことから、共に推奨を保留していた。

(12) 実施に関わる検討事項

敗血症患者における出血性合併症の頻度とそれによるリスクは病態や手術など侵襲的治療の有無によって大きく異なる。特に出血リスクの高いと判断される症例に対する使用方法は注意を要する。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・出血性合併症のベースラインリスクに応じた利益と害のバランスの検証
- ・より有効性が期待される患者群を明らかにすること
- ・リコンビナント・トロンボモジュリンの費用対効果の検証

(14) 文献

- 1) Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM: Thrombomodulin-protein CEPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:1374-1383
- 2) Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, Daga MK, Lascarrou JB, Kirov MY, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 May 28;321(20):1993-2002.
- 3) Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pachl J, Aikawa N, 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 Sep;41(9):2069-79.
- 4) Hagiwara A, Tanaka N, Uemura T, Matsuda W, Kimura A. Can recombinant human thrombomodulin increase survival among patients with severe septic-induced disseminated intravascular coagulation: a single-centre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016 Dec 30;6(12):e012850.

CQ15-6 敗血症性 DIC にタンパク分解酵素阻害薬の投与を行うか？

Answer: 敗血症性 DIC 患者に対してタンパク分解酵素阻害薬投与を標準治療としては行わないことを弱く推奨する (GRADE2D エビデンスの確実性＝非常に低)

(1) 背景および本 CQ の重要度

全ての生体侵襲は DIC を引き起こし得るが、特に敗血症に起因する DIC は、その頻度と重症度の高さから最重要臨床課題と考えられる。蛋白分解酵素阻害薬は DIC における過剰な凝固活性のみならず線溶活性化を抑制するため、他の抗凝固薬と比較して出血性合併症のリスクが少ないとされる。本邦の臨床現場では敗血症を含む様々な基礎疾患に起因する DIC に対して長きにわたって使用されており、現在でも抗凝固療法の選択肢の重要な一角を担っているが、現在のところ臨床転帰の改善効果に関しては評価が定まっていない。このような背景から、敗血症性 DIC に対してタンパク分解酵素阻害薬の投与を行うかは我が国の敗血症診療において重要であり、本ガイドラインの臨床疑問の一つとして取り上げた。

(2) PICO

P(患者): 成人の敗血症性 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): 死亡率、出血性合併症発生率、DIC 離脱率

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICOに合致したランダム化比較試験 (RCT) が2件¹⁾⁻²⁾施行されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

本 CQ で推奨作成のために最終的に採用した重大なアウトカムは「死亡」と「出血性合併症」の2件であった。

望ましい効果: タンパク分解酵素阻害薬投与によって予期される有益な効果は死亡アウトカムの減少である。2つの RCT から得られた死亡アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000人あたり39人の死亡減少(181人減少から217人増加)であり、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異なる。したがってタンパク分解酵素阻害薬による望ましい効果はわずかであると判断した。

望ましくない効果: 採用した重大アウトカムの中で、タンパク分解酵素阻害薬投与によって予期される有害な効果は出血性合併症アウトカムの増加である。1つの RCT から得られた出血性合併症アウトカムの効果推定値とその信頼区間は、1000人あたり161人の出血性合併症減少(223人減少から120人増加)であり、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異

なる。したがってタンパク分解酵素阻害薬投与による望ましくない効果もまたわずかであると判断した。

益と害のバランス： 死亡と出血性合併症の効果推定値は、1000 人あたり死亡 39 人の減少に対して出血性合併症は 161 人の減少で、相対的価値を無視しても 200 名の正味の利益が得られる。しかし、いずれのアウトカムに関しても研究数や症例数が少ないため不確実性が非常に強く、信頼区間の上限と下限で大きく効果の方向性が異なる。したがって望ましい効果と望ましくない効果のバランスに関して、介入と比較対照のいずれも優位とは言えない。

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Protease Inhibitors	Placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡アウトカム												
2	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 1)	なし	14/45 (31.1%)	16/45 (35.6%)	RR 0.89 (0.49 to 1.61)	39 fewer per 1,000 (181 fewer to 217 more)	⊕⊕○○ 低	重大
出血性合併症												
1	RCT	深刻 2)	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 1)	なし	2/25 (8.0%)	6/25 (24.0%)	RR 0.33 (0.07 to 1.50)	161 fewer per 1,000 (223 fewer to 120 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

- 1) 採用論文での optimal information size を満たしていない
- 2) 採用論文での消化管出血の診断定義が不十分である

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

本 CQ で採用した 2 つの重大なアウトカムの効果推定値の方向性は一致していたため、その中で一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。したがってアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。

(6) 価値観

敗血症患者に対するタンパク分解酵素阻害薬投与において、採用された 2 つの重大なアウトカム(死亡と出血性合併症)の、患者・家族から見た価値観(相対的重要性)に関しては質の高いエビデンスはない。一般的に、出血アウトカムに対して死亡アウトカムの相対的重要性は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

タンパク分解酵素阻害薬投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかである。タンパク分解酵素阻害薬投与に伴うコストは約 16,500 円(各製剤の保険使用量における平均的な薬価約 3,300 円を 5 日間投与の場合)である。その薬価を考慮すると、おそらく許容できるだろう。

(8) 実行可能性

タンパク分解酵素阻害薬の投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

我が国の「感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」では推奨度 B2 で投与を推奨されている。SSCG2016 では敗血症に対する推奨に関して記載はない。日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG2016）においては、標準治療としては投与しないことを弱く推奨していた。

(12) 実施に関わる検討事項

敗血症患者における出血性合併症の頻度とそれによるリスクは病態や手術治療の有無によって大きく異なる。特に出血リスクの高いと判断される症例に対する使用方法は注意を要する。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・死亡アウトカムに関する効果のさらなる検証
- ・出血アウトカムに関する効果のさらなる検証

(14) 文献

- 1) 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 May;28(5):1419-22.
- 2) Hsu JT, Chen HM, Chiu DF, Chen JC, Huang CJ, Hwang TL, et al. Efficacy of gabexate mesilate on disseminated intravascular coagulation as a complication of infection developing after abdominal surgery. *J Formos Med Assoc.* 2004 Sep;103(9):678-84.

CQ16: 静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism, VTE) 対策

静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism, VTE) は深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis, DVT) と肺血栓塞栓症 (pulmonary embolism, PE) の両方を含み、入院中の生命に関わる合併症として注意が必要な病態である。2017 年、本邦では医療事故調査・支援センター、日本医療安全調査機構が「医療事故の再発防止に向けた提言」として VTE のリスク評価と予防、診断、治療、院内体制の整備に関する提言を発表しており、VTE の予防は医療安全の観点からも不可欠な対策となっている¹。

本邦における VTE の発症率は 1996 年の調査では、人口 100 万人あたり 28 人だったが、2011 年の調査では人口 100 万人あたり 126 人と 15 年間で 4.6 倍に増加している^{2,3}。VTE の発症率が増加している原因として、生活習慣の欧米化や高齢者の増加といった要因の他に、本疾患に対する認識や VTE 診断法の向上が影響していると考えられている。

入院中の PE については、日本麻酔科学会で行われた周術期のアンケート調査 (JSA-PTE study) があり、この中で、手術 1 万件あたりの PE 発症率は 2002 年の 4.4 人から 2011 年には 3.0 人と減少したと報告されている⁴。PE 発症率が減少した要因として、2004 年に出された「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」やそれに伴う VTE 予防管理料の診療報酬加算認定が影響しており、これ以降、周術期患者に対する VTE のリスク評価や予防対策が行われ、PE の発症が減少したと考えられている⁵。

本邦における VTE の報告としては、成人患者 1087 人 (女性 58.8%、平均年齢 65.3 歳、平均 BMI (body mass index) 23.3) を対象とした観察研究がある⁶。この中で、DVT 単独の発症は 68.6%、PE 単独は 17%、DVT と PE の両者の合併は 14.4% だったと報告されている。VTE 発症のリスクとしては、担癌状態が 27.0% と最も多く、次いで 3 カ月以内の外科手術 17.8%、心疾患 6.7%、VTE の既往 6.1% となり、重症感染症は 2.8% と低かった。

これらの結果をもとに、本邦では「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 (2017 年改訂版)」が出されており、VTE の発症リスクに応じた予防法が示されている⁷。このガイドラインにおいて、重症感染症は VTE 発症の付加的な危険因子として、高齢、長期臥床、心・肺疾患、担癌状態と並ぶ中等度リスクに挙げられている。

重症感染症や敗血症患者を対象とした VTE の研究は少なく、日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2016 で採用した Kaplan らによる報告以来、まとまった報告はない^{8,9,10}。彼らの報告によると、敗血症や敗血症性ショックで ICU に入院している患者 113 人の前向き調査において、全例に VTE 予防を行っていたにもかかわらず、VTE の発生率は 37.2%、PE も 3.5% と極めて高率であった。特に中心静脈カテーテルの留置 (OR 4.37) と人工呼吸器管理 (OR 2.35) を必要とした患者では発症率が高かった。また、米国で 300 万人以上の担癌患者を対象とした調査研究では、合併症が増えるに従い VTE の発症率は増加するが、最も影響の大きい合併症は敗血症を含む感染症 (敗血症 14%、侵襲性カンジダ症 16%、肺炎 11%、静脈留置針感染 14%) であったと報告されている¹¹。

このように感染症では炎症による凝固亢進状態において VTE の発症リスクが増加するため、抗凝固療法や理学療法による VTE 予防を行うことが共通のコンセンサスとなっているが、より重篤な凝固障害や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC) を伴う敗血症における VTE の発症率についてはまだ研究が少なく、効果的な予防法についても議論が続いている。VTE の予防は医療安全の観点からも不可欠ではあるが、敗血症の患者においては凝固障害の程度を鑑みた慎重な対応が必要であるため、本項では敗血症患者を対象とした VTE 対策の CQ を立案した。

参考文献

1. 医療事故調査・支援センター、日本医療安全調査機構. 急性肺血栓塞栓症に係る死亡事例の分析. (2017).
2. Kumasaka, N., Sakuma, M. & Shirato, K. Incidence of pulmonary thromboembolism in Japan.

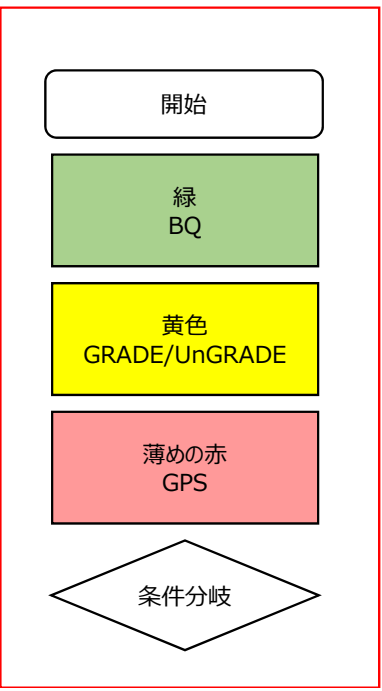
- Jpn. Circ. J.* **63**, 439–441 (1999).
3. Nakamura, M., Yamada, N. & Ito, M. Current management of venous thromboembolism in Japan: Current epidemiology and advances in anticoagulant therapy. *Journal of Cardiology* (2015) doi:10.1016/j.jjcc.2015.03.012.
 4. Kuroiwa, M. *et al.* Changes in the incidence, case fatality rate, and characteristics of symptomatic perioperative pulmonary thromboembolism in Japan: Results of the 2002–2011 Japanese Society of Anesthesiologists Perioperative Pulmonary Thromboembolism (JSA–PTE) Study. *J. Anesth.* **29**, 433–441 (2015).
 5. 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本胸部外科学会, 日本心臓血管外科学会, 日本静脈学会, 日本呼吸器学会, 日本血栓止血学会. 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. *Circ. J.* **68**, Suppl. IV, (2004).
 6. Nakamura, M. *et al.* Current Venous Thromboembolism Management and Outcomes in Japan. *Circ. J.* (2014) doi:10.1253/circj.cj-13-0886.
 7. 日本肺高血圧・肺循環学会 日本循環器学会 日本医学放射線学会 日本胸部外科学会 日本血管外科学会 日本血栓止血学会 日本呼吸器学会 日本静脈学会 日本心臓血管外科学会 日本心臓病学会. 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(2017年改訂版).
https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf
 8. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
 9. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
 10. Kaplan, D. *et al.* VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. *Chest* (2015) doi:10.1378/chest.15-0287.
 11. Lyman, G. H., Culakova, E., Poniewierski, M. S. & Kuderer, N. M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb. Res.* **164S1**, S112–S118 (2018).

CQ16: 静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism, VTE) 対策 診療フロー

敗血症(あるいは疑い)

CQ16-1 敗血症における深部静脈血栓症の予防として機械的予防法 (弾性ストッキング, 間欠的空気圧迫法)を行うか?
CQ16-2: 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 (未分画ヘパリン, 低分子ヘパリン, ワーファリン, NOAC/DOAC)を行うか?

CQ16-3 敗血症患者のVTE予防はいつまで行うか?



CQ16-1: 敗血症における深部静脈血栓症の予防として機械的予防法（弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法）を行うか？

Answer: 敗血症患者で、深部静脈血栓症の予防として機械的予防法（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：エビデンス不十分）

(1) 背景および本 CQ の重要度

静脈血栓症（venous thromboembolism, VTE）は ICU 患者において肺血栓塞栓症のように致死的な合併症となることがある。また、敗血症患者における VTE のリスクは、その他の ICU 患者より高いという報告があり、VTE に関連した死亡も急性感染症で高いとも報告されている¹。米国集中治療学会の SSCG2016 では「VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS」の項目で抗凝固療法、機械的予防法が推奨されており²、日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2016 でも、リスクレベルに応じて抗凝固療法、機械的予防法を行うことを‘エキスパートコンセンサス/エビデンスなし’として弱く推奨していた^{3,4}。しかし、これらのガイドラインは、術後患者や ICU に入院した多種多様な重症患者を対象とした文献から導かれており、敗血症患者を対象とした各予防法の有効性、有害性についてエビデンスに基づいた見解は得られていない。

以上より VTE 予防に機械的予防法（弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法）を行うかどうか、敗血症患者に限定して解析することが、本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）： 敗血症および敗血症性ショックの患者。

I（介入）： 機械的予防法（弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法）を行う

C（対照）： 非介入

O（アウトカム）： DVT の発症、PE の発症

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューを行ったが、PICO に合致するランダム化比較試験（RCT）は存在しなかった。対象患者を ICU の重症患者としたシステマティック・レビューや、外傷患者を対象とした RCT においては、機械的予防法の LMWH に対する非劣性を示した報告がある。一方で^{5,6}、出血リスクのある重症患者を対象とした RCT や、重症患者を対象とした抗凝固療法との併用療法での RCT においては、間欠的空気圧迫法の有効性を認めなかったという報告もある^{7,8}。

(4) 益と害のバランス (Table. 22-1)

望ましい効果： 敗血症患者では VTE の発症リスクが高いことが報告されており、肺血栓塞栓症のような致命的合併症を、機械的予防により防ぐことができる可能性がある。したがって、望ましい効果は中であると判断した。

望ましくない効果：

機械的圧迫による皮膚損傷や、糖尿病、閉塞性動脈硬化症を持つ患者では血流障害が発生し得ることを考慮して、望ましくない効果は小さいと判断した。

益と害のバランス： 機械的圧迫法による VTE 予防の益が害を上回ると考えられる。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティック・レビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

(6) 価値観

VTE を予防することについて、患者、家族とも重要視すると考えられるが、期待される効果以上に合併症を恐れる患者、家族もいるかもしれない。

(7) 容認性

間欠的空気圧迫法や弾性ストッキング着用にかかる医療従事者の仕事量は、若干増加する。コストについては、弾性ストッキングは医療用として安価に入手可能だが、間欠的空気圧迫のための機器を対象患者すべてに導入することは高額となり、病院によっては困難が予想される。以上から容認性は“おそらく、はい”であると判断した。

(8) 実行可能性

弾性ストッキングは医療用としてどこでも安価に入手可能であり、利用もできる。間欠的空気圧迫のための機器は多くの病院が所有しており、いずれも使用は簡便であるため実行可能性は高いと考えられるが、病院によってはすべての対象患者に導入することは困難かもしれない。

(9) 判断の要約 (Table. 22-2)

判断の要約

判断							
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 22-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.5、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：83.3%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 の「VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS」の項目では、可能であれば下腿の機械的圧迫法を抗凝固療法に併用することを ‘weak recommendation, low quality of evidence’ として推奨している。また、抗凝固療法が禁忌の場合には機械的圧迫法を施行することを ‘weak

recommendation, low quality of evidence' として推奨している²。

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 (2017年改訂版)」⁹ 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」¹⁰ 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。

(12) 実施に関わる検討事項

実施に際して、機械的圧迫による皮膚損傷や、糖尿病、閉塞性動脈硬化症を持つ患者では血流障害に注意する必要がある。

(13) 今後の研究の可能性

敗血症患者に対する機械的圧迫法による VTE 予防の RCT は存在しない。今後、機械的圧迫法による VTE 予防効果、生命予後に関する RCT の早期実施が望まれる。

(14) 文献

1. Kaplan, D. *et al.* VTE incidence and risk factors in patients with severe sepsis and septic shock. *Chest* (2015). doi:10.1378/chest.15-0287
2. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* (2017). doi:10.1097/CCM.0000000000002255
3. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
4. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
5. Limpus, A., Chaboyer, W., McDonald, E. & Thalib, L. Mechanical thromboprophylaxis in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Critical Care* (2006).
6. Ginzburg, E. *et al.* Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br. J. Surg.* (2003). doi:10.1002/bjs.4309
7. Vignon, P. *et al.* Intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism in patients with high risk of bleeding hospitalized in intensive care units: The CIREA1 randomized trial. *Intensive Care Med.* (2013). doi:10.1007/s00134-013-2814-2
8. Arabi, Y. M. *et al.* Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *N.*

Engl. J. Med. (2019). doi:10.1056/NEJMoa1816150

9. 伊藤正明 *et al.* 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 (2017 年改訂版).
10. 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. 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. メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 東京 1-96 (2004).

CQ16-2: 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（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ワーファリン、NOAC/DOAC）を行うか？

Answer: 敗血症患者で、深部静脈血栓症の予防として抗凝固療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: エビデンス不十分）

(1) 背景および本 CQ の重要度

CQ16-1 の背景と同様に、VTE 予防に抗凝固療法を行うかどうか、敗血症患者に限定して解析することが、本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）： 敗血症および敗血症性ショックの患者。

I（介入）： 抗凝固療法（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ワーファリン、NOAC/DOAC）を行う

C（対照）： 非介入

O（アウトカム）： DVT の発症、PE の発症

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューを行ったが、PICO に合致するランダム化比較試験（RCT）は存在しなかった。対象患者を ICU の重症患者とした RCT やメタアナリシスでは、低分子量ヘパリン（LMWH）、未分画ヘパリン（UFH）、または Fondaparinux による VTE 予防で、VTE の発生率が約 40%～60%減少したことが報告されている^{1,2}。しかし、対象疾患、病態によって VTE の発生率が約 22～80%と大きく異なっており³、結果を敗血症まで一般化するかどうかは慎重な解釈が必要である。

(4) 益と害のバランス（Table. 22-1）

望ましい効果： 敗血症患者では VTE の発症リスクが高く、肺血栓塞栓症のような致命的合併症を、抗凝固療法により防ぐことができる可能性があり、望ましい効果は中であると判断した。

望ましくない効果： 抗凝固療法による出血リスクや、ヘパリンの使用においては heparin-induced thrombocytopenia（HIT）発症のリスクがある。しかし、多くの報告例では有意な出血増加はなく、あっても重篤なものはわずかである。したがって、望ましくない効果は小であると判断した。

益と害のバランス： PICO に合致する RCT が存在しないため不明であるが、抗凝固療法による VTE 予防の益は害を上回ると判断した。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティック・レビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

(6) 価値観

VTE を予防することについて、患者、家族とも重要視すると考えられ、不確実性、ばらつきともないと考えるが、一部、期待される効果以上に合併症を恐れる患者、家族がいるかもしれない。

(7) 容認性

抗凝固療法に用いる薬剤は、一般臨床で用いる抗凝固薬で、多くの病院で採用されており、コストも比較的安価であるため、容認性は妥当なものとする。しかし、一部には合併症への懸念から抗凝固薬の使用に否定的な意見を持つ医療従事者や患者、家族がいるかもしれない。

(8) 実行可能性

抗凝固療法に用いる薬剤は、一般臨床で用いる抗凝固薬で、多くの病院で採用され、投与方法、投与量もよく認知されており、実行可能性は高いと考える。

(9) 判断の要約 (Table. 22-2)

判断の要約

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性	重要な不確実性またはばらつきはおそらく	重要な不確実性またはばらつきはなし			

		判断					
		あり	くなし				
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 22-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：83.3%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016 の「VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS」の項目では、禁忌事項がなければ低分子ヘパリンまたは未分画ヘパリンの予防投与を ‘strong recommendation, moderate quality of evidence’ として強く推奨している。なかでも低分子ヘパリンを ‘strong recommendation, moderate quality of evidence’ として未分画ヘパリンよりも強く推奨している⁴。

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（2017年改訂版）」⁵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」⁶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。

(12) 実施に関わる検討事項

抗凝固療法による出血や、ヘパリンの使用においては heparin-induced thrombocytopenia (HIT) 発症のリスクがあり、実施に際して注意を要する。

(13) 今後の研究の可能性

敗血症患者に対する抗凝固療法による VTE 予防の RCT がいないことが明らかとなり、今後、抗凝固療法による VTE 予防効果、生命予後に関する RCT の早期実施が望まれる。

(14) 文献

1. Di Nisio, M. & Porreca, E. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients: Focus on the clinical utility of (low-dose) fondaparinux. *Drug Design, Development and Therapy* (2013). doi:10.2147/DDDT.S38042
2. Alhazzani, W. *et al.* Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care Medicine* (2013). doi:10.1097/CCM.0b013e31828cf104
3. Attia, J. *et al.* Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Archives of Internal Medicine* (2001). doi:10.1001/archinte.161.10.1268
4. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* (2017). doi:10.1097/CCM.0000000000002255
5. 伊藤正明 *et al.* 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 (2017 年改訂版).
6. 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. 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. メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 東京 1-96 (2004).

CQ16-3: 敗血症患者の VTE 予防はいつまで行うか？

Answer: 敗血症患者で、静脈血栓症（venousthromboembolism, VTE）の予防（機械的予防法または抗凝固療法）は、歩行が可能になるまであるいは退院するまで行うことを弱く推奨する。（エキスパートコンセンサス：エビデンス不十分）

(1) 背景および本 CQ の重要度

米国集中治療学会の SSCG2016¹、日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2016^{2,3} でも機械的圧迫、抗凝固薬による VTE の予防が推奨されているが、敗血症患者に対する各予防法の実施期間についてエビデンスに基づいた見解は得られていない。VTE 予防として用いられる機械的予防法は圧迫部の血行障害を起こすリスクがあり、抗凝固療法は出血性合併症を起こすリスクがある。このことから、漫然と VTE 予防を行うべきではないが、敗血症患者に対する VTE 予防の至適期間は定まっておらず、臨床現場でも中止時期の判断は施設や担当医によって様々である。

以上より、敗血症患者に対して VTE 予防をいつまで行うかという本 CQ の重要度は高いと考える。

(2) PICO

P（患者）： 敗血症および敗血症性ショックの患者

I（介入）： 機械的予防法（弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法）または抗凝固療法を離床までまたは入院期間中のみ行う。

C（対照）： 機械的予防法（弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法）または抗凝固療法を離床後または退院後も行う。

O（アウトカム）：DVT の発症、PE の発症

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューを行ったが、PICO に合致するランダム化比較試験（RCT）は存在しなかった。

(4) 益と害のバランス (Table. 16-3-1)

望ましい効果： 離床が困難な時期には機械的予防法や抗凝固療法により VTE を予防し、離床が可能になった段階で中止することで、機械的予防法による圧迫部の血行障害や抗凝固療法による出血性合併症のリスクを最小限に留めることができると考えられる。したがって、望ましい効果は中であると判断した。

望ましくない効果：離床後や退院後に VTE を発症し、肺塞栓症のような致命的合併症を発症する可能性があるため、望ましくない効果は小であると判断した。

益と害のバランス：PICO に合致する RCT が存在しないため不明であるが、VTE の予防効果と合併症を発症するリスクのバランスから、機械的圧迫法および抗凝固療法を離床まで、または入院期間中のみ行うことは、離床後または退院後も行う場合と比較して、益が害を上回ると判断した。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

システマティック・レビューを行ったが、PICO に合致する RCT は存在しなかった。

(6) 価値観

VTE を予防することは、患者、家族とも重要視すると考えられ、離床後や退院後にも弾性ストッキングによる機械的圧迫法や抗凝固療法による VTE 予防の継続を望む場合もあると考えられ、価値観はばらつく可能性がある。

(7) 容認性

機械的予防法や抗凝固療法にかかる医療従事者の仕事量とそれらにかかるコストを考慮すると、機械的圧迫法および抗凝固療法を離床までまたは入院期間中のみ行うことの容認性は妥当なものである。

(8) 実行可能性

機械的圧迫法および抗凝固療法を離床までまたは入院期間中のみ行うことは実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table. 16-3-2)

判断の要約

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない

		判断					
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなく	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 16-3-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

米国集中治療学会の SSCG2016¹、および J-SSCG2016^{2,3}では、VTE 予防をいつまで行うかについての記載はない。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⁴や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（2017 年改訂版）⁵は敗血症患者を対象にしたものではないが、いずれものガイドラインでも、弾性ストッキングは手術予定患者の術前、術中、術後を通して、リスクが続く限り終日着用する、間欠的空気圧迫法は十分な歩行が可能となるまで装着する、低用量未分画ヘパリンは少なくとも十分な歩行が可能となるまで継続する、と記載されている。

また、米国胸部医学会のガイドライン⁶では、急性期の内科疾患で入院し、VTE 予防が実施された患者に対して、安静臥床や急性期入院の時期を過ぎた後まで予防期間を延長しないことが提案されている (Grade2B)。

(12) 実施に関わる検討事項

一部の患者 (自力歩行が不可能、人工呼吸患者のリハビリテーション目的の転院など) では VTE 予防の延長が必要かもしれない。

(13) 今後の研究の可能性

敗血症患者に対する VTE 予防期間の RCT がないため、今後、VTE 予防期間の違いによる VTE 発症率や肺塞栓症など致死合併症の発症率に関する RCT の実施が望まれる。

(14) 文献

1. Rhodes, A. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine* vol. 45 486–552 (2017).
2. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
3. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医会誌 2017; 28: S1-232.
4. 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. 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. メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 東京 1–96 (2004).
5. 伊藤正明 *et al.* 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 (2017 年改訂版).
6. Kahn, S. R. *et al.* Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **141**, e195S-e226S (2012).

CQ17: Post-intensive care syndrome (PICS)とICU-acquired weakness (ICU-AW)

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Post-intensive care syndrome (PICS)および ICU-acquired weakness (ICU-AW) という概念を提唱した^{1) 2)}。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身体機能、認知機能、精神の障害である。PICS の要因としては大きく以下の4つに分類可能である: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)。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³⁾、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、治療以外に喀痰の吸引や体位変換などの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。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 の閉鎖的な環境などがある。また早期リハビリテーションやactive mobilizationがPICS予防として期待されている^{4,5)}。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⁶⁾。

ICU-AW は、PICSの身体機能障害の1つであり、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り、近年注目されている⁷⁾。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る。敗血症、多臓器不全、長期人工呼吸などの重症患者のうち、実に46%にICU-AW が発症していると報告されている⁸⁾。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⁹⁾。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身体機能に後遺症を残すとされる¹⁰⁾。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敗血症はミオパチーとも密接に関連している^{11,12)}。Stevens ら⁸⁾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¹¹⁾。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¹³⁾。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、ICU-AW の診断には、身体所見(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。身体所見では、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¹⁴⁾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。これらの身体所見による診断は、覚醒状態が重要であり、鎮静中止によって適切な意識状態を維持してい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¹⁵⁾。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)で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%, $P < 0.001$)¹³⁾。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。敗血症患者は循環動態が不安定なため、初期にはベッド外での早期リハビリテーションの実施が困難な場合が多く、ベッド上でのリハビリテーション介入として他動関節運動療法や神経筋電気刺激療法が選択されることがある⁵⁾。

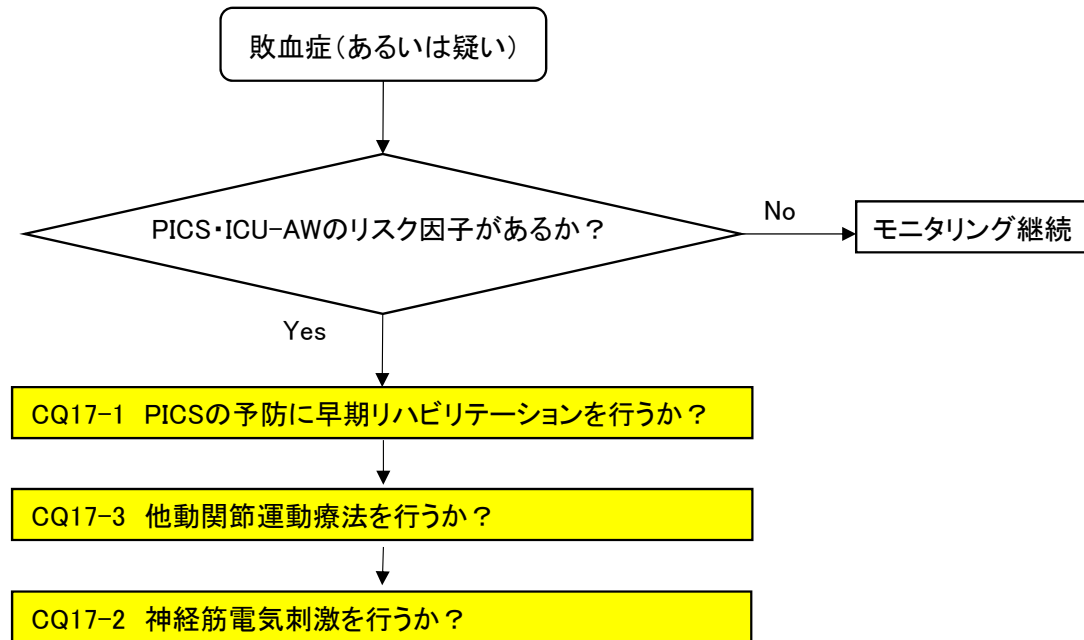
PICSとICU-AWのどちらもがICU 患者の長期予後のみならず、患者家族の精神にも影響を及ぼすものとして広く認識され始めている。近年、このPICS やICU-AW などの亜急性期から慢性期の病態が、ICU における敗血症患者にも密接に関与しているという報告がなされるようになり、日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG)2016より独立した章として取り上げられた。J-SSCG2020でも、PICSと ICU-AWの予防は臨床的重要事項と考え、早期リハビリテーション、他動関節運動療法、神経筋電気刺激療法の3つを介入としてCQ を提示した。PICSやICU-AWの理解とそれに対する介入は、集中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. *Critical Care Medicine*. 2012;40:502-09.
2. 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.
3. Nelson BJ, Weinert CR, Bury CL, Marinelli WA, Gross CR. Intensive care unit drug use and subsequent quality of life in acute lung injury patients. *Crit. Care Med*. 2000;28:3626-30.
4. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, et al. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2018;8:e019998.
5. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017;43:171-83.
6. Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014;190:62-9.
7. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *The New England journal of medicine*. 2014;370:1626-35.
8. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM.

- Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2007;33:1876-91.
9. 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.
 10. 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.
 11. Callahan C, Fox K, Fox A. The small acid soluble proteins (SASP alpha and SASP beta) of *Bacillus weihenstephanensis* and *Bacillus mycoides* group 2 are the most distinct among the *Bacillus cereus* group. *Mol. Cell. Probes.* 2009;23:291-7.
 12. Deconinck N, Van Parijs V, Beckers-Bleukx G, Van den Bergh P. Critical illness myopathy unrelated to corticosteroids or neuromuscular blocking agents. *Neuromuscul. Disord.* 1998;8:186-92.
 13. 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.
 14. Kleyweg RP, van der Meche FG, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barre syndrome with high-dose gammaglobulin. *Neurology.* 1988;38:1639-41.
 15. Schefold JC. Measurement of monocytic HLA-DR (mHLA-DR) expression in patients with severe sepsis and septic shock: assessment of immune organ failure. *Intensive Care Medicine.* 2010;36:1810-2.

WG17 PICS・ICU-AW 診療フロー



CQ17-1: PICS の予防に早期リハビリテーションを行うか？

Answer: 敗血症患者で、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 (GRADE 2D エビデンスの確実性 = 「非常に低」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

ICU 患者における早期リハビリテーションは、患者の筋肉量増加、運動機能改善、早期離床の促進、ADL 改善などが数多く報告されており、PICS を予防しうると考えられる。しかしながら、敗血症患者に対する早期リハビリテーションの有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でも早期リハビリテーションの定義・種類・開始時期・実施期間などについては多様性がある。本 CQ では早期リハビリテーションを下記①～④と定義し、PICS への予防効果について検証する。

- ① 理学療法かつ／または作業療法 (認知療法等は除く)
- ② ベッド外でのリハビリテーションを含む
- ③ 対照群よりも早期に開始されている
- ④ ICU 入室から 1 週間以内に開始されている

(2) PICO

P (患者) : 成人集中治療患者

I (介入) : 早期リハビリテーションを実施する

C (対照) : 早期リハビリテーションを実施しない

O (アウトカム) : 在院死亡率、在院期間、6 ヶ月時点の the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey Physical Function scale (SF-36 PF)、在院時の Medical Research Council (MRC)、6 ヶ月時点の Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、6 ヶ月時点の Mini-Mental State Examination (MMSE)、あらゆる有害事象

(3) エビデンスの要約

文献検索の結果、1403 論文を抽出し、重複を削除した 1085 論文のタイトルと抄録を確認した。このうち、対象論文の可能性のある 34 論文の全文原稿を確認し、対象論文として 11 編のランダム化比較試験¹²³⁴⁵⁶⁷⁸⁹¹⁰¹¹にメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 17-1-1)

望ましい効果 : 在院期間 (10RCT : n=1224) に対する効果推定値は 2.86 日の減少 (5.51 日減少

から 0.21 日減少)、6 ヶ月時点の SF-36PF (3RCT : n=241) に対する効果推定値は 4.65 の増加 (16.13 減少から 25.43 増加)、在院時の MRC (3RCT : n=196) に対する効果推定値は 4.84 の増加 (0.36 増加から 9.31 増加)、6 ヶ月時点の HADS (1RCT : n=37) に対する効果推定値は 0.3 の増加 (4.92 減少から 5.52 増加)、6 ヶ月時点の MMSE (1RCT : n=165) に対する効果推定値は 0.6 の増加 (0.25 減少から 1.45 増加)、在院死亡 (7RCT : n=924) に対する効果推定値とその信頼区間は 1000 人あたり 15 人の増加 (24 人減少から 71 人増加) であった。死亡率は増加傾向であるが、臨床的な差はないと考えられる、望ましい効果は小であると判断した。

望ましくない効果 : 有害事象発生 (5RCT : n=706) に対する効果推定値は 1000 人あたり 14 人の減少 (38 人減少から 55 人増加) である。望ましくない効果はわずかであると判断した。

益と害のバランス : 早期リハビリテーションは、在院期間の短縮と、在院時の MRC の増加を認めた。一方で、早期リハビリテーションは在院死

亡率を増加する傾向を示した。以上により、介入優位であるが、在院死亡率の重要度を考慮し、効果バランスはおそらく介入が優位と判断した。

Table 17-1-1. エビデンスプロファイル

Certainty assessment							No 患者の		効果		Certainty	重要性
No 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Early Rehab	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
In Hospital Mortality												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 a	深刻 b	なし	64/466 (13.7%)	56/458 (12.2%)	RR 1.12 (0.80 to 1.58)	15 more per 1,000 (から 24 fewer to 71 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
Hospital Length of Stay												
10	ランダム化試験	深刻 c	深刻 d	非常に深刻 e	深刻でない	なし	613	611	-	MD 2.86 より低 (5.51 より低 to 0.21 より低)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
SF-36PF at 6 mo												
3	ランダム化試験	深刻 c	深刻 f	深刻 a	深刻 g	なし	119	122	-	MD 4.65 より高 (16.13 より低 to 25.43 より高)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
MRC in hospital												

3	ランダム化試験	深刻c	深刻でない	深刻a	深刻g	なし	97	99	-	MD 4.84 より高 (0.36 より高 to 9.31 より高)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
HADS at 6 mo												
1	ランダム化試験	深刻c	深刻でない	深刻a	深刻g	なし	21	16	-	MD 0.3 より高 (4.92 より低 to 5.52 より高)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
MMSE at 6 months												
1	ランダム化試験	深刻c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻h	なし	84	81	-	MD 0.6 より高 (0.25 より低 to 1.45 より高)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL
Adverse Events												
5	ランダム化試験	深刻c	深刻i	深刻でないj	深刻a	なし	13/358 (3.6%)	17/348 (4.9%)	RR 0.71 (0.23 to 2.13)	14 fewer per 1,000 (から 38 fewer to 55 more)	⊕○○○ 非常に低	CRITICAL

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. Downgraded one point for indirectness: 敗血症以外の患者が含まれている。
- b. Downgraded one point for imprecision: サンプルサイズが N=2000 より下回るため ($\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, Event=20%, RRR=25%を元に OIS を計算, N=2000)
- c. Downgraded one point because of high risk of bias: 実行バイアスが存在するため
- d. Downgraded one point for inconsistency: 統計学的に非一貫性が認められる。(I²:85%)
- e. Downgraded two point for indirectness: 敗血症以外の患者が含まれ、さらに心臓血管外科、予定手術の患者を対象とした研究が複数以上含まれている。(Total weight=38.1%)
- f. Downgraded one point for inconsistency: 統計学的に非一貫性が認められる。(I²:86%)
- g. Downgraded one point for imprecision: サンプルサイズが N=400 より下回るため (経験的な閾値: $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, d=0.2-0.3 を元に OIS を計算, N=400)
- h. Downgraded two point for imprecision: 単一研究のみ。サンプルサイズが N=400 より下回るため (経験的な閾値: $\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, d=0.2-0.3 を元に OIS を計算, N=400)
- i. Downgraded one point for inconsistency: 点推定値が研究間で異なり、その相違がかなり大きい
- j. Not Downgraded for indirectness: 敗血症患者においても結果に影響を与えないと考えられたため

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

「非常に低」から「低」に分類されている。異なる方向性を示すアウトカムがあるため、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も低いグレードである「非常に低」を全体的なエビデンスの確実性とした。

(6) 価値観

PICS 予防に対する早期リハビリテーションにおける各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に死亡や在院期間に対して置く相対的価値は高い。さらに近年、本邦の医療政策として推進されている地域包括ケアシステム構築や健康寿命延伸の文脈において、身体機能・認知機能・精神状態等の機能回復やQOL向上に対して置く相対的価値が高まっている。以上により、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

患者が負担する費用は、特定集中治療室管理料における早期離床・リハビリテーション加算で算定した場合は1日あたり「500点」、疾患別リハビリテーション料で算定した場合は1単位(20

分) あたり「疾患別リハビリテーション料 200 点前後+早期リハビリテーション加算 30 点+初期加算 45 点」である。どちらの場合も、患者の個人の視点からおそらく許容できると考える。また、本 CQ における早期リハビリテーションにおいて新たに購入が必要な医療器具等は少なく、医療機関の経営者側の視点からもおそらく許容できると考える。一方で、早期リハビリテーションの実施によって医療者の仕事量が増えることが予測されるが、現行の診療報酬における人員配置等の施設基準上では許容可能と考える。

(8) 実行可能性

医師または医師の指示のもとで看護師や理学療法士・作業療法士によって実行可能であるが、安全性や実践内容を担保するための基準やプロトコル等を各施設で整備する必要がある。集中治療領域での経験がある医療従事者と、早期リハビリテーションの基準やプロトコル等の整備が確保できれば、すべての ICU において実行可能と考える。

(9) 判断の要約 (Table. 17-1-2)

Table. 17-1-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.178 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：95.8%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2016^{12,13}では、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（2C）されている。

PADIS ガイドライン¹⁴では、成人重症患者に早期リハビリテーションを行うことが提案されている（条件付き推奨、低い質のエビデンス）。また、バックグラウンドクエスションとして、深刻な有害事象は一般的には早期リハビリテーション中には発生しないこと。安全に早期リハビリテーションを開始するための主な指標には、心血管系・呼吸器系・神経系の状態の安定性などがあり、血管作動薬持続投与や人工呼吸器は、患者がそれらの使用によって安定している場合には、早期リハビリテーションの開始の妨げにはならないこと。早期リハビリテーションを中止するための主要な指標には、心血管系・呼吸器系または神経系などの不安定性の新規出現があることが解説されている。

(12) 実施に関わる検討事項

敗血症患者への標準的治療として早期リハビリテーションを行うことが望まれるが、学会等で示されている開始基準や中止基準等に照らし、各施設の人員配置や構造、利用可能な機器等に適した基準やプロトコルを作成して行うことを考慮する必要がある。

(13) 今後の研究の可能性

敗血症患者を限定とした研究が望まれる。また、早期リハビリテーションの開始時期や継続期間による有用性、早期リハビリテーションの強度や時間、頻度による有用性、対象者の特徴（重症度、疾患、年齢、栄養状態、従前の ADL 等）に対する早期リハビリテーションの有用性について検証した研究が求められる。

(14) 文献

1. Dong, Z. *et al.* Early rehabilitation therapy is beneficial for patients with prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery a prospective random study. *Int. Heart J.* **57**, 241–246 (2016).

2. Hodgson, C. L. *et al.* A binational multicenter pilot feasibility randomized controlled trial of early goal-directed mobilization in the ICU. *Crit. Care Med.* **44**, 1145–1152 (2016).
3. Kayambu, G., Boots, R. & Paratz, J. Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* **41**, 865–874 (2015).
4. Maffei, P. *et al.* Intensive Early Rehabilitation in the Intensive Care Unit for Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **98**, 1518–1525 (2017).
5. Moradian, S. T., Najafloo, M., Mahmoudi, H. & Ghiasi, M. S. Early mobilization reduces the atelectasis and pleural effusion in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial. *J. Vasc. Nurs.* **35**, 141–145 (2017).
6. Morris, P. E. *et al.* Standardized rehabilitation and hospital length of stay among patients with acute respiratory failure a randomized clinical trial. *JAMA* **315**, 2694–2702 (2016).
7. Moss, M. *et al.* A Randomized Trial of an Intensive Physical Therapy Program for Patients with Acute Respiratory Failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **193**, 1101–1110 (2016).
8. Patman, S., Sanderson, D. & Blackmore, M. Physiotherapy following cardiac surgery: Is it necessary during the intubation period? *Aust. J. Physiother.* **47**, 7–16 (2001).
9. Schaller, S. J. *et al.* Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. *Lancet* **388**, 1377–1388 (2016).
10. Tariq, M. I. *et al.* Effect of early ≤ 3 Mets (Metabolic Equivalent of Tasks) of physical activity on patient's outcome after cardiac surgery. *J. Coll. Physicians Surg. Pakistan* **27**, 490–494 (2017).
11. Schweickert, W. D. *et al.* Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* **373**, 1874–1882 (2009).
12. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
13. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医会誌 2017; 28: S1-232.
14. Devlin, J. W. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit. Care Med.* **46**, e825–e873 (2018).

CQ17-2:敗血症に対して ICU-AW の予防に他動関節運動療法を行うか？

Answer: 敗血症患者に対して、標準治療として他動関節運動療法を行うことを弱く推奨する（エビデンスの確実性=「非常に低」）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

ICU-AW 発症は患者の予後不良と関連があり¹⁻⁴、ICU-AW 発症予防のために早期よりリハビリテーション介入が開始される⁵。重症な敗血症患者では早期には積極的運動療法が困難な場合が多く、他動関節運動療法が主体となることが多い。そのため、敗血症患者における他動関節運動療法の ICU-AW の発症予防に対する有効性を明らかにすることは、リハビリテーション介入計画を考える上で重要である。

(2) PICO

P (患者) : 成人集中治療患者

I (介入) : 他動関節運動療法 (または通常のリハビリテーション介入に加えた集中的な他動関節運動療法の実施)

C (対照) : 他動関節運動療法の非実施 (または通常のリハビリテーション介入)

O (アウトカム) : 筋力 [握力、Medical research council (MRC)], 運動耐容能 [6min walk test (6MWD)], 日常生活動作 [Functional Independence Measure (FIM)], ICU 滞在日数または在院日数, 人工呼吸器装着期間または挿管期間, あらゆる有害事象

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 6 件施行⁶⁻¹¹されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table. 17-5)

望ましい効果 : MRC score に関する効果推定値は、平均差 (MD) 0.96 減少(95%CI: 4.13 減少~2.21 増加) [3RCT: 366 名]であり、6MWD に関する効果推定値は MD 10.5m 増加(63.45m 減少~84.46m 増加)[2RCT: 173 名]である。FIM にする効果推定値は、MD 3 増加 (5.42 減少~11.42 増加) [1RCT: 115 名]であり、ICU 滞在期間に関する効果推定値は、MD 0.36 日増加(1.79 日減少~2.51 日増加)[4RCT: 277 名]である。在院日数に関する効果推定値は、MD 0.74 日増加 (3.68 日減少~5.15 日増加) [4RCT: 277 名]であり、人工呼吸器装着期間に関する効果推定値は、MD 0.14 日増加 (1.03 日減少~1.31 日増加)

[4RCT: 531 名]である。望ましい効果は小であると判断した

望ましくない効果：あらゆる有害事象の効果推定値は、リスク差 (RD) 1000 人あたり 18 人の減少 (42 人減少~38 人増加)[3RCT : N=416]である。望ましくない効果はわずかであると判断した。

益と害のバランス：望ましい効果は小さく、望ましくない効果はわずかであった。患者がおく相対的価値の設定によらず、おそらく介入が優位であると考ええる。

Question: Passive motion therapy compared to standard for ICUAW CO17-3

No of studies	Study design	Certainty assessment					No of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Passive motion therapy	standard	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3	RCT	serious	not serious	serious	serious	none	182	184	-	MD 0.96 lower (4.13 lower to 2.21 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
筋力 a												
2	RCT	not serious	serious	serious	serious	none	84	89	-	MD 10.5 higher (63.45 lower to 84.46 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
6MWD												
1	RCT	not serious	not serious	serious	serious	none	58	57	-	MD 3 higher (5.42 lower to 11.42 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
FIM												
4	RCT	serious	not serious	serious	serious	none	142	135	-	MD 0.36 higher (1.79 lower to 2.51 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
ICU Length of Stay												
4	RCT	not serious	not serious	serious	serious	none	142	135	-	MD 0.74 higher (3.68 lower to 5.15 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
Hospital Length of Stay												
4	RCT	serious	not serious	serious	serious	none	274	257	-	MD 0.14 higher (1.03 lower to 1.31 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Duration of Mechanical Ventilation												
3	RCT	serious	not serious	serious	serious	none	9/216 (4.2%)	12/200 (6.0%)	RR 0.70 (0.30 to 1.63)	18 fewer per 1,000 (from 42 fewer to 38 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Adverse Event												

CI: Confidence interval; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

Explanations

a 筋力は MRC の結果を適応。

Table 17-5. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

異なる方向性を示すアウトカムがあるため、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中で最も低いグレードである「非常に低」を、全体的なエビデンスの確実性とした。

(6) 価値観

敗血症患者に対する他動関節運動療法におけるアウトカムに関する、患者の価値観についてのデータはない。一般的に、ICU-AW の診断基準の一つである筋力や ICU 滞在日数に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

他動関節運動療法は ICU での早期リハビリテーションの一部であり、通常の日常診療範囲のものである。患者が負担する費用は、早期離床・リハビリテーション加算算定施設においては 1 日あたり 500 点である。ICU で疾患別リハビリテーション料を算定している場合、施設基準 I の施設において 20 分あたり 175 点から 245 点の疾患別リハビリテーション料と初期加算 75 点の費用となる。どちらの場合も、患者の個人の視点からおそらく許容できるだろう。他動関節運動療法によって医療者の仕事量が増加することが予測されるが、その労働負担は多くないと考えられる。

(8) 実行可能性

多くの施設において、医師、看護師、リハビリテーション関連職種による徒手的な他動関節運動療法であれば実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table. 17-6)

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 17-6 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.5、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

なし。

(12) 実施に関わる検討事項

本介入における医師，看護師，リハビリテーション関連職種の労働負担は多くないと考えられる。ただし，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。

(13) 今後の研究の可能性

今後，敗血症や循環動態不安定のためベッド外での早期離床・リハビリテーションが困難な患者の ICU-AW 発生に対して，他動関節運動療法の有効性に関する研究が望まれる。

(14) 文献

1. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC, Almoosa K, Hejal R, Wolf KM, Lemeshow S, Connors AF Jr, Marsh CB; Midwest Critical Care Consortium (2008) Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 178:261–268
2. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P, Cerf C, Outin H, De Jonghe B; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies En Réanimation (2009) Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med* 37:3047–3053
3. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, Casaer MP, Meersseman P, Debaveye Y, Van Cromphaut S, Wouters PJ, Gosselink R, Van den Berghe G (2014) Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Resp Crit Care Med* 190:410–420
4. Dinglas VD, Aronson Friedman L, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Shanholtz CB, Ciesla ND, Pronovost PJ, Needham DM (2017) Muscle weakness and 5-year survival in acute respiratory distress syndrome survivors. *Crit Care Med* 45:446–453

5. Fuke R, Hifumi T, Kondo Y, Hatakeyama J, Takei T, Yamakawa K, Inoue S, Nishida O. Early rehabilitation to prevent postintensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 May 5;8(5):e019998.
6. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, Hermans G, Decramer M, Gosselink R. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2499-505.
7. Karadas C, Ozdemir L. The effect of range of motion exercises on delirium prevention among patients aged 65 and over in intensive care units. *Geriatr Nurs*. 2016 May-Jun;37(3):180-5.
8. Machado ADS, Pires-Neto RC, Carvalho MTX, Soares JC, Cardoso DM, Albuquerque IM. Effects that passive cycling exercise have on muscle strength, duration of mechanical ventilation, and length of hospital stay in critically ill patients: a randomized clinical trial. *J Bras Pneumol*. 2017 Mar-Apr;43(2):134-139.
9. Fossat G, Baudin F, Courtes L, Bobet S, Dupont A, Bretagnol A, Benzekri-Lefèvre D, Kamel T, Muller G, Bercault N, Barbier F, Runge I, Nay MA, Skarzynski M, Mathonnet A, Boulain T. Effect of In-Bed Leg Cycling and Electrical Stimulation of the Quadriceps on Global Muscle Strength in Critically Ill Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 24;320(4):368-378.
10. Eggmann S, Verra ML, Luder G, Takala J, Jakob SM. Effects of early, combined endurance and resistance training in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *PLoS One*. 2018 Nov 14;13(11):e0207428.
11. Kho ME, Molloy AJ, Clarke FJ, Reid JC, Herridge MS, Karachi T, Rochweg B, Fox-Robichaud AE, Seely AJ, Mathur S, Lo V, Burns KE, Ball IM, Pellizzari JR, Tarride JE, Rudkowski JC, Koo K, Heels-Ansdell D, Cook DJ. Multicentre pilot randomised clinical trial of early in-bed cycle ergometry with ventilated patients. *BMJ Open Respir Res*. 2019 Feb 18;6(1):e000383.

CQ17-3: ICU-AW 予防に神経筋電気刺激を行うか？

Answer: 敗血症患者に対して、標準的治療として ICU-AW 予防に神経筋電気刺激を行わないことを弱く推奨する (GRADE 2D : エビデンスの確実性「非常に低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

ICU-AW は、生命予後、身体機能低下や健康関連 QOL 低下と関連している。敗血症や昇圧剤の使用は ICU-AW 発症のリスク因子とされている¹⁾。神経筋電気刺激は重症患者の筋力低下予防の効果が期待されているが、敗血症患者や昇圧剤の使用患者、浮腫のある患者では有効な筋収縮が得られにくいという報告もあり¹⁾、敗血症患者に対する神経筋電気刺激の有効性は明らかではない。日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2016 では、敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、ICU-AW 予防として神経筋電気刺激を実施しないことを弱く推奨された^{2,3)}。その後の知見をふまえて本 CQ では 神経筋電気刺激の ICU-AW の発症予防効果について検証する。

(2) PICO

P (患者) : 成人集中治療患者

I (介入) : 神経筋電気刺激

C (対照) : 神経筋電気刺激の非実施

O (アウトカム) : ICU 退室時の ICU-AW 発症率、ICU 退室時の Medical research council (MRC)、人工呼吸器装着日数、院内死亡率、ICU 滞在日数

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 10 件施行されており⁴⁻¹³⁾、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果 : ICU 退室時の ICU-AW 発症率 (1RCT : n=28) に対する効果推定値は 1000 人あたり 0 人の増減(183 人減少から 665 人増加)、ICU 退室時の MRC (1RCT : n=28) は、平均差 (MD) 1.00[-4.19-6.19]、人工呼吸器装着日数 (7RCT : n=262) については MD -1.56[-3.12-0.01]、院内死亡率 (5RCT : n=251) については 1000 人あたり 39 人の減少(174 人減少から 219 人増加、ICU 滞在期間 (5RCT : n=212) は MD3.23[-3.35-9.81]であった。望ましい効果はわずかであると判断した。

望ましくない効果 : Outcome の 1 つとしてあらゆる有害事象 (疼痛、不快感、パッドのアレルギ―)

を設定したが、論文の結果に記載がないため、評価できなかった。望ましくない効果については不明である。

Author(s):
Date:
Question: EMS compared to Usual Care for Critically ill patients
Setting:
Bibliography:

No. of studies	Study design	Certainty assessment					No. of patients		Effect		Certainty	Importance
		Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	EMS	Usual Care	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
ICU-AW at ICU discharge												
1	randomised trials	serious ^a	not serious ^b	serious ^c	serious ^d	none	3/12 (25.0%)	4/16 (25.0%)	RR 1.00 (0.27 to 3.66)	0 fewer per 1,000 (from 183 fewer to 665 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
MRC at ICU discharge												
1	randomised trials	serious ^a	not serious ^b	serious ^c	serious ^e	none	12	16	-	MD 1 higher (4.19 lower to 6.19 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Ventilator days												
7	randomised trials	serious ^f	not serious ^g	serious ^h	serious ^e	none	132	130	-	MD 1.56 lower (3.12 lower to 0.01 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
Hospital death												
5	randomised trials	serious ⁱ	not serious ^j	serious ^h	serious ^d	none	39/127 (30.7%)	40/124 (32.3%)	RR 0.88 (0.46 to 1.68)	39 fewer per 1,000 (from 174 fewer to 219 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
ICU days												
5	randomised trials	serious ^k	serious ^l	serious ^h	serious ^e	none	99	113	-	MD 3.23 higher (3.35 lower to 9.81 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Explanations

- a. Rob bias high
- b. one study
- c. Sepsis patients:EMS56%, control 67%

エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致しているため、一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。

(6) 価値観

ICU-AW 予防に神経筋電気刺激における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、ICU-AW の診断基準の一つである筋力に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

神経筋電気刺激実施によって医療者の仕事量が増加することが予測されるが、その労働負担は多くないと考えられる。

(8) 実行可能性

介入には“神経筋電気刺激装置”といった機器を要するため、機器を有さない施設での施行は機器の購入などを要する。したがって、その実行可能性は“おそらく、いいえ”であると判断した。

(9) 判断の要約

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.5、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：100%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

なし。

(12) 実施に関わる検討事項

重症患者全例に対する標準的治療としては行わないことが望まれる。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関するさらなる検討が求められるだろう。

敗血症に限定した研究、EMS 導入による理学療法士の負担の軽減の検討、EMS 導入による早期リハビリテーション開始の検討、EMS 導入によるリハビリテーション施行患者数の検討。

(14) 文献

1. Van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, Wilmer A, Gunst J, Casaer MP, Bruyninckx F, Wouters PJ, Gosselink R, Van den Berghe G et al: Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: a prospective, observational study. *Intensive Care Med* 2020.
2. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, Inoue S, Kakihana Y, Kotani J et al: The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *Acute Med Surg* 2018, 5(1):3-89.
3. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, Imaizumi H, Inoue S, Kakihana Y, Kotani J et al: The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care* 2018, 6:7.
4. Akar O, Gunay E, Sarinc Ulasli S, Ulasli AM, Kacar E, Sariaydin M, Solak O, Celik S, Unlu M: Efficacy of neuromuscular electrical stimulation in patients with COPD followed in intensive care unit. *Clin Respir J* 2017, 11(6):743-750.
5. Dos Santos FV, Cipriano G, Jr., Vieira L, Guntzel Chiappa AM, Cipriano GBF, Vieira P, Zago JG,

- Castilhos M, da Silva ML, Chiappa GR: Neuromuscular electrical stimulation combined with exercise decreases duration of mechanical ventilation in ICU patients: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract* 2018;1-9.
6. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, Chatzimichail A, Routsis C, Roussos C, Nanas S: Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. *Crit Care* 2009, 13(5):R161.
 7. Gruther W, Kainberger F, Fialka-Moser V, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Spiss C, Crevenna R: Effects of neuromuscular electrical stimulation on muscle layer thickness of knee extensor muscles in intensive care unit patients: a pilot study. *J Rehabil Med* 2010, 42(6):593-597.
 8. Kho ME, Truong AD, Zanni JM, Ciesla ND, Brower RG, Palmer JB, Needham DM: Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: a randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. *J Crit Care* 2015, 30(1):32-39.
 9. Koutsoumpa E, Makris D, Theochari A, Bagka D, Stathakis S, Manoulakas E, Sgantzios M, Zakynthinos E: Effect of Transcutaneous Electrical Neuromuscular Stimulation on Myopathy in Intensive Care Patients. *Am J Crit Care* 2018, 27(6):495-503.
 10. Ojima M, Takegawa R, Hirose T, Ohnishi M, Shiozaki T, Shimazu T: Hemodynamic effects of electrical muscle stimulation in the prophylaxis of deep vein thrombosis for intensive care unit patients: a randomized trial. *J Intensive Care* 2017, 5:9.
 11. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I, Karatzanos E, Pitsolis T, Tripodaki E, Markaki V, Zervakis D, Nanas S: **Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial.** *Crit Care* 2010, 14(2):R74.
 12. Hassan Abdelaziz Abu-Khaber AMZA, Esslam Mohammed Abdelkarim: **Effect of electrical muscle stimulation on prevention of ICU acquired muscle weakness and facilitating weaning from mechanical ventilation.** *Alexandria Journal of Medicine* 2013, 49:309-315.
 13. Shen SYaL, C. H. and Lin, R. L. and Cheng, K. H.: **Electric Muscle Stimulation for Weaning from Mechanical Ventilation in Elder Patients with Severe Sepsis and Acute Respiratory Failure - A Pilot Study.** *International journal of gerontology* 2017, 11:41-45.

CQ18. 小児

1. 背景

小児敗血症は現在も罹患者 10~20%が死亡する重篤な病態であり、敗血症性ショックではさらに死亡率は高い[1][2]。2005年にGoldsteinらにより Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)とともに小児敗血症が国際的に初めて定義され[3]、Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG)[4]や Global Sepsis Alliance (GSA)[5][6]といった活動を通じて、臨床的な重要性の認識が広まった。SSCG は 2008 年版[7]と 2012 年版[8]において“Pediatric considerations”というセクションを設けて小児敗血症診療に関する推奨を掲載している。しかし、Goldsteinらによる小児の SIRS 基準や敗血症の診断基準[3]は多くの批判を受け、J-SSCG2016 では小児敗血症に関して 15 件の CQ が立案されたが、そのうち 4 件を定義に関する疑問が占めた[9][10]。

その後、2016 年に成人領域において敗血症の定義は、SOFA スコア[11]による臓器障害の評価をベースとする Sepsis-3 に移行した[12]。しかし、SOFA スコアは小児に適用する妥当性が証明されていないことや、成人とは致死率が異なることを理由に小児の定義変更は見送られ、SSCG2016 でも小児敗血症には言及されなかった[13]。過去 4 年間に複数の小児 SOFA スコアが提唱されており[14][15][16]、現在それらを統一しようとする国際的な動きが活発になっている。

2. CQ 設定と推奨作成

J-SSCG2016 発刊後の使用実態調査では、小児に関する項目の遵守状況は 5%未満にとどまることが報告された[17]。そのため、今回の改訂においては小児 WG として“使ってもらえるガイドライン”を目標に掲げ、小児敗血症診療の流れを精査し、臨床家が決断を迷いやすいと思われる場面を再検討することから作業を開始した。なお、本ガイドラインでは、近い将来小児領域でも Sepsis-3[12]に準じた定義変更が行われることを見越して、J-SSCG2016[9][10]で積極的に取り上げた定義に関する疑問は CQ 立案を見送った。

当初は 14 件の CQ が立案されたが、このうち初期輸液蘇生に不応の敗血症の管理方針に関する CQ は委員会において成人・小児を問わない共通性が指摘され、GPS として推奨が決定された (CQ21-3 を参照)。その結果、小児 WG では残りの 13 件に関してさらなる検討が進められた。これらのうち、5 件については background questions として情報提供を行った (経験的抗菌薬、抗ヘルペスウイルス薬、血圧の管理目標値、輸液に対する反応の評価方法、初期輸液の速度と量)。また、1 件については SR により適切な RCT が得られずエキスパートコンセンサスとして推奨を作成した (免疫グロブリン療法)。さらに、残りの 7 件については GRADE の方法論に則って SR 結果を受ける形で推奨を作成した (診療アルゴリズムの適用、循環作動薬の第一選択、バゾプレシン、ステロイド、赤血球輸血、急性血

液浄化療法、厳密な血糖管理)。

また、2020年5月現在、小児敗血症の定義は厳密にはGoldsteinらによるSIRS基準を踏まえた診断基準のままであるが[3]、成人領域のCQとの一貫性も考慮し、小児領域のCQでも臓器機能障害を伴う感染症を“敗血症”、その中で循環不全を伴う敗血症を“敗血症性ショック”と表記した。ただし、システマティックレビュー(SR)にあたっては、Goldsteinらの定義した“重症敗血症(severe sepsis)”という用語[3]も含めて検討した。

SRの結果、依然として小児に特化したエビデンスは非常に乏しいことが明らかになったものの、一部の疑問に対して新たにRCTが行われていることも判明した[18][19][20][21][22]。その一方で、新たな研究がまったく行われていない疑問も少なくなく、成人領域でのエビデンスの動向も加味しながら慎重に推奨を検討する必要があった。

3. 注意点

まず重要なポイントとして、J-SSCG2016と同じく[9][10]、本ガイドラインにおける小児敗血症に関連したCQは、その診療に関わるすべての問題を網羅的に取り上げることが目的とはせず、小児敗血症の診療現場において決断を迷いやすいと思われる項目に的を絞って立案されていることに留意されたい。

次に、小児集中治療室(PICU)で診療する対象は、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)の担当領域であるため、本ガイドラインのスコープには含まず、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思春期層を含めるかどうかなど異なることもあり、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に鑑み、行わなかった。

さらに、成人領域との整合性についても言及する。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、成人領域との整合性を図った。これは、他の多くの診療ガイドラインでも見られる通り、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。実臨床において、解剖学的にも生理学的にも、思春期層の病態は成人と同様に考えて診療して良いであろうが、幼児から乳児へと若年になるほどその年齢層特有の相違が大きくなることに留意する。

J-SSCG2016で掲載した小児敗血症の初期診療アルゴリズムに関しても[9][10]、今回のガイドラインにおける推奨を反映させる形で、担当グループ専門家による提案として若干の改定を行った。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、科学的根拠に乏しいものも含まれており、かつ本アルゴリズム自体の妥当性も

確認されてはいないが、診療の参考になれば幸甚である。

最後に、敗血症や敗血症性ショックはあくまでも症候群である。臨床現場において当初は敗血症の可能性を含めて診療を開始する場合でも、原因が本当に感染症によるものか、そうでないのか（川崎病や血球貪食性リンパ組織球症などの、いわゆる“sepsis-mimicker, sepsis-mimicking diseases”）を見極めることが難しい状況も少なくない。そのような場合には、本ガイドラインの推奨だけにとらわれず、柔軟に方針を決定されるようお願いしたい。

4. 展望

今回 SR の過程で新たに収集された RCT も含めて[18][20][21]、特に大規模な小児敗血症の RCT は少なからず途上国や新興国から出版されているという現状がある[23]。途上国では依然として市中における感染症や敗血症がヘルスケアの中心課題であることや、患者リクルートが容易であることなどがその要因と考えられるが、途上国で行われた研究結果をわが国の医療環境に外挿する際には、非直接性の点から慎重な吟味を要すると思われる。

また、転帰指標として短中期的な生命予後のみならず、小児患者だからこそその長期的な生命予後や機能予後の検討は非常に重要であろう。現在、生存患者の集中治療後症候群（post-intensive care syndrome, PICS）が話題になっているが[24][25][26][27]、小児の PICS（PICS-p）の各領域の問題は相互に関連し合いながら最終的にすべて発達予後に影響を与えることが指摘されている[28][29][30]。小児生存患者の機能予後や発達予後の評価方法は至難を極めるが、今後の知見の集積を切望したい。

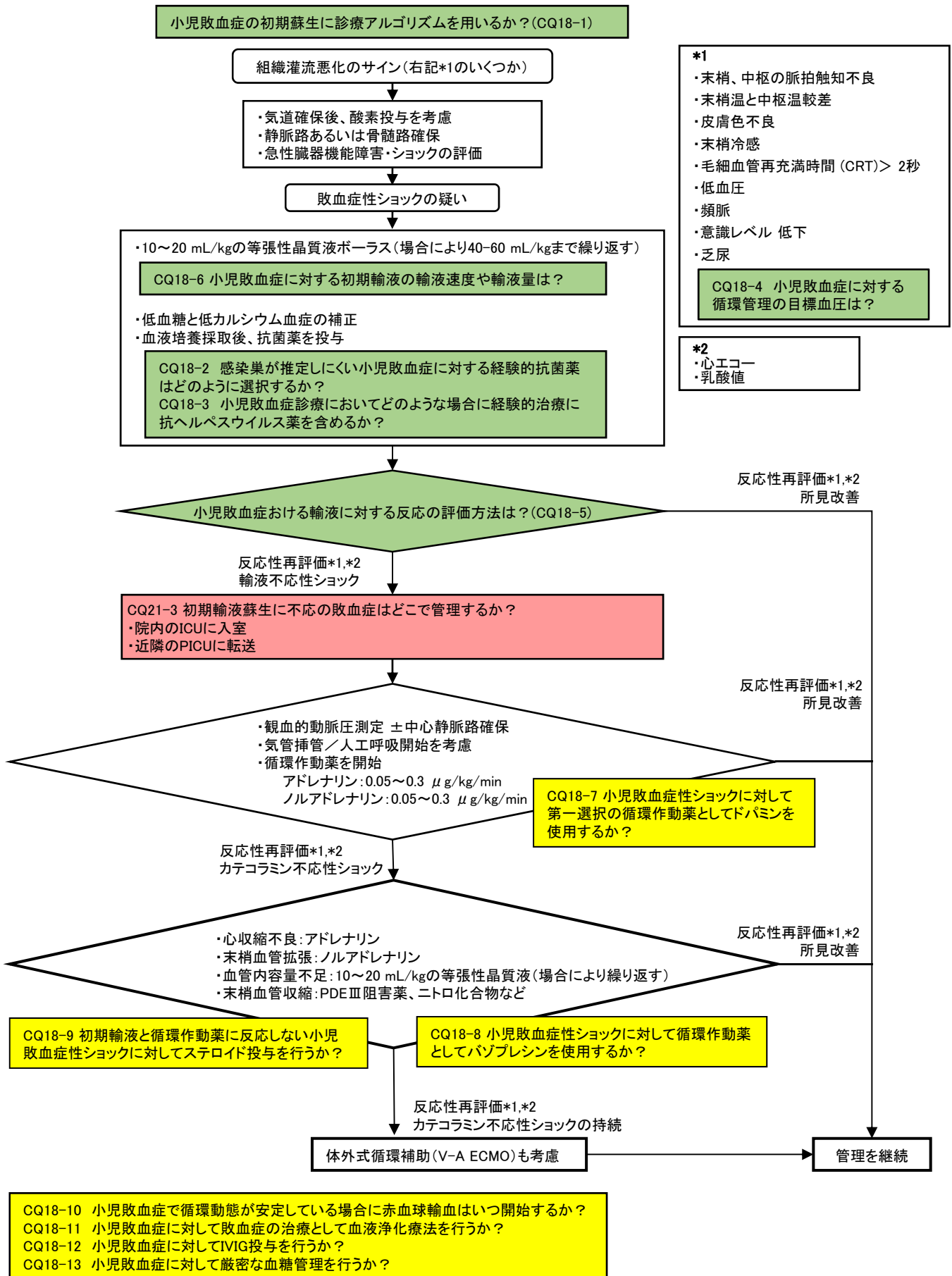
【参考文献】

1. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, 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. Shime N, Kawasaki T, Saito O, Akamine Y, Toda Y, Takeuchi M, 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.
3. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:2–8.
4. Surviving Sepsis Campaign (SSC) [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Home>
5. Global Sepsis Alliance [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <https://www.global-sepsis-alliance.org/>
6. 日本集中治療医学会, 日本救急医学会. 敗血症.com [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: <http://敗血症.com/>

7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34:17–60.
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637.
9. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. *日集中医誌* 2017;24:S1-232.
10. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. *日救急医学会誌* 2017; 28: S1-232.
11. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendon A, Reinhart C, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707–10.
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801–10.
13. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45:486–552.
14. Matics TJ, Sanchez-Pinto N. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017;171:e172352.
15. 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.
16. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 2018;44:179–88.
17. 日本版敗血症診療ガイドライン2016作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016の使用に関する実態調査報告. *日本集中治療医学会雑誌.* 2018;25:271–7.
18. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, Bansal A, Nallasamy K. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17:e502–12.
19. Menon K, McNally D, O’Hearn K, Acharya A, Wong HR, Lawson M, et al. A Randomized Controlled Trial of Corticosteroids in Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18:505–12.

20. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, Wali Y. Evaluation of Early Corticosteroid Therapy in Management of Pediatric Septic Shock in Pediatric Intensive Care Patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:155–9.
21. Akyildiz B, Tekerek NU, Pamukcu O, Dursun A, Karakukcu M, Narin N, et al. Comprehensive Analysis of Liberal and Restrictive Transfusion Strategies in Pediatric Intensive Care Unit. *J of Tropical Pediatr*. 2018;64:118–25.
22. Agus MSD, Wypij D, Hirshberg EL, Srinivasan V, Faustino E V., Luckett PM, et al. Tight glycemic control in critically ill children. *N Engl J Med*. 2017;376:729–41.
23. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2483–95.
24. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch 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.
25. Elliott D, Davidson JE, Harvey M a, Bemis-Dougherty A, Hopkins RO, Iwashyna TJ, 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.
26. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg*. 2019;6:233–46.
27. 日本集中治療医学会. PICS 集中治療後症候群 [Internet]. [cited 2020 May 19]. Available from: <https://www.jsicm.org/provider/pics.html>
28. Watson RS, Choong K, Colville G, Crow S, Dervan LA, Hopkins RO, et al. Life after Critical Illness in Children—Toward an Understanding of Pediatric Post-intensive Care Syndrome. *J Pediatr*. Elsevier Inc.; 2018;198:16–24.
29. Manning JC, Pinto NP, Rennick JE, Colville G, Curley MAQ. Conceptualizing Post Intensive Care Syndrome in Children—The PICS-p Framework. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19:298–300.
30. Fink EL, Watson RS. PICS-p: It Is About Time (and Family)! But How Did Adult Medicine Beat Pediatrics to a Holistic View of the Patient? *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19:375–7.

小児敗血症性ショック治療アルゴリズム2020



CQ18-1: 小児敗血症の初期蘇生に診療アルゴリズムを用いるか?

Answer: 小児敗血症の初期蘇生に診療アルゴリズムを使用することを弱く推奨する (GRADE 2D: エビデンスの確実性=「非常に低」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

小児敗血症患者の致死率は高く、治療成績を向上させる介入方法の確立は急務である。小児敗血症性ショックの治療に際して、系統的なアプローチで評価と介入を行い、可能な限り早急にショックから回復させることが重要である。小児敗血症に対する American College of Critical Care Medicine - Pediatric Advanced Life Support (ACCM-PALS) アルゴリズム [1][2][3] は世界的に普及しているが [4][5][6]、その妥当性と信頼性の検証が必要であると考えられる。

(2) PICO

P (患者): Goldstein 定義での敗血症性ショック、重症敗血症、または感染症による臓器障害を来した小児患者 (新生児領域を除く)

I (介入): 診療アルゴリズム (ACCM-PALS アルゴリズム, EGDT を含む) を利用した管理

C (対照): 診療アルゴリズムに依らない管理

O (アウトカム): 死亡率、ショック離脱期間

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したものは、1 件の観察研究のみであった [7]。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果: 本 CQ に対するランダム化比較試験 (RCT) は存在せず、1 件の観察研究を採用し [7]、ROBINS-I に則って効果とバイアスの評価を行った。採用された 1 件の観察研究では、ACCM-PALS アルゴリズム [1] が介入としてコホート比較で検討されていた。死亡アウトカム (1 観察研究: N=91) に対する効果推定値はリスク差 (RD) 1,000 人あたり 303 人少ない (95% CI: 357 人少ない~107 人少ない) であり、望ましい効果が期待された。なお、ショック離脱期間のアウトカムについてはそれを検討した文献が得られず、介入の効果は推定できなかった。

望ましくない効果: 望ましくない効果となる重大なアウトカムの評価は事前に計画されなかった。診療アルゴリズムを用いて初期蘇生を実施することにより輸液過剰を来すことが懸念されるが、その影響は死亡率の上昇に反映されると予測できるため、それ以外の望ましくない効果をもたらすア

アウトカムを重大なものとしては検討しなかった。

益と害のバランス：本 CQ においては望ましくない効果をもたらすアウトカムが検討されていないが、望ましい効果は大きく、介入が優位と推定するのが妥当であろう。

Certainty assessment							No 患者の		効果		Certainty	重要性
No 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直達性	不精確	その他の検討	New Comparison	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
New Outcome												
1	観察研究	非常に深刻。	深刻でない	深刻でない	深刻。	全てのありそうな残余交絡が、効果が観察されていないのに、誤った効果を示唆している	2/27 (7.4%)	24/64 (37.5%)	OR 0.13 (0.03 to 0.61)	303 fewer per 1,000 (から 357 fewer to 107 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大

Table 18-. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

採用されたのは 1 件の観察研究のみである[7]。診療アルゴリズム群が比較対照よりも軽症となりうるが、重症度などの交絡因子の調整は行われていなかった。唯一検討されたアウトカムに対するエビデンスの確実性は「低」であるが、1 件の観察研究のみにもとづく非常に深刻なバイアスのリスクと、イベント数が小さいことに起因する深刻な不精確さを加味し、エビデンス総体としては「非常に低」と判断した。

(6) 価値観

小児敗血症患者に対して、診療ガイドラインを利用した管理における各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

本介入に伴うコストは通常の敗血症診療に伴う介入と同等である。早期の昇圧剤使用などが実施されたとしても、そのコストは患者・家族の個人の視点からおそらく許容できる。一方、診療アルゴリズムを利用した介入は来院後短時間で多くのバンドル化された介入を実施する必要がある。小児敗血症性ショックの発生頻度が成人より低いにしても、特に人手が乏しい施設での医療者にとっては労力の増加は免れ得ないが、介入を否定するほどではないと考える。

(8) 実行可能性

診療アルゴリズムにバンドル化された個々の介入は短時間のうちに実施する必要があり、広く世界に普及しているアルゴリズムとは言え、人手やスキルの問題などにより本介入を実行できない施設が存在する可能性がある。

(9) 判断の要約 (Table 18-.)

採用された研究は 1 件の観察研究のみであり[7]、ACCM-PALS アルゴリズム[1]に基づいた介入が検討されていた。介入に関して望ましい効果が期待できるにせよ、非常に深刻なバイアスも含むことからエビデンスの確実性は「非常に低」である。したがって、介入に対する強い推奨はできない。なお、小児敗血症の診療アルゴリズムの主体となる介入は初期輸液蘇生である。初期輸液蘇生に限定した介入効果を検討した多施設非盲検 RCT (FEAST trial)[8]では、急速輸液なし群と比較して急速輸液群で死亡率が高い結果となった。これは輸液過剰に対する警鐘とも言えるが、日本と診療環境が異なることに留意する必要がある。また、成人の early goal-directed therapy (EGDT)を検討した 3 つの大規模 RCT[9][10][11]では、いずれも生命予後は改善しなかったが、EGDT に依らない通常管理群でも割り付け開始前に比較的充分量の初期輸液蘇生がなされていたことを考慮する必要がある。それらを総合的に判断し、条件付きの推奨とした。

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table 18-. 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2016 では、「小児敗血症診療においては、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）」と推奨されている[12, 13]。

SSCG in children 2020 では、PALS や EGDT など特定の診療アルゴリズムを推奨していない。ただし、Best Practice Statement として、敗血症の小児に対してバンドル的なプロトコールやガイドラインを用いて診療することを推奨している[14]。

(12) 実施に関わる検討事項

小児敗血症の初期蘇生においては、末梢循環不全や臓器灌流の改善所見をこまめに評価すると同時に、湿性ラ音や新たな努力呼吸、肝腫大といった輸液過剰の所見の出現を見逃さないように注意する[3][14]。

(13) 今後の研究の可能性

既に広く世界に普及している診療アルゴリズムであり、日本と同等の診療環境下での RCT 実施は困難であることが予想される。しかしながら、輸液過剰に対して警鐘的な示唆が報告されるなど[8][15][16]、小児敗血症の初期蘇生アルゴリズムを構成する個々の介入要素については今後も慎重な検討が必要である。

(14) 文献

1. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med.* 2002;30:1365–78.
2. Brierley J, Carcillo J a, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, 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.
3. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45:1061–93.
4. Oliveira C, Nogueira de Sá F, Oliveira D, Gottschald A, Moura J, Shibata A, 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 i. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24:810–5.
5. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, Day S, Greenwald BM, Mccloskey KA, et al. Mortality and Functional Morbidity After Use of PALS/APLS by Community Physicians. *Pediatrics.* 2009;124:500–8.
6. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, Graf JM, Elizabeth R. Implementation of Goal-Directed Therapy for Children With Suspected Sepsis in the Emergency Department abstract. *Pediatrics.* 2011;127:e758–66.
7. Han YY, Carcillo J a., Dragotta M a., Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early Reversal of Pediatric-Neonatal Septic Shock by Community Physicians Is Associated With Improved Outcome. *Pediatrics.* 2003;112:793–9.

8. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2483–95.
9. Yealy DM, Kellum J a, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld L a, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683–93.
10. Bailey M, Bellomo R, Peter A, Cooper DJ, Higgins AM, Hold- A, et al. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496-1506.
11. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison D a, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372:1301–11.
12. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. *日集中医誌* 2017;24:S1-232.
13. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. *日救急医学会誌* 2017; 28: S1-232.
14. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. Springer Berlin Heidelberg; 2020;46:S10–67.
15. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, Suresh CPS, Meena RS. Fluid bolus over 15-20 versus 5-10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: A randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18:e435–45.
16. Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172:257–68.

CQ18-2: 感染巣が推定しにくい小児敗血症に対する経験的抗菌薬はどのように選択するか？

Answer: 発生場所(市中、院内、集中治療室等)、患者背景(免疫状態、治療歴等)を考慮して、想定される微生物をカバーできる抗菌薬を選択する。(本文表参照)。

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症には原因となる感染巣が存在する。原因微生物が同定されていない段階での経験的治療では、感染巣を推定した後に頻度の高い微生物をカバーする抗菌薬を選択することが基本である。しかし、実際の臨床の場面では迅速に感染巣を推定することが困難なことも多いことから、本 CQ はそのような場合の抗菌薬選択を重要な課題として位置付けた。

2. 解説

抗菌薬の選択は、患者の年齢や発生場所、患者背景と想定される臓器への移行性を加味して決定される[1]。感染症の発生場所は、原因微生物を考える際の重要な要素である。市中発症の場合、小児の細菌感染症としては肺炎球菌やインフルエンザ桿菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌などの腸内細菌科細菌の頻度が高い。通常これらの細菌は第三世代セファロスポリンであるセフトキシムが感性であることが多い。しかし、生後 1 か月未満の敗血症の場合にはリステリアが関与している頻度が比較的高いため[2]、アンピシリンの追加を考慮する。さらに生後 1 か月以降で髄膜炎の可能性が高い場合、セファロスポリンおよびカルバペネムの耐性株の肺炎球菌を考慮して[3][4]、バンコマイシンの追加を検討する[5]。最終的には、患者背景として基礎疾患、原発性免疫不全や無脾症などの免疫状態、周囲流行歴などを参考に抗菌薬を選択する。

特に近年、腸内細菌科細菌における ESBL 産生菌の頻度が上昇してきている[6]。尿路や腹腔内、新生児髄膜炎など腸内細菌科細菌が原因微生物と考えられる感染巣の敗血症において、抗菌薬の先行投与や医療曝露歴があるなどリスクが高い場合には[7]、ESBL 産生菌を念頭においたカルバペネムの選択も検討する[8]。

一般病棟や集中治療室内で発症した小児敗血症も同様の考え方により抗菌薬を決定する。グラム陰性桿菌に関しては、腸内細菌科細菌に加えて緑膿菌やアシネトバクターなどのブドウ糖非発酵菌も原因微生物となることがあり[9]、MRSA や真菌もリスクと重症度に合わせてカバーすることを検討する(CQ4-3 を参照)。患者本人の過去の耐性菌検出歴や抗菌薬の曝露歴は、原因微生物が耐性菌や真菌である可能性を高める[10]。各薬剤の微生物に対する感受性は施設毎に異なるため、院内のアンチバイオグラムも参考に抗菌薬を選択する。

3. 文献

1. Guzman-Cottrill JA, Vaz LE. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Sepsis, and Septic Shock. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, editors. *Princ Pract Pediatr Infect Dis*. 5th ed. Elsevier; 2017. p. 98–102.
2. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med*. 2011;364:2016–25.
3. Okada T, Sato Y, Toyonaga Y, Hanaki H, Sunakawa K. Nationwide survey of *Streptococcus pneumoniae* drug resistance in the pediatric field in Japan. *Pediatr Int*. 2016;58:192–201.
4. Nakano S, Fujisawa T, Ito Y, Chang B, Matsumura Y, Yamamoto M, et al. Spread of Meropenem-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Serotype 15A-ST63 Clone in Japan, 2012–2014. *Emerg Infect Dis*. 2018;24:275–83.
5. Olarte L. Vancomycin Should Be Part of Empiric Therapy for Suspected Bacterial Meningitis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8:187–8.
6. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK. Extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in children: Old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1389–97.
7. Kizilca O, Siraneci R, Yilmaz A, Hatipoglu N, Ozturk E, Kiyak A, et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatr Int*. 2012;54:858–62.
8. Leber WJA. *Klebsiella* and *Raultella* Species. In: Long SS, Prober CG, Fischer M, editors. *Princ Pract Pediatr Infect Dis*. 5th ed. Elsevier; 2017. p. 819–22.
9. Niedner MF, Huskins WC, Colantuoni E, Muschelli J, Harris JM, Rice TB, et al. Epidemiology of Central Line-Associated Bloodstream Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:1200–8.
10. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, Walsh TJ, et al. Risk Factors and Predictors for Candidemia in Pediatric Intensive Care Unit Patients: Implications for Prevention. *Clin Infect Dis*. 2010;51:e38–45.

「CQ18-2: 感染巣が推定しにくい小児敗血症に対する経験的抗菌薬はどのように選択するか？」

	想定する微生物	注記
<p>市中発症</p> <p>セフトキシム(セフトリアキソン)</p> <p>《髄膜炎の可能性が高い生後1ヶ月未満》</p> <p>リステリアを考慮してアンピシリンを追加</p> <p>《髄膜炎の可能性が高い生後1ヶ月以上》</p> <p>バンコマイシンを追加</p> <p>《ESBL産生菌のリスクが高い場合》</p> <p>メロペネムに変更</p>	<p>肺炎球菌、インフルエンザ</p> <p>桿菌、黄色ブドウ球菌、大</p> <p>腸菌など</p>	<p>・基礎疾患、免疫不全の有無、周囲流行</p> <p>歴などを考慮する</p>
院内発症	腸内細菌科細菌、緑膿菌な	・基礎疾患、治療歴、免疫不全の有無、

セフォタキシム(セフトリアキソン) or セフェピム or ピペラシリンタゾバクタム or メロペネム (+バンコマイシン) (+抗真菌薬)	どのブドウ糖非発酵菌、MRSA を含む黄色ブドウ球菌、真菌など	耐性菌検出歴、院内アンチバイオグラムなどを考慮する ・バンコマイシンや抗真菌薬はリスクに応じて追加する
--	---------------------------------	--

投与量 セフォタキシム 200mg/kg/日 6時間毎 (髄膜炎；300mg/kg/日 6時間毎) 最大 12g/日

アンピシリン 200mg/kg/日 6時間毎 (髄膜炎；400mg/kg/日 6時間毎) 最大 12g/日

セフェピム 150mg/kg/日 8時間毎 最大 6g/日

ピペラシリンタゾバクタム 337.5mg/kg/日 8時間毎 最大 18g/日

メロペネム 120mg/kg/日 8時間毎 最大 6g/日

バンコマイシン 60mg/kg/日 6時間毎

CQ18-3: 小児敗血症診療においてどのような場合に経験的治療に抗ヘルペスウイルス薬を含めるか？

Answer: 単純ヘルペスウイルスの罹患率が高く罹患すると重症化しやすい生後 1 か月未満で、中枢神経感染症が疑われる場合もしくは細菌感染巣が特定できない場合がある。
(エキスパートコンセンサス)

1. 背景および本 CQ の重要度

成人と比較して小児の敗血症では起因微生物がウイルスである割合が高く、その中で治療可能なウイルスとしては単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus; HSV) が挙げられる。治療の遅れは死亡や重篤な後遺症の増加を招くことも報告されている[1][2]。しかし、HSV による敗血症は臨床症状が非特異的であり、臨床像や迅速検査から病原微生物が HSV かどうかを見分けることは困難なため、確定診断を待たずに抗ヘルペスウイルス薬の投与を開始することを検討しなくてはならない。

一方、抗ヘルペスウイルス薬の過剰な使用が特に日齢 30 以上の児で増えていることも海外では報告されており[3]、抗ヘルペスウイルス薬はその副作用やコストといった面でも懸念が残るため、小児敗血症患者に対する経験的治療に抗ヘルペスウイルス薬を含めることが合理的であるのかを検討することは重要であると考えた。

2. 解説

患者が HSV による敗血症に罹患している場合には、経験的治療として早期から抗ヘルペスウイルス薬を投与することにより、予後の改善が期待される。しかしながら、HSV による敗血症は決して頻度の高いものではない。北米で行われた大規模な観察研究では、救急外来を受診した 26,533 名 (敗血症患者数の記載なし) の日齢 60 未満児のうち、HSV 感染症患者は 112 名 (0.42%) にとどまり、このうち敗血症を併発すると考えられる中枢神経型は 36 名 (0.14%; 95% CI 0.10-0.19%)、全身型は 32 名 (0.12%; 95% CI 0.08-0.17%) と報告されている[4]。

すなわち、その発生頻度は極めて低く、経験的治療としての抗ヘルペスウイルス薬投与が望ましい効果をもたらす患者の割合は非常に限定的と言える。実際、上記の研究においては、日齢 60 未満の中枢神経型と全身型の HSV 感染症患者 1 人を治療するために 588 人 (95% CI: 435-769) に経験的治療としての抗ヘルペスウイルス薬が投与開始された。HSV 感染症患者の日齢中央値は 14 日 (IQR 9-24 日)、日齢 0~28 児は日齢 29~60 児より罹患頻度は高かった (オッズ比 3.9; 95% CI 2.4-6.2)。そのため、1 人の日齢 0~28、および日齢 29~60 の HSV 感染症患者を治療するために、それぞれ 152 人 (95% CI 123-185) と 583 人 (95% CI: 384-909) に経験的治療としての抗ヘルペスウイルス薬が投与開始されたことになる[4]。したがって、抗ヘルペスウイルス薬の経験的投与による望ましい効果は、日齢 0~28 の年齢層の児においてより期待できる。

抗ヘルペスウイルス薬の使用時には、腎機能障害[5]や血球減少、精神神経症状などの重

篤な副作用が出現することがある。また、血管の細い乳幼児においては血管外漏出による組織障害の危険も無視できない。さらに、抗ヘルペスウイルス薬の希釈に要する多量の水分が輸液負荷にもなりうる。加えて、PCR 法などにより HSV 感染の診断を確定するには多くの施設で数日間を要するため、HSV 感染でない患者においては、経験的治療として開始された抗ヘルペスウイルス薬を終了できるまで入院期間の延長をもたらす可能性がある[6]。

現時点で小児敗血症の経験的治療として抗ヘルペスウイルス薬を含めるか否かを検討した RCT は存在しないが、上述のように日齢 29 以降では害を受ける患者の割合がより増加すると考える。また、明らかに肺炎や尿路感染症といった感染巣が明確に推定できる小児敗血症患者に対して抗ヘルペスウイルス薬を経験的に開始することも不適切である。したがって、概ね生後 1 か月未満で、感染巣として中枢神経感染症が疑われるか、感染巣が確定できない患者において、抗ヘルペスウイルス薬を経験的治療に含めることが妥当であると考えられる。

なお、年齢層に関わらず、経験的治療とは異なり、少なくとも HSV 感染が確定した患者においては、可及的速やかに抗ヘルペスウイルス薬を投与することの必要性は論を俟たない[1][2]。

3. 文献

1. Raschilas F, Wolff M, Delatour F, Chaffaut C, De Broucker T, Chevret S, et al. Outcome of and Prognostic Factors for Herpes Simplex Encephalitis in Adult Patients: Results of a Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2002;35:254–60.
2. Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, Lorch SA. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. *Pediatrics*. 2011;128:1153–60.
3. Gaensbauer JT, Birkholz M, Pfannenstein K, Todd JK. Herpes PCR testing and empiric acyclovir use beyond the neonatal period. *Pediatrics*. 2014;134:e651–6.
4. Cruz AT, Freedman SB, Kulik DM, Okada PJ, Fleming AH, Mistry RD, et al. Herpes Simplex Virus Infection in Infants Undergoing Meningitis Evaluation. *Pediatrics*. 2018;141:e20171688.
5. Rao S, Abzug MJ, Carosone-Link P, Peterson T, Child J, Siparksy G, et al. Intravenous acyclovir and renal dysfunction in children: A matched case control study. *J Pediatr*. 2015;166:1462–1468.e4.
6. Shah SS, Volk J, Mohamad Z, Hodinka RL, Zorc JJ. Herpes Simplex Virus Testing and Hospital Length of Stay in Neonates and Young Infants. *J Pediatr*. Mosby, Inc.; 2010;156:738–43.

CQ18-4: 小児敗血症に対する循環管理の目標血圧は？

Answer: 適切な目標血圧は不明であり、年齢や臓器循環などを考慮して設定する。健康小児の平均血圧の中央値「 $55 + \text{年齢} \times 1.5 \text{ mmHg}$ 」と5パーセンタイル値「 $40 + \text{年齢} \times 1.5 \text{ mmHg}$ 」が参考になる。

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症診療において、その治療効果、あるいは治療方針変更等の意思決定を行う際に血圧（低血圧）を評価指標のひとつとすることは一般的である。小児の敗血症診療においても「低血圧」が組織灌流低下の一つのサインとして明示されている[1][2]。しかし、至適血圧は年齢、体重などに大きく依存し、さらに全身状態や臓器障害、それに対して必要な組織灌流圧などを加味する必要があり、一様に論じることは難しい。その一方で基準となる値についてその背景を理解し、その元となるエビデンスを整理しておくことは有意義であり、CQ として取り上げた。

2. 解説

必要な臓器循環を維持することを念頭に、平均血圧に基づいて個別的に目標設定することが望ましいが、現時点において収縮期血圧に基づく管理との優劣は明らかでない。数値目標に関しては参照できる文献が存在せず、本ガイドラインの作成にあたった専門家の間でも、意見の一致を見なかった。参考として海外の健康小児の血圧の正常範囲に関する大規模な調査報告がある[3]。収縮期血圧、拡張期血圧のみならず平均血圧についても年齢を考慮した指標が記載されており、管理目標値や許容下限値を設定する際に参考にできる。ただし、個々の病態やそれに応じた必要な臓器循環などを評価しながら、管理目標となる血圧を個別に設定する必要があることを付け加える。

3. 文献

1. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 射場敏明, 今泉均, 江木盛時, et al. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日本集中治療医学会雑誌. 2017;24:S1-232.
2. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. Crit Care Med. 2017;45:1061-93.
3. Haque IU, Zaritsky AL. Analysis of the evidence for the lower limit of systolic and mean arterial pressure in children. Pediatr Crit care Med. 2007;8:138-44.

CQ18-5: 小児敗血症における輸液に対する反応の評価方法は？

Answer: 輸液に対する反応の評価には、臨床所見(脈拍数、血圧、末梢・中枢の温度較差や脈の触知、毛細血管再充満時間(capillary refill time; CRT))や検査値(乳酸クリアランスや心エコー所見など)が参考になる。

1. 背景および本 CQ の重要度

成人と同じく小児においても適切な全身管理と感染症治療は敗血症治療の両輪であり、特に初期診療での前負荷の適正化は、心拍出量を増加させ循環動態を安定化する過程の基礎である[1][2]。しかしながら、前負荷が適正であるかどうかを評価することは容易ではなく、その一方で過剰な輸液は臓器機能の回復を妨げる可能性も指摘されている[3]。したがって、輸液を行うことで循環動態が改善するかを事前に予測したり、投与した輸液により循環動態が改善したかを事後に評価したりするのに臨床上有用な指標を整理することは、小児敗血症診療の質を高めるために重要な課題であると考えられる。

2. 解説

輸液蘇生に対する反応性の評価法には、1) 輸液蘇生を実施したら心拍出量が増加するかどうかを事前に予測するための指標、2) 蘇生輸液を投与した後に心拍出量が増加したかどうかを事後に評価するための指標、の2つがある。

本ガイドラインでは1)に対して「輸液反応性予測」という用語を充てているが、小児領域において十分な信頼に足る輸液反応性の予測指標は現在までのところ存在しない[4]。Ganらは様々な背景の小児重症患者を対象としたシステマティックレビューにおいて、信頼できる静的指標はなく、動的指標の中でもドップラー心エコーにより計測されるrespiratory variation in aortic blood flow peak velocity (ΔV_{peak} ; 大動脈弁から駆出された血流の最高流速の呼吸性変動)を唯一信頼できるとした[4]。しかし、Desgrangesらは、ICUと手術室の小児患者を対象としたより最近のシステマティックレビュー・メタ解析においてその知見を確認しながらも、研究間で導かれたカットオフ値が7~20%と幅広いことを指摘し、臨床判断への利用は時期尚早との見解を示した[5]。なお、成人領域で輸液反応性の予測指標として有用性が確立しているstroke volume variation (SVV)やpulse pressure variation (PPV)、下大静脈径のエコー評価は小児を対象とした複数の研究において信頼性が確認されておらず[4]、passive leg raising (PLR)は有用性を示唆されながらも報告はいまだ1件に留まっている[6]。また、これらのシステマティックレビューに組み入れられた研究は、いずれも敗血症に特化したものではないことに留意されたい。

一方、2)に関しては、初期輸液蘇生の過程では、10~20 mL/kgの細胞外液組成の輸液をボラス投与するたびに、その効果を複数の指標を組み合わせて再評価することが望まれ

る。輸液により心拍出量が増加したか否かを経時的に再評価せず、漫然と輸液投与を継続すると、思わぬ輸液過剰につながる。評価に際して、頻脈や低血圧の是正、脈の触知の改善、末梢・中枢の温度較差の縮小といった臨床所見は、一回拍出量や心拍出量の増加を示唆する。また、臓器低灌流に起因した意識障害や乏尿といった所見が改善するかを観察することも重要である[2]。

毛細血管再充満時間(capillary refill time; CRT)は、指趾または体幹の皮膚を圧迫阻血した後に素早く圧迫を解除し、何秒間で皮膚の血色が改善するかを計測し、末梢循環を評価する臨床所見である。通常2秒を超えると皮膚灌流の低下が示唆され、末梢循環不全の可能性が疑われる[7,8]。CRTは非侵襲的であり、反復して経時的に評価が可能な循環管理指標として汎用されており[2]、PICU入室中の小児において2秒以内のCRTが $S_{CV}O_2 \geq 70\%$ と相関することや[9]、3秒以上のCRTと死亡との関連を示唆する報告もある[10]。その一方で、CRTは患者年齢や測定部位、圧迫時間、気温、皮膚温といった種々の因子の影響を受けることが知られており[7]、ストップウォッチを利用するなどして評価方法を一定にする必要があることに留意する[8]。また、評価者間一致性が低いことや[7]、心係数などの侵襲的な循環動態指標との相関が低いとする指摘もあり[11,12]、CRT単独で循環動態を評価することは避けるべきである。

乳酸値の上昇は主として組織低酸素を反映し、Sepsis-3では成人領域の敗血症性ショックの定義にも採用されている[13]。小児領域でも複数の観察研究において、診断時の高乳酸血症が死亡率の上昇と関連することや[14-16]、輸液や循環作動薬による介入で乳酸値が低下しないことが死亡と関連すること[17,18]、乳酸値の正常化が臓器機能の回復と関連すること[19]が報告されている。一方、臨床所見から診断された小児敗血症性ショック症例では、代償性であれ非代償性(低血圧性)であれ、必ずしも高乳酸血症を伴っているとは限らないことも指摘されている[2]。したがって、初診時から乳酸値が上昇している症例に限り、輸液によりその値が低下するかどうかを効果判定の評価指標として参照できると考えられるが、有効と判断できる乳酸クリアランスのカットオフ値は明らかでなく、CRTと同様に他の循環動態指標と組み合わせて判断する必要がある。なお、敗血症性ショックの循環管理目標としてCRT正常化と乳酸クリアランスとを比較した近年の成人領域のRCTでは、28日死亡に対する両者の優劣は認められなかった[20]。

心エコーはベッドサイドで非侵襲的に繰り返し評価が可能であり、前負荷や収縮性を判断する客観的な情報を与えてくれる上、先天性心疾患や肺高血圧症・右心不全の合併の有無も確認できる[2]。輸液により適切な左室拡張末期容量が確保されたかどうかを評価するとともに、房室弁逆流を来すほどの輸液は過負荷と判断する根拠となる。Ranjitらは標準的な小児敗血症性ショックの管理に加えて、診断後6時間以内に心エコーによる評価を実施することにより、多くの患者で輸液や循環作動薬の調整が可能であったと報告している[21]。しかしながら、本研究も含めて、心エコーによる循環動態評価を管理に加えることで予後が改善するかどうかは依然として不明であることにも留意されたい。

最後に、成人領域と同様に小児領域でも、輸液過剰のもたらす害が多数報告されている。Alobaidiらは小児集中治療患者を対象としたシステマティックレビューにおいて、輸液過剰が死亡率上昇や人工呼吸管理日数の長期化、急性腎障害の増加などに関連することを示しており[3]、輸液過剰を回避する努力は不可欠である。初期輸液蘇生の施行中に、努力呼吸の増悪や湿性ラ音、肝腫大、ギャロップ音が出現した際には速やかに輸液投与を中断し[2]、過剰輸液を疑って心エコーなどを利用し前負荷の状態を再評価することが重要である。

3. 文献

1. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 射場敏明, 今泉均, 江木盛時, et al. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日本集中治療医学会雑誌. 2017;24:S1-232.
2. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45:1061-93.
3. Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172:257-68.
4. Gan H, Cannesson M, Chandler JR, Ansermino JM. Predicting fluid responsiveness in children: a systematic review. *Anesth Analg*. 2013;117:1380-92.
5. Desgranges FP, Desebbe O, Pereira de Souza Neto E, Raphael D, Chassard D. Respiratory variation in aortic blood flow peak velocity to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. 2016;26:37-47.
6. Lukito V, Djer MM, Pudjiadi AH, Munasir Z. The role of passive leg raising to predict fluid responsiveness in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:e155-60.
7. Pickard A, Karlen W, Ansermino JM. Capillary Refill Time: Is It Still a Useful Clinical Sign? *Anesth Analg*. 2011;113:120-3.
8. Fleming S, Gill P, Jones C, Taylor J a., Van den Bruel A, Heneghan C, et al. Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2015;100:239-49.
9. Raimer PL, Han YY, Weber MS, Annich GM, Custer JR. A Normal Capillary Refill Time of ≤ 2 Seconds is Associated with Superior Vena Cava Oxygen Saturations of $\geq 70\%$. *J Pediatr*. Mosby, Inc.; 2011;158:968-72.
10. Fleming S, Gill P, Jones C, Taylor JA, Van den Bruel A, Heneghan 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.
11. Tibby SM, Hatherill M, Murdoch I a. Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Arch Dis Child*. 1999;80:163-6.

12. Lobos A, Lee S, Menon K. Capillary refill time and cardiac output in children undergoing cardiac catheterization. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:136–40.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar–Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis–3). *JAMA*. 2016;315:801–10.
14. Hatherill M, Waggie Z, Purves L, Reynolds L, Argent A. Mortality and the nature of metabolic acidosis in children with shock. *Intensive Care Med*. 2003;29:286–91.
15. Scott HF, Brou L, Deakynne SJ, Kempe A, Fairclough DL, Bajaj L. Association Between Early Lactate Levels and 30–Day Mortality in Clinically Suspected Sepsis in Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171:249–55.
16. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, Marchese RF, Mistry RD. The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Acad Emerg Med*. 2012;19:1276–80.
17. Kim YA, Ha EJ, Jhang WK, Park SJ. Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. *Intensive Care Med*. 2013;39:1818–23.
18. Munde A, Kumar N, Beri RS, Puliye J. Lactate clearance as a marker of mortality in pediatric intensive care unit. *Indian Pediatr*. 2014;51:565–7.
19. Scott HF, Brou L, Deakynne SJ, Fairclough DL, Kempe A, Bajaj L. Lactate Clearance and Normalization and Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *J Pediatr*. Elsevier Inc.; 2016;170:149–155e4.
20. Hernández G, Ospina–Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28–Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA–SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:654–64.
21. Ranjit S, Aram G, Kissoon N, Ali MK, Natraj R, Shresti S, et al. Multimodal Monitoring for Hemodynamic Categorization and Management of Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:e17–26.

CQ18-6: 小児敗血症に対する初期輸液の速度や量は？

Answer: 心不全を合併していない小児敗血症患者の初期輸液として、輸液に対する反応を評価しながら10-20 mL/kg ずつボラス投与を反復する方法がある。一方、輸液過剰を示唆する臨床所見の出現や輸液に対する反応の鈍化があれば、輸液蘇生中断の参考になる。輸液速度や輸液量の上限についての質の高いエビデンスはない。

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症診療における適切な初期輸液は重要である。小児敗血症性ショックに対する初期治療アルゴリズムにおいては、敗血症性ショックの早期認識と急速輸液の開始が強調されている[1,2]。しかし輸液過剰への警鐘もあり、適切な初期輸液に関する本 CQ は小児敗血症診療の質を高めるために重要な課題であると考えられる。

2. 解説

小児敗血症性ショック初期治療アルゴリズム[1]および ACCM-PALS アルゴリズム[2]では、敗血症性ショックを疑った際には20 mL/kg の等張晶質液を5-10分かけてボラス投与し、ショックの徴候が持続すれば必要に応じて最初の1時間に計40-60 mL/kg まで反復しても良いと示されている。また、ACCM-PALS アルゴリズム[3-5]やその他の急速輸液を含む初期治療アルゴリズム[6-11]に従った治療により、生命予後が改善したとする報告や、在院日数が短縮したとする報告がある。

しかし、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小児熱性疾患に対する初期輸液蘇生の効果を検討した多施設非盲検 RCT (FEAST trial) では、急速輸液なし群と比較して急速輸液群で死亡率が高かった[12]。日本とは異なる人工呼吸を含む集中治療管理が不可能な診療環境での検討であるが、敗血症診療における輸液過剰の危険を認識する必要性を示唆している。また、小児敗血症性ショック患者に対して、20 mL/kg の輸液負荷を15-20分毎に行う群と5-10分毎に行う群の RCT では、5-10分毎に行う群で気管挿管、人工呼吸管理となる割合が増加したとの報告があり[13]、輸液負荷の1回投与量としての20 mL/kg が輸液過剰を招く可能性も検討されている[14]。

これらの知見を考慮に入れると、わが国の集中治療管理が可能な医療環境においては急速輸液による初期蘇生は依然として小児敗血症診療の基本であるものの、従来の20 mL/kg 単位よりもやや控えめな等張晶質液10-20 mL/kg 単位でのボラス投与が妥当であろう。そして、ボラス投与中や投与後にもその都度、輸液過剰や輸液に対する反応の鈍化を評価することが重要である。

輸液過剰の可能性を示唆する湿性ラ音・呼吸窮迫・肝腫大などを認めれば、輸液蘇生中断の参考になる。また、輸液に対する反応は、末梢/中枢の温度較差の縮小など末梢循環の改善、血圧上昇、心拍数低下、尿量増加、意識状態改善などで評価できるが(CQ18-5 参照)、ボラス輸液を断続的に繰り返す中でその反応が乏しくなれば、輸液蘇生の中断や輸液投与の減速を考慮する[1,2]。なお、輸液速度や輸液量の上限についての質の高いエビデンスはない。

3. 文献

1. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 射場敏明, 今泉均, 江木盛時, et al. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日本集中治療医学会雑誌. 2017;24:S1-232.

2. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017;45:1061–93.
3. Han YY, Carcillo J a., Dragotta M a., Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early Reversal of Pediatric–Neonatal Septic Shock by Community Physicians Is Associated With Improved Outcome. *Pediatrics*. 2003;112:793–9.
4. Oliveira C, Nogueira de Sá F, Oliveira D, Gottschald A, Moura J, Shibata A, 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 i. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24:810–5.
5. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, Day S, Greenwald BM, Mccloskey KA, et al. Mortality and Functional Morbidity After Use of PALS/APLS by Community Physicians. *Pediatrics*. 2009;124:500–8.
6. Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison a, et al. Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child*. 2001;85:386–90.
7. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, Graf JM, Elizabeth R. Implementation of Goal–Directed Therapy for Children With Suspected Sepsis in the Emergency Department abstract. *Pediatrics*. 2011;127:e758–66.
8. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, Melendez E. Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay. *Pediatrics*. 2012;130:e273–80.
9. van Paridon BM, Sheppard C, G GG, Joffe AR. Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care. *Crit Care. Critical Care*; 2015;19:293.
10. Lane RD, Funai T, Reeder R, Larsen GY. High Reliability Pediatric Septic Shock Quality Improvement Initiative and Decreasing Mortality. *Pediatrics*. 2016;138:e1–9.
11. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kissoon N, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in–hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018;320:358–67.
12. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot–Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2483–95.
13. Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, Suresh CPS, Meena RS. Fluid bolus over 15–20 versus 5–10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: A randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18:e435–45.
14. Inwald DP, Canter R, Woolfall K, Mouncey P, Zenasni Z, Hara CO, et al. Restricted fluid bolus volume in early septic shock : results of the Fluids in Shock pilot trial. *Arch Dis Child*. 2019;i04:426–31.

CQ18-7: 小児敗血症性ショックに対して第一選択の循環作動薬としてドパミンを使用するか?

Answer: 小児敗血症性ショックに対して第一選択の循環作動薬としてドパミンを使用せず、循環動態に応じてアドレナリンかノルアドレナリンを選択することを弱く推奨する（アドレナリンに対しては Grade 2D : エビデンスの確実性=「非常に低」、ノルアドレナリンに対してはエキスパートコンセンサス : エビデンス不十分）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2016[1,2]では、「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?」という CQ に対して、「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 (エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「C」)」という意見が提示されている。また、成人の敗血症性ショックでドパミンではなくノルアドレナリンを第一選択としているように、血管拡張性ショックの病態で α 作用を求める場合であっても、ノルアドレナリンに優先してドパミンを用いる根拠は乏しいと考えられる。しかし、J-SSCG2016では、ドパミンの使用に関する意見が明示されていないため、日本の臨床現場では小児敗血症性ショックに対して依然ドパミンが多く使用されていることが推測される[3]。以上より、本 CQ は敗血症診療ガイドラインで取り上げるべき重要臨床課題であると考ええる。

(2) PICO

P (患者): Goldstein 定義での敗血症性ショック小児

I (介入): 初期循環管理におけるあらゆる投与量、投与期間のドパミン投与

C (対照): 初期循環管理におけるあらゆる投与量、投与期間のアドレナリン投与またはノルアドレナリン投与

O (アウトカム): 全原因死亡率; ショック離脱期間; ICU 治療期間; あらゆる重篤な副作用 (院内感染症など)

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 2 件施行されており[4][5], これらを用いたメタアナリシスを実施した。詳細な検索過程は付録を参照されたい。

(4) 益と害のバランス

【対アドレナリン】 (Table 18-. エビデンスプロファイル)

望ましい効果：今回採用された2つのRCTではいずれもアドレナリンが比較対照に設定されていた[4][5]。PICU 滞在日数のアウトカム（1 RCT：N=60）に対する効果推定値は、平均差（MD）1.00 日短かった（95% CI: 3.95 日短い～1.95 日長い）[5]。以上から、望ましい効果はわずかであると考えられた

望ましくない効果：全原因死亡の代わりに28日死亡をアウトカム（2 RCT：N=180）として検討したところ、介入に対する効果推定値はリスク差（RD）1,000人あたり130人多かった（95% CI: 20人多い～240人多い）[4][5]。また、ショック離脱のアウトカムについては、1時間以内のショック離脱（1 RCT：N=60）と循環作動薬離脱日数（1 RCT：N=120）を検討したが、前者の効果推定値はRD 1,000人あたり280人少なく（95% CI: 500人少ない～70人少ない）[5]、後者の効果推定値はMD 4.8日短かった（95% CI: 8.44日短い～1.16日短い）[4]。さらに、重篤な副作用（医療関連感染＋虚血）のアウトカム（2 RCT：N=180）に関する効果推定値はRD 1,000人あたり130人多かった（95% CI: 50人少ない～320人多い）[4][5]。以上から、望ましくない効果は大きいと考えられた。

益と害のバランス：第一選択薬としてドパミンを使用する介入に対する望ましい効果はわずかで、望ましくない効果は大きいため、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは比較対照のアドレナリンが優位であると判断した。

Certainty assessment							N 患者の		効果		Certainty	重要性
N 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Dopamine	Epinephrine	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28-day mortality												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	31/94 (33.0%)	18/86 (20.9%)	RR 1.65 (0.71 to 3.82)	130 more per 1,000 (から 20 more to 240 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Resolution of shock within first hour												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	4/31 (12.9%)	12/29 (41.4%)	RR 0.31 (0.11 to 0.86)	280 fewer per 1,000 (から 500 fewer to 70 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
vasoactive drug-free days												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	63	57	-	MD 4.8 より低 (8.44 より低 to 1.16 より低)	⊕⊕○○ 低	重大
Length of PICU stay, days												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	31	29	-	MD 1 より低 (3.95 より低 to 1.95 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Serious adverse events												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	25/94 (26.6%)	10/86 (11.6%)	RR 2.08 (0.57 to 7.57)	130 more per 1,000 (から 50 fewer to 320 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. OIS を満たさず信頼区間が広い
- b. OIS を満たさない

Table 18-. エビデンスプロファイル

【対ノルアドレナリン】

望ましい効果： 第一選択薬としてドパミンとノルアドレナリンを比較した RCT は存在しなかったことから、死亡率低減やショック離脱のアウトカムに関してドパミンに望ましい効果があるかどうかは不明である。しかしながら、末梢血管拡張性ショックの循環動態と呈する患者においては、 α 受容体刺激作用が主体となるノルアドレナリンを第一選択として使用することは、薬理的に合理的な選択と言える。介入の望ましい効果はわずかであると考えられた。

望ましくない効果： 第一選択薬としてドパミンとノルアドレナリンを比較した RCT は存在しなかったため、重篤な副作用（医療関連感染+虚血）のアウトカムに関してドパミンに望ましくない効果があるかどうかは不明である。しかしながら、両薬剤とも α 作用と β 作用を併せ持つ一方で、ドパミン受容体に対する作用はドパミンに限られていることから、プロラクチン分泌抑制を介した免疫抑制による医療関連感染症のリスクはドパミンにだけ存在する可能性は否定できない。以上から、望ましい効果は小さいと考えられた

益と害のバランス： 末梢血管拡張性ショックの循環動態を呈する患者においては、第一選択薬としてノルアドレナリンに対してドパミンは、望ましい効果はわずかで、望ましくない効果は小さく、比較対照のノルアドレナリンがおそらく優位と判断した。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

【対アドレナリン】

各アウトカムの効果推定値の方向性は一定ではなく、最も低いアウトカムの確実性を採用し、全体的なエビデンスの確実性は「低」である。また、いずれのアウトカムに関しても深刻か非常に深刻な不精確さを内包しており、かつ採用された研究におけるドパミンとアドレナリンの力価が相当していないことが懸念される。したがって、最終的にアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」とした。

【対ノルアドレナリン】

設定した PICO に合致するような、第一選択薬としてドパミンとノルアドレナリンを比較した RCT は存在しなかった。なお、アドレナリンとノルアドレナリンを比較した RCT も存在しなかった。

(6) 価値観

【対アドレナリン】

小児敗血症性ショックに対する循環作動薬における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

【対ノルアドレナリン】

小児敗血症性ショックに対する循環作動薬における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

【対アドレナリン】

ドパミンの薬価は非常に低く、患者・個人の視点からは許容できると考えられる。また、アドレナリンよりもドパミンのほうが使い慣れている医療従事者もいると考えられるが、薬剤の準備や使用の労力に差はないと考えられる。

【対ノルアドレナリン】

ドパミンの薬価は非常に低く、患者・個人の視点からは許容できると考えられる。また、ノルアドレナリンよりもドパミンのほうが使い慣れている医療従事者もいると考えられるが、薬剤の準備や使用の労力に差はないと考えられる。

(8) 実行可能性

【対アドレナリン】 介入は多くの医療施設において実行可能である。

【対ノルアドレナリン】 介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約

第一選択の循環作動薬としてドパミンを使用する介入の望ましい効果は、比較対照のアドレナリンに対してわずかであり、望ましくない効果は大きい。また、第一選択の循環作動薬としてドパミンとノルアドレナリンを比較した RCT は存在しない。しかし、ドパミンはノルアドレナリンよりも α 受容体刺激作用の割合が小さく、ドパミン受容体を介したプロラクチン分泌抑制による免疫抑制作

用も懸念されるため、末梢血管拡張性ショックの循環動態を呈する患者においてはノルアドレナリンを選択することがおそらく優位と考えられる。

これらを総合的に考慮し、小児敗血症性ショックに対する第一選択の循環作動薬としてのドパミンの使用を条件付きの非推奨とした。

【対アドレナリン】(Table 18-. 判断の要約)

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table 18-. 判断の要約

【対ノルアドレナリン】(Table 18-. 判断の要約)

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table 18-. 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016 では、「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？」という CQ に対して、「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（エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「C」）」と記されている[1,2]。

Surviving Sepsis Campaign Children's Guidelines では、ドパミンよりもアドレナリン（弱い推奨、低いエビデンスの質）またはノルアドレナリン（弱い推奨、非常に低いエビデンスの質）を使用することが提案されている[6]。

(12) 実施に関わる検討事項

アドレナリンもノルアドレナリンも α 受容体刺激作用と β 受容体刺激作用の両方を併せ持つが、アドレナリンに比べてノルアドレナリンは相対的に α 受容体刺激作用が強い。したがって、十分な輸液後の臨床的な評価において、末梢血管拡張性ショックと考えられる場合にはノルアドレナリンの選択も考慮される。なお、本CQで採用された2つのRCTにおいて、ドパミンとアドレナリンの用量調整プロトコールは同一ではないことに留意する[4][5]。また、本推奨は、アドレナリンやノルアドレナリンが使用できない状況などにおいて、ドパミンの使用を否定するものではない。

(13) 今後の研究の可能性

今回採用された2つのRCTはいずれもサンプル数、イベント数が小さく、各アウトカムの検討結果は不精確である[4][5]。小児敗血症性ショックに対する循環作動薬の第一選択を検討するより大規模なRCTの実施が必要である。また、その研究実施の際には、より臨床現場の実態に即した薬剤用量の調整プロトコールの検討が望まれる。

(14) 文献

1. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
2. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
3. 横川真里, 笠井正志, 志馬伸朗. 本邦小児集中治療領域における敗血症性ショック管理の現状. 日本集中治療医学会雑誌. 2018;25:115–20.
4. Ventura AMC, Shieh HH, Bouso A, Góes PF, Fernandes I de CFO, de Souza DC, 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.
5. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, Bansal A, Nallasamy K. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock. Pediatr Crit Care Med. 2016;17:e502–12.
6. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Intensive Care Med. Springer Berlin Heidelberg; 2020;46:S10–67.

CQ18-8: 小児敗血症性ショックに対して循環作動薬としてバゾプレシンを使用するか?

Answer: 小児敗血症性ショックに対して循環作動薬としてバゾプレシンを使用しないことを弱く推奨する (GRADE 2D: エビデンスの確実性=「非常に低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG)2016 では、「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?」という CQ に対して、「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しない(エキスパートコンセンサス/エビデンスの質「C」)。」という意見が提示されており、カテコラミン不応性ショックでは、バゾプレシン以外の追加治療を行った上で V-A ECMO も考慮可とされている[1,2]。バゾプレシンは、他のカテコラミンと異なるメカニズムによる昇圧作用によって、小児敗血症性ショック患者の循環動態を改善し ECMO を回避できる可能性があり、特に V-A ECMO の導入が容易でない臨床現場では、現場の判断でバゾプレシンが用いられている可能性がある。一方で、虚血や生命予後の悪化などの害がある可能性もあり、その利益と害のバランスは明らかではない。よって敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考える。

(2) PICO

P(患者): Goldstein 定義での敗血症性ショックまたは血管拡張性ショック小児患者

I(介入): あらゆる投与量、投与期間のバゾプレシン投与

C(対照): あらゆる投与量、投与期間のノルアドレナリン投与またはプラセボ投与

O(アウトカム): 全原因死亡率; ショック離脱期間; ICU 治療期間; あらゆる重篤な副作用(虚血・壊死など)

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 2 件施行されており[3][4]、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table 18-. エビデンスプロファイル)

望ましい効果: 本 CQ では 2 つの RCT が採用されたが、介入として 1 つはバゾプレシン[3]、もう 1 つはその誘導体であるテルリプレシンが使用され[4]、比較対照はそれぞれプラセボと通常治療であった。PICU 在室日数 (2 RCT: N=123) のアウトカムに対する効果推定値は平均差 (MD) 3.64 日短かった (95% CI: 9.82 日短い~2.53 日長い)。上記より、望ましい効果は小であると考えられた。

望ましくない効果: 死亡アウトカム (2 RCT: N=123) に関する効果推定値はリスク差 (RD) 1,000

人あたり 60 人多い (95% CI: 130 人少ない~250 人多い) であった[3][4]。また、循環作動薬離脱までの時間 (1 RCT : N=65) に関する効果推定値は MD 2.60 時間長かった (95% CI: 49.95 時間短い~55.15 時間長い) [3]。さらに、重篤な副作用 (指趾虚血、血栓、心停止、消化管出血) のアウトカム (2 RCT : N=123) に関する効果推定値は、RD 1,000 人あたり 40 人多い (95% CI: 60 人少ない~140 人多い) であり[3][4]、バズプレシンによる望ましくない効果は中であると判断した。

益と害のバランス： 介入による望ましい効果は小さく、望ましくない効果は中等度である。患者・家族が置くアウトカムの相対的価値の設定によらず、その効果のバランスはおそらく比較対照を支持する。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザインの	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Vasopressin	Control	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Mortality												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	なし	30/63 (47.6%)	25/60 (41.7%)	RR 1.17 (0.60 to 2.26)	60 more per 1,000 (から 130 fewer to 250 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
Time to vasoactive-free hemodynamic stability												
1	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	なし	33	32	-	MD 2.6 より高 (49.95 より低 to 55.15 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
length of PICU stay												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	なし	63	60	-	MD 3.64 より低 (9.82 より低 to 2.53 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
Serious adverse events												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	なし	8/63 (12.7%)	5/60 (8.3%)	RR 1.52 (0.53 to 4.36)	40 more per 1,000 (から 60 fewer to 140 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比; MD: 平均差

説明

- a. Yildizdas2008 は、非ブラインド化試験で、割り付けの隠蔽化バイアスが Unclear、評価者盲検化の記載なし、Study protocol の事前登録確認できない。
- b. Choong2009 では血管拡張性ショックが対象であり、敗血症性ショック以外の患者も含まれる。Yildizdas2008 は Vasopressin ではなく Terlipressin が用いられている。
- c. OIS を満たさず信頼区間が広い
- d. 血管拡張性ショックが対象であり、敗血症性ショック以外の患者も含まれる

Table 18-. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

検討したすべてのアウトカムにおいて、バイアスのリスクと非直接性は深刻で、かつ不正確さは非常に深刻であり、各々のエビデンスの確実性は非常に低い。効果推定値の方向性も一致していない。よってアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。

(6) 価値観

小児敗血症性ショックに対する循環作動薬における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

ピトレシン注射液20の薬価は668円/アンプルと高くなく、患者・家族の個人の視点から許容できる。バゾプレシン投与に関わる医療関係者の労力も限定的である。この選択肢は重要な利害関係者にとっておそらく妥当なものである。

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table 18-. 判断の要約)

介入による望ましい効果は小さく、望ましくない効果は中等度であり、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。標準的治療としてバゾプレシン投与を行うことは好ましくないが、症例に応じた適応判断を否定するものではない。それらを総合的に判断し、条件付きの非推奨とした。

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table 18-. 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：95.8%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016 では、「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？」という CQ に対して、「小児の敗血症性血管拡張性ショックに対して、バズ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」）」という意見が提示されている[1,2]。

Surviving Sepsis Campaign Children's Guidelines では、高用量のカテコラミンを必要とする敗血症性ショックの小児患者において、バズプレシンの追加またはカテコラミンのさらなる調節が提案されている（弱い推奨、低いエビデンスの質）[5]。ただしこの提案は、血液分布異常性ショックの成人を対象にしたメタアナリシス[6]において、バズプレシンが追加された患者で腎代替療法の必要性が少

ない傾向があったことを加味している点に注意が必要である。

(12) 実施に関わる検討事項

バゾプレシン投与を考慮する際には、指趾虚血などの重篤な副作用に注意し、望ましい効果が期待できるか否かを個々の患者で評価し、漫然と投与しないようにする。

(13) 今後の研究の可能性

本 CQ で検討した 2 件の RCT のうち、1 件は敗血症性ショック以外の血管拡張性ショックの患者も含まれ[3]、もう 1 件は敗血症性ショックの患者が対象だが、介入薬は国内未発売のバゾプレシンアナログであるテルリプレシンを介入薬としていた[4]。よって、小児敗血症性ショック患者のみを対象として、バゾプレシンの効果を評価する RCT が望まれる。

(14) 文献

1. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
2. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
3. Choong K, Bohn D, Fraser DD, Gaboury I, Hutchison JS, Joffe AR, et al. Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:632–9.
4. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, Sertdemir Y, Alhan E. Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med.* 2008;34:511–7.
5. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 2020;46:S10–67.
6. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al. Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock a systematic review and meta-Analysis. *JAMA.* 2018;319:1889–900.

CQ18-9: 初期輸液と循環作動薬に反応しない小児敗血症性ショックに対してステロイド投与を行うか？

Answer : 初期輸液と循環作動薬に反応しない小児敗血症性ショックに対して、ルーチンのステロイド投与を行わないことを弱く推奨する (**GRADE 2D** : エビデンスの確実性 = 「非常に低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

小児敗血症患者の致死率は依然として高く、治療成績を向上させる介入法の確立は急務である。現在まで小児患者に対するルーチンのステロイド使用については様々な議論がなされ、関連する質の高い研究も少なからず存在している[1][2][3]。しかし、現状では、ルーチンのステロイド投与の有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でもその投与判断については多様性がある。日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2016 策定における本課題に対するシステマティック・レビューにおいても、ランダム化比較試験 RCT が十分に存在せず、本邦で対象となるような小児患者にルーチンで使用しないことが弱く推奨されている[4,5]。ステロイドのルーチン使用の是非は、その薬効特性上、生命予後改善などの予想される益と関連合併症 (二次感染など) などの害を他薬剤にも決して注意深く評価する必要がある、最新のエビデンスを集約し理解しておくことは大変重要であると考える。ここでは「敗血症ショック」に対するルーチンのステロイド使用を CQ として扱うこととした。

(2) PICO

P (患者) : Goldstein 定義での敗血症性ショックで、初期輸液と循環作動薬に不応である小児 (新生児を除くすべて、18 歳未満) 患者

I (介入) : 定期的 (ルーチン) なステロイドの全身投与 (投与方法、体重あたりの量は限定しない)

C (対照) : 定期的 (ルーチン) なステロイドを行わない。(ルーチン以外、例えばステロイド全身投与の適応が広く認められている疾患等への敗血症ショック離脱を目的としない使用は C に含む。)

O (アウトカム) : ICU 死亡率; 病院入院期間; ショック離脱期間; 人工呼吸期間; 二次感染など (VAP やカテーテル関連を含む) の合併症

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致した RCT が 3 件施行されており[6][7][8]、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果：死亡アウトカムに関しては事前設定に基づいて検索した結果、3件のRCT (N=155) が解析対象となり[6][7][8]、効果推定値はリスク差 (RD) 1,000人あたり40人少ない (95% CI: 167人少ない～130人多い) であった。また、ショック離脱期間は2件のRCTが解析対象となった[6][7]。1件のRCT (N=68) [5]では平均60.0時間 (ルーチンステロイド投与群) と139.2時間 (比較対照群)、他方の1件のRCT (N=38) [7]では中央値49.5時間 (ルーチンステロイド投与群) と70時間 (比較対照群) と一定の効果が推定された。したがって、望ましい効果は小さいと考えられた。

望ましくない効果：二次感染合併症 (3 RCT : N=155) のアウトカムに対しては、介入による効果推定値は、RD 1,000人あたり41人多い (95% CI: 73人少ない～284人多い) と推定された[6][7][8]。また、入院期間は2件のRCTが解析対象となり[5][7]、1件のRCT (N=68) [6]では平均11.4日 (ルーチンステロイド投与群) と8.2日 (比較対照群)、他のもう1件のRCT (N=49) [8]では中央値10.7日 (ルーチンステロイド投与群) と9.6日 (比較対照群) とわずかながら介入群での延長が推定された。したがって、望ましくない効果は小さいと考えられた。

益と害のバランス：介入による望ましい効果は小さく、望ましくない効果も小さいと考えられ、患者・家族が置くアウトカムの相対的価値の設定によらず、介入も比較対照もいずれも支持されない。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ルチンのステロイド投与	ルチンなステロイド投与をしない	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡率*												
3	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	非常に深刻*	なし	22/74 (29.7%)	27/81 (33.3%)	RR 0.88 (0.50 to 1.39)	40 fewer per 1,000 (から 167 fewer to 130 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
入院入院期間												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	Ahmed2017: Mean±SD ルチンステロイド投与: 11.4±8.2 (日); コントロール: 8.2±5.3 Kusum2017: Median, IQR ルチンステロイド投与: 10.7 (5.4 - 25.9); コントロール: 9.6 (7.1 - 20.9)				⊕⊕⊕○ 中	重大
ショック離脱期間												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻*	深刻*	なし	Ahmed2017: Mean±SD ルチンステロイド投与: 60.0±21.6 (時間); コントロール: 139.2±43.2 Kusum2017: Median, IQR ルチンステロイド投与: 49.5 (26 - 144); コントロール: 70 (12 - 269)				⊕○○○ 非常に低	重大
二次感染合併症												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻†	深刻でない	非常に深刻*	なし	7/42 (16.7%)	6/45 (13.3%)	RR 1.31 (0.45 to 3.13)	41 more per 1,000 (から 73 fewer to 284 more)	⊕○○○ 非常に低	重大

Table 18-. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムの効果の方向性は一定しておらず、全体的なエビデンスの確実性は「非常に低い」と。また、評価可能であったすべてのアウトカムにおいてサンプル数、イベント数ともに極端に少なく不精確であることを勘案し、最終的にアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」とした。

(6) 価値観

小児敗血症患者に対するルチンのステロイド投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

本介入に伴うコストは、ヒドロコルチゾン 1 mg/kg を 4 回/日投与した場合、100 mg (瓶) が 200-400 円であることから一日あたり約 800-1600 円となる。患者・家族の個人の視点からはおそらく許容できるだろう。また、ヒドロコルチゾン投与に際しての医療者の労力もわずかである。

(8) 実行可能性

本介入は多くの施設において実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table 18-.)

初期輸液と循環作動薬に反応しない小児敗血症性ショックに対するステロイド投与に関しては、ショック離脱を早めるかもしれないという望ましい効果と、二次感染症の合併を増やして入院期間を延長させるかもしれないという望ましくない効果とが、いずれも小さい程度で拮抗している。また、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は非常に低い。初期輸液と循環作動薬に反応しない小児敗血症性ショック患者に対してルーチンのステロイド投与を行うことは好ましくないが、症例に応じた適応判断を否定するものではない。それらを総合的に判断し、条件付きの非推奨とした。

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table 18-. 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG2016 では、「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)。」という推奨がなされている。このときは 1 件の RCT のみが検討対象とされたが[7]、さらに 2 件の RCT が追加された[6][8]今回も最終的な推奨は同等なものとなった。

SSCG in children 2020[8]でも初期輸液と循環作動薬で回復可能な小児敗血症性ショックと、不応な場合の小児敗血症性ショックに分けてステロイド使用の評価を行っている。回復可能な場合には、使用をしないことが弱く推奨されている（低いエビデンスの質）。しかし、不応性の場合については、使用することが弱く推奨されている（低いエビデンスの質）。

(12) 実施に関わる検討事項

先天性副腎皮質過形成症を基礎に持つ患者や、長期間にわたってステロイド投与を受けている患者が敗血症に罹患した際には、ショックの有無に関係なくステロイドカバーが不可欠である。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- 二次感染、高血糖を含む合併症に関して
- 患者因子あるいは感染源等による効果の不均質性に関して
- 長期予後また機能予後に関して
- 持続的腎代替療法や血管作動薬の使用（必要性）に関して
- コストに関して

なお、2020年現在28日死亡率をプライマリーアウトカムとしたRCTが行われている[10]。

(14) 文献

1. Zimmerman JJ. A history of adjunctive glucocorticoid treatment for pediatric sepsis: moving beyond steroid pulp fiction toward evidence-based medicine. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:530–9.
2. Zimmerman JJ, Williams MD. Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:2–8.
3. Atkinson SJ, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, Allen GL, Anas N, Bigam MT, et al. Corticosteroids and pediatric septic shock outcomes: a risk stratified analysis. *PLoS One.* 2014;9:e112702.
4. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. *日集中医誌* 2017;24:S1-232.
5. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. *日救急医会誌* 2017; 28: S1-232.
6. El-Nawawy A, Khater D, Omar H, Wali Y. Evaluation of Early Corticosteroid Therapy in Management of Pediatric Septic Shock in Pediatric Intensive Care Patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:155–9.
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;10:121–5.
8. Menon K, McNally D, O’Hearn K, Acharya A, Wong HR, Lawson M, et al. A Randomized Controlled Trial of Corticosteroids in Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18:505–12.

9. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 2020;46:S10–67.
10. Zimmerman J. Stress Hydrocortisone In Pediatric Septic Shock (SHIPSS) [Internet]. [cited 2020 Apr 21]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03401398>

CQ18-10: 小児敗血症で循環動態が安定している場合に赤血球輸血はいつ開始するか?

Answer: 循環動態の安定している重篤な小児敗血症患者において、ヘモグロビン値 7.0 g/dL を閾値として赤血球輸血を開始することを弱く推奨する (GRADE 2C: エビデンスの確実性=「低」)

(1) 背景および本 CQ の重要度

重篤な疾患の入室患者は凝固能異常や造血能抑制などから、貧血をきたすことは少なくない。疾患背景の多様性あるいは幅広い年齢体重の患者を扱うことなどから、小児集中治療においては成人患者にもまして慎重に輸血閾値を勘案する必要がある。近年では特に必要以上の輸血曝露を避けるという観点から、より低い目標赤血球輸血閾値を中心にその是非についての検討がなされており [1][2][3]、その診療に於ける最新のエビデンスを整理しておくことは非常に有益であると考えられる。そのため本ガイドラインにおいて重要臨床課題として取り上げることとした。

なお、循環動態が安定している状況では、敗血症患者と非敗血症患者とで赤血球輸血の意義に大きな違いがあるとは考えにくく、本 CQ では広く循環動態が安定している小児重症患者を対象とした。

(2) PICO

P (患者): 敗血症に限らず重篤な疾患 (循環動態が安定している場合) の小児患者 (新生児領域を除く)

I (介入): 低めの Hb 閾値での輸血開始

C (対照): 高めの Hb 閾値での輸血開始

O (アウトカム): 全原因死亡率; ICU 入室期間; 病院入院期間; 人工呼吸期間; 赤血球輸血合併症

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 2 件施行されており [4][5]、これらを用いたメタアナリシスを実施した。詳細な検索過程は付録を参照されたい。組み入れられた 2 件の RCT ではいずれも [4][5]、介入群では赤血球輸血を開始するヘモグロビン閾値が低めに (両研究とも 7 g/dL)、対照群では高めに (Lacroix 2007 では 9.5 g/dL [4]、Akyildiz 2018 では 10 g/dL [5]) 設定されていた。このうち 1 件の RCT では目標ヘモグロビン値も介入群では低め (8.5 ~ 9.5 g/dL)、対照群では高め (11 ~ 12 g/dL) に設定されていたが [4]、もう 1 件の RCT では両群とも目標ヘモグロビン値が設定されていなかった [5]。

(4) 益と害のバランス (Table 18-. エビデンスプロファイル)

望ましい効果：全原因死亡（2 RCT; N=797）のアウトカムに関しては、介入の効果推定値はリスク差（RD） 1,000 人あたり 6 人少ない（95% CI: 28 人少ない～38 人多い）であった[4][5]。また、ICU 入室期間（2 RCT; N=797）と人工呼吸期間（2 RCT; N=797）のアウトカムに関しては、それぞれに対する介入の効果推定値は平均差（MD） 0.62 日短い（95% CI: 1.76 日短い～0.51 日長い）、ならびに MD 0.00 日（95% CI: 0.84 日短い～0.84 日長い）であった[4][5]。したがって、介入による望ましい効果はわずかであると考えられた。

望ましくない効果：赤血球輸血合併症として、ヒト由来であるため、感染症やアナフィラキシーなどの副作用が挙げられる。また、赤血球輸血が水分負荷や肺障害を引き起こすこともありうる。

赤血球輸血合併症のアウトカム（1 RCT; N=637）に関しては、介入の効果推定値は RD 1,000 人あたり 28 人多い（95%CI: 62 人少ない～153 人多い）と、望ましくない効果は増えない可能性が高い[4]。したがって、望ましくない効果はわずかであると考えられた。

益と害のバランス：本 CQ では、赤血球輸血を開始するヘモグロビン閾値を低めに設定してもすべてのアウトカムにおいて効果なしという結果であったため、患者・家族が置くアウトカムの相対的価値の設定によらず、その効果のバランスは介入あるいは比較対照のいずれも支持しない。

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	介入群	Control群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		
ICU 死亡率												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	11/320 (3.4%)	8/317 (2.5%)	RR 1.38 (0.55 to 3.47)	10 more per 1,000 (11 fewer to 62 more)	⊕⊕○○ 低	9
病院死亡率												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	6/71 (8.4%)	13/89 (14.6%)	RR 0.54 (0.19 to 1.50)	67 fewer per 1,000 (118 fewer to 73 more)	⊕⊕○○ 低	8
ICU 入室期間												
2	RCT	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	391	406		MD -0.62 日 (-1.76 to 0.51)	⊕○○○ 非常に低	8
人工呼吸期間												
2	RCT	深刻でない	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	391	406		MD 0.00 日 (-0.84 to 0.84)	⊕○○○ 非常に低	7
赤血球輸血合併症												
1	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^f	なし	97/320 (30.3%)	90/317 (28.3%)	RR 1.10 (0.78 to 1.54)	28 more per 1,000 (62 fewer to 153 more)	⊕⊕○○ 低	7

Table 18-. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値の方向性は一致している（効果なし）ため、一番高いアウトカムの確実性を全体としては採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「低」である。

(6) 価値観

赤血球輸血における各アウトカムに置く、患者・家族の価値観に関するデータはない。救命可否や合併症のアウトカムに関する価値観の相違は考えづらいが、それでも輸血忌避の宗教的信条を優先する患者や家族もあり、価値観と意向は不確実である。

(7) 容認性

有害事象のリスクは低く、介入に伴うコストは約 17,000 円（赤血球液 2 単位）である。また、介入を実施するにあたっての医療者の労力は減少する。したがって、本介入は許容できる。

(8) 実行可能性

輸血を制限する介入の方が多くの医療施設では実行が容易である。

(9) 判断の要約 (Table 18-.)

望ましい効果と望ましくない効果にはいずれも差がなく、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」である。循環動態の安定している重篤な小児患者において、介入に関わるコストや拾い切れていない長期合併症などを考慮すると、高めのヘモグロビン閾値での赤血球輸血は推奨されないが、症例に応じた適応判断を否定するものではない。それらを総合的に判断し、条件付きの推奨とした。

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table 18-. 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.018 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：87.5%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2016 では、CQ19-9 で目標 Hb 値に関する CQ が挙げられており、「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」ことがエキスパートコンセンサスで記載されている[6]。

SSCG in children では循環動態の安定している重篤な小児敗血症患者において、Hb > 7.0 g/dL を閾値として赤血球輸血を開始することを弱く推奨されている（低いエビデンスの質）[7]。

また、循環動態が不安定な小児敗血症患者での赤血球輸血の閾値は定められていない。

2018 年に発表された Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI)において

は、重症小児患者に対する赤血球輸血に関して複数の推奨が行われている[8]。すなわち、「重症または重症化リスクのある小児患者において、Hb < 5.0 g/dL の場合には、赤血球輸血を行うことを推奨する。(強い推奨、低い質の小児エビデンス(1C))」、「重症または重症化リスクのある小児患者において、循環動態が安定しておりかつ Hb 7.0 ≥ g/dL の場合には、赤血球輸血を行わないことを推奨する。(強い推奨、中等度の質の小児エビデンス(1B))」、「Hb 5.0~7.0 g/dL の重症小児患者に対しては、輸血閾値に関する推奨を作成するためのエビデンスが不十分である。しかしながら、患者の状態を臨床的に判断し輸血を検討することが妥当である。(専門家パネルによるコンセンサス)」、「循環動態が安定している重症または重症化リスクのある小児患者において、輸血後の Hb 目標値は輸血適応を解消するものであるべきだが、必ずしも年齢の正常値を達成する必要はないと推奨する。輸血後の妥当な Hb 目標値は 7.0 から 9.5 g/dL の間であろう。(弱い推奨、低い質の小児エビデンス(2C))」との記載がある[8]。さらに、同じ TAXI による非出血性ショックの重症小児患者に限定した赤血球輸血に関する検討では、「循環動態が安定した重症敗血症または敗血症性ショックの重症小児患者において、Hb ≥ 7 g/dL の場合には、赤血球輸血を行わないことを推奨する。(弱い推奨、低い質の小児エビデンス(2C))」と記載されている[9]。

(12) 実施に関わる検討事項

本 CQ で採用された 2 つの RCT[4][5]からは、循環状態の安定している重篤な小児敗血症患者において、ヘモグロビン値 7 g/dL 以下に至ったら赤血球輸血を開始することが妥当と考えられる。また、チアノーゼ性心疾患などの基礎疾患を持つ患者では、より高めの閾値での赤血球輸血の開始を考慮する必要があるかもしれない。

(13) 今後の研究の可能性

今後の研究として、小児敗血症患者に限定した赤血球輸血を開始するヘモグロビン閾値設定の検証が強く望まれる。

(14) 文献

1. Hébert PC, Wells G, Blajchman M a, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med. 1999;340:409–17.
2. Carson J, Stanworth S, Roubinian N, Fergusson D, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev.

2016;CD002042.

3. Rygård SL, Holst LB, Wetterslev J, Winkel P, Johansson PI, Wernerman J, et al. Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 2016;42:1685–94.
4. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med.* 2007;356:1609–1619.
5. Akyildiz B, Tekerek NU, Pamukcu O, Dursun A, Karakukcu M, Narin N, et al. Comprehensive Analysis of Liberal and Restrictive Transfusion Strategies in Pediatric Intensive Care Unit. *J of Tropical Pediatr.* 2018;64:118–25.
6. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 射場敏明, 今泉均, 江木盛時, et al. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. *日本集中治療医学会雑誌.* 2017;24:S1–232.
7. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 2020;46:S10–67.
8. Doctor A, Cholette JM, Remy KE, Argent A, Carson JL, Valentine SL, et al. Recommendations on RBC Transfusion in General Critically Ill Children Based on Hemoglobin and/or Physiologic Thresholds From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19:S98–113.
9. Muszynski JA, Guzzetta NA, Hall MW, Macrae D, Valentine SL, Bateman ST, et al. Recommendations on RBC Transfusions for Critically Ill Children With Nonhemorrhagic Shock From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19:S121–6.

CQ18-11:小児敗血症に対して敗血症の治療として血液浄化療法を行うか？（血漿交換を含む）

Answer：小児敗血症に対して敗血症の治療として血液浄化療法を行わないことを弱く推奨する（GRADE 2D：エビデンスの確実性=「非常に低」）。

コメント：血漿交換などによる治療適応がある原疾患（血栓性血小板減少性紫斑病など）の治療や、高カリウム血症などを伴う重篤な急性腎障害や、利尿薬に不応の溢水の管理に対する腎代替療法の施行を否定するものではない。

（1）背景および本 CQ の重要度

小児敗血症患者の死亡率は依然として高く、救命率を向上させる治療・介入方法の確立は重要な命題である。日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG） 2016 では小児敗血症に対する治療目的の血液浄化療法の施行について推奨の提示はできない、と結論付けたが[1,2]、実臨床の現場においては小児敗血症患者に対する治療目的での血液浄化療法施行の可否に関する判断に多様性がある。小児における血液浄化療法の導入は体格などの問題からブラッドアクセス確保の困難性などの小児特有の問題点を有する。以上により、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考える。

（2）PICO

P（患者）：Goldstein 定義での重症敗血症、または感染症による臓器障害として定義される敗血症小児患者

I（介入）：血液透析、血液濾過、血液吸着、血漿交換などの血液浄化療法施行例（ただし腹膜透析は含まない）

C（対照）：血液浄化療法非施行

O（アウトカム）：全原因死亡率；ICU 入室期間；人工呼吸期間；ショック離脱期間；あらゆる重篤な副作用

（3）エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験（RCT）が 1 件施行されており[3]、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

（4）益と害のバランス

望ましい効果：今回の事前設定に基づいた検索により対象となった研究は 1 件のみであった[3]。ICU

入室期間、人工呼吸期間、ショック離脱期間という各アウトカムに関してはデータがなく評価できなかったが、全死亡率は増加すると推定されるため望ましい効果はわずかであると考えられた。

望ましくない効果：全原因死亡というアウトカム（1 RCT：N=48）に関して、効果推定値はRD 1,000人あたり 377人多い（95%CI：30人少ない～1,000人多い）であるが、小規模な1件のRCTのみのデータであることから、介入による望ましくない効果は中等度と判断した[3]。なお、あらゆる重篤な副作用というアウトカムに関してはデータがなかったため評価できなかった。

益と害のバランス：エビデンスの示せる主要アウトカムにおいて、血液浄化療法を施行することに関する望ましい効果はわずかである。その一方で、望ましくない効果は中等度と考えられた。効果のバランスは比較対照がおそらく優位である。

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	介入群	Control群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		
全原因死亡率												
1	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	10/25 (40.0%)	4/23 (17.4%)	RR 3.17 (0.83 to 12.13)	377 more per 1,000 (30 fewer to 1000 more)	⊕○○○ 非常に低	9

Table 18-. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用されたすべてのアウトカムのうち、効果推定値を得られたアウトカムは1件のみであり、そのバイアスのリスクは深刻と判断した。また、検討されたアウトカムにおける不精確さも非常に深刻であったことから、そのアウトカムのエビデンスの確実性は「非常に低」である。したがって、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。

(6) 価値観

小児敗血症患者に対する血液浄化療法に関して、主要アウトカムに対する患者・家族の価値観についてのデータはない。しかしながら、一般的に、救命の可否に対して置かれる相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

2019年10月現在わが国では、敗血症に対して持続緩徐式血液（1日につき1,990点）の診療報酬算定は認められているが、血漿交換療法（1日につき4,200点）は保険適用外である。血液浄化療法

を施行するためには血液透析カテーテルの挿入が必要となる。血液透析カテーテル 14,800-21,600 円、血液透析用モジュール 24,100-26,500 円、血漿交換用モジュール 24,900 円、血液浄化用回路 7,000 円であり、その上に抗凝固薬や多量の置換液（5%アルブミンや FFP）、各種検査も必要となる。また、小児の血液浄化症例が乏しい施設で、各年齢層に応じたサイズのデバイス一式を常備することは現実的とは言えない。

一方、体格の小さな小児患者、特に乳幼児へのカテーテル挿入の際には少なからず鎮痛・鎮静・不動化・気管挿管・人工呼吸管理が必要であり、かつ安定した血液浄化療法を継続的に実施するために要する看護師や臨床工学技士の労力は多大である。

以上から、相当の効果が期待できない限り、本介入は容認しがたい。

（8）実行可能性

血液浄化療法を施行するには血液透析用カテーテルの挿入が必要であり、体格の小さな小児患者へのカテーテル挿入は習熟した技術を要する。また、体格の小さな小児患者、特に乳幼児で安定して体外補助循環を稼働させることは、かなりの経験を要する。小児集中治療に習熟した医師を含む医療者がいれば実行可能であるが、全ての医療施設に同様の集中治療医が従事しているわけではないため、実行可能性について多様性が生じると考えられる。

（9）判断の要約

敗血症の治療として血液浄化療法を実施することによる望ましくない効果は中等度で、介入による望ましい効果はわずかであり、血液浄化療法をしないことの効果が優位であると考えられる。アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」であり、介入の容認性や実行可能性も乏しい。小児敗血症に対する標準的治療として血液浄化療法を施行することは好ましくないが、症例に応じた適応判断を否定するまでの効果のバランスの優位は示されないため、条件付きの非推奨とした。なお、本 CQ の推奨は、適応のある原疾患に対して血漿交換などを施行したり、重篤な急性腎障害や利尿薬に不応の溢水に対して腎代替療法を実施したりすることを否定するものではない。

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table 18-. 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

J-SSCG 2016 では「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？」という CQ に対して、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）としている[1, 2]。なお、同ガイドラインと本ガイドラインの推奨の相違に関しては、今回は GRADE による評価を行ったことに注意されたい。

また、SSCG in children 2020 では、血液浄化療法に関して以下の 4 つの記載がある[4]。

「血小板減少を伴わない敗血症性ショックやその他の敗血症関連臓器機能障害の小児患者において、血漿交換を行わないことを提案する。（弱い推奨、非常に低い質のエビデンス）」

「血小板減少を伴う敗血症性ショックやその他の敗血症関連臓器機能障害の小児患者において、血漿交換を行うことに関して賛成も反対も表明できない。」

「輸液制限や利尿療法に反応しない敗血症性ショックやその他の敗血症関連臓器機能障害の小児患者において、体液過剰を予防したり治療したりするために腎代替療法を行うことを提案する。（弱い推奨、非常に低い質のエビデンス）」

「腎代替療法による治療を受けている敗血症性ショックやその他の敗血症関連臓器機能障害の小児患者において、標準的な血液濾過を上回る高容量血液濾過を行わないことを提案する。（弱い推奨、低い質のエビデンス）」

(12) 実施に関わる検討事項

敗血症の治療として血液浄化療法を行わないことが望まれる。その一方で、本 CQ の推奨は、血漿交換などによる治療適応がある原疾患（血栓性血小板減少性紫斑病など）に対する治療を目的とした施行や、重篤な急性腎障害（無尿や高カリウム血症などを伴うもの）や保存的治療で管理できない溢水状態に対する腎代替療法としての施行を否定するものではない。

(13) 今後の研究の可能性

近年成人領域において、敗血症の治療目的での血液浄化療法の効果に関して否定的な方向に傾きつつある現状を鑑みると[5][6][7][8]、小児敗血症を対象とした治療目的での血液浄化療法の研究は実施しづらいと考えられる。

(14) 文献

1. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
2. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
3. Long EJ, Taylor A, Delzoppo C, Shann F, Pearson G, Buckley D, et al. A randomised controlled trial of plasma filtration in severe paediatric sepsis. Crit care Resusc. 2013;15:198–204.
4. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign

international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 2020;46:S10–67.

5. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet J-L, 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.

6. Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, Honoré PM, Sikora L, Bagshaw SM. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18:R7.

7. Borthwick E, Hill C, Rabindranath K, Maxwell A, McAuley D, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;CD008075.

8. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level. The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320:1455–63.

CQ18-12: 小児敗血症に対して IVIG 投与を行うか？

Answer: 小児敗血症に対して IVIG 投与しないことを弱く推奨する（エビデンス不十分；エキスパートコンセンサス）。

(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(IVIG)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[1][2][3][4]。成人領域では IVIG を投与しないことが弱く推奨されているが、小児領域では IVIG 投与の有効性・有害性の評価は定まっていない。また、血漿分画製剤である IVIG は高額であり、その臨床効果を明確にする意義は大きい。小児敗血症患者の致死率は高く、治療成績を向上させる介入方法の確立は重要であり、小児敗血症診療における IVIG 投与に臨床現場での判断にも多様性があるため、本 CQ の優先度は高いといえる。

(2) PICO

P (患者): Goldstein 定義での敗血症性ショック、重症敗血症、または感染症による臓器障害を来した小児患者（新生児領域、先天性免疫不全・低ガンマグロブリン血症を除く）

I (介入): 全ての IVIG 投与

C (対照): IVIG 非投与、プラセボ群

O (アウトカム): 死亡率；ショック離脱期間；人工呼吸器管理期間；ICU 入室期間；副作用

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 1 件抽出されたが[7]、非常に小規模でバイアスの強い論文であるため、そのエビデンスだけを利用した推奨作成を回避することが、委員会議論にて全会一致で同意された。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果: IVIG により病原微生物や毒素に対する中和抗体が供給され、大量投与すると免疫調整作用を通じて炎症を軽減する薬理作用が期待されている。しかし、成人領域ではその効果は否定的であり (CQ5-1 参照)、かつ本ガイドラインの対象外とは言え、NICU 領域で早産児を主体に実施された質の高い大規模多施設 RCT (INIS trial) [4]やそれを含むメタ解析において[1][8]、重症感染

症に対する IVIG の治療効果が明確に否定されたことを考慮すると、その間の年齢層である小児領域においても IVIG に望ましい効果はわずかであると推定される。

望ましくない効果： IVIG の重篤な副作用としてアナフィラキシーや急性腎障害、肝機能障害、無菌性髄膜炎、血管外漏出などが挙げられるが、重大なものは少なく頻度も低いため、望ましくない効果はわずかと考えられる。

益と害のバランス： 望ましい効果も望ましくない効果もわずかであり、効果のバランスとしては介入も比較対照もいずれも優位でないと考えられる。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

本 CQ においては 1 件の RCT が検索されたが[7]、小規模でバイアスの非常に強い論文であるため、そのエビデンスだけを利用した推奨作成を回避することが、委員会議論にて全会一致で同意された。したがって、本 CQ の EtD table の作成にあたって採用された RCT は存在しない。

(6) 価値観

一般的に死亡アウトカムに対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想されるが、血漿分画製剤であるため、宗教的信条などを優先させて投与を望まない患者や家族もいる可能性がある。

(7) 容認性

免疫グロブリン製剤 5g で約 42,000 円と高価である。一方、薬剤投与に特別な手技を必要とせず、1 日 1 回 3 日間の投与であり、医療者の仕事量の増加は著しくない。効果のバランスを勘案すると、医療経済の観点より、本介入はおそらく容認されない。

(8) 実行可能性

IVIG は入手困難な薬剤ではなく、ほとんどの施設で投与可能である。

(9) 判断の要約 (Table 18-.)

推奨内容を検討する上で判断の根拠となりうるエビデンスは存在しない。しかしながら、NICU 領域で早産児を主体に実施された質の高い大規模多施設 RCT[4]やそれを含むメタ解析[1][8]において重症感染症に対する IVIG の治療効果が明確に否定されたこと、また成人領域でも IVIG の効果が否定されていること (CQ5-1 参照) を考えると、その間の年齢層の小児領域においてのみ敗血症に対す

る IVIG 投与に害を上回る益は期待しづらいと推定された。さらに、高額なコストに関わる容認性を考慮すると、本介入を推奨することは妥当ではないと判断した。

ただし、症例に応じた IVIG 投与の適応を否定するものではない。それらを総合的に判断し、介入への反対を条件付きで推奨することとした。

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table 18-. 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：100%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

日本版敗血症診療ガイドライン（J-SCCG）2016 においては、「小児敗血症に対して免疫グロブリン療法を行うか？」という CQ に対して、「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）」という意見を付けている[9,10]。

SSCG in children 2020 においても、「敗血症性ショックまたは敗血症関連臓器機能障害の小児患者に対してルーチンで IVIG を投与しないことを提案する（弱い推奨、低いエビデンスの質）」としている[11]。

（12）実施に関わる検討事項

感染症全例に対して IVIG を標準的治療として行うことは推奨されない。

（13）今後の研究の可能性

小児敗血症における IVIG 投与に対する質の高い RCT が実施されることが望まれる。その際には、投与前の低ガンマグロブリン血症の有無に応じた層別化が行われることが理想的であろう。

なお、今回推奨内容を検討する上で 1 件の RCT が検索されたが[7]、小規模でバイアスが非常に強いものであったことからエビデンスとしての採択を見送った。しかし、小児敗血症に対する IVIG の要否を検討する新たな RCT が将来出版された後には、今回採択しなかった RCT[7]をそれらの研究と統合しメタ解析を行うことを排除するものではない。

（14）文献

1. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013:CD001090.
2. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I, Donati A, Girardis M. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anestesiol.* 2016;82:559–72.
3. Aubron C, Berteau F, Sparrow RL. Intravenous immunoglobulin for adjunctive treatment of severe infections in ICUs. *Curr Opin Crit Care.* 2019;25:417–22.
4. Group IC. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2011;365:1201–11.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580–637.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign:

International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017;45:486–552.

7. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. J Trop Pediatr. 2005;51:271–8.

8. Ohlsson A, Jb L, Ohlsson A, Jb L. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2020;1:CD001239.

9. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.

10. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.

11. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Intensive Care Med. Springer Berlin Heidelberg; 2020;46:S10–67.

CQ18-13: 小児敗血症に対して厳密な血糖管理を行うか？

Answer : 小児敗血症に対して厳密な血糖管理を行わないことを弱く推奨する (GRADE 2C : エビデンスの確実性 = 「低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

高血糖の発生は、成人と同様に小児においても、免疫能に影響を与え感染症を増悪させ、高い死亡率や入院日数の長さとの関連など予後を悪化させる可能性があり[1][2][3][4]、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、低血糖の発生は重要患者の予後悪化と関連する[2][5]。このため、小児敗血症患者に対する厳密な血糖管理の是非に関して、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えられる。なお、厳密な血糖管理の意義は、小児敗血症患者と、その他の集中治療管理を要する小児患者とで違いがあるとは考えにくいため、本 CQ の対象は敗血症に限定しなかった。

(2) PICO

P (患者) : 集中治療管理中の小児患者

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) : 全原因死亡率 ; ICU 入室期間 ; 人工呼吸期間 ; 低血糖の発生頻度

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 5 件施行されており[6][7][8][9][10]、これらを用いたメタアナリシスを実施した。

(4) 益と害のバランス (Table 18-)

望ましい効果 : 全原因死亡 (5 RCT : N=3,923) というアウトカムに関して、効果推定値はリスク差 (RD) 1,000 人あたり 1 人少ない (95%CI : 14 人少ない~17 人多い) であり[6][7][8][9][10]、ICU 入室期間 (3 RCT : N=3,049) は平均差 (MD) 0.50 日短い (95%CI : 0.52 日短い~0.48 日短い) [6][8][9] であり、人工呼吸期間 (3 RCT : N=3,049) は MD 0.30 日短い (95%CI : 0.32 日短い~0.27 日短い) であった。介入による望ましい効果はわずかであると考えられた。

望ましくない効果 : インスリンによる有害事象である低血糖は、特に発達中でエネルギー要求の高い小児の中枢神経系に不可逆的悪影響を起こしうる重大な合併症である。低血糖発生頻度 (5 RCT :

N=3,933) は、効果推定値は RD 1,000 人あたり 105 人多い (95%CI : 66 人多い~166 人多い) であった[6][7][8][9][10]。したがって介入による望ましくない効果は大きいと考えられた。

益と害のバランス：厳密な血糖管理の望ましい効果はわずかであり、一方、望ましくない効果は大きいと考えられた。したがって、効果のバランスとしては比較対照がおそらく優位であると考えられる。

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	介入群	Control群	相対効果 (95% CI)	絶対効果 (95% CI)		
全原因死亡率												
5	RCT	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	98/1928 (5.1%)	107/1995 (5.4%)	RR 0.98 (0.73 to 1.31)	1 fewer per 1,000 (14 fewer to 17 more)	⊕⊕○○ 低	9
ICU 入室期間												
3	RCT	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	なし	1533	1516		MD -0.50 日 (-0.52 to -0.48)	⊕⊕⊕○ 中	7
人工呼吸期間												
3	RCT	深刻でない	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	なし	1533	1516		MD -0.30 日 (-0.32 to -0.27)	⊕⊕⊕○ 中	7
低血糖発生頻度												
5	RCT	深刻でない	深刻 ^e	深刻でない	深刻 ^b	なし	185/1931	39/2002	RR 6.37 (4.41 to 9.21)	105 more per 1,000 (66 more to 166 more)	⊕⊕○○ 低	7

Table 18-. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

介入により ICU 入室期間と人工呼吸期間はわずかながら短縮する効果が予期される一方で、低血糖発生頻度は増加する効果が予期されるため、各アウトカムの効果の方向性は異なっている。したがって、アウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの確実性は「低」である。

(6) 価値観

小児敗血症患者に対する厳密な血糖管理に関して、主要アウトカムに対する患者・家族の価値観についてのデータはない。一般的に、救命の可否に対して置かれる相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

高血糖に対する降下療法として頻用されるインスリンのコストは、291 円/1 万単位であり、患者・家族の個人の視点から許容できると考えられる。一方、インスリン持続投与を導入すると、低血糖の

合併症を回避するために、医療者は頻繁な血糖値の確認を余儀なくされ、労力は確実に増加する。これらを総合的に勘案すると、明らかな利益が認められない限り、本介入はおそらく容認できない。

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table 18-.)

望ましい効果はわずかで望ましくない効果は大きく、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」である。小児敗血症に対する厳密な血糖管理は好ましくないが、症例に応じた適応判断を否定するまでの効果のバランスの優位は示されないため、条件付きの非推奨とした。

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table 18-. 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 8、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で

採択された（7点以上：100%）。

（11）関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2016では同CQを取り上げ、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：効果の推定値に中程度の確信がある推奨）としている[11,12]。また、SSCG in children 2020では、血糖値を140mg/dL以下を目標値とするインスリン療法を行わないことを推奨している（強い推奨、中程度のエビデンスの質）が、具体的な目標血糖値の範囲を設定することに関する推奨は論じられない、と結論付けている[13]。

一方、重症小児の栄養ガイドラインでのこの問題の扱いは、欧州小児新生児集中治療学会（European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care, ESPNIC）による2020年版のガイドラインにおいて、「低血糖を回避するのに十分、かつ高血糖を予防できるだけの過剰でない量のブドウ糖を経静脈的に投与すべきである。（推奨度D，強いコンセンサス）」とだけ記載されており、具体的な血糖値の管理目標や厳密な管理に関しては言及されていない[14]。なお、米国集中治療医学会（Society of Critical Care Medicine, SCCM）と米国静脈経腸栄養学会（American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN）による2017年版の重症小児患者の栄養ガイドラインにおいては、血糖管理に関して全く言及されていない[15]。

（12）実施に関わる検討事項

厳密な血糖管理については行わないことを推奨したが、浸透圧利尿を来すとされる180 mg/dLを超える高血糖が持続する場合におけるインスリン使用を制限するものではない。

なお、採用されたRCTにおける血糖値の管理目標値が参考になる（Table 18-）。

Trial	Intervention	Control
Vlasselaers 2009[6]	Infant: 50-80 mg/dL Children: 70-100 mg/dL	≤ 214 mg/dL
Jeschke 2010[7]	80-110 mg/dL	140-180 mg/dL
Agus 2012[8]	80-110 mg/dL	“standard care”（担当医の判断）
Macrae 2014[9]	72-126 mg/dL	< 216 mg/dL
Agus 2017[10]	80-110 mg/dL	150-180 mg/dL

Table 18-. 採用された各研究における血糖値の管理目標値

（13）今後の研究の可能性

小児敗血症患者に限定した厳密な血糖管理の研究が行われることが理想的ではあるが、本 CQ の検討結果や、成人領域において厳密な血糖管理の有効性を疑問視する見方を踏まえると、研究実施は現実的ではないかもしれない。

(14) 文献

1. Branco RG, Garcia PCR, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:470-2.
2. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics.* 2006;118:173-9.
3. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9:361-6.
4. Yung M, Wilkins B, Norton L, Slater A. Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9:147-52.
5. Faustino EVS, Bogue CW. Relationship between hypoglycemia and mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:690-8.
6. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet.* Elsevier Ltd; 2009;373:547-56.
7. Jeschke MG, Kulp G a, Kraft R, Finnerty CC, Mlcak R, Lee JO, et al. Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: a prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:351-9.
8. Agus MSD, Steil GM, Wypij D, Costello JM, Laussen PC, Langer M, et al. Tight glyceic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2012;367:1208-19.
9. Macrae D, Grieve R, Allen E, Sadique Z, Morris K, Pappachan J, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med.* 2014;370:107-18.
10. Agus MSD, Wypij D, Hirshberg EL, Srinivasan V, Faustino E V., Lockett PM, et al. Tight glyceic control in critically ill children. *N Engl J Med.* 2017;376:729-41.
11. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本

版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.

12. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.

13. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Intensive Care Med. Springer Berlin Heidelberg; 2020;46:S10-67.

14. Tume LN, Valla F V., Joosten K, Jotterand Chaparro C, Latten L, Marino L V., et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. Intensive Care Med. Springer Berlin Heidelberg; 2020;46:411-25.

15. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Pediatr. Crit. Care Med. 2017.

CQ19 神経集中治療

敗血症は様々な臓器障害を引き起こすが、脳も障害される臓器の一つであり、様々な症状を呈することが知られている¹。また、脳障害を合併した敗血症患者は、脳障害を合併しない敗血症患者と比較して、有意に死亡率が高くなることが報告されている²。敗血症における脳障害の原因は様々で、病態生理学的な発生機序は複合的であり³、敗血症関連脳障害と脳神経疾患の合併の鑑別が必要である。治療可能な原因への早期介入を行い、神経学的な予後を改善する事が出来る可能性があるため¹、敗血症における脳障害の鑑別と診断は重要である。

CQ19-1: 意識障害、痙攣、麻痺などの症状から脳障害を疑う敗血症患者における鑑別疾患とその検査方法は？

Answer:

脳障害の原因が複合していることも想定し、まず頭蓋内病変（脳卒中など）および潜在的な原因（代謝異常など）を鑑別する。検査には、頭部画像検査、持続脳波モニタリングを含む電気生理学検査、生化学検査、原因となりうる薬剤使用の確認、そして必要に応じて髄液検査がある。巣症状が認められる患者に対しては、頭部画像検査が優先される。

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症患者では、神経学的異常所見を伴うことは珍しくない。神経学的異常への対応として敗血症の治療が中心となる狭義の敗血症関連脳障害以外に、脳梗塞、非痙攣性てんかん重積状態、薬剤性脳症、続発性髄膜炎など、治療の追加や治療内容の変更が必要となる脳障害を見逃さないことが重要であり、本ガイドラインの CQ として取り上げる必要があると考えた。

2. 解説

敗血症における脳障害の原因は、A)狭義の敗血症関連脳障害、B)広義の敗血症関連脳障害、そして C) 脳神経疾患の合併に分けることができるが^{1,4}、実際はこれらの病態生理が複合していることが多い⁵。特に B)および C)は特異的な治療が必要な場合があるため、鑑別を考えることが重要である。敗血症による脳障害は、せん妄、軽度の意識障害から昏睡まで多様な症状を呈する⁴。

敗血症における脳障害の分類:

A) 狭義の敗血症関連脳障害

炎症性メディエーターによる脳への直接的影響であり、いわゆる敗血症関連脳症 (sepsis-associated encephalopathy) と呼ばれる病態である⁴。敗血症に伴い増加した炎症性メディエーターにより、血管内皮細胞の活性化、血液脳関門の破綻、血管自己調節機能の破綻、脳組織への好中球の遊走、ミクログリアの活性化、神経伝達物質の調節障害、ミトコンドリア不全などが生じ、びまん性の脳障害が引き起こされる。重症の場合、MRI 上では白質脳症の像を呈することがある^{6,7}。

B) 広義の敗血症関連脳障害

低血圧、低酸素、腎機能障害による尿毒症や電解質異常、肝機能障害による高アンモニア血症などの敗血症による脳以外の臓器障害、または薬剤などによって間接的に引き起こされる脳障害である^{1,4,6}。

C) 敗血症に合併した脳神経疾患

感染性心内膜炎に合併した髄膜炎、感染性脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血、脳膿瘍、脳灌流低下による脳梗塞や、てんかん重積など、敗血症に合併した新たな中枢神経系における病態のことである。

敗血症における脳障害の鑑別疾患とその検査方法：

敗血症における脳障害のうち、狭義の敗血症関連脳障害以外は、敗血症の治療に加えて何らかの介入が必要となる場合があるため、敗血症における脳障害の分類と診断を考えることは重要である。可能であれば鎮静薬を中止または減量し、薬剤による影響を最小限にした上で身体所見をとることから鑑別診断を開始する。身体所見に基づいた鑑別の進め方の一例として、①巣症状または瞳孔の異常があるか？②ミオクローヌスがあるか？③昏睡か？④興奮状態または過活動型せん妄か？の4つの状態に分類して鑑別を進める方法がある^{4,8}。

①巣症状または瞳孔の異常があれば、低血圧や低灌流による脳梗塞、凝固障害による脳出血など、器質的な異常が鑑別の上位に挙がるため、CT や MRI などの頭部画像検査を優先することを考慮する。

②ミオクローヌスがあり、意識障害が軽度の場合、電解質異常、尿毒症、肝性脳症などの代謝異常、または抗菌薬による薬剤性脳症などが原因である可能性を考慮し、生化学検査および使用している薬剤の確認が優先される。腎不全や肝障害による代謝異常がある患者で、ミオクローヌスと重度の意識障害を認めた場合は、非痙攣性てんかん重積状態を合併している可能性を考慮し、持続脳波モニタリングを行うことをヨーロッパ神経集中治療学会は推奨している⁹。

③患者が昏睡である場合、非痙攣性てんかん重積状態、代謝異常、薬剤などが鑑別の上位に挙がる。しかし、緊急の介入が必要となる可能性がある頭蓋内

出血などの器質的疾患の合併を最初に否定することが重要である。頭部の画像検査を行った後、血液検査、薬剤を確認する。それでも原因が不明な場合は可能であれば持続脳波モニタリングを施行する。鎮痛・鎮静薬の過剰投与や遷延が疑われる場合はフルマゼニルやナロキソンなどの拮抗薬を投与し、意識が改善するかを確認する。脳波上、発作波と解釈されるような所見が認められず、徐波、シータ波またはサプレッションパターンが優位に認められた場合は、意識障害の原因として狭義の敗血症関連脳障害、または低灌流によるびまん性の脳虚血状態や鎮静薬の過剰投与や効果の遷延などの広義の敗血症関連脳障害が鑑別に挙がる³。

④興奮状態または過活動型せん妄と判断した場合、電解質異常、代謝異常の有無の確認と、せん妄を助長する薬剤や不必要なデバイスの有無を確認する。また、せん妄の原因がアルコール離脱やベンゾジアゼピン離脱である事が見逃されていることが多く、過去の服薬歴や飲酒量、最終飲酒を確認することが重要である⁴。

上記の①～④の中で挙げられた鑑別以外にも、敗血症に合併した脳神経疾患の合併を考えることが重要である。その中でも髄膜炎の合併は抗菌薬の種類や投与量の変更が必要となる場合があるため、特に診断が重要である。様々な中枢神経系以外の感染源による敗血症の中で、髄膜炎を合併することがまれではないものは、細菌性肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、そして感染性心内膜炎である¹⁰。感染性心内膜炎と髄膜炎の合併については、どちらが続発性であるかの区別が不可能な場合が多く、感染性心内膜炎に髄膜炎を合併する頻度は研究によって 0-20%とばらつきがある^{10,11}。遠隔の感染源からの続発性髄膜炎の起因菌として頻度が高いものは黄色ブドウ球菌と肺炎球菌である^{10,11}。1025 人の髄膜炎患者を調査した後ろ向き研究では、感染性心内膜炎と髄膜炎を合併した症例のうち、原因菌として黄色ブドウ球菌（33%）と肺炎球菌（54%）が大部分を占めている^{12,13}。患者側のリスク因子として、アルコール依存患者、免疫不全患者が報告されている。

3. 参考文献

1. Oddo, M. & Taccone, F. S. How to monitor the brain in septic patients? *Minerva Anestesiol.* (2015).
2. Eidelman, L. A., Putterman, D., Putterman, C. & Sprung, C. L. The spectrum of septic encephalopathy: Definitions, etiologies, and mortalities. *J. Am. Med. Assoc.* (1996) doi:10.1001/jama.275.6.470.
3. Sonnevile, R. *et al.* Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann. Intensive Care* (2013) doi:10.1186/2110-5820-3-15.
4. Lacobone, E. *et al.* Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. in *Critical Care Medicine* (2009). doi:10.1097/CCM.0b013e3181b6ed58.

5. Gofton, T. E. & Bryan Young, G. Sepsis-associated encephalopathy. *Nature Reviews Neurology* (2012) doi:10.1038/nrneurol.2012.183.
6. Polito, A. *et al.* Pattern of Brain Injury in the Acute Setting of Human Septic Shock. *Crit. Care* (2013) doi:10.1186/cc12899.
7. Sharshar, T. *et al.* Multifocal necrotizing leukoencephalopathy in septic shock. *Crit. Care Med.* (2002) doi:10.1097/00003246-200210000-00031.
8. Tokuda, Y., Nakazato, N. & Stein, G. H. Pupillary evaluation for differential diagnosis of coma. *Postgrad. Med. J.* (2003) doi:10.1136/pmj.79.927.49.
9. Claassen, J. *et al.* Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: Consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Medicine* (2013) doi:10.1007/s00134-013-2938-4.
10. Van De Beek, D. *et al.* Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* (2004) doi:10.1056/NEJMoa040845.
11. Angstwurm, K. *et al.* Isolated Bacterial Meningitis as the Key Syndrome of Infective Endocarditis. *Infection* (2004) doi:10.1007/s15010-004-3103-3.
12. Kanakadandi, V. *et al.* The Austrian syndrome: A case report and review of the literature. *Infection* (2013) doi:10.1007/s15010-012-0361-3.
13. Lucas, M. J., Brouwer, M. C., Van Der Ende, A. & Van De Beek, D. Endocarditis in adults with bacterial meningitis. *Circulation* (2013) doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001545.

意識障害、麻痺、痙攣などの症状を呈する敗血症患者

CQ19-1 意識障害、痙攣、麻痺などの症状から脳障害を疑う敗血症患者における鑑別疾患とその検査方法は？

意識障害があれば鎮静薬の中止

精神・神経学的所見は？

異常

正常

精神・神経学的所見は？

経過観察

巣症状または瞳孔の異常あり

頭部CTまたはMRI

ミオクローヌス

生化学検査、薬剤の確認
重度の意識障害を伴っている場合は
可能であれば持続脳波モニタリング

原因不明

頭部CTまたはMRI

昏睡 (coma)

頭部CTまたはMRI
生化学検査、薬剤の確認

薬剤性の過鎮静を
疑った場合は拮抗薬投与

原因不明

可能であれば
持続脳波モニタリング

興奮状態または
過活動型せん妄

生化学検査、薬剤の確認
不要なデバイスの確認

飲酒歴、最終飲酒
ベンゾジアゼピン
服薬歴の有無の確認

髄膜炎合併の高リスク患者では
髄液検査を考慮(本文参照)

CQ20. Patient and Family-Centered Care

集中治療医学の発展とエビデンスの集積、診療ガイドラインの普及等により、敗血症患者における比較的短期の生命予後は近年目覚ましく改善している(Rudd et al., 2020)。一方で、敗血症患者を対象にした多国間共同 RCT(Yende et al., 2016)では、入院前の生活が自立していた 2130 名の患者のうち約 1/3 が 6 ヶ月後以内に死亡し、6 ヶ月後に QOL の測定を実施できた 580 名のうち 41.6%の患者が自立した生活を送ることができない状況にあったと報告している。このような状況等を鑑み、米国集中治療医学会は 2012 年に、集中治療後症候群 (post intensive care syndrome, PICS) という重要な概念を提唱した(Needham et al., 2012)。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身体機能・認知機能・精神の障害で、敗血症等の集中治療を必要とする重症患者の長期予後はもとより、家族の精神にも影響を及ぼす病態である。特に我が国は、総人口に占める 65 歳以上の高齢者の割合が 25%を超える世界でも類を見ない高齢化国家である(Nomura & Koizumi, 2016)。救命率が上がるにつれ要介護者が増え続ける構図は社会的にみても決して健全な状態とは言えず、我が国における重要政策課題である健康寿命延伸の実現のためには、PICS をいかに予防・改善するのかが敗血症診療において今後ますます重要になることは明白である。

ICU に入室した呼吸不全またはショック患者 406 名を対象にした多施設前向き観察研究(Marra et al., 2018)によると、退院後 12 ヶ月後に身体機能・認知機能・精神のいずれかに障害があった患者の割合は 56.1%であり、身体機能障害があった患者の 62.0%では、精神障害または認知機能障害が併存していた。精神障害に関して、ICU で 24 時間以上の診療を受けた患者 13155 名を対象にした郵送法による質問紙調査(Hatch et al., 2018)の結果では、ICU 退室後 3 ヶ月または 12 ヶ月後に不安・うつ・心的外傷後ストレス障害 (post-traumatic stress disorder, PTSD) のいずれかがあった患者の割合は回答者 4943 名の 55.2%にのぼり、そのうちの 64.8%の患者では 2 つ以上の精神障害が併存していた。また、家族の精神障害である PICS-F (post intensive care syndrome-family) の発生率 (1~12 ヶ月) は 5~49%とされており(Inoue et al., 2019)、患者の精神障害の重症度と家族の精神障害の重症度は相関することが報告されている(Fumis et al., 2015)。以上のように PICS は、身体・認知・精神それぞれのドメイン間、患者・家族間等が影響し合い構成される複雑多様な病態であり、効果的な予防・対策方法については未だ明らかになっておらず、画一的な介入ではなく、有用性が示唆された複数の介入を束ねて実施する ABCDEFGH バンドル(Davidson et al., 2013)をはじめとする包括的ケアが提案されている。

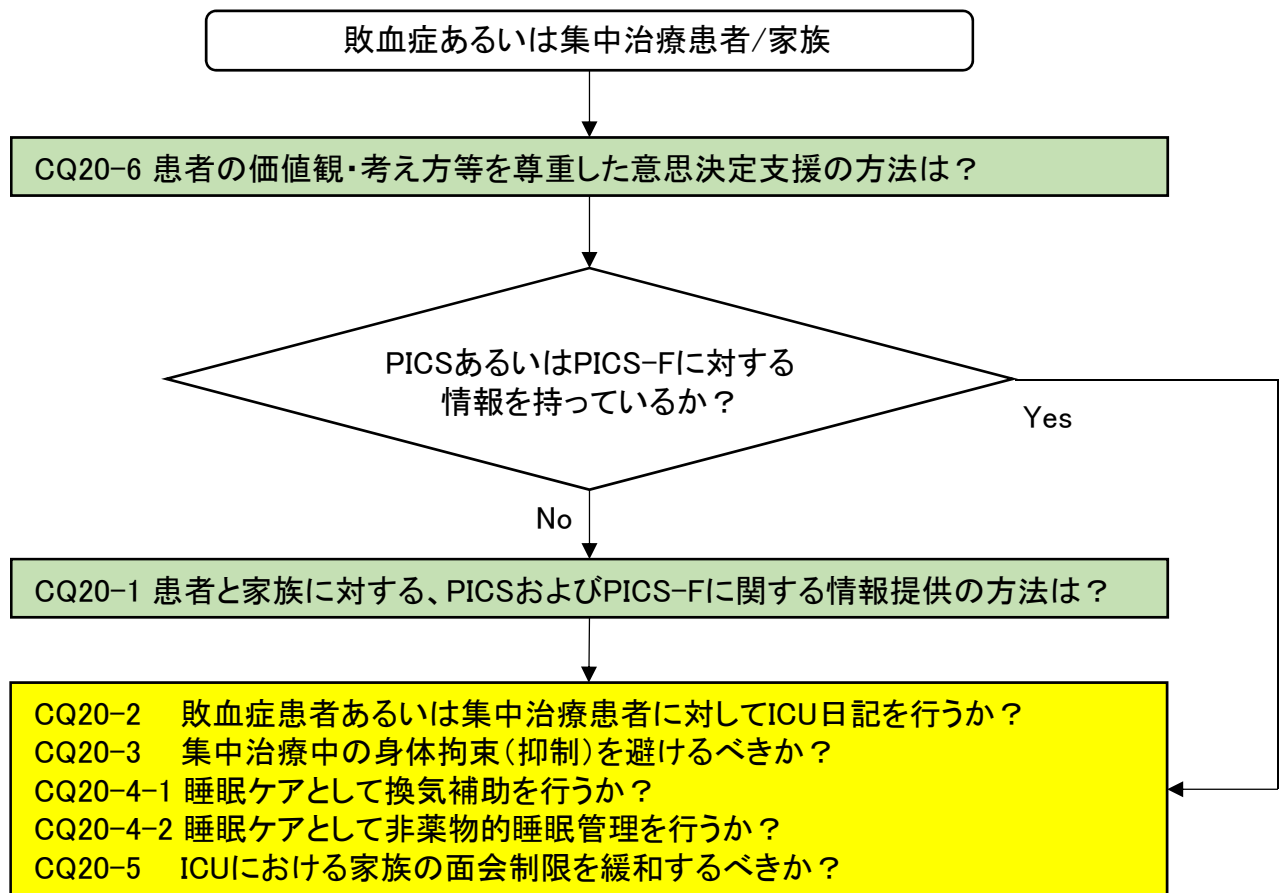
ABCDEFGH バンドルにおける痛み・不穏・せん妄管理の向上等に関連し、ICU 滞在中の早期離床・リハビリテーション、療養環境の調整、医療者と患者や家族との関わり等に係る課題が浮き彫りになりつつある。日本版敗血症診療ガイドライン 2016(Nishida et al., 2018)では世界に先駆けて PICS を独立した章として取り上げ、PICS 予防のための早期リ

ハビリテーションに係る推奨について記載している。ガイドライン等での推奨や、早期離床・リハビリテーション加算の新設による診療報酬上の後押しもあり、日本集中治療医学会会員を対象にした調査（回答者 453 名）によると、回答者の 92.1%の施設で早期リハビリテーションが実施されていた(日本集中治療医学会 PICS 対策・生活の質改善検討委員会, 2019)。一方で、回答者の約 4 割の施設では、PICS や ABCDEF バンドルという用語が周知・使用されていなかった(日本集中治療医学会 PICS 対策・生活の質改善検討委員会, 2019)。集中治療の対象は、生活者たる人間である。また、ICU は集中治療の場であるが、患者にとっての療養生活の場でもある。多様な価値観や考え方をもつ患者の人間性を尊重した診療のために、ICU 滞在中からどのような配慮が必要なのか、患者や家族との関わりはどうあるべきなのか、彼らの精神的なサポートのためには医療従事者は何を行うべきなのか等、考えるべき臨床的課題は多い。これらの背景をもとに、日本版敗血症診療ガイドライン 2020 では、「Patient-and Family-Centered Care」を新たに独立した章として取り上げた。「ICU-AW・PICS・早期リハビリテーション」の章では主に身体機能に関連した内容を扱い、「Patient-and Family-Centered Care」の章では、患者と家族の精神に関連した内容、ICU における療養環境や意思決定支援等に関する内容を扱う領域と位置づけている。本章では、多職種から成るワーキンググループでの議論により、20 を超える CQ 案の中から厳選を重ね、2 つの Background Question (BQ) を含む 6 つの CQ を取り上げた。これらはエビデンスに乏しい領域であるが、今後の敗血症診療、及び集中治療の質を向上し得る、非常に重要な領域である。個々の患者と家族を前に、その人の人間性を尊重した「Patient-and Family-Centered Care」はどのようにあるべきかを模索するための礎となることを期待している。

【文献】

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395:200-11.
2. Yende S, Austin S, Rhodes A, et al. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. *Crit Care Med* 2016;44:1461-7.
3. 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.
4. Nomura K, Koizumi A. Strategy against aging society with declining birthrate in Japan. *Ind Health* 2016;54:477-9.
5. Marra A, Pandharipande PP, Girard TD, et al. Co-Occurrence of Post-Intensive Care Syndrome Problems Among 406 Survivors of Critical Illness. *Crit Care Med* 2018;46(9):1393-401.

6. Hatch R, Young D, Barber V, et al. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care* 2018;22:310.
7. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg* 2019;6:233-46.
8. Fumis RR, Ranzani OT, Martins PS, et al. Emotional disorders in pairs of patients and their family members during and after ICU stay. *PLoS One* 2015;10:e0115332.
9. Davidson JE, Harvey MA, Schuller J. Post-intensive care syndrome: What it is and how to help prevent it. *Am Nurse Today* 2013;8:32-8.
10. Nishida O, Ogura H, Egi M, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care* 2018;6:7.
11. 日本集中治療医学会 PICS 対策・生活の質改善検討委員会. 本邦の診療現場における post-intensive care syndrome (PICS) の実態調査. *日集中医誌* 2019;26:467-75.



CQ20-1: 患者と家族に対する、PICS および PICS-F に関する情報提供の方法は？

Answer :

患者と家族等に、PICS および PICS-F に関する情報を正確にかつ継続して提供することが重要と考えられている。患者に関わるメディカルスタッフは、ICU 入退室時にリーフレットを渡すなど、適宜情報を提供する動きが広まりつつある。さらに、ICU 退室後の回診やフォローアップ外来の開設など、継続して情報を提供する取り組みが始まっている。

1. 背景および本 CQ の重要度

日本集中治療医学会の会員を対象にした調査によると、post intensive care syndrome (PICS) という用語や疾患概念が ICU で周知・使用されている割合は 61%であった(日本集中治療医学会 PICS 対策・生活の質改善検討委員会, 2019)。ICU で従事する多くの医療者が PICS を知らない状況において、患者や家族が PICS や PICS-family (PICS-F) に関する情報を得ることは困難である。一方で、PICS や PICS-F は敗血症患者とその家族に高率に発症する(Inoue et al., 2019)。そのため、多くの患者と家族は不十分な情報の中で PICS と PICS-F に対峙し、様々な苦痛や不安・恐怖、治療に対する葛藤等を抱えながら生活を送っていると推察される。患者や家族に対して PICS や PICS-F に関する情報を正確にかつ継続して提供することは、PICS や PICS-F が自分または大切な人だけに生じる特別な異常ではないことへの理解や、安心等に繋がる可能性がある(Davidson et al., 2013)。また、PICS や PICS-F に関する事前の予測や早期発見、迅速な対応に繋がる可能性もある(Davidson et al., 2013)。このように PICS および PICS-F に関する情報提供は重要であると考えられるが、どのような方法が効果的であるのかは明らかになっていない。しかし、今後の普及の可能性を考え、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

2. 解説

ICU 入退室時にリーフレットを渡すことは非常に簡便な情報提供の方法である。PICS や PICS-F の概要や症状、相談先等を記載したリーフレットをあらかじめ作成しておき、ICU 入退室時等に患者や家族に手渡すことで適宜情報を提供する。その際に、一方向からの情報提供で終わることがないように、患者・家族・医療者の双方向のコミュニケーションが重要となる。ICU の概要や医療機器等に関する情報を記載したリーフレットの提供が家族の理解や満足度を向上させたとする多施設 RCT がある(Azoulay et al., 2002)が、PICS や PICS-F に関する情報を記載したリーフレットの提供について検証した研究はなく、今後の研究が待たれる。

ICU 退室後の回診や訪問は、ICU の医師や看護師等が ICU 退室後患者の病床に訪問して情報を提供する方法である。ICU 退室後患者の 46%が、悪夢や幻覚等の真実ではない妄想的記憶を持っていたことが報告されている(Myhren et al., 2009)。ICU 退室後の回診や訪問

は、ICU での体験や治療の理解に関する齟齬や不明点を補うだけではなく、病状や機能障害について評価し、主治医等との連携のもと ICU への再入室の必要性や適切な専門外来等への受診を早期に調整できる効果も期待される。ICU 退室後訪問が ICU での体験についての理解を助けたと報告する質的研究(Engström et al., 2008)や、ICU 退室後訪問に記憶のゆがみを補正するための支援プログラムを用いることによって、退院後の不安やうつ、ストレス障害を有意に改善させたとの報告(木下佳子, 2011)がある。

ICU 退室後のフォローアップ外来は、この 20 年でヨーロッパを中心に広がっている。2006 年時点で英国の 30%の ICU では、ICU に 3~4 日以上在室した患者を主な対象とし、フォローアップ外来が設置されていた(Griffiths et al., 2006)。フォローアップ外来で提供される主な医療は、スクリーニングツールを用いた身体・精神・認知機能や QOL 等の評価、リハビリテーション、精神・認知機能のサポート、適切な専門外来の紹介、服薬管理等がある。フォローアップ外来の有用性については、英国の 3 施設での RCT によって検証されているが、退院 12 ヶ月後の QOL や不安・うつ・PTSD 等、いずれにおいても有意な改善を認めなかった(Cuthbertson et al., 2009)。フォローアップ外来の形態や方法、対象患者等は十分に検証されておらず、今後の詳細な検証が必要である。また、本邦において普及するためには、診療報酬をはじめとした医療制度の整備も不可欠である。

患者と家族に対する、PICS および PICS-F に関する情報提供の有用性は、未だ十分に検証されていない。本邦 ICU における実施率も 10%未満と低率である(日本集中治療医学会 PICS 対策・生活の質改善検討委員会, 2019)が、今後の研究次第によっては、実施が拡大されていくものと考えられる。

3. 文献

- 1) 日本集中治療医学会 PICS 対策・生活の質改善検討委員会. 本邦の診療現場における post-intensive care syndrome (PICS) の実態調査. 日集中医誌 2019;26(6):467-75.
- 2) Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, et al. Post - intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. Acute Med Surg 2019;6(3):233-46.
- 3) Davidson JE, Harvey MA, Schuller J, et al. Post-intensive care syndrome: What is it and how to help prevent it. American Nurse Today 2013;8(5):32-8.
- 4) Azoulay E, Pochard F, Chevret S, et al. Impact of a family information leaflet on effectiveness of information provided to family members of intensive care unit patients: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(4):438-42.
- 5) Myhren H, Tøien K, Ekeberg O, et al. Patients' memory and psychological distress after ICU stay compared with expectations of the relatives. Intensive Care Med 2009;35(12):2078-86.

- 6) Engström A, Andersson S, Söderberg S. Re-visiting the ICU Experiences of follow-up visits to an ICU after discharge: a qualitative study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2008;24(4):233-41.
- 7) 木下佳子. 記憶のゆがみをもつ ICU 退室後患者への看護支援プログラム開発とその有効性に関する研究. *日本クリティカルケア看護学会誌* 2011;7(1):20-35.
- 8) Griffiths JA, Barber VS, Cuthbertson BH, et al. A national survey of intensive care follow-up clinics. *Anaesthesia* 2006;61(10):950-5.
- 9) Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK, et al. The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2009;339:b3723.

CQ20-2: 敗血症患者あるいは集中治療患者に対して ICU 日記を行うか？

Answer: 成人の敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、ICU 日記をつけることを弱く推奨する (GARDE 2D : エビデンスの確実性 = 「非常に低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

ICU 入室中の重症患者は深鎮静状態や強い侵襲下にあるため、ICU での記憶の一部ならびに全部が欠損することがある。実際にはなかった出来事が鮮明な記憶として思い起こされる妄想的記憶に悩まされることもある。これらは患者が ICU を退室した後も遷延し、心的外傷後ストレス障害 (post traumatic stress disorder, PTSD) や急性ストレス障害 (acute stress disorder, ASD) の発生に関連するとされる¹⁾。これら記憶障害に対する介入として ICU 日記²⁾が提唱され、患者・家族における PTSD や不安、うつ症状の軽減や健康関連 QOL の改善が報告されている³⁾。しかし、現状では敗血症患者に対する ICU 日記の有効性・有害性については定まっておらず、臨床現場でも介入方法に多様性がある。以上により、これら患者に対する ICU 日記の有効性・有害性を明らかにすることは重要臨床課題であるといえる。

(2) PICO

P (患者) : 18 歳以上の敗血症患者あるいは集中治療患者

I (介入) : ICU 日記介入の実施

C (対照) : ICU 日記介入の非実施

O (アウトカム) : 患者の PTSD および ASD 発症率, 患者の不安 (HADS), 患者のうつ (HADS), 家族の PTSD および ASD 発症率, 家族の不安 (HADS), 家族のうつ (HADS), あらゆる有害事象 (患者のストレス、日記記載に関する負担)

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 3 件施行⁴⁻⁶⁾されており、これらを用いたメタアナリシスを実施した。なお、敗血症患者に限定した RCT は見つけられなかったため、対象患者は敗血症患者あるいは集中治療患者とした。

(4) 益と害のバランス (Table. 20-2)

望ましい効果 : 患者の PTSD 発症率の効果推定値は 1000 人あたり 51 人の減少(95%CI : 1000 人あたり 123 人減少から 41 増加まで)となる。また、HADS anxiety スコアが平均 0.82 減少(95%CI : 2.45 減

少から 0.82 増加) 、HADS depression スコアが平均 1.01 減少 (95%CI:3.55 減少から 1.53 増加まで) となる。従って、介入は、患者の PTSD、うつ、不安に対して小さな望ましい効果があるといえる。望ましくない効果：1 つの RCT において、有害事象として ICU 日記がどれほど面倒かという項目を評価している。面倒さの度合いを 10 段階評価して、全く面倒でない場合を 0 もっとも面倒である場合は 10 として計測し、家族 (n=78) では mean(SD)が 0.69(1.46)、友人 (n=4) では 2.0(2.45)、看護師 (n=98) では 1.6(0.19)、医師 (n=12) では 1.75(1.48)、看護師以外のメディカルスタッフ (n=6) では 1.0(0.63)という結果となりあまり面倒ではないという結果となっている。従って、介入の望ましい効果はわずかであると考えられた

益と害のバランス：本 CQ においては、効果推定値が広く確実性は低いものの患者の PTSD、不安、うつ、家族の PTSD で ICU 日記に優位な結果である一方、望ましくない効果が限定的であるためおそらく介入が優位と判断した。

CQ20-2

№ 研究の	Certainty assessment						№ 患者の		効果		Certainty	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ICU diary	no therapy	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
患者の PTSD および ASD 発症率 (フォローアップ: 平均値 3 月)												
3	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	60/216 (27.8%)	71/208 (34.1%)	RR 0.85 (0.64 to 1.12)	51 fewer per 1,000 (から 123 fewer to 41 more)	⊕⊕○○ 低	重大
患者の不安 (HADS) (フォローアップ: 平均値 3 月; スケールから: 0 to 21)												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	189	184	-	mean 0.82 fewer (2.45 fewer to 0.82 more)	⊕⊕○○ 低	重大
患者のうつ (HADS) (フォローアップ: 平均値 3 月; スケールから: 0 to 21)												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻*	深刻でない	深刻*	なし	189	184	-	mean 1.01 より低 (3.55 より低 to 1.53 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
家族の PTSD および ASD 発症率 (フォローアップ: 平均値 3 月)												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻*	深刻でない	非常に深刻**	なし	148/324 (45.7%)	150/328 (45.7%)	RR 0.88 (0.56 to 1.40)	55 fewer per 1,000 (から 201 fewer to 183 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
家族の不安 (HADS) (フォローアップ: 平均値 3 月; スケールから: 0 to 21)												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	286	286	-	mean 0 (0.73 より高 to 0.73 より高)	⊕⊕○○ 低	重要
家族のうつ (HADS) (フォローアップ: 平均値 3 月; スケールから: 0 to 21)												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない	深刻でない	深刻*	なし	286	286	-	mean 0 (0.73 より低 to 0.73 より高)	⊕⊕○○ 低	重要

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. blind できていないことが結果に大きく影響を与えると考えられるため。
- b. 信頼区間が広く臨床的にみて有効かそうでないかの判断ができないから。

- c. 研究間での効果推定値において、臨床的に差があると考えられる程度のばらつきがあると考えられるため。
- d. RR が 0.75 と 1.25 の両方の閾値を含むため

・あらゆる有害事象に関して
Kredentser 2018 において、唯一、有害事象として ICU 日記がどれほど面倒かという項目を評価している。面倒さの度合いを 10 段階評価して、全く面倒でない場合を 0 もっとも面倒である場合は 10 として計測。家族 (n=78) では mean(SD)が 0.69(1.46)、友人 (n=4) では 2.0(2.45)、看護師 (n=98) では 1.6(0.19)、医師 (n=12) では 1.75(1.48)、看護師以外のメディカルスタッフ (n=6) では 1.0(0.63)という結果となりあまり面倒ではないという結果となっている。

Table 20-2. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したすべてのアウトカムの効果推定値にばらつきがあるため、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。

(6) 価値観

敗血症患者、集中治療を要する患者に対する ICU 日記の介入における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。本 CQ のアウトカムは患者/家族の PTSD、不安、うつであり重視するか否かの価値観にはばらつきが想定される。

(7) 容認性

有害事象はリスクが低い可能性が高い。介入に伴うコストは人件費のみである。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。

(8) 実行可能性

介入は多くの医療施設において実行可能である。

(9) 判断の要約 (Table. 20-2)

判断							
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確 実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあり	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそらくな し	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優位	比較対照が おそらく優 位	介入も比較 対象もいず れも優位で ない	おそらく介 入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

Table. 20-2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

日本版敗血症診療ガイドライン（J-SSCG）2016^{7,8)}において、ICU 日記は PICS の予防方法としての記載にとどまっていた。また、新生児、小児、成人 ICU における患者家族のためのガイドライン⁹⁾において、家族の不安、抑うつ、PTSD を軽減するために ICU 日記を実施することを提案している(2C)。しかし、ICU 患者そのものに対する ICU 日記介入の実施の推奨を検討するガイドラインは、現時点では存在しない。

(12) 実施に関わる検討事項

ICU 日記の実施や評価の方法、医療スタッフのトレーニング・教育などの今後の検討が必要である。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・集中治療を要する患者の中で敗血症患者に限定した ICU 日記による有効性の検証
- ・サンプル数が多い研究における有害事象の検証

(14) 文献

1. Hatch, R., Young, D., Barber, V., Griffiths, J., Harrison, D. A., & Watkinson, P. (2018). Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: A UK-wide prospective cohort study. *Critical Care*. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2223-6>
2. Bäckman, C. G., & Walther, S. M. (2001). Use of a personal diary written on the ICU during critical illness. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s001340000692>
3. McIlroy, P. A., King, R. S., Garrouste-Orgeas, M., Tabah, A., & Ramanan, M. (2019). The Effect of ICU Diaries on Psychological Outcomes and Quality of Life of Survivors of Critical Illness and Their Relatives: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003547>
4. Garrouste-Orgeas, M., Flahault, C., Vinatier, I., Rigaud, J. P., Thieulot-Rolin, N., Mercier, E., ... Timsit, J. F. (2019). Effect of an ICU Diary on Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Among Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9058>
5. Kredentser, M. S., Blouw, M., Marten, N., Sareen, J., Joseph Bienvenu, O., Ryu, J., ... Olafson, K. (2018). Preventing posttraumatic stress in ICU survivors: A single-center pilot randomized controlled trial of ICU diaries and psychoeducation. *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003367>
6. Nielsen, A. H., Angel, S., Egerod, I., Lund, T. H., Renberg, M., & Hansen, T. B. (2020). The effect of family-authored diaries on posttraumatic stress disorder in intensive care unit patients and their relatives:

A randomised controlled trial (DRIP-study). *Australian Critical Care*.

<https://doi.org/10.1016/j.aucc.2019.01.004>

7. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日集中医誌 2017;24:S1-232.
8. 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, 他, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 作成特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日救急医学会誌 2017; 28: S1-232.
9. Davidson, J. E., Aslakson, R. A., Long, A. C., Puntillo, K. A., Kross, E. K., Hart, J., ... Curtis, J. R. (2017). Guidelines for Family-Centered Care in the Neonatal, Pediatric, and Adult ICU. *Critical Care Medicine*.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002169>

CQ20-3: 集中治療中の身体拘束（抑制）を避けるべきか？

Answer: 成人の敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、集中治療中の身体抑制を避けることを弱く推奨する（GARDE 2C エビデンスの確実性＝「低」）

(1) 背景および本 CQ の重要度

身体拘束（身体抑制）とは「抑制帯等、患者の身体又は衣服に触れる何らかの器具を使用して、一時的に当該患者の身体を拘束し、その運動を抑制する行動の制限」をいう（厚生労働省通知 令和 2 年 3 月 5 日付け保医発 0305 第 1 号別添 1）。身体抑制は基本的人権や人間の尊厳を守ることを妨げる行為であり、倫理的に大きな問題とされながらも、多くの ICU で頻繁に実施されている介入である[1][2]。敗血症患者あるいは集中治療患者は生命維持に係る種々の医療機器等を装着する患者が多く、身体抑制はこれらの医療デバイスの計画外抜去等から患者の安全を守るために実施されている[3][4]が、それに関して検証したランダム化比較試験（RCT）はなく、身体抑制の有用性は明らかになっていない。一方で、身体抑制は、抑制部位の皮膚損傷等の身体障害[5]や、不動化や褥瘡や院内感染[6]、せん妄[7][8]、PTSD 等の精神障害[9]、認知症等の認知機能障害[10]等の有害事象と関連することが報告されているが、その影響についても明らかではない。身体抑制は、その益も害も十分に検証されないまま、臨床において一般的に実施されている特殊な介入である。以上により、集中治療中の身体抑制については Patient-and Family-Centered Care において取り上げるべき重要臨床課題であり、本 CQ では集中治療中の身体抑制を避けるべきかについて検証した。

(2) PICO

P（患者）：18 歳以上の敗血症患者あるいは集中治療患者

I（介入）：ICU 入室中に身体拘束（抑制）を行わない

C（対照）：ICU 入室中に身体拘束（抑制）を行う

O（アウトカム）：せん妄発症率、人工呼吸器装着期間、ICU 在室期間、デバイスの計画外抜去発生率、身体抑制に対する患者や家族の思い、身体抑制に対する医療者の思い、身体抑制の代替法

(3) エビデンスの要約

MEDLINE、CENTRAL、CINAHL、医学中央雑誌を用いた文献検索の結果、897 論文を抽出し、重複を削除した 557 論文のタイトルと抄録を確認した。このうち、対象論文の可能性のある 84 論文の全文原稿を確認し、16 編の質的研究 [11][12][13][14][15][16][17][18][19][20][21][22][23][24][25][26] と、15 編の観察研究

[27][28][29][30][31][32][33][34][35][36][37][38][39][8][40]を対象論文として選択した。質的研究に対しては Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research (CERQual)アプローチによる質的エビデンスの統合を実施した。また、観察研究に対してはメタアナリシスを実施した。なお、敗血症患者に限定した研究は見つけれなかったため、対象患者は敗血症患者あるいは集中治療患者とした。

(4) 益と害のバランス (Table. 20-3-1)

CERQual による質的エビデンス統合の結果、ICU で身体抑制を実施された患者は身体抑制について、覚えていない、安全確保のため問題ないとする一方で、人権や人間の尊厳を侵害するため実施すべきでないと考えていた (エビデンスの確信性：低)。家族は身体抑制を仕方ないと考えながらも可哀そうと感じ、医療者の丁寧な説明や身体抑制を最小限にする配慮をありがたいと感じていた (エビデンスの確信性：非常に低)。医療者は身体抑制の有害事象を危惧しながらも、安全確保のために、ジレンマの中で無力感を感じながら実施していた (エビデンスの確信性：高)。医療者は身体抑制の代替法として、手厚い人員配置等の体制整備とともに、施設の体制によらない、生活者としての個人を尊重するケアが重要と考えていた (エビデンスの確信性：高)。

観察研究のメタアナリシスの結果、せん妄発症率 (10 観察研究：n=2184) のオッズ比 (95%信頼区間) は 0.09 (0.04, 0.19)、人工呼吸器装着期間 (2 観察研究：n=1132) の差 (95%信頼区間) は-0.8 (-6.71, 5.12) 日、ICU 在室期間 (4 観察研究：n=1105) の差 (95%信頼区間) は-3.99 (-7.91, -0.07) 日と、デバイスの計画外抜去発生 (5 観察研究：n=4878) のオッズ比 (95%信頼区間) は 0.36(0.13, 0.98)であり、介入群に優位な相関を示したが、ほとんどの一次研究のバイアスリスクは非常に深刻であったことから、介入とアウトカムの因果関係を示すことは困難である。

CERQual の結果では、集中治療中の身体抑制の実施は、患者の人権や尊厳の侵害や、医療者の無力感や葛藤等の精神的負担に影響を与える可能性があるため、身体抑制を避けることは小さな益に資すると考えられる。望ましい効果は小さく、望ましくない効果は明らかではないため、効果のバランスはおそらく介入が優位と判断した。

Table 20-3-1. エビデンスプロファイル

【CERQual】

レビュー所見	レビュー所見に寄与した1次研究	方法的限界	整合性	適切性	関連性	全体的CERQualの確信的評価	CERQual 評価の説明
--------	-----------------	-------	-----	-----	-----	------------------	---------------

身体拘束（抑制）に対する患者や家族の思い

1. ICUにおいて身体抑制を実施された患者は、身体抑制によって自分自身のコントロールを失うとともに、人間として思われていないような最悪な経験であったと感じており、身体抑制は実施すべきではないと話した。	研究 4, 15	中程度の方法的限界（不明確な募集とサンプリング戦略、再帰性なし、不明確な結果）	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念（2件の研究、データが非常に希薄）	関連性に関する中等度の懸念（2ヵ国からの報告、部分的な関連性）	確信性：「低」	方法的限界と関連性に関する中等度の懸念と、データの適切性に関する深刻な懸念がある。
2. ICUにおいて身体抑制を実施された患者は、身体抑制を実施されたことを覚えていなかった。	研究 10, 15, 46	小さな方法的限界（不明確な募集とサンプリング戦略）	整合性に関する深刻な懸念（いずれの研究にもレビュー所見と異なるデータがある）	適切性に関する中等度の懸念（3件の研究、データが希薄）	関連性に関する中等度の懸念（1ヵ国からの報告、部分的な関連性）	確信性：「低」	方法的限界に関する小さな懸念、適切性と関連性に関する中等度の懸念、整合性に関する深刻な懸念がある。
3. ICUにおいて身体抑制を実施された患者は、適切な説明が重要であり、安全確保のための身体抑制は問題ではないと考えていた。	研究 10, 46	小さな方法的限界（不明確な募集とサンプリング戦略）	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念（2件の研究、データが非常に希薄）	関連性に関する深刻な懸念（1ヵ国からの報告、非常に部分的な関連性）	確信性：「低」	方法的限界に関する小さな懸念、適切性と関連性に関する深刻な懸念がある。
4. ICUにおいて身体抑制を実施された患者は、危険行動が自身で制御できない状況にあったため、身体抑制は必要なことであったと考えていた。	研究 10, 46	小さな方法的限界（不明確な募集とサンプリング戦略）	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念（2件の研究、データが非常に希薄）	関連性に関する深刻な懸念（1ヵ国からの報告、非常に部分的な関連性）	確信性：「低」	方法的限界に関する小さな懸念、適切性と関連性に関する深刻な懸念がある
5. ICUにおいて身体抑制を実施された患者は、身体抑制の辛さよりも、気管挿管による痛みや呼吸困難感が辛かったと感じていた。	研究 10, 46	小さな方法的限界（不明確な募集とサンプリング戦略）	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念（2件の研究、データが非常に希薄）	関連性に関する深刻な懸念（日本からの報告だが、1研究のみ。非常に部分的な関連性）	確信性：「低」	方法的限界に関する小さな懸念、適切性と関連性に関する深刻な懸念がある
6. ICUにおいて身体抑制を実施された患者の家族は、特に患者が穏やかな時の身体抑制や、きつく縛られた身体抑制等、身体抑制されることはかわいそうだが、回復のためには仕方ないと考えていた。	研究 82	中程度の方法的限界（不明確な募集とサンプリング戦略、再帰性なし）	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念（1件の研究、データが非常に希薄）	関連性に関する深刻な懸念（1ヵ国からの報告、非常に部分的な関連性）	確信性：「非常に低」	方法的限界に関する中等度の懸念、適切性と関連性に関する深刻な懸念がある。
7. ICUにおいて身体抑制を実施された患者の家族は、医療者から丁寧な説明があることや、抑制を最小限にする看護師等の努力、家族が面会中には一時的に身体抑制を解除してくれる配慮等がありがたかったと感じていた。	研究 82	中程度の方法的限界（不明確な募集とサンプリング戦略、再帰性なし）	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念（1件の研究、データが非常に希薄）	関連性に関する深刻な懸念（日本からの報告だが、1研究のみ。非常に部分的な関連性）	確信性：「非常に低」	方法的限界に関する中等度の懸念、適切性と関連性に関する深刻な懸念がある。

身体拘束（抑制）に対する医療者の思い

1. 医療者は、医療デバイスの計画外抜去や転落等を予防し、患者の安全確保のために身体抑制を実施していると考えていた。	研究 7, 16, 20, 25, 63, 70, 77, 83	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する小さな懸念 (適度に豊富なデータを提供する 8 つの研究)	関連性に関する小さな懸念 (日本を含む 6 ヶ国からの報告)	確信性: 「高」	方法論的限界と適切性、関連性に関する小さな懸念がある。
2. 医療者は、身体抑制は人間の尊厳や自由を侵害し、せん妄の増悪等にも繋がるため実施すべきではないと考える一方で、患者安全のためには必要と考え、ジレンマの中で無力感を感じながら身体抑制を実施していた。	研究 7, 25, 31, 63, 70, 77	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する小さな懸念 (適度に豊富なデータを提供する 6 つの研究)	関連性に関する小さな懸念 (日本を含む 5 ヶ国からの報告)	確信性: 「高」	方法論的限界と適切性、関連性に関する小さな懸念がある。
3. 医療者は、患者の安全確保が当然と考えられており、事故が発生した場合は当事者が非難されるため、事故防止を最優先するために身体抑制を実施していた。	研究 20, 25, 70	中等度の方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略、不十分な対象者の選択)	整合性に関する中等度の懸念 (レビュー所見と異なる 1 次研究のデータがある)	適切性に関する中等度の懸念 (3 件の研究、データが希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (日本を含む 3 ヶ国からの報告、部分的な関連性)	確信性: 「低」	方法論的限界と整合性、適切性、関連性に関する中等度の懸念がある。
4. 医療者は、鎮静下にある患者や挿管患者等では本当に身体抑制が必要か分からないが、安全のために慣習的に実施すると考えていた。	研究 63, 70	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する中等度の懸念 (レビュー所見と異なる 1 次研究のデータがある)	適切性に関する深刻な懸念 (2 件の研究、データが非常に希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (日本を含む 2 ヶ国からの報告、部分的な関連性)	確信性: 「低」	方法論的限界に関する小さな懸念、整合性と関連性に関する中等度の懸念、適切性に関する深刻な懸念がある。
5. 医療者は、身体抑制は医療者の利益のために実施されていると考えていた。	研究 25, 31	中等度の方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略、不十分な対象者の選択)	整合性に関する深刻な懸念 (いずれの研究にもレビュー所見と異なるデータがある)	適切性に関する深刻な懸念 (2 件の研究、データが非常に希薄)	関連性に関する深刻な懸念 (2 ヶ国からの報告、非常に部分的な関連性)	確信性: 「非常に低」	方法論的限界に関する中等度の懸念、整合性、適切性、関連性に関する深刻な懸念がある。
6. 医療者は、身体抑制を実施すると重大な傷害が起こりうると考えていた。	研究 16, 31, 63	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する中等度の懸念 (3 件の研究、データが希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (3 ヶ国からの報告、部分的な関連性)	確信性: 「中」	方法論的限界に関する小さな懸念、適切性と関連性に関する中等度の懸念がある。
7. 医療者は、患者の安全だけでなく、医療者の保護のためにも身体抑制が必要であるとと考えていた。	研究 25	中等度の方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略、不十分な対象者の選択)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念 (1 件の研究、データが非常に希薄)	関連性に関する深刻な懸念 (1 ヶ国からの報告、非常に部分的な関連性)	確信性: 「非常に低」	方法論的限界に関する中等度の懸念、適切性と関連性に関する深刻な懸念がある。
8. 医療者は、他の患者にもケアを提供し、他の患者の安全を確保するために、身体抑制が必要であるとと考えていた。	研究 70, 77, 83	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する中等度の懸念 (3 件の研究、データが希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (すべて日本からの報告、部分的な関連性)	確信性: 「中」	方法論的限界に関する小さな懸念、適切性と関連性に関する中等度の懸念がある。
9. 医療者は、患者の家族が面会中は身体抑制を解除したいと考えていた。	研究 7, 63, 77	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する中等度の懸念 (3 件の研究、データが希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (日本を含む 3 ヶ国からの報告、部分的な関連性)	確信性: 「中」	方法論的限界に関する小さな懸念、適切性と関連性に関する中等度の懸念がある。
10. 医療者は、身体抑制の実施について家族に丁寧に説明する必要があると考えていた。	研究 7, 25, 63	中等度の方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略、不十分な対象者の選択)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する中等度の懸念 (3 件の研究、データが希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (3 ヶ国からの報告、部分的な関連性)	確信性: 「中」	方法論的限界と適切性、関連性に関する中等度の懸念がある。
11. 医療者は、職種間で身体抑制に対する考え方が異なると考えていた。	研究 7, 31, 63, 70	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する中等度の懸念 (4 件の研究、データが希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (4 ヶ国からの報告、部分的な関連性)	確信性: 「中」	方法論的限界に関する小さな懸念、適切性と関連性に関する中等度の懸念がある。
12. 医療者は、身体抑制に関する医療者への教育、管理者のサポートが必要であるとと考えていた。	研究 31, 63	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念 (2 件の研究、データが非常に希薄)	関連性に関する深刻な懸念 (2 ヶ国からの報告、非常に部分的な関連性)	確信性: 「低」	方法論的限界に関する小さな懸念、適切性と関連性に関する中等度の懸念がある。

身体拘束（抑制）の代替法

1. 医療者は身体抑制実施を低減するために、患者を常に観察でき、ベッドサイドに医療者が付き添うことができる人員配置や環境が重要と考えていた。	研究 13, 16, 20, 25, 63, 77, 83	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する小さな懸念 (適度に豊富なデータを提供する7つの研究)	関連性に関する小さな懸念 (日本を含む5ヵ国からの報告)	確信性: 「高」	方法論的限界と適切性、関連性に関する小さな懸念がある。
--	-------------------------------	--------------------------------	-----------------	------------------------------------	------------------------------	-------------	-----------------------------

2. 医療者は身体抑制実施を低減するために、患者への十分なコミュニケーションと頻繁かつ適切な説明が重要だと考えていた。	研究 13, 20, 31, 84	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する中等度の懸念 (4件の研究、データが希薄)	関連性に関する小さな懸念 (日本を含む4ヵ国からの報告)	確信性: 「中」	方法論的限界と関連性に関する小さな懸念、適切性に関する中等度の懸念がある。
3. 医療者は身体抑制実施を低減するために、適切な鎮痛・鎮静管理が重要だと考えていた。	研究 13, 16, 20, 31	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する中等度の懸念 (4件の研究、データが希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (3ヵ国からの報告、部分的な関連性)	確信性: 「中」	方法論的限界に関する小さな懸念、適切性と関連性に関する中等度の懸念がある。
4. 医療者は身体抑制実施を低減するために、不要な医療機器やライン類の中止や除去が重要だと考えていた。	研究 16, 77	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念 (2件の研究、データが非常に希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (日本を含む2ヵ国からの報告、部分的な関連性)	確信性: 「中」	方法論的限界に関する小さな懸念、関連性に関する中等度の懸念、適切性に関する深刻な懸念がある。
5. 医療者は身体抑制実施を低減するために、照明の調整や騒音の軽減、なじむのある物等を配置して部屋の環境を整えることや、落ち着いて過ごせる面会環境を整え、家族との時間を増やす等、生活者としての感覚を保つ支援が重要と考えていた。	研究 13, 16, 20, 63, 77, 84	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する小さな懸念 (適度に豊富なデータを提供する6つの研究)	関連性に関する小さな懸念 (日本を含む4ヵ国からの報告)	確信性: 「高」	方法論的限界と適切性、関連性に関する小さな懸念がある。
6. 医療者は身体抑制実施を低減するために、重要なカテーテル等を手の届かない場所に配置し、包帯等を使って視覚的に見えなくするケアを実施していた。	研究 13, 20, 77	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する中等度の懸念 (3件の研究、データが希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (日本を含む3ヵ国からの報告、部分的な関連性)	確信性: 「中」	方法論的限界に関する小さな懸念、適切性と関連性に関する中等度の懸念がある。
7. 医療者は身体抑制実施を低減するために、趣味や運動、睡眠の支援等、せん妄予防・改善のためのケアが重要と考えていた。	研究 13, 16, 20	中等度の方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する中等度の懸念 (3件の研究)	関連性に関する中等度の懸念 (2ヵ国)	確信性: 「中」	方法論的限界と関連性、適切性に関する

8. 医療者は身体抑制実施を低減するために、体位変換やマットレスの工夫等、快適なポジショニングのための支援が重要と考えていた。	研究 13, 20	中等度の方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略、不十分な対象者の選択)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念 (2件の研究、データが非常に希薄)	関連性に関する深刻な懸念 (1ヵ国からの報告、非常に部分的な関連)	確信性: 「低」	方法論的限界に関する中等度の懸念、適切性と関連性に関する深刻な懸念がある。
---	-----------	---	-----------------	--------------------------------	-----------------------------------	-------------	---------------------------------------

9. 医療者は身体抑制実施を低減するために、説明の理解度や治療への協力、意識や身体能力、ナースコールが可能か等、危険行動についての総合的なアセスメントが重要と考えていた。	研究 77, 83	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念 (2件の研究、データが非常に希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (日本からの報告、部分的な関連)	確信性: 「中」	方法論的限界に関する小さな懸念、関連性に関する中等度の懸念、適切性に関する深刻な懸念がある。
10. 医療者は身体抑制実施を低減するために、患者の思いを引き出し、患者の声を理解したいという姿勢を示すことが必要と考えていた。また、患者のもてる力に合わせたケアによって患者のニーズを満たし、患者ができたことを回復への一歩として意味づけ、実感してもらった支援が重要と考えていた。	研究 31, 84	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念 (2件の研究、データが非常に希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (日本を含む2ヵ国からの報告、部分的な関連)	確信性: 「中」	方法論的限界に関する小さな懸念、関連性に関する中等度の懸念、適切性に関する深刻な懸念がある。
11. 医療者は身体抑制実施を低減するために、ベッドサイドを離れたり、身体抑制を解除したりする際等に、他の医療者と協力して観察できるように医療者間の連携が重要と考えていた。	研究 77, 83	小さな方法論的限界 (不明確な募集とサンプリング戦略)	整合性に関する非常に小さい懸念	適切性に関する深刻な懸念 (2件の研究、データが非常に希薄)	関連性に関する中等度の懸念 (日本からの報告、部分的な関連)	確信性: 「中」	方法論的限界に関する小さな懸念、関連性に関する中等度の懸念、適切性に関する深刻な懸念がある。

【観察研究】

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	身体拘束（抑制）を行わない	身体拘束（抑制）を行う	相対（95% CI）	絶対（95% CI）		
せん妄発症率												
10	観察研究	非常に深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻でない	なし	256/1351 (18.9%)	538/833 (64.6%)	OR 0.09 (0.04 to 0.19)	505 fewer per 1,000 (から 578 fewer to 389 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
人工呼吸器装着期間												
2	観察研究	非常に深刻*	非常に深刻*	深刻でない	深刻*	なし	430	702	-	mean 0.8 days より低 (6.71 より低 to 5.12 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要
ICU在室期間												
4	観察研究	非常に深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻でない	なし	341	764	-	mean 3.99 days より低 (7.91 より低 to 0.07 より低)	⊕⊕○○ 低	重要
デバイスの計画外除去発生率												
5	観察研究	非常に深刻*	深刻*	深刻*	深刻でない	なし	100/2524 (4.0%)	244/2354 (10.4%)	OR 0.36 (0.13 to 0.98)	64 fewer per 1,000 (から 89 fewer to 2 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; OR: オッズ比

説明

- 大多数の研究で交絡が調整されておらず、患者選択や群分け、介入からの逸脱に関するバイアスに懸念があったため、2段階グレードを下げた。
- 非常に大きい異質性があるが、組み込まれた研究の点推定値は同じ方向であるため（統計的異質性）、グレードを下げない。
- 非常に大きい異質性があり、組み込まれた研究の点推定値は同じ方向にないため（臨床的異質性）、2段階グレードを下げた。
- 信頼区間が害と利益の双方を含んでいるため、1段階グレードを下げた。
- 非常に大きい異質性があり、組み込まれた研究の点推定値は同じ方向にない（臨床的異質性）。人工呼吸患者のみを対象にしたサブグループ解析では、デバイスの計画外除去発生率の減少を示唆し、異質性は低下した。そのため、1段階グレードを下げた。
- ひとつの研究で、身体抑制の定義にサイドルールが含まれていた。また、ひとつの研究で、アウトカムの単位が人*シフトであった。そのため、1段階グレードを下げた。

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

CERQual の各レビュー所見のエビデンスの確信性は、「非常に低」から「高」に分類されている。異なる方向性を示すアウトカムはないため、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性における平均的なグレードである「低」を全体的なエビデンスの確実性とした。なお、観察研究のシステマティックレビューの結果からは介入とアウトカムの因果関係を示すことは困難であったため、推奨判断の根拠から除外した。

(6) 価値観

患者や家族、医療者の多くが、安全確保のためには身体抑制は致し方ないと考えながらも、身体抑制はすべきではない、出来る限り解除したい（してほしい）と考えていた。これは、身体抑制を避けることや、それによる人権や尊厳の堅持に対して置く相対的価値が高いことを示唆している。さらに近年、身体抑制は倫理的に問題とする考えが拡大しつつあり、診療報酬においても、身体抑制を避けた場合を評価する加算や、身体抑制を避ける取り組みを実施していることを入院基本料等加算の要件に追加する等、これを後押ししている。以上により、そのばらつきは少ない

ことが予想される。

(7) 容認性

集中治療中の身体抑制を避けることに際して、新たな薬剤の使用や医療器具等の購入は必要なく、診療報酬点数にも変わりがないため、患者の視点からも、医療機関の経営者側の視点からも、おそらく許容できると考える。一方で、身体抑制を避けることによって、短期的には医療者の仕事量が増える可能性が考えられるが、身体抑制の代替法を各施設の実情に合わせて実施することより、ある程度は許容可能と考えられる。

(8) 実行可能性

CERQual の各レビュー所見における医療者が考える身体抑制の代替法は、各施設の実情によって実施可能な範囲が異なることが予測されるものの、各施設の実情に合わせてこれらの代替法を実施することで、現状以上に集中治療中の身体抑制を避けることは実行可能と考える。

(9) 判断の要約 (Table. 20-3-2)

Table. 20-3-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：83.3%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

PADIS Guideline[41]では、バックグラウンドクエスチョンとして、成人重症患者における身体抑制の実施率、根拠およびアウトカム（害と益）について解説しているが、推奨の判断はしていない。

(12) 実施に関わる検討事項

重症患者全般における標準的な患者・家族中心のケアとして身体抑制を避けることが望まれるが、各施設の実情に合わせて代替法を実施するとともに、マニュアル等を作成して行うことを考慮する必要がある。また、医療デバイスの計画外抜去等の有害事象に関するモニタリングが必要である。

(13) 今後の研究の可能性

集中治療中の身体抑制を避けることの有用性や有害事象に関して検証した RCT が望まれる。また、集中治療中の身体抑制を避けることが難しい患者や療養環境の特徴、集中治療中の身体抑制を避けるために効果的な代替法に関して検証した研究が期待される。質的研究については、ICU において身体抑制を実施された患者やその家族を対象にした研究が少ないため、さらなる研究が求められる。

(14) 文献

- [1] T. Unoki, H. Sakuramoto, A. Ouchi, and S. Fujitani, “Physical restraints in intensive care units: a national questionnaire survey of physical restraint use for critically ill patients undergoing invasive mechanical ventilation in Japan,” *Acute Med. Surg.*, 2019, doi: 10.1002/ams2.380.
- [2] M. Azizpour, M. Moosazadeh, and R. Esmaeili, “Use of physical restraints in intensive care unit: A systematic review study,” *Acta Medica Mediterr.*, 2017, doi: 10.19193/0393-6384_2017_1_020.
- [3] 池添 志乃, 田井 雅子, 中野 綾美他., “倫理的判断を基盤とした抑制についての調査—抑制実施時の倫理的判断と「説明」を重視する看護師の特徴—,” *日本看護倫理学会誌*, vol. 3, pp. 64–70, 2011.
- [4] J. Benbenbishty, S. Adam, and R. Endacott, “Physical restraint use in intensive care units across Europe: The

- PRICE study,” *Intensive Crit. Care Nurs.*, 2010, doi: 10.1016/j.iccn.2010.08.003.
- [5] N. A. Kandeel and A. K. Attia, “Physical restraints practice in adult intensive care units in Egypt,” *Nurs. Heal. Sci.*, 2013, doi: 10.1111/nhs.12000.
- [6] M. Baumgarten *et al.*, “Extrinsic risk factors for pressure ulcers early in the hospital stay: A nested case-control study,” *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2008, doi: 10.1093/gerona/63.4.408.
- [7] S. Mehta *et al.*, “Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults,” *Crit. Care Med.*, 2015, doi: 10.1097/CCM.0000000000000727.
- [8] B. Van Rompaey, M. M. Elseviers, M. J. Schuurmans, L. M. Shortridge-Baggett, S. Truijen, and L. Bossaert, “Risk factors for delirium in intensive care patients: A prospective cohort study,” *Crit. Care*, 2009, doi: 10.1186/cc7892.
- [9] C. Jones, C. Bäckman, M. Capuzzo, H. Flaatten, C. Rylander, and R. D. Griffiths, “Precipitants of post-traumatic stress disorder following intensive care: A hypothesis generating study of diversity in care,” *Intensive Care Med.*, 2007, doi: 10.1007/s00134-007-0600-8.
- [10] N. E. Brummel, M. C. Balas, A. Morandi, L. E. Ferrante, T. M. Gill, and E. W. Ely, “Understanding and Reducing Disability in Older Adults Following Critical Illness,” *Critical Care Medicine*. 2015, doi: 10.1097/CCM.0000000000000924.
- [11] C. W. Chang, Y. M. Chen, and C. C. Su, “Care needs of older patients in the intensive care units,” *J. Clin. Nurs.*, 2012, doi: 10.1111/j.1365-2702.2010.03611.x.
- [12] K. Choe, Y. Kang, and Y. Park, “Moral distress in critical care nurses: A phenomenological study,” *J. Adv. Nurs.*, 2015, doi: 10.1111/jan.12638.
- [13] L. Clukey, R. A. Weyant, M. Roberts, and A. Henderson, “Discovery of unexpected pain in intubated and sedated patients,” *Am. J. Crit. Care*, 2014, doi: 10.4037/ajcc2014943.
- [14] J. Dolan and S. E. Dolan Looby, “Determinants of nurses’ use of physical restraints in surgical intensive care unit patients,” *Am. J. Crit. Care*, 2017, doi: 10.4037/ajcc2017244.
- [15] S. B. Fowler, “Impaired verbal communication during short-term oral intubation,” *Nurs. Diagn.*, 1997, doi: 10.1111/j.1744-618X.1997.tb00317.x.
- [16] S. Freeman, C. Hallett, and G. Mchugh, “Physical restraint: Experiences, attitudes and opinions of adult intensive care unit nurses,” *Nurs. Crit. Care*, 2016, doi: 10.1111/nicc.12197.
- [17] M. B. Happ, “Preventing treatment interference: The nurse’s role in maintaining technologic devices,” *Hear. Lung J. Acute Crit. Care*, 2000, doi: 10.1016/S0147-9563(00)90039-6.
- [18] H. Jiang, C. Li, Y. Gu, and Y. He, “Nurses’ perceptions and practice of physical restraint in China,” *Nurs. Ethics*,

2015, doi: 10.1177/0969733014557118.

- [19] G. Langley, S. Schmollgruber, and A. Egan, "Restraints in intensive care units-A mixed method study," *Intensive Crit. Care Nurs.*, 2011, doi: 10.1016/j.iccn.2010.12.001.
- [20] A. Minnick, R. M. Leipzig, and M. E. Johnson, "Elderly patients' reports of physical restraint experiences in intensive care units," *Am. J. Crit. Care*, 2001, doi: 10.4037/ajcc2001.10.3.168.
- [21] G. Via-Clavero *et al.*, "Eliciting critical care nurses' beliefs regarding physical restraint use," *Nurs. Ethics*, 2019, doi: 10.1177/0969733017752547.
- [22] S. K. Sasaki R, "Dilemmas Experienced by ICU Nurses When They Care for Patients with Symptoms of Delirium," *インターナショナル Nurs. Care Res.*, vol. 15, pp. 19–30, 2016.
- [23] 美香桑原, "ICU患者の身体抑制に影響する看護師の判断要因," *日本クリティカルケア看護学会誌*, vol. 11, pp. 57–65, 2015.
- [24] 至極 友香子, 町田 美佳, 岡 眞由美他, "急性期に抑制を受ける患者家族の苦痛に影響する因子," *徳島赤十字病院医学雑誌*, vol. 12, pp. 168–72, 2007.
- [25] 長澤 静代黒田 裕子., "集中治療室における患者管理の1つとしての身体抑制を取り巻く看護師の判断と行動," *日本クリティカルケア看護学会誌*, vol. 5, pp. 25–32, 2009.
- [26] 長谷川 沙希, 原 祥子, 沖中 由美他., "ICUにおいて抑制を受ける高齢患者に対する看護ケア," *老年看護学*, vol. 17, pp. 28–36, 2012.
- [27] L. Y. Chang, K. W. K. Wang, and Y. F. Chao, "Influence of physical restraint on unplanned extubation of adult intensive care patients: A case-control study," *Am. J. Crit. Care*, 2008, doi: 10.4037/ajcc2008.17.5.408.
- [28] M. L. Chuang, C. Y. Lee, Y. F. Chen, S. F. Huang, and I. F. Lin, "Revisiting unplanned endotracheal extubation and disease severity in intensive care units," *PLoS One*, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0139864.
- [29] T. Gu, X. Wang, N. Deng, and W. Weng, "Investigating influencing factors of physical restraint use in China intensive care units: A prospective, cross-sectional, observational study," *Aust. Crit. Care*, 2019, doi: 10.1016/j.aucc.2018.05.002.
- [30] D. Hamilton, D. Griesdale, and L. C. Mion, "The prevalence and incidence of restraint use in a Canadian adult intensive care unit: A prospective cohort study.," *Can. J. Crit. Care Nurs.*, 2017.
- [31] A. Kwizera *et al.*, "Incidence and risk factors for delirium among mechanically ventilated patients in an African intensive care setting: An observational multicenter study," *Crit. Care Res. Pract.*, 2015, doi: 10.1155/2015/491780.
- [32] P. Limpawattana *et al.*, "Delirium in critical care: A study of incidence, prevalence, and associated factors in the tertiary care hospital of older Thai adults," *Aging Ment. Heal.*, 2016, doi: 10.1080/13607863.2015.1035695.

- [33] E. Luk *et al.*, “Predictors of physical restraint use in Canadian intensive care units,” *Crit. Care*, 2014, doi: 10.1186/cc13789.
- [34] S. T. Micek, N. J. Anand, B. R. Laible, W. D. Shannon, and M. H. Kollef, “Delirium as detected by the CAM-ICU predicts restraint use among mechanically ventilated medical patients,” *Crit. Care Med.*, 2005, doi: 10.1097/01.CCM.0000164540.58515.BF.
- [35] A. Öztürk Birge and T. Bedük, “The relationship of delirium and risk factors for cardiology intensive care unit patients with the nursing workload,” *J. Clin. Nurs.*, 2018, doi: 10.1111/jocn.14365.
- [36] A. Perren *et al.*, “Physical restraint in the ICU: Does it prevent device removal?,” in *Minerva Anestesiologica*, 2015.
- [37] L. Rose *et al.*, “Prevalence, risk factors, and outcomes associated with physical restraint use in mechanically ventilated adults,” *J. Crit. Care*, 2016, doi: 10.1016/j.jcrc.2015.09.011.
- [38] G. Sanson, Y. Khlopenyuk, S. Milocco, M. Sartori, L. Dreas, and A. Fabiani, “Delirium after cardiac surgery. Incidence, phenotypes, predisposing and precipitating risk factors, and effects,” *Hear. Lung*, 2018, doi: 10.1016/j.hrtlng.2018.04.005.
- [39] A. W. van der Kooi *et al.*, “Use of physical restraints in dutch intensive care units: A prospective multicenter study,” *Am. J. Crit. Care*, 2015, doi: 10.4037/ajcc2015348.
- [40] J. Wang *et al.*, “Risk factors for the incidence of delirium in cerebrovascular patients in a Neurosurgery Intensive Care Unit: A prospective study,” *J. Clin. Nurs.*, 2018, doi: 10.1111/jocn.13943.
- [41] J. W. Devlin *et al.*, “Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU,” *Crit. Care Med.*, 2018, doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.

CQ20-4-1：睡眠ケアとして補助換気を行うか？

Answer: 成人の敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、睡眠ケアとして換気補助の追加を行うことを弱く推奨する（Grade 2D エビデンスの確実性＝「非常に低」）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

重症患者は、ICU という特殊な環境や昼夜を問わない医療介入、騒音、光など様々なストレスを受けている。これら環境要因のみならず、病態や薬剤など複合的な要因が、睡眠障害や不安、せん妄発症のリスクとなる。特に睡眠障害は、せん妄と関連し、長期に渡る認知機能障害と関連している可能性があり、PADIS ガイドライン[1]においても睡眠ケアの重要性が強調されている。人工呼吸管理中に換気補助の追加を行うことで、睡眠障害が改善するかどうかは不明であり、今回の敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であるといえる。

(2) PICO

P（患者）：18 歳以上の敗血症患者あるいは集中治療患者

I（介入）：換気補助の追加をする

C（対照）：換気補助の追加をしない

O（アウトカム）：客観的睡眠（量）

(3) エビデンスの要約

MEDLINE、CENTRAL、医学中央雑誌を用いた文献検索の結果、451 論文を抽出し論文のタイトルと抄録を確認した。このうち、対象論文の可能性のある 47 論文の全文原稿を確認し、PICO に合致した 5 編のランダム化比較試験（RCT）[2][3][4][5][6]をメタアナリシスした。なお、敗血症患者に限定した RCT は見つけられなかったため、対象患者は敗血症患者あるいは集中治療患者とした。

(4) 益と害のバランス（Table. 20-4.1.1）

望ましい効果：客観的睡眠（量）（total sleep time / total recording time 等）に関する効果推定値は、平均差（MD） 12.2（95%CI 4.12～20.28）であり、望ましい効果は小であると考えられた

望ましくない効果：今回の PICO に合致した 5 編のランダム化比較試験において、人工呼吸管理中に換気補助を追加することで害について論じている論文がなく評価困難である。

益と害のバランス：介入による害を論じている論文がないが、臨床上、介入による害の発生は小さいと考え、おそらく介入が優位ではないかと考える。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	A/C	PSV	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
客観的睡眠（量）												
5	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	79	79	-	MD 12.2 より高 (4.12 より高 to 20.28 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差

説明

- a. 研究方法により盲検化ができないため、すべての研究を High RoB と判断した。
- b. 研究間で介入方法が異なり異質性が高いと判断した。
- c. サンプルサイズが小さく 95%CI が広い。

Table 20-4.1.1 エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したアウトカムは客観的睡眠（量）のみであり、エビデンスは「非常に低」であるためアウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。

(6) 価値観

敗血症患者あるいは集中治療患者において、睡眠ケアとしての人工呼吸器設定に関する患者・家族の価値観にばらつきはないと考えた。

(7) 容認性

多くの人工呼吸器には換気補助を追加するモード（A/C、PCV など）が搭載されており、追加費用はかからないことが予想される。J-PAD ガイドライン[7]では、目標鎮静深度を RASS -2～0 としており、比較的浅い鎮静管理となるため、補助換気を追加するモード（A/C、PCV、PAV など）と追加しないモード（PSV、吹き流し）を比較した場合に、医療従事者の労力には差がないと考える。

(8) 実行可能性

多くの人工呼吸器で換気補助を追加するモード（A/C、PCV など）が搭載されており、実行可能と考える。

(9) 判断の要約 (Table. 20-4.1.2)

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 20-4.1.2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.5、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 95.8%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

PADIS ガイドライン[1]では、成人重症患者の睡眠を改善するために、夜間に (圧支持換気[PSV] に対して) 補助/調整換気 (A/C) が使用されるべきか? という Question に対して、夜間は (PSV

に対して) A/C を使用することを提案する (条件付き推奨、低い質のエビデンス) となっている。

(12) 実施に関わる検討事項

推奨の実施においては、換気補助として人工呼吸器のどのモードを採用したのか、換気補助の介入時間、客観的睡眠時間を測定することが望まれる。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・アウトカムとして客観的睡眠 (質) の評価や問診票を用いた睡眠の主観的評価の検証
- ・換気補助の追加としてどの人工呼吸器モードが有用なのか (PCV、A/C など)
- ・換気補助を行うことでの害 (換気補助を行うことでの横隔膜機能不全の発症率など)

(14) 文献

- [1] J. W. Devlin *et al.*, “Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU,” *Crit. Care Med.*, 2018, doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.
- [2] C. Alexopoulou, E. Kondili, E. Vakouti, M. Klimathianaki, G. Prinianakis, and D. Georgopoulos, “Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients,” *Intensive Care Med.*, 2007, doi: 10.1007/s00134-007-0630-2.
- [3] C. Andréjak *et al.*, “Does using pressure-controlled ventilation to rest respiratory muscles improve sleep in ICU patients?,” *Respir. Med.*, 2013, doi: 10.1016/j.rmed.2012.12.012.
- [4] K. Bosma *et al.*, “Patient-ventilator interaction and sleep in mechanically ventilated patients: Pressure support versus proportional assist ventilation,” *Crit. Care Med.*, 2007, doi: 10.1097/01.CCM.0000260055.64235.7C.
- [5] B. Cabello *et al.*, “Sleep quality in mechanically ventilated patients: Comparison of three ventilatory modes,” *Crit. Care Med.*, 2008, doi: 10.1097/CCM.0b013e3181743f41.
- [6] F. Roche-Campo *et al.*, “Comparison of sleep quality with mechanical versus spontaneous ventilation during weaning of critically III tracheostomized patients,” *Crit. Care Med.*, 2013, doi: 10.1097/CCM.0b013e318287f569.

- [7] 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,” 日本集中治療医学会雑誌, vol. 21, pp. 539–79, 2014.

CQ20-4-2：睡眠ケアとして非薬物的睡眠管理を行うか？

Answer:成人の敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、睡眠ケアとして非薬物的睡眠管理を行うことを弱く推奨する（Grade2D：エビデンスの確実性＝「非常に低」）。

(1) 背景および本 CQ の重要度

重症患者は、ICU という特殊な環境や昼夜を問わない医療介入、騒音、光など様々なストレスを受けている。これら環境要因のみならず、病態や薬剤など複合的な要因が、睡眠障害や不安、せん妄発症のリスクとなる。特に睡眠障害は、せん妄と関連し、長期に渡る認知機能障害と関連している可能性があり、PADIS ガイドライン[1]においても睡眠ケアの重要性が強調されている。睡眠障害の予防として、耳栓やアイマスク、音楽療法、騒音低減プログラムなどの非薬物的睡眠管理が期待されており、せん妄予防には一定の効果が示されているが、睡眠促進効果やその他の PICS 予防の有用性は不明である。また、不安は闘病意欲を低下させるとともに、鎮静薬の投与量を増加させるが、この不安の軽減に音楽療法等が試みられ、一定の効果が示されている。以上により、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えられる。

(2) PICO

P（患者）：18 歳以上の敗血症患者あるいは集中治療患者

I（介入）：非薬物的睡眠管理（耳栓・アイマスク・音楽療法）

C（対照）：通常のケア

O（アウトカム）：主観的評価、客観的睡眠（量）

(3) エビデンスの要約

MEDLINE、CENTRAL、医学中央雑誌を用いた文献検索の結果、451 論文を抽出し論文のタイトルと抄録を確認した。このうち、対象論文の可能性のある 47 論文の全文原稿を確認し、PICO に合致した 4 編のランダム化比較試験（RCT）[2][3][4][5]をメタアナリシスした。なお、敗血症患者に限定した RCT は見つけれなかったため、対象患者は敗血症患者あるいは集中治療患者とした。

(4) 益と害のバランス（Table. 20-4.2.1）

望ましい効果：主観的評価（Verran and Snyder-Halpern Sleep Scale などを用いた患者へのアンケート等）の効果推定値は、標準化平均差（SMD）1.5（95%CI：1.11～1.9）である。客観的睡眠（量）

(total sleep time / total recording time 等) の効果推定値は、平均差 (MD) -2.46 (95%CI -9.94～5.01) である。従って、望ましい効果は小であると考えられた

望ましくない効果：今回の PICO に合致した 4 編のランダム化比較試験において、睡眠ケアとしてアイマスク・耳栓・音楽療法を用いることで害について論じている論文がなく評価困難である。

益と害のバランス：介入による害を論じている論文がないが、臨床上、介入による害の発生はわずかであると考え、介入がおそらく優位ではないかと考える。

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	music/eye mask/earplug	usual care	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
主観的評価												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	68	68	-	SMD 1.5 より高 (1.11 より高 to 1.9 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
客観的睡眠 (量)												
2	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻ではない	深刻でない	深刻 ^c	なし	37	42	-	MD 2.46 より低 (9.94 より低 to 5.01 より高)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; SMD:標準化平均差; MD: 平均差

説明

- a. 研究方法により盲検化ができないため、すべての研究を High RoB と判断した。
- b. 異質性は I²=83% と高く、非一貫性に関する深刻なバイアスが示唆される。
- c. サンプルサイズが小さい

Table 20-4.2.1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したアウトカムの効果推定値は一つは効果あり、一つは効果なしであるが、方向性は一致している (効果ありの方向) ため、効果ありの主観的評価のアウトカムの確実性を全体としては採用した。アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」である。

(6) 価値観

敗血症患者あるいは集中治療患者において、睡眠ケアとしての非薬物的睡眠管理に関する患者・家族の価値観は不確実でありばらつきの可能性はあると考える。

(7) 容認性

耳栓やアイマスク、音楽療法に必要な機材は高価ではなく、また介入方法も比較的容易である。

(8) 実行可能性

耳栓やアイマスク、音楽療法に必要な機材は高価ではないため実行可能と考える。

(9) 判断の要約 (Table. 20-4.2.2)

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 20-4.2.2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7.5、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された (7 点以上 : 91.7%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

PADIS ガイドライン[1]では、成人重症患者の睡眠を改善するために、騒音と光を低減する方法、音楽が夜間に（使用なしに対して）使用されるべきか？という CQ に対して、騒音と光の低減策を用いることを提案する（条件付き推奨、低い質のエビデンス）、音楽を夜間に用いないことを提案する（非常に低い質のエビデンス）となっている。

(12) 実施に関わる検討事項

推奨の実施においては、非薬物的睡眠管理を用いたのか、介入時間、客観的睡眠時間や問診票を用いた睡眠評価を測定することが望まれる。

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・睡眠の質の評価として問診票を用いた主観的評価のみならず、客観的睡眠の質を測定するパラメータの確立
- ・非薬物的睡眠管理を用いることでの害の評価

(14) 文献

- [1] J. W. Devlin *et al.*, “Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU,” *Crit. Care Med.*, 2018, doi: 10.1097/CCM.0000000000003299.
- [2] A. Demoule *et al.*, “Impact of earplugs and eye mask on sleep in critically ill patients: A prospective randomized study,” *Crit. Care*, 2017, doi: 10.1186/s13054-017-1865-0.
- [3] M. J. Ryu, J. S. Park, and H. Park, “Effect of sleep-inducing music on sleep in persons with percutaneous transluminal coronary angiography in the cardiac care unit,” *J. Clin. Nurs.*, 2012, doi: 10.1111/j.1365-2702.2011.03876.x.
- [4] C. P. Su, H. L. Lai, E. T. Chang, L. M. Yiin, S. J. Perng, and P. W. Chen, “A randomized controlled trial of the effects of listening to non-commercial music on quality of nocturnal sleep and relaxation indices in patients in medical intensive care unit,” *J. Adv. Nurs.*, 2013, doi: 10.1111/j.1365-2648.2012.06130.x.

- [5] A. R. Yazdannik, A. Zareie, M. Hasanpour, and P. Kashefi, "The effect of earplugs and eye mask on patients' perceived sleep quality in intensive care unit.," *Iran. J. Nurs. Midwifery Res.*, 2014.

CQ20-5: ICUにおける家族の面会制限を緩和すべきか？

Answer : 成人の敗血症患者あるいは集中治療患者に対して、家族の面会制限を緩和することを弱く推奨する (Grade2D : エビデンスの確実性 = 「非常に低」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

ICU に入室中の患者は、心身ともに重篤な状態であり、家族の存在は大きく、患者と家族が接するための面会の機会は重要である。面会は患者のみならず家族のメンタルヘルスにも影響を与えており、面会時間を緩和することは、post-intensive care syndrome-family (PICS-F) 等の予防に有効である可能性がある。一方で、面会時間に寛容であることは、処置やケアを行うにあたり医療スタッフの負担が増加することとなる。また、感染症予防の観点から、面会時間を制限している施設もみられており、面会制限を緩和することに対して一定の見解は得られていない。以上により、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えられる。

(2) PICO

P (患者) : 18 歳以上の敗血症患者あるいは集中治療患者、およびその家族

I (介入) : 面会時間の制限なし

C (対照) : 面会時間の制限あり

O (アウトカム) : 患者のせん妄発症、ICU 滞在期間、患者の抑鬱状態、家族の抑鬱状態・不安・満足度、ICU 滞在中の新規感染症発症

(3) エビデンスの要約

Pubmed、CENTRAL、医学中央雑誌を用いて文献検索を行い、1259 論文を抽出、それらのタイトルと抄録を確認した。このうち、対象論文の可能性のある 43 論文の全文を確認したところ、2 編¹²のランダム化比較試験 (RCT) が本 CQ の PICO に合致した。また、工程の途中、本 CQ の PICO に合致する 1 編³のランダム化比較試験が新たに出版された。それも含め、最終的に計 3 編の論文からデータを抽出・統合した。なお、敗血症患者に限定した RCT は見つけられなかったため、対象患者は敗血症患者あるいは集中治療患者とした。

(4) 益と害のバランス (Table. 20-4.2.1)

望ましい効果 : 介入により、せん妄発症は 1000 例あたり 68 例減少 (95% CI: 1000 例あたり 148 例減少から 132 例増加) する。ICU 滞在日数は介入群、対照群いずれも中央値 5.0 (四分位範囲

3.0-8.0) と同等である。また、患者の抑うつ状態に関する介入による効果は Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) score mean 0 (95% CI 0-0) である。家族の抑鬱状態に関し、HADS score の中央値（四分位範囲）は介入群/対照群の順で 4.0 (2.0-8.0) /5.0 (2.0-9.0)、家族の不安に関して HADS score の中央値（四分位範囲）は 6.0 (3.0-8.2) / 7.0 (4.0-11.0)であった。HADS score が、0-7=Normal, 8-10=Borderline abnormal, 11-21=Abnormal と段階的に判定することを考慮すると、この median の差は、臨床的な望ましい効果とは考えることができない。上記を統合すると、介入による望ましい効果は小さいと考えられた。

望ましくない効果：望ましくない効果として ICU 滞在中の新規感染症発症が評価されている。2 つの RCTs（総症例数 1908 例）に基づき、面会制限を緩和することによる ICU 滞在中の新規感染症発症の可能性は 1000 例あたり 4 例の減少（95%CI: 20 例減少から 20 例増加）であり、望ましくない効果はわずかであると考えられた。

益と害のバランス：面会制限の緩和により「せん妄発症率」に望ましい効果が小さいながら期待される。一方、この介入による望ましくない効果はわずかであると示唆される。エビデンスの確実性は非常に低いものの、以上から、おそらく介入（面会制限の緩和）が優位であると考えられる。

Certainty assessment							N 患者の		効果		Certainty	重要性
N 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不確確	その他の検討	面会制限なし	コントロール群	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
ICU 感染												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻	なし	50/951 (5.3%)	54/957 (5.6%)	RR 0.93 (0.64 to 1.35)	4 fewer per 1,000 (から 20 fewer to 20 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Delirium												
2	ランダム化試験	深刻*	深刻	深刻でない	非常に深刻	なし	161/865 (18.6%)	181/879 (20.6%)	RR 0.67 (0.28 to 1.64)	68 fewer per 1,000 (から 148 fewer to 132 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
ICU 滞在日数 (評価: 中央値(四分位範囲))												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻でない	なし	837	848	-	median 0.02 より低 (0.15 より低 to 0.09 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
家族: CCFNI satisfaction score												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻でない	なし	493	483	-	MD 13.5 より高 (10.87 より高 to 16.13 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要
家族 depression (評価: HADS depression; スケールから: 0 to 21)												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻でない	なし	529	525	-	median 1.2 より低 (2 より低 to 4 より低)	⊕⊕⊕○ 中	重大
家族 anxiety (評価: HADS anxiety; スケールから: 0 to 21)												
1	ランダム化試験	深刻*	深刻でない*	深刻でない	深刻でない	なし	529	525	-	median 1.6 より低 (2.3 より低 to 0.9 より低)	⊕⊕⊕○ 中	重大
患者 depression (評価: HADS depression; スケールから: 0 to 21)												
1	ランダム化試験	非常に深刻	深刻でない*	深刻でない	深刻	なし	115	111	-	mean 0 (0 to 0)	⊕○○○ 非常に低	重大

- a. 2/7項目でhigh riskのstudyからのデータが大多数を占めるので、1段階ダウン
- b. RRが1を超えているので、1段階ダウン
- c. I2=68% (I2=50-90%はsubstantialなinconsistencyがあるので、1段階ダウン)
- d. RRが0.75と1.25の両方をまたいでいるので、2段階ダウン
- e. 1文献からのサンプルのため評価できない
- f. 3/7項目にhigh riskのstudyからのデータが大多数を占めるので、2段階ダウン
- g. 連続変数で示されたアウトカムで、サンプル数が400に満たないので、1段階ダウン

Table 20-5.1. エビデンスプロファイル

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したアウトカムのうち、効果推定値の方向性は一致していないため、最も低いアウトカムの確実性である「非常に低」を選択した。

(6) 価値観

ICUにおける面会制限を緩和することによる望ましい効果は、今回採用したアウトカムのうち「せん妄発症率」において、望ましい効果が予期される。しかしながら、その効果は一部限定的であり、どの程度この効果を期待するかは、価値観によってばらつきがあると想定される。

(7) 容認性

面会制限の有無そのものでは、費用に差は生じないことが予想される。

(8) 実行可能性

介入は実行可能であるが、面会制限の有無による診療上の支障やリスク、医療スタッフへの負担は、施設・症例によって様々であることが想定される。また、撤廃により診療やケアに支障がきたす可能性がある。

(9) 判断の要約 (Table. 20-5.2)

		判断					
問題	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなく	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

Table. 20-5.2 判断の要約

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正 RAND 法を用いた投票によって、中央値 7、見解不一致指数 0.164 の結果となり、委員会で採択された（7 点以上：91.7%）。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

PADIS ガイドライン⁴では、患者ストレスの減少、せん妄予防と管理のための非薬理的介入における家族の役割について、さらなる研究の必要性について言及しているが、面会制限に関する具体的な推奨の判断はしていない。

(12) 実施に関わる検討事項

なし

(13) 今後の研究の可能性

以下の内容に関する検証が求められるだろう。

- ・患者に関する望ましいアウトカム（せん妄発症、ICU滞在期間、患者の抑うつ状態）に対する有効性の更なる検証
- ・サンプル数が多い研究における有害事象の検証

(14) 文献

1. Eghbali-Babadi, M., Shokrollahi, N. & Mehrabi, T. Effect of family–patient communication on the incidence of delirium in hospitalized patients in cardiovascular surgery ICU. *Iran. J. Nurs. Midwifery Res.* (2017). doi:10.4103/1735-9066.212985
2. Fumagalli, S. *et al.* Reduced cardiocirculatory complications with unrestrictive visiting policy in an intensive care unit: Results from a pilot, randomized trial. *Circulation* **113**, 946–952 (2006).
3. Rosa, R. G. *et al.* Effect of Flexible Family Visitation on Delirium Among Patients in the Intensive Care Unit: The ICU Visits Randomized Clinical Trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **322**, 216–228 (2019).
4. Devlin, J. W. *et al.* *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU.* *Critical care medicine* **46**, (2018).

CQ20-6: 患者の価値観・考え方等を尊重した意思決定支援の方法は？

Answer :

患者や家族等を含めた多職種カンファレンス等で議論を重ね、患者の価値観や意向を尊重した意思決定を支援するなどの方法がある。患者の意思が不明確な場合には、家族等の代理意思推定者を慎重に見極め、患者本人の意思を推定する方法などが提案されている。患者の意思を尊重すると同時に、患者・家族等に医学的に正確な情報を提供することも重要である。

1. 背景および本 CQ の重要度

医療の複雑化や患者の価値観・考え方、ライフスタイルの多様化に伴い、意思決定支援の重要性が増してきている。患者の知る権利・自己決定権・自律の原則の尊重が重要視され、従前の医療者主導のパターナリスティックな意思決定支援から、患者の意思を尊重したインフォームド・コンセントや事前指示書（advance directive, AD）による意思決定支援が推進された。しかし、特に救急・集中治療領域においては、病状や環境の変化が急激であることから、患者の価値観や意向も変化することが考えられ、これらの意思決定支援方法では十分な対応は困難であることが明らかになってきた。このような背景の中、近年では、患者や家族等と医療者が治療・療養について話し合うプロセスである「共同意思決定（shared decision making, SDM）」と「人生会議（advance care planning, ACP）」が提案されている。SDM や ACP の話し合いが家族の不安等を軽減させた報告もあり、今後の普及の可能性を考え、本ガイドラインの CQ として取り上げた。

2. 解説

本邦における調査では、多くの国民が自身の治療方針について医師との相談または説明を受けた上で、自身で決定したいと望んでいた¹⁾。一方、本人や代理意思推定者によって治療方針が意思決定されたにも関わらず、別の家族の意向が優先され、治療方針が変更となる事例も報告された²⁾。このような背景を受けて、インフォームド・コンセントや AD による意思決定支援が推進されたが、AD の有用性を検証した大規模クラスター RCT では、ケアの質や患者の転帰等に有意な改善を認めなかった³⁾。その理由として、実際の状況が複雑なため患者が予想すること自体が困難であること、その時点の意思決定が現在も同じであるか分からないこと等が挙げられた。特に救急・集中治療領域においては、病状や環境の変化が急激であることから、この傾向が顕著であることが予測される。そのため、一時点でのインフォームド・コンセントや AD ではなく、経時的な話し合いが重要視されるようになった。

近年では、SDM と ACP が提案されている。これらの方法は、患者や家族等（家族だけではなく、患者が信頼して自身の治療・療養を決めてほしいと思う知人・友人を含む）の

意思決定を支えるプロセスであり、医療者は患者の状態と治療の選択肢・方法等のエビデンスとなる正確な情報を提供し、患者と家族等は患者自身の価値観や意向等の情報を提供するという双方向の継続的な過程である。この過程では、患者本人による意思決定を基本とし、多職種カンファレンス等で議論を重ね、方針の決定を行うことが提案されている⁴⁾。患者にとっての最善について対話し考えるプロセスがSDMであり、ACPの根幹を成す。患者の意思確認ができない場合には、家族等の代理意思推定者を慎重に見極め、患者の推定意思を尊重し、患者にとっての最善の方針をとる方法が提案されている。また、家族等が患者の意思を推定できない場合には、患者にとっての最善の方針をとることを基本とし、家族等を含めた多職種カンファレンス等で十分に話し合う方法がある⁴⁾。これらの方法は、一度意思決定されたら終了ではなく、時間の経過、心身の状態の変化、医学的評価の変更等に応じて、このプロセスを繰り返し行うことが重要とされる。また、このプロセスにおいて話し合った内容は、その都度、文書にまとめておくことが提案されている⁴⁾。

なお、救急・集中治療医学の発展により、従来では救命不可能であった敗血症患者を救命できるようになってきている⁵⁾。これに伴い救急・集中治療領域における終末期も変遷してきており、終末期の判断のためには、主治医を含む複数の医師（複数科であることが望ましい）と看護師等からなる医療チームでの十分な検討が必要である⁶⁾。終末期か否かの線引きは難しいが、明らかに救命可能な命を終末期に持ち込んだり、明らかな延命治療を救命と誤認したりすることがないように、患者と家族等へ医学的に正確な情報を提供することが重要である。

このようなSDMやACPの話し合いは、死別後の家族のストレス・うつ・不安等を低減すると報告されている^{7),8)}。SDMやACPの有用性は、未だ十分に検証されていないが、今後の研究や医療制度によって、実施が拡大されていくものと考えられる。

3. 文献

- 1) 江口成美, 出口真弓. 第5回日本の医療に関する意識調査. 日本医師会総合政策研究機構ワーキングペーパー 2014;331:18-19. <http://www.jmari.med.or.jp/download/WP331.pdf> (2019年10月アクセス)
- 2) Molloy DW, Clarnette RM, Braun EA, et al. Decision making in the incompetent elderly: "The Daughter from California syndrome". J Am Geriatr Soc 1991;39(4):396-9.
- 3) Connors AF, Dawson NV, Desbiens NA, et al. The SUPPORT Principal Investigators. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). JAMA 1995;274(20):1591-8.
- 4) 厚生労働省: 人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10802000-Iseikyoku-Shidouka/000>

0197701.pdf (2019年10月アクセス)

- 5) Kaukonen KM, Bailey M2, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA 2014;311(13):1308-16.
- 6) 一般社団法人 日本集中治療医学会, 日本救急医学会, 日本循環器学会. 救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン ～3学会からの提言～. <https://www.jsicm.org/pdf/1guidelines1410.pdf> (2019年10月アクセス)
- 7) Detering KM, Hancock AD, Reade MC, et al. The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial. BMJ 2010;340:c1345.
- 8) Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. N Engl J Med 2007;356(5):469-78.

はじめに

国内外で敗血症が注目され、臨床現場では重篤な感染症を診療する体制の構築が求められている。日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG)2020では、このような診療体制の変化に対応するために新たに敗血症診療システム(sepsis treatment system: STS)という項目を掲げ、敗血症の診療体制についてのCQを提示することとした。STSの基本的な考え方は、敗血症を早期に認識・覚知し、適切な体制での診療が受けられることを可能にすることで、治療成績を向上させることにある。また、同時に一般市民や敗血症診療には普段関らない一般医療従事者に対しても、敗血症という疾患の重篤性や適切な診療体制を構築する意義などを認知、認識するような啓発活動もガイドラインとしての重要な役割である。さらに、敗血症の診断と治療における質を担保するために、敗血症診療に関する評価をどのように行うべきかも重要である。本章ではこれらに関するCQを提示する。

敗血症の早期認識のシステムに関するCQとして、「一般病棟、ERで敗血症を早期発見する方法は？」と「一般病棟で敗血症を疑う患者の病状変化に対応するrapid response system(RRS)の役割とはどのようなものか？」の2つを提示した。敗血症の早期発見が可能になれば、輸液蘇生や抗菌薬投与などの早期の介入ができ、患者の転帰を改善する可能性がある[1(Bhattacharjee et al., 2017)]。早期発見ツールとしてquick SOFA[2(Seymour et al., 2016)]やnational early warning score(NEWS)[3]などのいくつかの早期警告スコアが提唱されている。各スコアには利点と欠点があることを理解した上で、より現場で使いやすいスコアとして、敗血症早期発見システムの導入が望まれる[4(Dellinger et al., 2013)]。敗血症早期発見システムを導入しても、主治医や担当医のみが使用するのでは早期発見には限界がある。これらのシステムを有効に活用するためには医師のみならず、すべてのメディカルスタッフが早期発見ツールを駆使できる必要がある。特に患者に接することの多い一般病棟の看護師、理学療法士、臨床工学技士、薬剤師、栄養士などは敗血症の早期発見の重要なポジションである。バイタルサインの異常や何かおかしいなどといった懸念を感じる中に敗血症が隠れている可能性もあり、患者の病状の変化を確実に報告し、その報告にすぐに対応できるシステムの構築が必要である。そのようなシステムの一つとしてRapid response system(RRS)があり、敗血症診療にも利用できる。

敗血症を早期に疑い、集中治療を開始する診療体制などについて「初期輸液蘇生に不応の敗血症はどこで管理するか？」というCQを重要な臨床課題として提示した。本邦では10万人あたりのICUベッド数が欧米の10-30床に対し、5床と著しく少なく[5,6]、集中治療専門医もICUベッド数から算出した適正な4000人に対し半分程度の充足率である。したがって、敗血症患者の生命予後、機能予後を改善するためにはICUに限定せずに集中治療が可能な施設や体制での診療が必要である。また、治療対象となる患者を選定する上で質の高いエビデンスはなく、「初期輸液蘇生に不応」の場合を集中治療が可能な場所へ搬送を検討する基準としたが、「不応」については厳格な基準を設けず、各施設の医療資源(診療体制)で判断することとした。また、小児でも初期輸液蘇生に不応と判断された時点で人工呼吸管理や循環作動薬の導入を考慮することが示唆されているように[4,7(Davis et al., 2017)]、成人から小児にまで適応できる基準として提示した。熟練したチームによる病院間搬送は治療戦略の一つであり、重症小児では搬送数の増加と良好な治療成績の関連が知られている。敗血症における転院搬送については、今後の検討課題である。[8(Tilford et al., 2000),9(Marcin et al., 2005),10(Pearson et al., 1997),11(Markovitz et al., 2016),12(Ramnarayan et al., 2010),13(Moynihan et al., 2016),14(Hamrin et al., 2016)]。

集中治療室での加療の有効性については、観察研究ではあるが、重症敗血症/敗血症性ショックにおいて来院から集中治療室入室までの時間が1時間遅れるごとに死亡率の調整オッズ比が1.11上昇すると報告されている[15]。「集中治療ができる場所」の定義は患者因子と環境因子の相対的なものであるため明文化することは難しい。集中治療医の関わりと治療成績に関しては、high intensityモデルではlow intensityモデルに比べ、院内死亡率の低下や入院期間の短縮が期待されることが報告されている[16(Pronovost et al., 2002),17(Wilcox et al., 2013)]。しかし、集中治療医の介入と院内死亡率の上昇の関連を指摘する報告もある[18(Levy et al., 2008)]。

敗血症診療における適切な治療の実施について、敗血症の早期認知と早期治療介入の観点から評価しなければならない。敗血症の初期診療における質評価指数(quality indicator: QI)を明確にし、診療プロセスを適切に評価することは、敗血症診療全体における質の向上に繋がる。そのため「敗血症初期診療の質評価指数(Quality Indicator)は何か？」というCQを提示した。本邦では敗血症に特化したQI

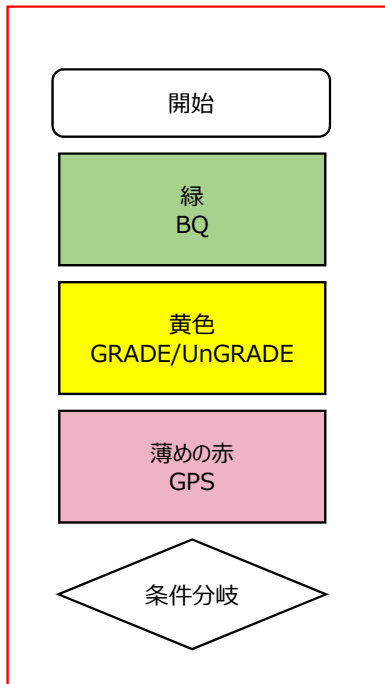
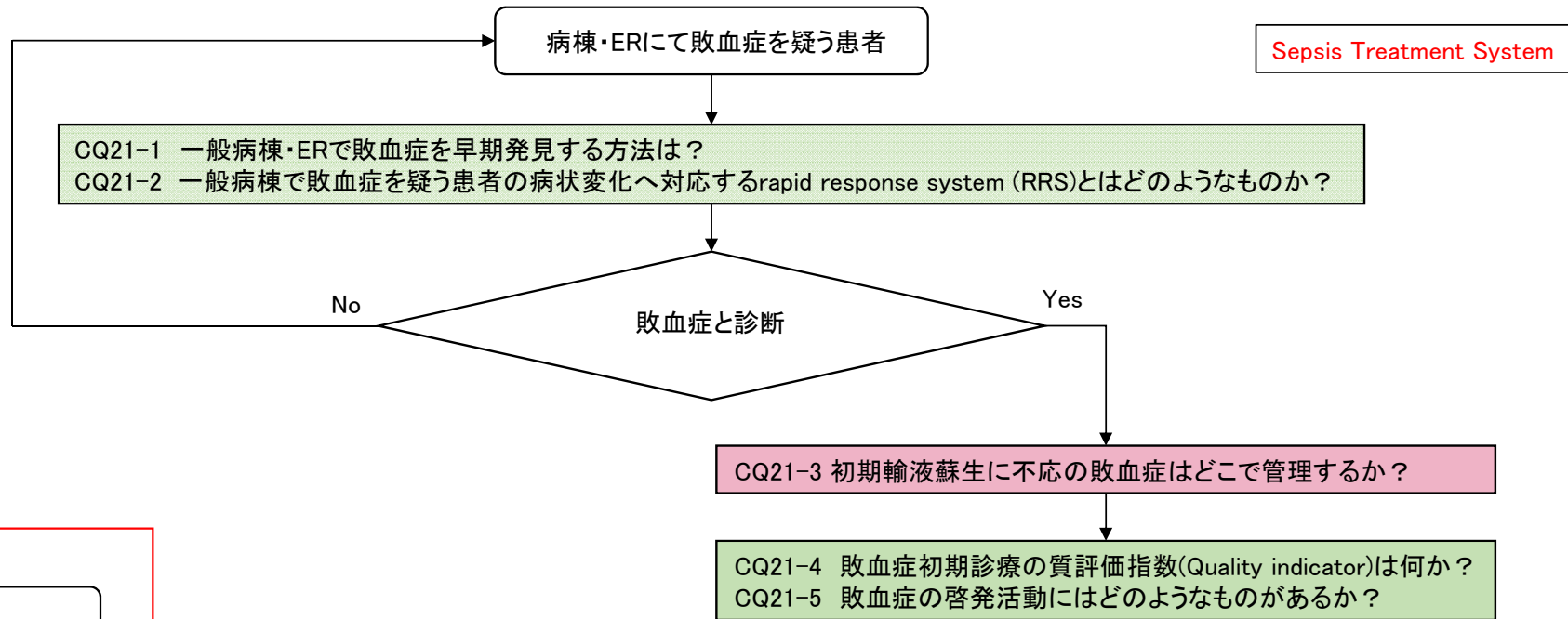
は十分には検討されていない。現在、米国連邦政府の保険福祉省が Hospital Inpatient Quality Reporting Program (IQRP)の中で、Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle (SEP-1)を唯一敗血症診療でのQIとして取り上げている[19(Faust & Weingart, 2017)]。SEP-1では、従来の治療のプロトコル遵守率という評価ではなく、治療バンドルとして達成度から評価している。バンドルの項目としてSEP-1には6項目あるが、適宜修正変更されている。現在、3時間以内の広域抗菌薬投与以外には敗血症の予後改善と関連する項目がみられず[20(Seymour et al., 2017)]、バンドルの項目を新たに修正してさらにQIとしての質の向上を行う過程にある[21(Marik et al., 2019)]。本邦で行われたFORECAST研究ではclosed ICUの方が敗血症の3hバンドルの遵守率が高いとも報告されているように[22(Abe et al., 2018)]、日本においてもQI評価を目的とした検討が期待される。

以上のような敗血症の概念や早期発見・早期治療の重要性について、医療従事者および一般市民も広く認識していることが、敗血症の予防と予後の改善には重要と考えられ、世界的に敗血症の啓発活動が行われている。本ガイドラインでは「敗血症の啓発活動にはどのようなものがあるか？」というCQを提示し、世界敗血症連盟(Global Sepsis Alliance:GSA)と世界保健機関(World Health Organization:WHO)との連携、そして日本における学会の取り組みについて言及する。

文献

1. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM. Identifying Patients With Sepsis on the Hospital Wards. *Chest* [Internet]. 2017;151(4):898–907.
2. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA – J Am Med Assoc*. 2016;315(8):762–74.
3. National-early-warning-score-news-2 @ www.rcplondon.ac.uk.
4. 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.
5. 橋本悟. 【集中治療医学の課題と将来の展望】わが国の集中治療医学の現況とこれからの課題 新専門医制度をふまえて. ICUとCCU [Internet]. 2013;37(2):113–8. Available from: <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2013123039>
6. 内野滋彦. わが国の集中治療室は適正利用されているのか. *日本集中治療医学会雑誌* [Internet]. 2010;17(2):141–4. Available from: <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2018287278>
7. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. The American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: Executive Summary. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;
8. Tilford JM, Simpson PM, Green JW, Lensing S, Fiser DH. Volume–outcome relationships in pediatric intensive care units. *Pediatrics*. 2000;
9. Marcin JP, Song J, Leigh JP. The impact of pediatric intensive care unit volume on mortality: A hierarchical instrumental variable analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;
10. Pearson G, Shann F, Barry P, Vyas J, Thomas D, Powell C, et al. Should paediatric intensive care be centralised? Trent versus Victoria. *Lancet*. 1997;
11. Markovitz BP, Kukuyeva I, Soto-Campos G, Khemani RG. PICU Volume and Outcome: A Severity-Adjusted Analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;
12. Ramnarayan P, Thiru K, Parslow RC, Harrison DA, Draper ES, Rowan KM. Effect of specialist retrieval teams on outcomes in children admitted to paediatric intensive care units in England and Wales: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;
13. Moynihan K, McSharry B, Reed P, Buckley D. Impact of Retrieval, Distance Traveled, and Referral Center on Outcomes in Unplanned Admissions to a National PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;
14. Hamrin TH, Berner J, Eksborg S, Radell PJ, Flåring U. Characteristics and outcomes of critically ill children following emergency transport by a specialist paediatric transport team. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2016;
15. Li Q, Wang J, Liu G, Xu M, Qin Y, Han Q, et al. Prompt admission to intensive care is associated with improved survival in patients with severe sepsis and/or septic shock. *J Int Med Res* [Internet].

- 2018;46(10):4071–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165749>
16. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremsizov TT, Young TL. Physician Staffing Patterns and Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *JAMA* [Internet]. 2002;288(17):2151–62. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.288.17.2151>
 17. Wilcox ME, Chong CA, Niven DJ, Rubenfeld GD, Rowan KM, Wunsch H, et al. Do intensivist staffing patterns influence hospital mortality following ICU admission? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* [Internet]. 2013;41(10):2253–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921275>
 18. Levy MM, Rapoport J, Lemeshow S, Chalfin DB, Phillips G, Danis M. Association between critical care physician management and patient mortality in the intensive care unit. *Ann Intern Med*. 2008;06/04. 2008;148(11):801–9.
 19. Faust JS, Weingart SD. The Past, Present, and Future of the Centers for Medicare and Medicaid Services Quality Measure SEP–1: The Early Management Bundle for Severe Sepsis/Septic Shock. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(1):219–31.
 20. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyn TJ, Phillips GS, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2235–44.
 21. Marik PE, Farkas JD, Spiegel R, Weingart S, Abercrombie S, Beck-Esmay J, et al. POINT: Should the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Be Retired? Yes. *Chest*. 2019;155(1):12–4.
 22. Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study. *Crit Care* [Internet]. 2018;22(1):322. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30466493>
 23. Global Sepsis Alliance; <https://www.global-sepsis-alliance.org/>
 24. WHO 第 70 回決議(A70/13 13 April 2017): http://apps.who.int/gb/e/e_wha70.html



CQ:21-1 一般病棟、ER で敗血症を早期発見する方法は？

Ans: 一般病棟、救急外来で敗血症を早期に発見する方法として、qSOFA や早期警告スコア (Early Warning Score: EWS) などを用いたスクリーニング法がある (表)。

背景および本 CQ の重要度：

敗血症を早期に発見し、治療を開始することで予後が改善する可能性がある(1)。特に一般病棟やER では敗血症を想起して、発見することで治療開始のタイミングを逃さないようにすべきである。敗血症の早期発見は患者の予後を左右する敗血症診療の重要なポイントであり、本 CQ を取り上げた。

解説：

敗血症の早期発見と早期介入は死亡率改善には不可欠である。敗血症の早期発見が可能になれば、輸液蘇生や抗菌薬投与などの早期の介入ができ、患者の転帰を改善する可能性がある(2)。しかし、敗血症と敗血症以外の感染症で病態生理が大きく異なるわけではなく、時系列で変化するものである。よって、敗血症患者のみを抽出するような診断基準は極めて難しい。そのため死亡率の高い、高度な医療を必要とする感染症群をどのように検出するかという観点で診断基準が作成されている。1991年に全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) をもとにした敗血症の定義が提唱された。SIRSは敗血症の早期発見のツールとしての特異度が低い点(3)、また病棟の患者でSIRSの2項目を満たす症例は約半数である点(4)などの問題点が指摘された。2016年にSepsis-3の定義とともに、病棟やERで敗血症を疑うスクリーニングツールとしてSIRSより項目数を減らしたqSOFA(quick SOFA)が提唱された(5)。qSOFAは、SIRS、LODS(Logistic Organ Dysfunction System)やSOFAと比較して、敗血症の早期発見や院内死亡をより良く予測するスコアであると報告されている(5)。qSOFAは、病棟やERにおける敗血症患者の院内死亡率、急性臓器障害、ICU緊急入室に関して高い診断特異性を示した(6)。また、院内死亡率の予測因子を評価した7つの研究のメタ解析ではSIRSよりqSOFAが有用と報告されている (risk ratio [RR], 0.03; 95% CI, 0.02-0.05; P=0.002) (7)。一方、qSOFAが敗血症を認識するには感度が低い可能性もある(8)。さらに、Rapid Response System (RRS) は、院内における敗血症を含む急変事例を早期に発見・対応するシステムであり、その起動ツールのうちいくつかの指標を組み合わせてスコア化して英国で発表されたNational Early Warning Score (NEWS)も敗血症の早期発見のツールとして評価されている(9)。Oliverらは、一時感染患者の院内死亡の予測 (ROC AUC) ではNEWSが優れている (NEWS : 0.805 vs. qSOFA : 0.677) と報告(10)している。現時点では早期発見のためのスクリーニングにはそれぞれの施設で

実施可能なスコアリングを用いるのが良い。

文献

1. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, Morales MK, Hohmann S, Menchaca J, et al. Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data. *Chest*. 2017;151(2):278-85.
2. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM. Identifying Patients With Sepsis on the Hospital Wards. *Chest* [Internet]. 2017;151(4):898-907. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.06.020>
3. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629-38.
4. Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):958-64.
5. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):762-74.
6. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):1-13.
7. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2018;153(3):646-55.
8. Anand V, Zhang Z, Kadri SS, Klompas M, Rhee C. Epidemiology of Quick Sequential Organ Failure Assessment Criteria in Undifferentiated Patients and Association With Suspected Infection and Sepsis. *Chest*. 2019;156(2):289-97.
9. national-early-warning-score-news-2 @ www.rcplondon.ac.uk.
10. Oliver C. R, Gary B. S, David R. P, et al. A Comparison of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score and the National Early Warning Score

in Non-ICU Patients With/Without Infection. Crit Care Med 2018; 46:1923-1933.

quick SOFA

項目	測定値	点数
収縮期血圧	≥ 100 mmHg	1
呼吸数	≥ 22 回/分	1
意識の変容		1

3項目の中で2点以上は敗血症を疑う

早期警告スコア

National Early Warning Score (NEWS)

項目	3	2	1	0	1	2	3
呼吸	<8		9-11	12-20		21-24	>25
SpO ₂	<91	92-93	94-95	>96			
酸素投与		あり		なし			
体温	<35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	>39.1	
血圧	<90	91-100	101-110	111-219			>220
脈拍	<40		41-50	51-90	91-110	111-130	>131
意識				覚醒			覚醒以外

NEWSのスコアリング後の対応

NEWSスコアリング	モニタリング頻度	臨床的介入
0点	最低12時間ごと	とりあえず経過観察
1～4点	最低4～6時間ごと	リーダーに報告・相談 観察強化の指示
5～6点 もしくは1項目でも 3点以上がある場合	最低1時間ごと	急変対応チームの要請 急変しうる病態かどうかを 判断 HCUへの移動
7点以上	持続的モニタリング	熟練した急変対応チームを 即座に呼ぶ 緊急性の強化を行う ICU等の高度ユニットへ

CQ21-2：一般病棟で敗血症を疑う患者の病状変化に対応する rapid response system(RRS)の役割とはどのようなものか？

Answer: Rapid response system (RRS)は、院内患者の病状変化を早期に覚知・対応するシステムであり、その導入により敗血症においても生命予後の改善が期待されるとの意見がある。

背景および本 CQ の重要度：

敗血症を早期に覚知し、治療介入することは患者生命予後改善に強く影響する重要課題である。病院の規模や診療体制にかかわらず、救急外来患者や入院患者を注意深く観察し、敗血症へと進展している可能性を早期に認識できるシステムの構築が望ましい。実際には、種々のバイタルサインを含めた病状の変化を早期に認識し、対応するシステムである rapid response system (RRS)を用いた敗血症スクリーニングとその後の治療介入が有用であると考え、本 CQ を取り上げた。

解説：

敗血症の死亡率は、surviving sepsis campaign guideline (SSCG)による治療の標準化の普及などにより着実に低下している[1]。今後さらに死亡率の軽減を図るためには標準治療の遵守に加えそれ以外のアプローチも必要になってくる。

敗血症の標準治療の普及や遵守と共に重要なことは早期の敗血症の認知と治療介入であり、予後改善には必要不可欠なものである[2]。2016年の敗血症診断基準の変更により敗血症は感染症を基礎として臓器障害へと進展した病態と定義されている(Sepsis-3)。Sepsis-3では臓器障害の評価にSOFAスコアを用いるため、血液検査や血液ガス分析なども必要とし診断には時間を要するため、スクリーニングとしての使用は煩雑である。したがって、一般病棟や救急外来のベッドサイドで簡便にスクリーニングする何らかの方法が必要となる。このような臓器障害へと進展する患者は早期から何らかのバイタルサインの異常を示すことが多いため、敗血症を疑うためのベッドサイドでのスクリーニングツールとして単純なバイタルサイン（収縮期血圧、呼吸数、意識の変容）に基づいて評価する quick SOFA(qSOFA)が推奨されている。

一方、敗血症を含めた重症患者のバイタルサインの異常といった病状変化を早期に認知し、介入し、重症化、特に心肺停止への進展を予防するシステムが rapid response system (RRS)である。一般にRRSは、医師以外にも看護師、理学療法士、薬剤師、臨床工学技士といった多職種医療スタッフや医学生、患者家族などにより、患者の病状変化を早期発見・介入するシステムである。海外では1980年代から導入

されてきたが、本邦では 2000 年代に入り、“医療安全全国共同行動いのちをまもるパートナーズ”運動の行動目標に院内急変時の迅速対応システムの構築が推奨され、ようやく普及しつつある。

RRS 起動基準は各医療施設で異なることが予想されるが、呼吸、循環、意識などの単一あるいは複数のバイタルサインの異常を認知することで起動される。この中には収縮期血圧、呼吸数、意識レベルと言った qSOFA の項目が含まれることが多い。したがって感染症を疑う場合の RRS 起動により敗血症のスクリーニングも可能である。また、RRS 起動基準には、複数のバイタルサインにそれぞれ固有の重み付けをしてスコアリングする早期警告スコア(early warning score: EWS)が用いられることも多い。英国の国民保健サービス (national health service: NHS) が提唱する RRS に用いられる national early warning score (NEWS)では、感染症が疑われる患者において合計 5 点以上あるいは 1 項目でも 3 点以上がある場合、敗血症を疑うことを提案している[3]。RRS と敗血症スクリーニングの有用性について検討した RCT は存在しないが、RRS 導入により早期に敗血症/敗血症性ショックに対する治療介入が可能となり、予後の改善につながった報告もみられる[4]。また、救急外来あるいは一般病棟で感染症を疑う患者の生命予後や ICU への緊急入室を予測するスコアとして、RRS 起動で用いられる modified early warning score (MEWS)や NEWS が、qSOFA や全身性炎症反応症候群(SIRS)項目と比べて優れているという報告もされている[5]。

RRS により一般病棟や救急外来で早期に敗血症を認識することで、1 時間バンドルなどの推奨治療の達成を可能とし、その結果、敗血症の生命予後改善に繋がる可能性が考えられる。

引用文献

1. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA 2014; 311:1308-1316.
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. NHS England. Sepsis Guidance implementation advice for adults. 2017
4. Sebat F, Musthafa AA, Johnson D, et al: Effect of a rapid response system for patients in shock on time to treatment and mortality during 5 years. Crit Care

Med 2007; 35:2568–2575

5. Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. qSOFA, SIRS, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients Outside the ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:906-911

CQ21-3:初期輸液蘇生に不応の敗血症はどこで管理するか？

Ans:初期輸液蘇生に不応の敗血症は集中治療ができる場所で管理する。

背景および本 CQ の重要度：敗血症はどの診療科、医療施設でも遭遇しうる頻度の高い病態であり、様々な医療者が診療に携わる。患者が重症化した場合は高度な集中治療が必要となるが、敗血症の症状や重症度の幅は広く、その線引きは容易ではない。我が国では欧米に比べて集中治療医も集中治療病床数も少ないことが指摘されており(1)(2)、一般病床で昇圧剤管理や人工呼吸管理などの重症患者管理が行われる例もある。適切な医療資源が提供されることにより患者の生命予後、機能予後を改善する可能性があることを鑑み、本 CQ を取り上げた。

解説：

敗血症は罹患率の高い疾患であるがゆえに集中治療を専門としていない医療者も治療にあたる必要がある。一般病床でも治療可能な軽症例もあるが、重症化するとケアレベルの高い病床への移動が必要になり、患者の重症度を評価して適切な病床を選択する必要がある。診療に必要な医療資源（相応の診療スキルを備えたスタッフの人的配置や、モニタリング、人工呼吸器を含む機器など）が十分に提供できない環境では、患者の予後に悪影響が及ぶことが懸念される。適切な病床選択は各施設の機能、規模、病床使用状況によって異なる相対的なものとなるため、一概に重症度と適切な病床区分を対応させることはできない(3)が、必要な集中治療を適切に提供するために委員会では本 CQ を GPS として推奨するに至った。なお、院外への搬送では移動中のリスク・距離・方法なども勘案する必要がある。

本推奨は初期輸液蘇生に不応の患者を対象としたが、対象を選定する上で質の高いエビデンスは見当たらなかった。米国集中治療医学会の ICU admission, discharge, and triage guidelines (ADT ガイドライン)では、集中治療室入室の推奨度 2C(弱い推奨,低いエビデンスレベル)の例として生命の危険がある敗血症を挙げている(4)。本ガイドラインは集中治療室がない環境で診療している一般診療医療者も対象としていること、敗血症の表現型が多様であるため可能な限りシンプルな基準でなければ実用性がないことを考慮して「初期輸液蘇生に不

応の場合」を集中治療が可能な場所へ搬送を検討する基準とした。敗血症性ショックを想定したが、定義上必要となる乳酸値測定ができない施設も多い状況も考慮した。また、「不応」は曖昧な表現であるが、各施設が持っている医療資源に応じて幅が必要であると判断して推奨文に使用した。不応という範疇には、持続性低血圧、意識障害の遷延、呼吸状態の悪化、乳酸クリアランス不良などが含まれる。ただし、重症度のみならず、必要となる医療資源や回復の見込みなどを総合的に判断することが重要である(4)。

また、小児の敗血症管理では、各種の診療アルゴリズムにおいて、初期輸液蘇生に不応と判断された時点で気管挿管・人工呼吸管理の開始や、中心静脈ラインを確保して循環作動薬の導入を考慮することが示唆されている(5,6)。敗血症は多くの臓器系に機能障害を来す致死率の高い病態であり、本ガイドラインの小児章においても同様の診療アルゴリズムを提示したように、「初期輸液蘇生に不応」という目安でもって集中治療管理への移行を判断するのは妥当であろう。すなわち、院内の集中治療が可能な病床へ患者を転床するなり、重症小児の管理に長けた集中治療室が近隣に存在するのであればそこへの院外搬送を検討する。敗血症に限らず、重症小児患者の診療成績に関しては患者数の増加と良好な治療成績の関連が知られている(7-10)。また、重症小児患者を搬送するスキルと装備を備えたチームが従事すれば、生命予後は悪化しないとも報告されており(11-13)、病院間搬送の適否や手段を検討する際に考慮されたい。

集中治療室での治療のメリットについてのエビデンスは観察研究に限られる。敗血症に限らない患者では、集中治療室満床により1時間入室が遅れるごとに集中治療室死亡の調整リスク比が1.015上昇(95%CI 1.006-1.023)、一般病棟での病状悪化から集中治療室チームへの相談が遅れた群(>7.7時間)は遅れない群(<1時間)に比べ30日死亡率が上昇(調整オッズ比 1.8, 95%CI 1.1-2.9)、早期警告スコアで重症と判定されてから集中治療室への移送が6時間以上かかると院内死亡率が上昇(33.2% vs. 24.5%, $p < 0.001$)し、1時間ごとに院内死亡のオッズ比が3%上昇する、などといった報告が散見される(14-20)。この領域ではRCTが実質的に不可能であり、現時点のエビデンスによりADTガイドラインでも重症患者を集中治療室で管理することのコンセンサスが得られている(4)。敗血症に関してはさらに限定的になるが、重症敗血症/敗血症性ショックにおいて来院から集中治療室入室までの1時間遅れるごとに死亡率の調整オッズ比が1.11上昇

(95%CI 1.006-1.017)すると報告される(21)。

「集中治療ができる場所」の条件、特に集中治療医の関わり方について委員会で議論がされたが、患者因子と環境因子の相対的なもので明文化することは難しい。わが国の特定集中治療室管理料、小児特定集中治療室管理料、救命救急入院料の要件などは、一つの基準となりうる。集中治療医の関わりについてはシステマティックレビューで **high intensity** モデル(集中治療医が決定権を持つ **closed ICU**、ないし全症例で集中治療医へのコンサルトが必須)で **low intensity** モデル(各科が独自に管理する **open ICU** または集中治療医が不在)に比べ、院内死亡率の低下(リスク比 0.83, 95%CI 0.70-0.99)、入院期間の短縮(加重平均の差 -0.17 日, 95%CI -0.31-0.03 日)が報告されている(22,23)。ただし、集中治療医の介入と院内死亡率の上昇の関連を指摘する報告もあり、集中治療医による過剰な検査や手技、患者情報の不十分な申し送りによる集中治療医の治療の質低下のリスクなどが指摘されている(24)。また、**high intensity** モデルの効果は、集中治療室の専門性、地域、研究された年代で差が見られる(23)。敗血症に関してのデータは極めて限定的だが、我が国の多施設研究 (FORECAST) では **Closed ICU** の方が 3h バンドルの遵守率が高い(調整 odds 比 2.84, 95%1.28-6.28)と報告されている(25)。

1. 橋本悟. 【集中治療医学の課題と将来の展望】 わが国の集中治療医学の現況とこれからの課題 新専門医制度をふまえて. ICUとCCU [Internet]. 2013;37(2):113-8. Available from: <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2013123039>
2. 内野滋彦. わが国の集中治療室は適正利用されているのか. 日本集中治療医学会雑誌 [Internet]. 2010;17(2):141-4. Available from: <http://search.jamas.or.jp/link/ui/2018287278>
3. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, Diaz J V, Dorman T, et al. What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. J Crit Care [Internet]. 2017;37:270-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27612678>

4. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, et al. ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med* [Internet]. 2016;44(8):1553-602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27428118>
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;
6. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. The American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: Executive Summary. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;
7. Tilford JM, Simpson PM, Green JW, Lensing S, Fiser DH. Volume–outcome relationships in pediatric intensive care units. *Pediatrics*. 2000;
8. Marcin JP, Song J, Leigh JP. The impact of pediatric intensive care unit volume on mortality: A hierarchical instrumental variable analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;
9. Pearson G, Shann F, Barry P, Vyas J, Thomas D, Powell C, et al. Should paediatric intensive care be centralised? Trent versus Victoria. *Lancet*. 1997;
10. Markovitz BP, Kukuyeva I, Soto-Campos G, Khemani RG. PICU Volume and Outcome: A Severity-Adjusted Analysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;
11. Ramnarayan P, Thiru K, Parslow RC, Harrison DA, Draper ES, Rowan KM. Effect of specialist retrieval teams on outcomes in children admitted to paediatric intensive care units in England and Wales: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;
12. Moynihan K, McSharry B, Reed P, Buckley D. Impact of Retrieval, Distance Traveled, and Referral Center on Outcomes in Unplanned Admissions to a National PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;
13. Hamrin TH, Berner J, Eksborg S, Radell PJ, Fläring U. Characteristics and outcomes of critically ill children following emergency transport

- by a specialist paediatric transport team. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2016;
14. Mardini L, Lipes J, Jayaraman D. Adverse outcomes associated with delayed intensive care consultation in medical and surgical inpatients. *J Crit Care* [Internet]. 2012;27(6):688-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699035>
 15. Hersch M, Sonnenblick M, Karlic A, Einav S, Sprung CL, Izbicki G. Mechanical ventilation of patients hospitalized in medical wards vs the intensive care unit--an observational, comparative study. *J Crit Care* [Internet]. 2007;22(1):13-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17371738>
 16. Young MP, Gooder VJ, McBride K, James B, Fisher ES. Inpatient transfers to the intensive care unit: delays are associated with increased mortality and morbidity. *J Gen Intern Med*. 2003/01/25. 2003;18(2):77-83.
 17. Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A, Baumann BM, Dellinger RP, group D-E study. Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* [Internet]. 2007;35(6):1477-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17440421>
 18. Churpek MM, Wendlandt B, Zadavec FJ, Adhikari R, Winslow C, Edelson DP. Association between intensive care unit transfer delay and hospital mortality: A multicenter investigation. *J Hosp Med* [Internet]. 2016;11(11):757-62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27352032>
 19. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T, Anami EH, Kauss IA, Seko L, et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Crit Care* [Internet]. 2011;15(1):R28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21244671>
 20. Robert R, Reignier J, Tournoux-Facon C, Boulain T, Lesieur O, Gissot V, et al. Refusal of intensive care unit admission due to a full unit:

- impact on mortality. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012;185(10):1081-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22345582>
21. Li Q, Wang J, Liu G, Xu M, Qin Y, Han Q, et al. Prompt admission to intensive care is associated with improved survival in patients with severe sepsis and/or septic shock. *J Int Med Res* [Internet]. 2018;46(10):4071-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30165749>
 22. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremsizov TT, Young TL. Physician Staffing Patterns and Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *JAMA* [Internet]. 2002;288(17):2151-62. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.288.17.2151>
 23. Wilcox ME, Chong CA, Niven DJ, Rubenfeld GD, Rowan KM, Wunsch H, et al. Do intensivist staffing patterns influence hospital mortality following ICU admission? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* [Internet]. 2013;41(10):2253-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921275>
 24. Levy MM, Rapoport J, Lemeshow S, Chalfin DB, Phillips G, Danis M. Association between critical care physician management and patient mortality in the intensive care unit. *Ann Intern Med*. 2008/06/04. 2008;148(11):801-9.
 25. Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study. *Crit Care* [Internet]. 2018;22(1):322. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30466493>

CQ21-4: 敗血症初期診療の質評価指標 (Quality Indicator)は何か？

Answer: 敗血症初期診療の質評価指標(Quality Indicator)として、血液培養の採取、乳酸値の測定、早期抗菌薬投与、初期輸液蘇生、反復した血管内容量と心機能の評価、などの各項目の実施率がある

背景および本 CQ の重要度:

敗血症初期診療においては早期発見と早期治療介入が重要である。そのため、敗血症に対する治療が適切に実施されているかどうかを、早期発見と早期治療介入の観点から評価する必要がある。敗血症初期診療における質評価指標(Quality Indicator)を明らかにするために本 CQ を取り上げた。

解説:

診療の質を改善するためには、適切な診療プロセスや望ましいアウトカムによって構成される診療の質評価指標(Quality Indicator : QI)を用いて評価することが重要である。敗血症の従来の初期診療では、敗血症をより早期に発見し、EGDT(Early Goal-Directed Therapy)プロトコルに従った治療を進めることが有効と考えられ、過去のガイドラインでも推奨されてきた(1)。しかし、2014年に報告された ProCESS trialなどでEGDTプロトコルでは予後が改善しないことが確認された(2)(3)(4)。その結果を重視し、2015年、米国連邦政府の保健福祉省(Department of Health and Human Services: HHS) 内にあるメディケア・メディケイドサービスセンター(Center for Medicare & Medicaid Services: CMS) は、Hospital Inpatient Quality Reporting Program (IQRP)において、Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle (SEP-1)を敗血症診療における QI として取り上げた(5)。以降、従来のようなプロトコルによる治療戦略でなく、治療バンドルの達成を進めるという戦略に変更されている。したがって、バンドルとして取り上げられる各項目は、敗血症における治療の質をモニターする点からも重要である。SEP-1 の QI には 6 項目あり、敗血症発症から 3 時間以内の①血液培養実施、②乳酸測定、③適切な抗菌薬投与、そして敗血症性ショックの場合は④30 mL/kg の輸液蘇生、さらに初期乳酸値が 2.0 mmol/L を超える場合は 6 時間以内において⑤乳酸値の反復測定、低血圧が遷延する場合の⑥血管作動薬の使用である(6)。また、SEP-1 には入っていないが、敗血症性ショックの初期対応では輸液だけでなく、超音波検査などによる血管内容量と心機能の評価も必要な可能性がある(7)。

近年の報告では、抗菌薬投与をより早い 1 時間以内で行った場合の死亡率の低下(8)や、早期の乳酸値測定が早期治療介入を促して患者の予後改善につながる可能性も指摘されている(9)。しかし、SEP-1 の各項目の達成度と敗血症の予後について調査した報告では、3 時間以内の広域抗菌薬投与(10)以外の QI に関しては、治療効果改善の根拠に乏しいとされている(11)。また、早期の

抗菌薬投与に関しても、適切な抗菌薬か否かの検証も今後必要である(12)。以上のように、国際的にも未だ適切な QI は明らかになっていないのが現状である。本邦においては敗血症診療に特化した QI の設定とその評価は十分に行われておらず、今後の課題といえる。

文献:

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;
2. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-93.
3. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-506.
4. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-11.
5. Faust JS, Weingart SD. The Past, Present, and Future of the Centers for Medicare and Medicaid Services Quality Measure SEP-1: The Early Management Bundle for Severe Sepsis/Septic Shock. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(1):219-31.
6.

https://www.jointcommission.org/specifications_manual_for_national_hospital_inpatient_quality_measures.aspx [Internet]. Available from: https://www.jointcommission.org/specifications_manual_for_national_hospital_inpatient_quality_measures.aspx
7. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth.* 2016;116(3):339-49.
8. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med.* 2018;46(6):997-1000.
9. Han X, Edelson DP, Snyder A, Pettit N, Sokol S, Barc C, et al. Implications of Centers for Medicare & Medicaid Services Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle and Initial Lactate Measurement on the Management of Sepsis. *Chest* [Internet]. 2018;154(2):302-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.025>

10. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyn TJ, Phillips GS, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2235-44.
11. Marik PE, Farkas JD, Spiegel R, Weingart S, Aberegg S, Beck-Esmay J, et al. POINT: Should the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Be Retired? Yes. *Chest*. 2019;155(1):12-4.
12. Septimus EJ, Coopersmith CM, Whittle J, Hale CP, Fishman NO, Kim TJ. Sepsis National Hospital Inpatient Quality Measure (SEP-1): Multistakeholder Work Group Recommendations for Appropriate Antibiotics for the Treatment of Sepsis. *Clin Infect Dis*. 2017;65(9):1565-9.

CQ 21-5 敗血症の啓発活動にはどのようなものがあるか？

Answer: Global Sepsis Alliance と世界保健機関(WHO)を中心に、一般市民向けの「世界敗血症デー」のイベントや医療従事者向けのセミナーなどが行われている。

1. 背景および本 CQ の重要度

敗血症診療ガイドラインを医療従事者や一般市民へ伝えることは、ガイドラインの作成と並ぶ重要な課題である。敗血症の知識を医療従事者や一般市民へ伝える啓発活動がどのように行われているのかを本ガイドラインの利用者が知ることは、本ガイドラインと敗血症の知識のさらなる普及につながると考え、CQ として取り上げた。

2. 解説

2002年から始まったSurviving Sepsis Campaignは、2004年以降のSurviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG)を通して敗血症の概念や標準治療を世界に広めているが、ガイドラインだけでは敗血症の予防や早期発見には至らず、敗血症に気付かれないまま、多くの人が命を落としていることが課題とされていた。2010年、敗血症の概念と予防・早期発見について、医療従事者だけでなく、一般市民にも広く伝えることを目的としてヨーロッパを中心に「Global Sepsis Alliance; GSA、世界敗血症連盟」が結成された。

GSAでは「Stop sepsis, Save lives!」のスローガンの下、2020年までの5つの目標①敗血症の罹患率を20%下げる ②敗血症の救命率を10%上げる ③医療従事者、一般市民の敗血症の理解と認知度を高める ④敗血症のリハビリテーションを世界中で普及させる ⑤敗血症の予防と治療の効果を正確に評価する、を掲げて啓発活動を行ってきた。SSCGが標準治療の普及を目的とするのに対し、GSAでは敗血症の予防、早期発見から治療までを一般市民や集中治療室以外の医療従事者にも分かりやすく伝えることを目的としている。このため、GSAは9月13日を「世界敗血症デー」と定め、この日に世界中で敗血症に関するイベントを開催してきた。GSAは世界保健機関 (World Health Organization; WHO) にも協力を呼びかけ、2017年には、WHOの総会において敗血症が「世界的に解決すべき緊急課題」として認定されている。

2020年、GSAは2030年までの新たな6つの目標 ①感染症予防により敗血症の発症を減らす ②各国が政策として感染制御の3本柱 (感染予防、抗菌薬適正使用支援、敗血症の早期認知と管理) に取り組む ③敗血症の早期発見と標準治療により子供から大人までの生存率を改善させる ④世界中の人々が適切なりハビリテーションを受けられるようにする ⑤一般市民から医療従事者まで、敗血症の認知度を上げる ⑥敗血症による社会的負担と敗血症対策の評価を改善する、を示した。今後、この新たな目標に向けて、WHOとともに各国へ感染症予防と敗血症の対策

を呼び掛けていくことになる。

日本集中治療医学会では、GSA委員会が中心となり、2013年より「世界敗血症デー」に合わせた市民公開イベントや医療従事者を対象とした「敗血症セミナー」を開催してきた。2018年からは日本救急医学会がGSAの活動に加わり、2019年には日本感染症学会も加わった3学会合同の「Japan Sepsis Alliance; JaSA」へと発展している。JaSAでは敗血症セミナーや市民公開講座、ホームページ「敗血症.com」などを通して、医療従事者と市民へ敗血症診療ガイドラインや敗血症の知識を伝える活動を行っている。

3. 文献

- 1) Global Sepsis Alliance; <https://www.global-sepsis-alliance.org/>
- 2) 敗血症.com; <http://xn--ucvv97al2n.com/index.html>

WG22 ストレス潰瘍

敗血症患者など重症患者においてはストレス潰瘍に伴う上部消化管出血が問題となる。近年、全身管理の質の向上に伴い、上部消化管出血の発生率は 2-5%まで低下してきた[1]。しかし、上部消化管出血の発生は死亡率の増加との関連が示唆されているため[2]、ストレス潰瘍の予防は重要である。その予防方法として、胃酸分泌抑制薬、胃酸中和薬、胃粘膜防御因子増強薬といった抗潰瘍薬の投与がある。しかし、抗潰瘍薬の投与により、胃酸の pH の上昇に伴う胃内の細菌叢の変化が起こり、人工呼吸器関連肺炎の原因となる病原菌の胃や気管、気管支への定着が促進され、人工呼吸器関連肺炎のリスクが増加する可能性がある[3]。また、胃酸分泌抑制薬の中でもプロトンポンプ阻害薬では、Clostridioides (Clostridium) difficile 感染のリスクが上昇する可能性もある[3]。このように抗潰瘍薬による予防にも益と害が存在するため、CQ22-1「敗血症患者に消化管出血の予防を目的とした抗潰瘍薬の投与を行うか？」にてその検証を行った。今回のシステマティックレビューでは、H2 受容体遮断薬、プロトンポンプ阻害剤、スクラルファートが抗潰瘍薬として含まれているが、そのいずれが優れているかについては検討を行っていない。このうちどれが優れているかについては、ネットワークメタアナリシスにおいて、プロトンポンプ阻害薬が最も上部消化管出血の予防効果が高いが、肺炎のリスクを増加させる可能性が報告されているので参考にされたい[4]。

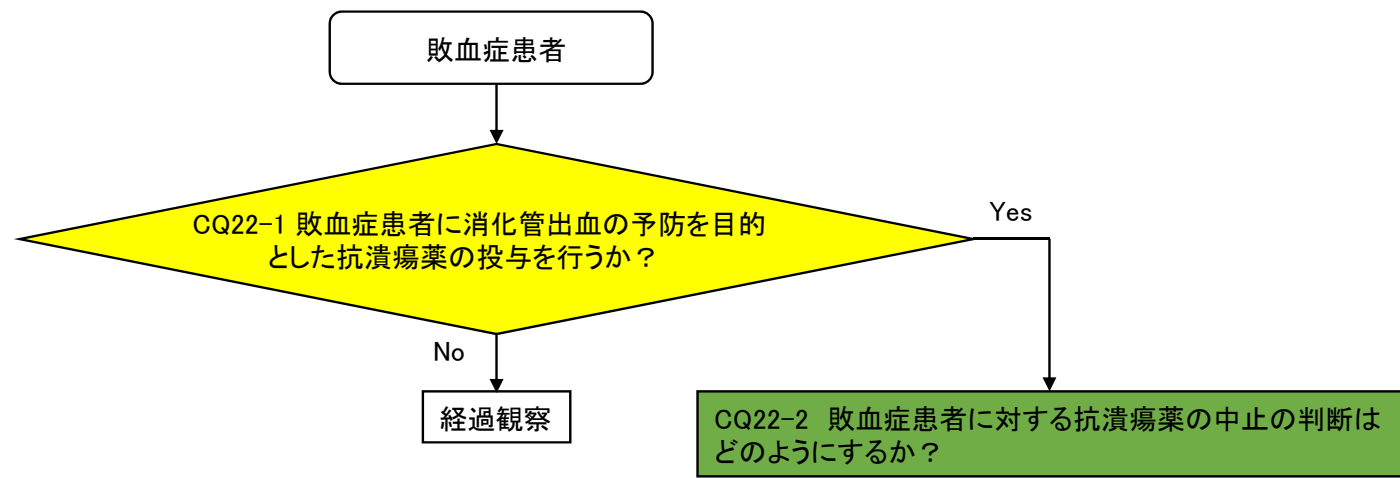
また、開始した抗潰瘍薬による予防をいつまで続けるべきかも臨床の重要な疑問である。そこで Background question として CQ22-2「敗血症患者に対する抗潰瘍薬の中止の判断はどのようにするか？」を策定した。この CQ では、消化性潰瘍のリスクと抗潰瘍薬の必要性、抗潰瘍薬の副作用、経腸栄養と抗潰瘍薬との関係に着目して情報提供を行った。

最後に、抗潰瘍薬の予防投与はすべての患者で一律に行われるべきものではない。SSCG2016[5]や日本版重症患者の栄養療法ガイドライン[6]でも述べられているように、出血リスクの少ない患者においては、抗潰瘍薬の予防投与は推奨されていない。CQ22-2 において消化性潰瘍のリスク因子についても情報提供を行っているため、臨床の場で予防投与を行うべき患者かを検討する際に、役立てていただければ幸いである。

文献

1. Zhou X, Fang H, Xu J, Chen P, Hu X, Chen B, et al. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamine 2 receptor antagonists in critically ill adults – a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *BMC Gastroenterol.* 2019;19:193.
2. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Borthwick M, Bendel S, et al. Prevalence and outcome of gastrointestinal bleeding and use of acid suppressants in acutely ill adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2015;41:833-45.

3. Toews I, George AT, Peter J V., Kirubakaran R, Fontes LES, Ezekiel JPB, et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD008687.
4. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, Heels-Ansdell D, Brignardello-Petersen R, Alquraini M, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med.* 2018;44:1-11.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-77.
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.* Japanese Society of Intensive Care Medicine; 2016;23:185-281.



CQ22-1: 敗血症患者に消化管出血の予防を目的とした抗潰瘍薬の投与を行うか？

Answer: 敗血症患者に消化管出血の予防を目的とした抗潰瘍薬の投与を行うことを弱く推奨する (GRADE 2B, エビデンスの確実性 = 「中」)。

(1) 背景および本 CQ の重要度

敗血症患者など重症患者では侵襲に伴うストレス潰瘍やそれに伴う出血を生じることがある。ストレス潰瘍の予防として H2 受容体遮断薬, プロトンポンプ阻害剤, スクラルファートといった抗潰瘍薬が投与されるが、出血の予防という益がある一方で、肺炎、クロストリジウム感染症の増加、薬剤の副作用としての汎血球減少といった害も懸念される。従って、敗血症患者において、ストレス潰瘍による出血の予防のために抗潰瘍薬を投与するかどうかを規定することは重要であり、重要臨床課題であるといえる。

(2) PICO

P (患者) : 成人集中治療患者

I (介入) : 抗潰瘍薬の投与

C (対照) : プラセボまたは抗潰瘍薬の非投与

O (アウトカム) : 消化管出血, 病院死亡・全死亡, 肺炎, クロストリジウム感染症, あらゆる重篤な副作用

(3) エビデンスの要約

システマティック・レビューの結果, PICO に合致したランダム化比較試験が 30 編施行^{1,2,11-20,3,21-29,4-1030}されており, これらを用いたメタアナリシスを実施した。アウトカムに関しては、事前設定に基づいて検索しえた全 RCT を対象としたもの、ならびに、バイアスリスクが低い RCT に限定したものの二通りを行った。エビデンスの確実性が高い解析を用いることと事前に設定していたため、Low RoB のアウトカムを採用した。

(4) 益と害のバランス

望ましい効果 : 消化管出血に関する効果推定値は, RD 44 少ない/1,000 (95% CI: 54 少ない ~ 28 少ない) [14RCT, 4884 名]であり, 死亡に関する効果推定値は, RD 3 多い/1,000 (95% CI: 22 少ない ~ 33 多い) [8RCT, 4314 名]である。

望ましくない効果 : 肺炎に関する効果推定値は, RD 4 多い/1,000 (95% CI: 16 少ない ~ 28 多い)

[8RCT, 4286 名], クロストリジウム感染症に関する効果推定値は, RD 4 少ない/1,000 (95% CI: 9 少ない ~ 5 多い) [3RCT, 3607 名], あらゆる重篤な副作用に関する効果推定値は, RD 5 多い/1,000 (95% CI: 6 少ない ~ 20 多い) [7RCT, 4143 名]である。

益と害のバランス: アウトカムの相対的価値を考慮しない場合でも, 死亡に関する相対的価値を考慮した場合においても利益が害を上回っているため, おそらく介入が優位であると判断する。

№ 研究の	Certainty assessment						№ 患者の		効果		Certainty	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非-盲検	非選択性	不確実	その他の検討	抗潰瘍薬	プラセボ	絶対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
消化管出血												
28	ランダム化試験	深刻	深刻	深刻でない	深刻でない	なし	2023530 (3.7%)	2892955 (3.8%)	RR 0.58 (0.37 to 0.88)	43 fewer per 1,000 (from 61 fewer to 21 fewer)	⊕⊕○○	低
消化管出血 (Low BGR)												
14	ランダム化試験	深刻でない	深刻	深刻でない	深刻でない	なし	810558 (3.2%)	1992325 (7.3%)	RR 0.28 (0.25 to 0.52)	44 fewer per 1,000 (from 54 fewer to 28 fewer)	⊕⊕⊕○	中
肺炎 (Low BGR)												
8	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	3282244 (14.8%)	3022042 (14.8%)	RR 1.83 (1.52 to 1.19)	4 more per 1,000 (from 18 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕⊕	高
死因 (Low BGR)												
8	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	5932243 (28.4%)	5622071 (27.1%)	RR 1.81 (1.52 to 1.12)	3 more per 1,000 (from 22 fewer to 33 more)	⊕⊕⊕⊕	高
重篤な副作用												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	842158 (3.9%)	721887 (3.8%)	RR 1.13 (1.03 to 1.14)	5 more per 1,000 (from 5 fewer to 20 more)	⊕⊕⊕○	中
クロストリジウム感染症												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	211897 (1.2%)	281800 (1.8%)	RR 0.75 (0.42 to 1.31)	4 fewer per 1,000 (from 9 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○	中

(5) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

各アウトカムが益と害の異なる方向性を示しており, 重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用するため「中」とした。

(6) 価値観

抗潰瘍薬の投与におけるアウトカムに関する, 価値観についてのデータはない。一般的に死亡や消化管出血に対して置く相対的価値は高く, そのばらつきは少ないことが予想される。

(7) 容認性

H2 受容体遮断薬, プロトンポンプ阻害剤, スクラルファートは 1 日の薬価が先発品で約 80~850 円であり, 容認されると考えられる。また, 本薬剤を 1-2 回/日, 経静脈あるいは経管 (経口) 投与する労力もわずかであり, 容認されると考えられる。

(8) 実行可能性

一般的な薬剤であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。

(9) 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

(10) 推奨グレーディング決定の工程

修正RAND法を用いた投票によって、中央値、見解不一致指数0.015の結果となり委員会で採択となった(7点以上: 100%)。

(11) 関連する他の診療ガイドラインにおける推奨

SSCG2016³¹では、消化管出血のリスク因子を有する敗血症または敗血症性ショック患者に対して、ストレス潰瘍予防の実施が強く推奨されている。一方で、消化管出血のリスク因子のない患者は、ストレス潰瘍予防を行わないことをBest Practice Statementとして提示している。

(12) 実施に関わる検討事項

いつまで抗潰瘍薬の投与を続けるかについては各症例毎に考慮する必要がある。その判断にどのようなものがあるかについてはCQ22-2に記載した。

(13) 今後の研究の可能性

今後、抗潰瘍薬の投与終了時期に関する研究が行われることが望まれる。

(14) 文献

1. Selvanderan SP, Summers MJ, Finnis ME, et al. Pantoprazole or Placebo for Stress Ulcer Prophylaxis (POP-UP): Randomized Double-Blind Exploratory Study. *Crit Care Med.* 2016. doi:10.1097/CCM.0000000000001819
2. Lin CC, Hsu YL, Chung CS, Lee TH. Stress ulcer prophylaxis in patients being weaned from the ventilator in a respiratory care center: A randomized control trial. *J Formos Med Assoc.* 2016. doi:10.1016/j.jfma.2014.10.006
3. Kaushal S, Midha V, Sood A, Chopra SC, Gupta C. A comparative study of the effects of famotidine and sucralfate in prevention of upper gastro-intestinal bleeding in patients of head injury. *Indian J Pharmacol.* 2000.
4. El-Kersh K, Jalil B, McClave SA, et al. Enteral nutrition as stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A randomized controlled exploratory study. *J Crit Care.* 2018. doi:10.1016/j.jcrc.2017.08.036
5. Nourian A, Mohammadi M, Beigmohammadi MT, et al. Comparing efficacy of enteral nutrition plus ranitidine and enteral nutrition alone as stress ulcer prophylaxis. *J Comp Eff Res.* 2018. doi:10.2217/ce-2017-0098
6. Groll A, Simon JB, Wigle RD, Taguchi K, Todd RJ, Depew WT. Cimetidine prophylaxis for gastrointestinal bleeding in an intensive care unit. *Gut.* 1986. doi:10.1136/gut.27.2.135
7. Apte NM, Karnad DR, Medhekar TP, Tilve GH, Morye S, Bhave GG. Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 1992. doi:10.1097/00003246-199205000-00008
8. van den Berg B, van Blankenstein M. Prevention of stress-induced upper gastrointestinal bleeding by cimetidine in patients on assisted ventilation. *Digestion.* 1985. doi:10.1159/000199170
9. Zinner MJ, Zuidema GD, Smith PL, Mignosa M. The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. *Surg Gynecol Obstet.* 1981.
10. Hanisch EW, Encke A, Naujoks F, Windolf J. A randomized, double-blind trial for stress ulcer prophylaxis shows no evidence of increased pneumonia. In: *American Journal of Surgery.* ; 1998. doi:10.1016/S0002-9610(98)00239-6
11. Burgess P, Larson GM, Davidson P, Brown J, Metz CA. Effect of ranitidine on intragastric pH and stress-related upper gastrointestinal bleeding in patients with severe head injury. *Dig Dis Sci.* 1995.

doi:10.1007/BF02064385

12. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med*. 1978. doi:10.1056/NEJM197805112981901
13. Metz CA, Livingston DH, Smith JS, et al. Impact of multiple risk factors and ranitidine prophylaxis on the development of stress-related upper gastrointestinal bleeding: a prospective, multicenter, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med*. 1993. doi:10.1097/00003246-199312000-00010
14. Cloud ML, Offen W. Continuous infusions of nizatidine are safe and effective in the treatment of intensive care unit patients at risk for stress gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 1994. doi:10.3109/00365529409091418
15. Karlstadt RG, Iberti TJ, Silverstein J, et al. Comparison of Cimetidine and Placebo for the Prophylaxis of Upper Gastrointestinal Bleeding Due to Stress-related Gastric Mucosal Damage in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 1990. doi:10.1177/088506669000500106
16. Halloran LG, Zfass AM, Gayle WE, Wheeler CB, Miller JD. Prevention of acute gastrointestinal complications after severe head injury: a controlled trial of cimetidine prophylaxis. *Am J Surg*. 1980. doi:10.1016/0002-9610(80)90228-7
17. Rixen D, Livingston DH, Loder P, Denny TN. Ranitidine improves lymphocyte function after severe head injury: Results of a randomized, double-blind study. *Crit Care Med*. 1996. doi:10.1097/00003246-199611000-00005
18. Ben-Menachem T, Fogel R, Patel R V., et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit: A randomized, controlled, single-blind study. *Ann Intern Med*. 1994. doi:10.7326/0003-4819-121-8-199410150-00003
19. Martin LF, Booth FVM, Karlstadt RG, et al. Continuous intravenous cimetidine decreases stress-related upper gastrointestinal hemorrhage without promoting pneumonia. *Crit Care Med*. 1993. doi:10.1097/00003246-199301000-00009
20. Reusser P, Gyr K, Scheidegger D, Buchmann B, Buser M, Zimmerli W. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill neurosurgical patients: Current incidence and effect of acid-reducing prophylaxis. *Crit Care Med*. 1990. doi:10.1097/00003246-199003000-00004
21. Eddleston JM, Pearson RC, Holland J, Tooth JA, Vohra A, Doran BH. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with either sucralfate or placebo. *Crit Care Med*. 1994. doi:10.1097/00003246-199422120-00010

22. Krag M, Marker S, Perner A, et al. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med*. 2018. doi:10.1056/NEJMoa1714919
23. Ruiz-Santana S, Ortiz E, Gonzalez B, Bolanos J, Ruiz-Santana AJ, Manzano JL. Stress-induced gastroduodenal lesions and total parenteral nutrition in critically ill patients: frequency, complications, and the value of prophylactic treatment. A prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1991. doi:10.1097/00003246-199107000-00011
24. Chan KH, Lai ECS, Tuen H, et al. Prospective double-blind placebo-controlled randomized trial on the use of ranitidine in preventing postoperative gastroduodenal complications in high- risk neurosurgical patients. *J Neurosurg*. 1995. doi:10.3171/jns.1995.82.3.0413
25. Powell H, Morgan M, Li SK, Baron JH. Inhibition of gastric acid secretion in the intensive care unit after coronary artery bypass graft. A pilot control study of intravenous omeprazole by bolus and infusion, ranitidine and placebo. *Theor Surg*. 1993.
26. Darlong V, Jayalakhsmi TS, Kaul HL, Tandon R. Stress ulcer prophylaxis in patients on ventilator. *Trop Gastroenterol*. 2003.
27. Basso N, Bagarani M, Materia A, Fiorani S, Lunardi P, Speranza V. Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg*. 1981. doi:10.1016/0002-9610(81)90191-4
28. I. K, P. S, P. S, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology*. 2004.
29. Pinilla JC, Oleniuk FH, Reed D, Malik B, Laverty WH. Does antacid prophylaxis prevent upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients? *Crit Care Med*. 1985. doi:10.1097/00003246-198508000-00007
30. 大塚敏文, 八木義弘, 島崎修次, 山本保博, 鈴木忠, 三井香児中島光好. 脳血管障害, 頭部外傷による胃酸分泌亢進に対するファモチジン注の抑制効果の検討ープラセボを対照とした二重盲検比較試験ー. *診療と新薬*. 1991;28(1):1-12.
31. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017. doi:10.1007/s00134-017-4683-6

CQ22-2: 敗血症患者に対する抗潰瘍薬の中止の判断はどのようにするか？

抗潰瘍薬中止の具体的な判断基準は不明である。臨床上的判断材料として、出血リスク因子が軽減した場合、汎血球減少や肝機能異常などの副作用を認めた場合、十分な経腸栄養が投与可能となった場合などが挙げられる。

・背景および本 CQ の重要度

抗潰瘍薬投与により胃内 pH が上昇し、消化管内の細菌叢に変化を生じることなどから肺炎や *Clostridium difficile* (*C. difficile*) 感染のリスクが上昇することが報告されている^{1,2,3}。したがって、抗潰瘍薬を漫然と継続することは避けるべきであり、コストの面も考慮し³、不要と判断した場合は速やかに中止することが望ましい。しかし、現時点で、抗潰瘍薬中止の具体的な判断基準は不明であり、その背景知識について解説する本 CQ の重要度は高い。

・解説

消化性潰瘍のリスクと抗潰瘍薬の必要性

生体にストレスが加わることによって消化性潰瘍が生じる。敗血症などの侵襲に伴って血小板減少や DIC など、止血凝固機能障害を伴うことも多く、潰瘍が形成されると出血を生じるリスクが高まる。消化管出血のリスク因子を表に示す⁴。病態が改善して回復期に入った場合、潰瘍形成のリスクが低減した場合、止血凝固機能障害が改善して出血のリスク因子が軽減した場合が、抗潰瘍薬の投与中止の 1 つの臨床上的判断材料になるかもしれない。一方で、ステロイドや非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) など、潰瘍形成の副作用のある薬剤を投与している場合、抗凝固剤・抗血小板剤を投与している場合、潰瘍の既往のある場合、胃・十二指腸の血流障害が懸念される場合などは、抗潰瘍薬の中止は慎重に判断すべきであろう⁵。

抗潰瘍薬の副作用

抗潰瘍薬のうち、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) やヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤 (H₂ blocker) などの薬剤の副作用として、汎血球減少や肝機能異常などが臨床的に問題となる^{2,6}。重症

患者では同様の症状を呈する他の要因も存在するため鑑別を要する。PPI や H2 blocker が原因と考えられる場合は、薬剤投与の中止によって比較的速やかに回復することが多く、薬剤の中止から平均 7 日で回復したとの報告もある⁶。このように薬剤の副作用を認めた場合も中止の判断材料となるだろう。抗潰瘍薬による副作用が生じて、消化性潰瘍のリスクが高いと判断される場合には、別の系統の薬剤に変更（PPI→H2 blocker など）し、リスクが低いと判断される場合には副作用が比較的少ない薬剤（胃粘膜保護剤など）に変更するなどの対応が必要である。

経腸栄養と抗潰瘍薬との関係

胃内 pH は空腹時に低下し、食事摂取後に上昇する。敗血症などの重症患者ではさまざまなストレスに加えて、絶食に伴って胃内 pH が上昇しなくなることが消化性潰瘍形成の一因になると考えられる。したがって、絶食中や経胃投与での経腸栄養投与量が少量にとどまっている時期には胃内 pH が上昇しにくいいため、抗潰瘍薬の投与は理にかなっている。食事と同様に胃内投与の経腸栄養にも胃酸を緩衝する効果があり、重症患者では経腸栄養剤の持続投与が H2 blocker や PPI よりも pH を上昇させる可能性も報告されている³。このことから、十分な経腸栄養が経胃投与できていることは、胃内 pH の上昇が見込まれるため、抗潰瘍薬の中止の判断材料になるだろう。実際、ICU 患者において、経腸栄養のみと経腸栄養に抗潰瘍薬を併用した場合の消化管出血の割合に有意差はなく、むしろ抗潰瘍薬を併用した群で肺炎の危険性が有意に高いことが最近のメタアナリシスで報告されている¹。一方で、経腸栄養を経空腸投与する場合には、栄養剤による胃内 pH の上昇は生じにくいと考えられるため、抗潰瘍薬の投与が必要となる可能性はあるが、明らかなエビデンスはない。

表 消化管出血のリスク因子 文献（2016）

人工呼吸管理	
止血凝固障害	血小板数 5 万/mm ³ 未満 PT-INR 1.5 以上 APTT 2 倍以上
過去 1 年以内の消化管潰瘍・出血の既往	

外傷性脳・脊髄損傷	
重症熱傷（体表面積＞35%）	
薬剤	非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） 低用量アスピリン 高用量糖質コルチコイド

1. Huang, H. Bin, Jiang, W., Wang, C. Y., Qin, H. Y. & Du, B. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **22**, 1–9 (2018).
2. Barletta, J. F., Bruno, J. J., Buckley, M. S. & Cook, D. J. Stress ulcer prophylaxis. *Crit. Care Med.* **44**, 1395–1405 (2016).
3. Plummer, M. P., Blaser, A. R. & Deane, A. M. Stress ulceration: Prevalence, pathology and association with adverse outcomes. *Crit. Care* **18**, (2014).
4. Japanese Guidelines for Nutrition Support Therapy in the Adult and Pediatric Critically Ill Patients: Disease-Specific Nutrition Support Therapy. *Nihon Shochu Chiryō Igakukai zasshi* *Journal Japanese Soc. Intensive Care Med.* **24**, 569–591 (2017).
5. Buendgens, L. Prevention of stress-related ulcer bleeding at the intensive care unit: Risks and benefits of stress ulcer prophylaxis. *World J. Crit. Care Med.* **5**, 57 (2016).
6. Priziola, J. L., Smythe, M. A. & Dager, W. E. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Crit. Care Med.* **38**, 145–154 (2010).

Table with columns for Name, Address, and various roles (e.g., ARDS guideline revision status, SR member, WG member). Rows list various Japanese and international medical researchers and institutions.

