

## 日本版敗血症診療ガイドライン 2024 付録 (CQ2-3)

## CQ2-1: 経験的抗菌薬を選択する上で、グラム染色検査は有用か？

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	Gram stain guided antibiotic therapy	standard therapy	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
<b>28-day mortality</b>												
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 <sup>a</sup>	なし	14/103 (13.6%)	18/103 (17.5%)	RR 0.78 (0.41 to 1.48)	38 fewer per 1,000 (から 103 fewer to 84 more)	⊕⊕○○ 低	重大
<b>Clinical cure</b>												
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 <sup>b</sup>	なし	79/103 (76.7%)	74/103 (71.8%)	RR 1.07 (0.91 to 1.25)	50 more per 1,000 (から 65 fewer to 180 more)	⊕⊕○○ 低	重大
<b>Appropriate antimicrobial selection</b>												
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 <sup>c</sup>	なし	89/103 (86.4%)	95/103 (92.2%)	RR 0.94 (0.85 to 1.03)	55 fewer per 1,000 (から 138 fewer to 28 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>Use of anti-MRSA agents</b>												
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 <sup>d</sup>	なし	63/103 (61.2%)	103/103 (100.0%)	RR 0.61 (0.53 to 0.72)	390 fewer per 1,000 (から 470 fewer to 280 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>Use of anti-pseudomonal agents</b>												
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 <sup>d</sup>	なし	72/103 (69.9%)	103/103 (100.0%)	RR 0.70 (0.62 to 0.80)	300 fewer per 1,000 (から 380 fewer to 200 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

## 説明

- 相対リスク減少を 20-30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさず、信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重篤な利益 (RR=0.75) と重篤な害 (RR=1.25) の双方を含む
- 相対リスク減少を 20-30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさず、信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重篤な利益 (RR=1.25) 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) を満たさず、かつ信頼区間が効果なし (RR=1) 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) を満たさない

## 疑問

### CQ 2-1: 経験的抗菌薬を選択する上で、グラム染色検査は有用か？

集団	敗血症あるいは敗血症性ショックを呈する、あるいは集中治療を要する感染症
介入	グラム染色結果に基づく抗菌薬加療
比較対照	標準的抗菌薬加療
主要なアウトカム	死亡、臨床的治癒、選択した抗菌薬の起炎菌に対する抗菌活性の有無、抗 MRSA 薬の使用、抗緑膿菌薬の使用
セッティング	救急外来、入院患者（ICU を含む）
視点	個人の視点
背景	<p>薬剤耐性菌が世界的に拡散し蔓延する一方、新たな抗生剤の開発は減少傾向にある[1,2]。そのため 2015 年に WHO においてグローバルアクションプランが採択され、広域抗生剤適正使用の必要性を強調している[3]。しかしながら、安全に広域抗生剤使用を制限する方法は確立していない。また、近年、過剰な広域抗菌薬の暴露と死亡率の上昇の関連も報告されている[4,5]。グラム染色検査は短時間で細菌の形態学的特徴を分類することができるため、適切な経験的抗菌薬選択の指標となる可能性がある。以上のことから経験的抗菌薬を選択する上で、グラム染色検査が有用であるかを評価することは、臨床上重要な検討課題である。</p>

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>薬剤耐性菌が世界的に拡散し蔓延する一方、新たな抗生剤の開発は減少傾向にある[1,2]。現状をそのまま放置すれば、2050 年には年間 1000 万人が薬剤耐性菌による感染症で死亡すると推計されている。2015 年に WHO においてグローバルアクションプランが採択され、広域抗生剤適正使用の必要性を強調している[3]。しかしながら、安全に広域抗生剤使用を制限する方法は確立していない。また、近年、過剰な広域抗菌薬の暴露と死亡率の上昇の関連も報告されており[4,5]、グラム染色を用いた経験的抗菌薬選択が有用であるかを検討することは重要であると考ええる。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい	<p>1 件の RCT (n=206) を評価した[6]。            28 日死亡は、1000 人あたり 39 人減少 (95%CI: 103 人減少～84 人増加)、臨床的治癒は、1000 人あたり 50 人増加 (95%CI: 65 人減少～180 人増加)、抗 MRSA 薬の使用は</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ さまざま</li> <li>○ 分からない</li> </ul>	<p>1000 人あたり 390 人減少(95%CI: 470 人減少～280 人減少)、抗緑膿菌薬の使用は 1000 人あたり 300 人減少(95%CI: 380 人減少～200 人減少)であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 424 人の増加(95%CI:50 人の減少～798 人増加)であった。したがって、望ましい効果は「大きい」と判断した。</p>	
---	---	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 大きい</li> <li>○ 中</li> <li>● 小さい</li> <li>○ わずか</li> <li>○ さまざま</li> <li>○ 分からない</li> </ul>	<p>1 件の RCT (n=206) を評価した[6]。</p> <p>薬剤耐性菌の新規出現という害について評価した研究はなかった。抗菌薬の起炎菌に対する抗菌活性の保有は、1000 人あたり 55 人減少(95%CI: 138 人減少～28 人増加)であった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「小さい」と判断した。</p>	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 非常に低</li> <li>● 低</li> <li>○ 中</li> <li>○ 高</li> <li>○ 採用研究なし</li> </ul>	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Likely net benefit であり、対応する確実性は moderate である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「選択した抗菌薬の起炎菌に対する抗菌活性の有無」であり、精確性以外の確実性は high である。したがって、net effect の確実性は moderate である。</p> <p>また、選択した抗菌薬の起炎菌に対する抗菌活性の有無の相対的価値を 0.3 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動するため、net effect 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、moderate からダウングレードをした low とした。</p>	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 重要な不確実性またはばらつきあり</li> <li>● 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</li> <li>○ 重要な不確実性またはばらつきはおそ</li> </ul>	<p>グラム染色による介入のアウトカムとして死亡の有無や臨床的治癒を重視することについては重要な不確実性やばらつきはおそらくないと考えられる。一方で抗 MRSA 薬の使用や抗緑膿菌薬の使用については、個人の視点で評価した場合、どの程度重</p>	

らくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし	視するかについてばらつきが生じる可能性がある。	
-----------------------------	-------------------------	--

## 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>1 件の RCT で評価した (n=206)。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 369 人の増加(95%CI:15 人の減少～753 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>グラム染色による介入の費用対効果を研究した報告は含まれていなかった。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>グラム染色の実施が主な資源利用となる。グラム染色は多くの医療施設の検査部門において日常診療の一環として施行されており、必要資源量は「無視できるほどの増加や減少」と判断した。</p>	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	検査部門において、日常診療の一環としてグラム染色を行っている施設が多いと考える。一部の施設においては、新規にグラム染色を始めることで検査部門における負担が増加すると考えられるが、容認可能であると考えられる。	
--	---	--

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	グラム染色の結果に基づいて抗菌薬を選択するためには、細菌の形態学的特徴によって分類する知識と、抗菌薬の抗菌スペクトラムに関する知識を持ったスタッフが必要である。そのため実行可能性については病院ごとに異なりさまざまであると考えられる。	

## 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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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							
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

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ○	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ●	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

### 推奨

敗血症に対して、経験的抗菌薬を選択する上でグラム染色検査を利用することを弱く推奨する（GRADE 2C）

### 正当性

経験的抗菌薬を選択する上でグラム染色検査を利用する効果のバランスは、介入が優れている。一方で、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は、lowである。また、敗血症の原因となる感染症のうち、研究データがあるのは肺炎に限られており、敗血症全体に対するグラム染色の有用性についてのエビデンスは不足している。さらに、グラム染色の結果に基づいて抗菌薬を選択するためには、結果の解釈と結果に応じた抗菌薬選択についての知識が必要であることから、実行可能性については病院ごとに異なりさまざまであると考えられる。これらのことから条件付きの推奨とした。

### サブグループに関する検討事項

本 CQ では感染臓器や患者の状態によるサブグループ解析を行うために必要なデータが得られなかったことから検討していない

### 実施に関わる検討事項

グラム染色検査は多くの施設で可能と考える。グラム染色検査に基づく抗菌薬選択を行うためには、細菌の形態学的特徴による分類に関する知識と、抗菌薬の抗菌スペクトラムや組織移行性に関する知識が必要である。そのため、これらの知識に精通したスタッフや感染症専門医に相談できる体制下での実施が望ましい。

敗血症では、感染臓器が特定できていない症例や、感染臓器から検体を採取することが困難な症例が存在するが、グラム染色検査を行うためには、感染臓器から質の高い検体を収集する必要がある。そのため、敗血症に対するグラム染色検査に基づく抗菌薬選択は、感染臓器が特定してお

り、その感染臓器から質の高い検体が収集できている症例に限って適応しなければならないという点に注意を要する。

## 監視と評価

なし

## 研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められる

- ・肺炎以外の臓器を対象としたグラム染色に基づく抗菌薬治療に関する質の高いRCT
- ・使用抗菌薬と薬剤耐性菌出現の関係性の検証

## 文献の要約

1. Wenzel RP. The antibiotic pipeline--challenges, costs, and values. *N Engl J Med* 2004;351(6):523-526.
2. Cassell GH, Mekalanos J. Development of antimicrobial agents in the era of new and reemerging infectious diseases and increasing antibiotic resistance. *JAMA* 2001;285(5):601-605.
3. WHO. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf). Accessed May 16, 2023.
4. Jones BE, Ying J, Stevens V, Haroldsen C, He T, Nevers M, Christensen MA, Nelson RE, Stoddard GJ, Sauer BC, Yarbrough PM, Jones MM, Goetz MB, Greene T, Samore MH. Empirical Anti-MRSA vs Standard Antibiotic Therapy and Risk of 30-Day Mortality in Patients Hospitalized for Pneumonia. *JAMA Intern Med.* 2020;180(4):552-560.
5. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, Cely CM, Ford KD, Scerpella EG, Ramirez JA; Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(3):181-9.
6. Yoshimura J, Yamakawa K, Ohta Y, Nakamura K, Hashimoto H, Kawada M, Takahashi H, Yamagiwa T, Kodate A, Miyamoto K, Fujimi S, Morimoto T. Effect of Gram Stain-Guided Initial Antibiotic Therapy on Clinical Response in Patients With Ventilator-Associated Pneumonia: The GRACE-VAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e226136.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

**CQ2-2: 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？**

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	1時間より遅い	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

**In-hospital mortality (観察研究)**

11	観察研究	非常に深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	深刻でない	残余交絡あり <sup>c</sup>	2989/10226 (29.2%)	7065/22445 (31.5%)	<b>RR 0.93</b> (0.82 to 1.05)	<b>22 fewer per 1,000</b> (57 fewer to 16 more)	⊕⊕○○ 低	重大
----	------	--------------------	-----------------	-------	-------	---------------------	--------------------	--------------------	----------------------------------	--	-----------	----

**28/30-day mortality (観察研究)**

5	観察研究	非常に深刻 <sup>d</sup>	深刻 <sup>e</sup>	深刻でない	深刻 <sup>f</sup>	なし	482/1816 (26.5%)	1396/5058 (27.6%)	<b>RR 1.07</b> (0.82 to 1.40)	<b>19 more per 1,000</b> (50 fewer to 110 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	------	--------------------	-----------------	-------	-----------------	----	------------------	-------------------	----------------------------------	--	--------------	----

**CI:** 信頼区間; **RR:** リスク比

- ほとんどの研究で ROBINS-I のバイアスの全体的なリスクが高いと評価された
- 異質性が高い ( $I^2 = 81\%$ )
- 重症患者ほど抗菌薬投与までの時間が早いと予想され、効果減弱に働く残余交絡の存在が示唆される
- ほとんどの研究で ROBINS-I のバイアスの全体的なリスクが高いと評価された
- 異質性が高い ( $I^2 = 70\%$ )
- 95%信頼区間が大きい

## 疑問

### CQ 2-2: 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？

集団	敗血症（敗血症性ショックを含む）
介入	敗血症を認知後、抗菌薬投与が 1 時間以内
比較対照	敗血症を認知後、抗菌薬投与が 1 時間より遅い
主要なアウトカム	死亡率、臓器不全のない生存日数、広域抗菌薬の使用日数
セッティング	救急外来、入院患者（ICU を含む）
視点	個人の視点
背景	敗血症に対する抗菌薬投与のタイミングについては、主に観察研究の結果から、1 時間以内の投与が理想的であると SSCG2021 で推奨され、世界的に受け入れられている目標である。しかし、敗血症認知から早期の抗菌薬投与がどの程度推奨できるかについては議論の余地があり、新たな研究の結果を調査および追加して推奨を再評価する必要がある。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症に対して可及的速やかに抗菌薬投与を開始することの有益性は一般的に受け入れられており、敗血症性ショックでは抗菌薬投与が 1 時間遅れるごとに死亡率が 7.6% 増加するという報告がある<sup>1)</sup>。しかし、1 時間以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。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>11 件の観察研究（<math>n = 32671</math>）<sup>2-12)</sup>を評価し、院内死亡は 1000 人あたり 22 人減少（95%CI: 57 人減少～16 人増加）、また、5 件の観察研究（<math>n = 6874</math>）<sup>2, 13-16)</sup>を評価し、28/30 日死亡についてはは、1000 人あたり 19 増加（95%CI: 50 人減少～110 人増加）であった。</p>	

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	同定された研究エビデンスはない。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。	前回ガイドライン（J-SSCG2022）の記載を踏襲した。

## 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高  <input type="radio"/> 採用研究なし	効果推定値を評価できたアウトカムは死亡のみであった。また、1件の研究で傾向スコアマッチングによる交絡因子の調整が行われたが <sup>4)</sup> 、他の研究では統合可能な形式で交絡因子の調整が行われておらず、効果減弱に働く残余交絡の存在が示唆された。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。	

## 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	敗血症患者に対する抗菌薬を、1時間以内を目標に投与を開始するかに関して、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。	前回ガイドライン（J-SSCG2022）の記載を踏襲した。

## 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	院内死亡に関する効果推定値が小さく、リスク差の95%CIは0をまたいでいる。介入による望ましくない効果についても評価できていないため、介入も比較対照もいずれも支持できない。	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	同定された研究エビデンスはない。	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症に対する抗菌薬投与は一般的な治療であり、1時間以内の抗菌薬投与あたっては主に人的資源の増加が見込まれる。	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	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、およ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。	前回ガイドライン（J-SSCG2022）の記載を踏襲した。

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ	敗血症診療の品質改善介入に関する研究において、介入後も1時間以内に抗菌薬を投与された患者は30%に満たない結果であった。	前回ガイドライン（J-SSCG2022）の記載を踏襲した。

○ おそらく、はい ○ はい  ○ さまざま ○ 分からない	たことから、多くの施設においてその実行可能性は高くない <sup>17)</sup> 。	
--	--	--

## 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	<b>わずか</b>	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	<b>分からない</b>
エビデンスの確実性	非常に低	<b>低</b>	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	<b>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</b>	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	<b>介入も比較対照もいずれも支持しない</b>	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果おそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	<b>採用研究なし</b>
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	<b>無視できるほどの増加や減少</b>	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	<b>おそらく、いいえ</b>	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	<b>おそらく、いいえ</b>	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ●	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ○	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

## 推奨

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)。

## 正当性

抗菌薬の早期投与による望ましい効果はわずかであり、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。望ましくない効果は不明であり、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、容認性と実行可能性の低さから上記推奨とした。

## サブグループに関する検討事項

メタ解析に組み入れられた研究はすべて観察研究であり、特に後方視的解析では、重症患者ほど抗菌薬がより早期に開始された可能性がある。敗血症と敗血症性ショックでサブグループ解析を試みたが、サブグループとして統合可能な研究が少なく実施できなかった。

## 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、これを可及的速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。

## 監視と評価

なし

## 研究上の優先事項

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。

## 文献の要約

- 1) Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-1596.
- 2) Abe T, Kushimoto S, Tokuda Y, et al. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit Care.* 2019;23:360.
- 3) Althunayyan SM, Aljanoubi MA, Alghadeer SM, et al. The impact of emergency antibiotic administration time on patients with sepsis. *Saudi Med J.* 2021;42:1002-1008.
- 4) Ascuntar J, Mendoza D, Jaimes F. Antimicrobials administration time in patients with suspected sepsis: is faster better? An analysis by propensity score. *J Intensive Care.* 2020;8:28.
- 5) Im Y, Kang D, Ko RE, et al. Time-to-antibiotics and clinical outcomes in patients with sepsis and septic shock: a prospective nationwide multicenter cohort study. *Crit Care.* 2022;26:19.
- 6) Li A, Ling L, Qin H, et al. Epidemiology, Management, and Outcomes of Sepsis in ICUs among Countries of Differing National Wealth across Asia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206:1107-1116.
- 7) Tantarattanapong S, Hemwejt T. Door-to-antibiotic Time and In-hospital Mortality of Elder Patients Presenting to Emergency Department with Sepsis; a Cross-Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9:e44.
- 8) Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:861-866.

- 9) Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42:1749-1755.
- 10) Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med.* 2010;38:1045-1053.
- 11) Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med.* 2011;39:2066-2071.
- 12) Yokota PK, Marra AR, Martino MD, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock--a quality improvement study. *PLoS One.* 2014;9:e104475.
- 13) Rüdgel H, Thomas-Rüdgel DO, Reinhart K, et al. Adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Crit Care.* 2022;26:51.
- 14) Siewers K, Abdullah SMOB, Sørensen RH, Nielsen FE. Time to administration of antibiotics and mortality in sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2021;2:e12435.
- 15) Andersson M, Östholm-Balkhed Å, Fredrikson 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.* 2019;38:1223-1234.
- 16) Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH, et al. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci.* 2015;349:328-333.
- 17) Filbin MR, Thorsen JE, Zachary TM, et al. Antibiotic Delays and Feasibility of a 1-Hour-From-Triage Antibiotic Requirement: Analysis of an Emergency Department Sepsis Quality Improvement Database. *Ann Emerg Med.* 2020;75:93-99.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM [GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK](http://GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK). より作成

## CQ2-7: 敗血症に対してβラクタム系/グリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長を行うか?

### SR1. βラクタム系

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	βラクタム系薬の持続投与	βラクタム系薬の間欠投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
<b>mortality</b>												
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 <sup>ab</sup>	なし	243/848 (28.7%)	282/855 (33.0%)	RR 0.84 (0.71 to 1.00)	53 fewer per 1,000 (から 96 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>clinical cure</b>												
11	ランダム化試験	深刻 <sup>c</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻でない <sup>a</sup>	出版バイアスが強く示唆される	293/539 (54.4%)	247/542 (45.6%)	RR 1.24 (1.04 to 1.47)	109 more per 1,000 (から 18 more to 214 more)	⊕⊕○○ 低 <sup>d</sup>	重大
<b>adverse events</b>												
5	ランダム化試験	深刻 <sup>c</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>ab</sup>	なし	48/685 (7.0%)	50/697 (7.2%)	RR 0.99 (0.68 to 1.43)	1 fewer per 1,000 (から 23 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ 低	重大
<b>occurrence of antibiotic-resistant bacteria</b>												
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 <sup>ab</sup>	なし	70/384 (18.2%)	74/382 (19.4%)	RR 0.93 (0.70 to 1.24)	14 fewer per 1,000 (から 58 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

## 説明

- OISを満たす
- 信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重要な利益と重要な害(RR=0.75, 1.25)を含んでおりグレードダウン
- バイアスのリスクは一部ハイリスクが見られグレードダウン
- 出版バイアスでグレードダウン

## 疑問

### CQ 2-7: 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？

集団	成人の敗血または敗血症性ショック患者
介入	βラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長
比較対照	βラクタム系薬の間欠投与
主要なアウトカム	死亡、臨床的治癒、副作用、薬剤耐性菌の検出
セッティング	ICU 患者を含む入院患者
視点	個人の視点
背景	敗血症診療においてβラクタム系薬は広く使用されている。βラクタム系薬は時間依存性に抗菌効果を示すことが知られており、PK/PD の観点からは持続投与もしくは投与時間の延長においてより有効であると考えられる。βラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長の臨床的有用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。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症は依然として致死率が高い病態であり、抗菌薬治療は敗血症診療の要である。βラクタム系薬は敗血症診療で広く使用されているが、J-SSCG2020においてβラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長に関して支持する方向へと推奨が変更となっている。さらなるエビデンスを踏まえてこの問題を検討することは優先事項と考えられる。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>17 件の RCT (n=2214) を評価した。[1] - [17]</p> <p>死亡 (14 RCT, n = 1703) は 1,000 人あたり 53 人減少 (95% CI: 96 人減少～0 人減少)、臨床的治癒 (11 RCT, n = 1081) は 1,000 人あたり 109 人増加 (95% CI: 18 人増加～214 人増加)、副作用発現 (5 RCT, n = 1382) は 1000 人あたり 1 人減少 (95% CI: 23 人減少～31 人増加)、薬剤耐性菌の検出 (2 RCT, n = 821) は 1000 人あたり 14 人減少 (95% CI: 58 人減少～47 人増加) であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推</p>	

	定値は有益効果として 1,000 人あたり 283 人の増加 (95%CI:99 人増加~467 人増加)であった。 したがって、望ましい効果は「大きい」と判断した。	
--	--	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	<p>対象となる RCT には、望ましくない効果に該当するアウトカムはなかった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「分からない」と判断した。</p>	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Net benefit であり、対応する確実性は high である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「死亡」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は moderate である。</p> <p>また、死亡の相対的価値を 3 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は、moderate からダウングレードをせず moderate とした。</p>	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>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、医療者と患者の双方において、一般的に死亡、臨床的治癒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。</p>	

### 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値(net effect estimate)は、有益効果として 1000 人あたり 283 人の増加(95%CI:99 人増加~467 人増加)であった。したがって、効果のバランス効果は「介入が優れている」と判断した。	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	1 件の RCT (n=53) を評価した。[16] 治療成功例での治療に関わる総費用(調剤費、消耗品および薬剤費、人件費)は間欠投与群に比べ投与時間延長群で有意に低かった。(mean ± SD (United States Dollar (USD)): 316.04 ± 103.83 VS 146.66 ± 19.40, P=0.0061) これまでも観察研究において投与時間延長群で費用対効果が高い結果が報告されており [18] [19]、介入の費用対効果が優れている可能性がある。	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	βラクタム系薬の持続投与を行う場合シリンジポンプが必要となるが、コストの面で個人負担額は変わらないと考えられる。	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	抗菌薬の持続投与や投与時間の延長に際しては、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、集中治療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と考えられる。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。	

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	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。	

## 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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照の	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
---------------	------------------	--------------	--------------	-----------

○	○	いずれかについての条件付きの推奨 ○	●	○
---	---	-----------------------	---	---

## 結論

### 推奨

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）。

### 正当性

敗血症または敗血症性ショックの患者において、死亡の減少や臨床的治癒は重視されるものとする。望ましい効果、望ましくない効果ともにアウトカム間で方向性が一致しており、今回も J-SSCG 2020 の推奨を支持する結果であった。

### サブグループに関する検討事項

感染巣によるサブグループ解析を行うために必要なデータが得られなかったため、検討していない。

### 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新規に実践するにあたっては、各施設において医療資源（輸液ポンプ、シリンジポンプなど）の確保、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。

### 監視と評価

なし

### 研究上の優先事項

以下の内容に対する検討が求められる。

- ・感染巣別の臨床的アウトカムの検討。
- ・血中濃度測定や目標値の設定の標準化の検討。

## 文献の要約

1) Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, et al: Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. Intensive Care Med.

2016; 42: 1535-45.

- 2) Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, et al: Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicemic melioidosis. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49: 445-52.
- 3) Chytra I, Stepan M, Benes J, et al: Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care.* 2012; 16: R113.
- 4) Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al: Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013; 56: 236-44.
- 5) Georges B, Conil JM, Cougot P, et al: Cefepime in critically ill patients: continuous infusion vs. an intermittent dosing regimen. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005; 43: 360-9.
- 6) Laterre PF, Wittebole X, Van de Velde S, et al: Temocillin (6 g daily) in critically ill patients: continuous infusion versus three times daily administration. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70: 891-8.
- 7) Lau WK, Mercer D, Itani KM, 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.* 2006; 50: 3556-61.
- 8) Lipš M, Siller M, Strojil J, et al: Pharmacokinetics of imipenem in critically ill patients during empirical treatment of nosocomial pneumonia: a comparison of 0.5-h and 3-h infusions. *International journal of antimicrobial agents.* 2014; 44: 358-362.
- 9) Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al: A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: 1298-305.
- 10) Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, et al: Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 28: 122-7.
- 11) Roberts JA, Boots R, Rickard CM, et al: Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 59: 285-91.
- 12) Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, 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.* 2009; 64: 142-50.
- 13) Zhao HY, Gu J, Lyu J, 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.* 2017; 130: 1139-45.
- 14) Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, et al: Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *International journal of antimicrobial agents.* 2001; 17: 497-504.
- 15) Mahtabalsadat M, Farid Z, Iman K, et al: The clinical and paraclinical effectiveness of four-hour infusion vs. half-hour infusion of high-dose ampicillin-sulbactam in treatment of critically ill patients with sepsis or septic shock: An assessor-blinded randomized clinical trial. *Journal of Critical Care.* 2023; 73: 154170
- 16) Christina MN, MM Elmazar, Nagwa AS, et al. Extended infusion of piperacillin-tazobactam versus intermittent infusion in critically ill egyptian patients: a cost-effectiveness study. *Scientific Reports.* 2020; 12: 10882.
- 17) Monti G, Bradić N, Marzaroli M, et al. Continuous vs Intermittent Meropenem Administration in Critically Ill Patients With Sepsis: The MERCY Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 330: 141-151.
- 18) Brunetti L, Poustchi S, Cunningham D, et al. Clinical and Economic Impact of Empirical Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam in a Community Medical Center. *Annals of Pharmacotherapy* 2015; 49: 754-760.
- 19) Bao H, Lv Y, Wang D, et al. Clinical outcomes of extended versus intermittent administration of piperacillin/tazobactam for the treatment of hospital-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 459-466.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŹEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

## CQ2-7: 敗血症に対してβラクタム系/グリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長を行うか?

### SR2. グリコペプチド系薬

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	グリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長	グリコペプチド系薬の間欠投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
<b>mortality</b>												
1	ランダム化試験	非常に深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>b,c</sup>	なし	21/61 (34.4%)	19/58 (32.8%)	RR 1.05 (0.63 to 1.74)	16 more per 1,000 (から 121 fewer to 242 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
<b>clinical cure</b>												
1	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	なし	48/61 (78.7%)	47/58 (81.0%)	RR 0.97 (0.81 to 1.16)	24 fewer per 1,000 (から 154 fewer to 130 more)	⊕⊕○○ 低	重大
<b>adverse events</b>												
3	ランダム化試験	非常に深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>b,c</sup>	出版バイアスが強く示唆される	11/109 (10.1%)	17/105 (16.2%)	RR 0.70 (0.34 to 1.42)	49 fewer per 1,000 (から 107 fewer to 68 more)	⊕○○○ 非常に低 <sup>d</sup>	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

## 説明

- バイアスのリスクは一部ハイリスクが見られグレードダウン
- OIS を満たさない
- 信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重要な利益と重要な害 (RR=0.75, 1.25) を含んでおりグレードダウン
- 出版バイアスでグレードダウン

## 疑問

### CQ 2-7: 敗血症に対してグリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長を行うか？

集団	成人の敗血または敗血症性ショック患者
介入	グリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長
比較対照	グリコペプチド系薬の間欠投与
主要なアウトカム	死亡、臨床的治癒、副作用、薬剤耐性菌の検出
セッティング	ICU 患者を含む入院患者
視点	個人の視点
背景	バンコマイシンに代表されるグリコペプチド系薬は抗 MRSA 薬として経験的に選択されることが多く、敗血症診療においても広く使用されている。グリコペプチド系薬はβラクタム系薬と同様に時間依存性に抗菌効果を示すことが知られており、PK / PD の観点からは持続投与もしくは投与時間の延長においてより有効であると考えられる。また血中濃度に比例して副作用が増加するなど有効血中濃度を維持することが重要であることから、間欠的投与に代わり持続投与を行うことが注目されている。グリコペプチド系薬の持続投与または投与時間の延長の臨床的有用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。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症は依然として致死率が高い病態であり、抗菌薬治療は敗血症診療の要である。J-SSCG2020 において βラクタム系薬の持続投与または投与時間の延長に関して支持する方向へと推奨が変更となっている。βラクタム系薬と同様にグリコペプチド系薬においてこの問題を検討することは優先事項と考えられる。	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	3 件の RCT (n=214) を評価した。[1] - [3] 副作用 (3RCT, n=214) は 1000 人あたり 49 人減少 (95%CI: 107 人減少～68 人増加) であった。 したがって、望ましい効果は「小さい」と判断した。 。	

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>1件のRCT (n=119) を評価した。</p> <p>死亡は 1000 人あたり 16 人の増加 (95%CI: 121 人減少～243 人増加)、臨床的治癒は 1000 人あたり 24 人減少 (95%CI: 154 人減少～130 人増加) であった。</p> <p>それぞれの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有害効果として 72 人増加 (95%CI: 493 人減少～883 人増加) であった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「小さい」と判断した。</p>	

## 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Possible net harm であり、対応する確実性は low である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「死亡」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は low である。</p> <p>また、死亡の相対的価値を 3 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は、low からダウングレードせず low とした。</p>	

## 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>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、医療者と患者の双方において、一般的に死亡、臨床的治癒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。</p>	

## 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値(net effect estimate)は、有益効果として 1000 人あたり 23 人の減少(95%CI:594 人の減少~548 人増加)であった。したがって、効果のバランス効果は「比較対照がおそらく優れている」と判断した。</p>	
---	--	--

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>2 件の RCT (n=53) を評価した。[1] [3]  患者 1 人あたりに要する 10 日間の治療における薬剤費およびバンコマイシン血中濃度測定費は間欠投与群に比べ持続投与群で有意に低かった。 (\$ 454 ± 137 VS \$ 321 ± 81, P&lt;0.0001)  [1]。また別の研究において両者に明らかな差はなかった。  [3]。  費用対効果に関して介入が有利である可能性があると考えられるが、現時点では介入も比較対照もいずれも支持しない。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>グリコペプチド系薬の持続投与を行う場合シリンジポンプが必要となるが、コストの面で個人負担額は変わらないと考えられる。</p>	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>抗菌薬の持続投与や投与時間の延長に際しては、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、集中治療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と考えられる。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。</p>	

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	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。	

## 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	<b>わずか</b>	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	<b>分からない</b>
エビデンスの確実性	非常に低	<b>低</b>	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	<b>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</b>	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	<b>比較対照がおそらく優れている</b>	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	<b>介入も比較対照もいずれも支持しない</b>	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	<b>無視できるほどの増加や減少</b>	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	<b>おそらく、はい</b>	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	<b>おそらく、はい</b>	はい		さまざま	分からない

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照の	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
---------------	------------------	--------------	--------------	-----------

○	●	いずれかについての条件付きの推奨 ○	○	○
---	---	-----------------------	---	---

## 結論

### 推奨

敗血症に対するグリコペチド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わないことを弱く推奨する（GRADE 2C）。

### 正当性

介入による望ましい効果、望ましくない効果ともに「わずか」であり、効果のバランス効果は「比較対照がおそらく優れている」となった。今回の結果からは現状のプラクティスの変更を推奨する根拠は得られず上記の推奨とした。

### サブグループに関する検討事項

感染巣によるサブグループ解析を行うために必要なデータが得られなかったため、検討していない。

### 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新規に実践するにあたっては、各施設において医療資源（輸液ポンプ、シリンジポンプなど）の確保、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。

### 監視と評価

なし

### 研究上の優先事項

以下の内容に対する検討が求められる。

- ・感染巣別の臨床的アウトカムの検討。
- ・血中濃度測定や目標値の設定の標準化の検討。

## 文献の要約

1) Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, et al: Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. Antimicrob. Agents Chemother. 2001; 45: 2460-2467.

- 2) Eldemiry EM, Sabry NA, Abbassi MM, et al. A specially tailored vancomycin continuous infusion regimen for renally impaired critically ill patients. *SAGE open medicine*. 2013; 0: 1-6.
- 3) Schmelzer TM, Christmas AB, Norton HJ, et al. Vancomycin intermittent dosing versus continuous infusion for treatment of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *American surgeon*. 2013; 79: 1185-1190.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM [GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK](http://GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK). より作成

## CQ2-8: 敗血症において Therapeutic drug monitoring (TDM)を活用した抗菌薬の用量調整を行うか？

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	βラクタム系薬の持続投与	βラクタム系薬の間欠投与	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
<b>28-day mortality</b>												
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 <sup>a</sup>	なし	137/510 (26.9%)	142/501 (28.3%)	RR 0.94 (0.77 to 1.14)	17 fewer per 1,000 (from 65 fewer to 42 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>Clinical cure</b>												
3	ランダム化試験	深刻でない <sup>b</sup>	深刻 <sup>c</sup>	深刻 <sup>d</sup>	非常に深刻 <sup>e</sup>	なし	72/123 (58.5%)	54/127 (42.5%)	RR 1.23 (0.91 to 1.67)	98 more per 1,000 (from 38 fewer to 285 more)	⊕○○○ 非常に低	重要

CI: confidence interval; RR: risk ratio

## Explanations

- リスク比の 95%信頼区間が転帰に影響がないことを意味する 1.0 を含み、重篤な有益性または有害性を意味する 0.75 と 1.25 を含まず、イベント数は相対リスク 25% 減少を仮定した最適情報量 (OIS) を超えている
- 報告された結果の選択のリスクが高い
- I<sup>2</sup>の値は 78%であり、これは深刻である
- アウトカムの定義が研究によって異なる
- リスク比の 95%信頼区間は、転帰に効果がないことを意味する 1.0 と重篤な有益性を意味する 1.25 を含み、重篤な有害性を意味する 0.75 を含まない

## 疑問

### CQ 2-8: 敗血症において Therapeutic drug monitoring (TDM) を活用した抗菌薬の用量調整を行うか？

集団	敗血症, 敗血症性ショック
介入	TDM を活用した抗菌薬投与
比較対照	標準的な抗菌薬投与
主要なアウトカム	死亡率, 臨床的治癒, 臓器障害の見られなかった日数
セッティング	ER, ICU で敗血症, 敗血症性ショック, または重症感染症と診断された患者
視点	個人の視点
背景	敗血症では血管透過性亢進や腎血流量の変化等によって抗菌薬血中濃度が変動することから, 抗菌薬投与における用量調整の必要性が指摘されている。近年, 抗菌薬血中濃度測定による適切な抗菌薬投与設計 (Therapeutic drug monitoring; TDM) に関する研究が報告されている。不適切な抗菌薬血中濃度は感染コントロールの失敗や臓器障害を引き起こし得るため, TDM を活用した治療戦略が敗血症の転帰を改善するかという臨床的疑問は重要な課題である。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症, 敗血症性ショック時の抗菌薬投与における用量調整について明確な基準は無く, またその有用性についてコンセンサスは未だ得られていない。敗血症において適切な抗菌薬投与は治療の要であり, 貢献度が高い問題と考えられる。	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	死亡率について 5 件の RCT (n=1,011) <sup>1-5</sup> , 臨床的治癒について 3 件の RCT (n=250) を評価した <sup>1,2,4</sup> 。 28 日死亡は、1000 人あたり 17 人減少 (95CI: 65 人減少~42 人増加), 臨床的治癒は 1000 人あたり 98 人増加 (95CI: 38 人減少~285 人増加) であった。臓器障害の見られなかった日数については判断が可能な研究が無く, データは得られなかった。 それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると, 正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 124 人増加(95%CI:101	臨床的治癒については, 適宜が研究間で異なり, かつ不完全なアウトカム報告の懸念のある研究が見られた。

	人減少～383人増加)であった。したがって、望ましい効果は「中」と判断した。	
--	--	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	本 CQ において、TDM を行うことによる害は基本的に想定されないため、望ましくない効果はわずかとした。	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> 非常に低い <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Likely net benefit であり、対応する確実性は moderate である。</p> <p>そして、その net effect の評価に重要なアウトカムは「臨床的治癒」であり、精確性以外の確実性は very low である。したがって、net effect の確実性は very low である。</p> <p>また、臨床的治癒の相対的価値を 1 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動せず、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は very low とした。</p>	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	TDM のアウトカムとして死亡率や臨床的治癒を重視することについて、いずれも一般的な治療に関するアウトカムであり、重要な不確実性やばらつきはおそらくないと考えられる。	

### 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 124 人の増加(95%CI:101 人減少~383 人増加)であった。</p> <p>したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	
---	--	--

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>TDM による介入の費用対効果を研究した報告は含まれていなかった。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>TDM に必要な薬剤血中濃度測定では、グリコペプチド系やアミノグリコシド系抗菌薬を除けば、βラクタム系抗菌薬等において高速液体クロマトグラフィー (High-performance liquid chromatography; HPLC) や質量分析法などを用いた新規測定系の立ち上げが必要となることがあり、また比較対照群では要さない測定のための採血の人員やコストを考慮する必要がある。さらに解析を行い投与量の調整を行う必要があるなど、必要資源量の増加は中程度と判断した。</p>	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>採血回数が増加するが、治療の主要な場所となる集中治療室における診療業務を大きく越えるものではなく、また実際に測定する薬剤師の従事する部門において負担が増加するものの、容認可能であると考えられる。</p>	

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	抗菌薬の濃度測定系を新規に立ち上げるためには、それに関する専門的知識を持ち、かつ集中治療に積極的な関与が可能な薬剤師が必要であり、またそれにかかるコストを勘案すると、実行可能性は病院ごとに異なりさまざまであると考えられる。	

## 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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する	当該介入に反対する	当該介入または比較対照の	当該介入の	当該介入の
-----------	-----------	--------------	-------	-------

強い推奨 ○	条件付きの推奨 ○	いずれかについての条件付きの推奨 ○	条件付きの推奨 ●	強い推奨 ○
-----------	--------------	-----------------------	--------------	-----------

## 結論

### 推奨

敗血症において、TDM を活用した抗菌薬投与を行うことを弱く推奨する（GRADE 2D）。

### 正当性

TDM を活用した抗菌薬投与による望ましい効果を死亡の減少と臨床的治癒とした場合の正味の効果は「中」であり、また基本的に介入による望ましくない効果は想定されないことから、TDM を活用した抗菌薬投与を行うことは妥当である、一方で、臨床的治癒に関してバイアスリスクや不精確性について深刻な懸念があることなどにより全体のエビデンスの確実性は「低」となったため、弱い推奨とした。

### サブグループに関する検討事項

本 CQ では抗菌薬の種類等によるサブグループ解析を行うために必要なデータが得られなかったことから検討していない。

### 実施に関わる検討事項

TDM の目的の一つとして抗菌薬の治療域と中毒域に近い場合に個々の患者に対する適切な投与を行うことが挙げられ、その例としてバンコマイシン等のグリコペチド系やアミカシンなどのアミノグリコシド系抗菌薬等の場合、多くは自施設または外注によって比較的容易に TDM を導入することができると考えられる。一方で、今回解析に含まれた 5 つの論文のうち 4 つはβラクタム系抗菌薬を含んでおり<sup>(2-5)</sup>、また TDM の目的として標的細菌の発育阻止濃度（MIC）以上の薬剤濃度を示す時間（time above MIC）をアウトカムとしているものが多く、さらに血中濃度測定のために高速液体クロマトグラフィー（HPLC）や液体クロマトグラフ質量分析計（Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry; LC-MS/MS）などによる新規測定系の立ち上げを要するものが含まれており、施設によっては TDM の導入が容易でない可能性が考えられた。したがって、本 CQ において TDM の実施にあたっては TDM の目的、そして使用する抗菌薬の種類について十分に考慮する必要がある。

### 監視と評価

なし

### 研究上の優先事項

今後、抗菌薬血中濃度測定や解析に関するコストを考慮した費用対効果に関する研究が検討される。

## 文献の要約

- (1) Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, Reisenberg K, Alkan M, Smoliakov R, Sidi A, Almog Y. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med.* 2003 Feb 15;114(3):194-8. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01476-6. PMID: 12637133.
- (2) De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, Leroux-Roels I, Hoste E, Depuydt P, Decruyenaere J, Verstraete AG.

Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014 Mar;*40*(3):380-7. doi: 10.1007/s00134-013-3187-2. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24356862.

- (3) Ewoldt TMJ, Abdulla A, Rietdijk WJR, Muller AE, de Winter BCM, Hunfeld NGM, Purmer IM, van Vliet P, Wils EJ, Haringman J, Draisma A, Rijpstra TA, Karakus A, Gommers D, Endeman H, Koch BCP. Model-informed precision dosing of beta-lactam antibiotics and ciprofloxacin in critically ill patients: a multicentre randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2022 Dec;*48*(12):1760-1771. doi: 10.1007/s00134-022-06921-9. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36350354; PMCID: PMC9645317.
- (4) Hagel S, Bach F, Brenner T, Bracht H, Brinkmann A, Annecke T, Hohn A, Weigand M, Michels G, Kluge S, Nierhaus A, Jarczak D, König C, Weismann D, Frey O, Witzke D, Müller C, Bauer M, Kiehntopf M, Neugebauer S, Lehmann T, Roberts JA, Pletz MW; TARGET Trial Investigators. Effect of therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin/tazobactam on sepsis-related organ dysfunction in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2022 Mar;*48*(3):311-321. doi: 10.1007/s00134-021-06609-6. Epub 2022 Feb 1. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2022 May;*48*(5):646-647. PMID: 35106617; PMCID: PMC8866359.
- (5) Roggeveen LF, Guo T, Fleuren LM, Driessen R, Thorald P, van Hest RM, Mathot RAA, Swart EL, de Groot HJ, van den Bogaard B, Girbes ARJ, Bosman RJ, Elbers PWG. Right dose, right now: bedside, real-time, data-driven, and personalised antibiotic dosing in critically ill patients with sepsis or septic shock—a two-centre randomised clinical trial. *Crit Care.* 2022 Sep 5;*26*(1):265. doi: 10.1186/s13054-022-04098-7. PMID: 36064438; PMCID: PMC9443636.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŹEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

## CQ2-9: 敗血症に対する抗菌薬治療において、培養結果に基づいたデエスカレーションを行うか？

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)		

### 総死亡率

1	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない <sup>b</sup>	深刻でない <sup>c</sup>	非常に深刻 <sup>d</sup>	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

1	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない <sup>b</sup>	深刻でない <sup>c</sup>	深刻 <sup>d</sup>	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

## 説明

- 採用研究は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) を満たさず、信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重篤な利益 (RR=0.75) と重篤な害 (RR=1.25) の双方を含む
- 相対リスク減少を 20-30%とした場合の最適情報量 (OIS) を満たさず、かつ重篤な害 (RR=1.25) を含む  
広域抗菌薬 free-days についてはアウトカムの報告がなかった

### ○観察研究

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)		

### 総死亡率

17	観察研究	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない <sup>b</sup>	深刻でない <sup>c</sup>	深刻でない <sup>d</sup>	なし	288/1711 (16.8%)	656/2663 (24.6%)	RR 0.56 (0.44 to 0.71)	92 fewer per 1,000 (から 121 fewer to 58 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
----	------	-----------------	--------------------	--------------------	--------------------	----	---------------------	---------------------	---------------------------	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

## 説明

- 採用研究の多くにおいて患者選択に関する記載が不十分である
- I<sup>2</sup>=41%と異質性があるが、Lee 2017(Weight 4.7%)を除けば一貫して死亡率が低下し、信頼区間も重複するので非一貫性は深刻でないとした。  
RR 0.56(0.41to 0.71)と効果が大きいと考えられるため、大きな効果として1段階アップグレードとした。  
重複感染、広域抗菌薬、人工呼吸器離脱期間についてはアウトカムの報告がなかった

## 疑問

### CQ 2-9: 敗血症に対する抗菌薬治療において、培養結果に基づいたデエスカレーションを行うか？

集団	18 歳以上の成人の敗血症あるいは敗血症性ショック
介入	培養結果に基づいた抗菌薬のデエスカレーションを行う
比較対照	培養結果に基づいた抗菌薬のデエスカレーションを行わない
主要なアウトカム	総死亡率、重複感染率、広域抗菌薬 free days
セッティング	ICU 患者を含む入院患者
視点	個人の患者の視点、抗菌薬適正使用チームの視点
背景	敗血症診療では初期に広域抗菌薬が投与されることが多いが、広域抗菌薬の使用は世界的に問題になっている薬剤耐性 (antimicrobial resistance: AMR) を助長し、医療コストの上昇に寄与する。患者の安全性を損なうことなく、狭域抗菌薬に変更すること(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実施すべきプラクティスに位置付けることが可能である。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	抗菌薬のデエスカレーションは広域抗菌薬の適正使用を通じ、広域抗菌薬使用に伴う下痢などの合併症対策、AMR 対策や医療経済に貢献する重要な診療戦略である。	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	1 の RCT(n=116)[1]では、総死亡率は 1000 人当たり 78 人増加 (95%CI: 64 人減少～335 人増加)である。17 の観察研究 (n=4,374)[2-18]では 92 人減少(95%CI: 121 人減少～58 人増加)という結果である。 エビデンスの質は RCT では“非常に低い”だが、観察研究では“低い”としている。観察研究では一貫して総死亡率は差があると言えない、もしくは低い方向に向かっていた。RCT では参加人数が少なかったため、観察研究と一致した結果が出なかった可能性が	

	<p>ある。</p> <p>また、広域抗菌薬の使用量減少、AMR 対策に与える効果などの望ましい効果については十分なエビデンスがないため検討はしていない。</p> <p>以上より、望ましい効果は小さいとした。</p>	
--	--	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	<p>重複感染の発生は RCT[1]で 1000 人当たり 166 人増加(95%CI: 8 人増加~539 人増加)が、観察研究[2-18]において同アウトカムを評価した論文はなく、解析はできなかった。</p> <p>また、RCT では重複感染が起こった原因として、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おり、重複感染の割合が上昇した原因がデエスカレーションによるものか、抗菌薬投与期間が延長したことによるものか判断ができず、正確に評価したとは言えない。上記理由により、望ましくない効果は評価できないとした。</p>	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高  <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>総死亡について RCT と観察研究の方向は相反しているが、観察研究は一貫して総死亡は低い方向に向かっており、エビデンスの確実性は低いという結果であった。RCT との結果の乖離は RCT のサンプルサイズが少なかった可能性がある。また、重複感染についてはエビデンスの確実性は低という結果であることも含めて、全体のエビデンスの確実性は「低」とした。</p>	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>抗菌薬のデエスカレーションにおける、各アウトカムに対する患者・家族の価値観および抗菌薬適正使用チームに関するデータは抽出できなかった。一般的に死亡アウトカムにおける相対的価値が高いことが予想され、そのばらつきは少ないことが予想されるため、重要な不確実性またはばらつきはおそらくなしとした。</p>	

### 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>望ましい効果は小さく、望ましくない効果は評価できない。また、過去の報告では広範な広域抗菌薬の長期使用は必ずしも患者の転機を改善するわけではなく、薬剤耐性菌のリスク増加などの負の側面が指摘されている。[19]</p> <p>患者・家族、あるいは抗菌薬適正使用チームでは重複感染よりも死亡に重きを置く可能性が高い。上記を総合的に加味して、おそらく介入が優れているとした。</p>	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>今回のリサーチでは、費用対効果に対する記述は非常に限定的なものしかなく、評価は困難であり、採用研究なしとした。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>今回のリサーチでは必要資源量についての記述を発見することはできなかったが、抗菌薬の種類によって生じるコスト差は少なく、患者・家族の視点からは自己負担の割合は大きくなりないため、無視できるほどの増加や減少とした。</p>	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま	<p>デエスカレーションは一般的に普及した診療戦略であり、その施行は容易であり、医療者の容認性は高い。介入に伴う広域抗菌薬投与量の変化、およびこれに伴う医療コストへの影響は評価できないが、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、抗菌薬適正使用チームの視点からもデエスカレーションは望ましい医療行為と判断でき</p>	

○ 分からない	る。	
<b>基準 10. 実行可能性</b>		
その介入は実行可能か？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	介入は抗菌薬の変更のみであり、多くの医療施設に置いて問題なく実行可能である。	

## 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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ○	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ●	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

### 推奨

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(GRADE 2C)。

### 正当性

望ましい効果の評価は死亡に関しては少なくなる可能性がある一方で、望ましくない効果は重複感染を高める可能性があった。しかし、効果のバランスを考えた場合に、重複感染の発生割合は介入群が 16/59(27%)、対照群が 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、重複感染の割合が上昇した原因がデエスカレーションによるものか、抗菌薬投与期間が延長したことによるものか判断ができず、正確に評価したとは言えない。よって、死亡率が少なくなる可能性の方に重きをおくこととなり、介入が望ましい方向を示すと判断した。アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は、観察研究のサンプルサイズも考慮して、「低い」とした。また、デエスカレーションは抗菌薬適正使用の観点からも推奨され、一般に普及している治療戦略であり、エビデンス総体として、デエスカレーションを弱く推奨することとした。

### サブグループに関する検討事項

なし

### 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、重複感染の発生が起きていないか、抗菌薬の総投与期間を延長していないかなどモニタリングする必要がある。

### 監視と評価

なし

### 研究上の優先事項

デエスカレーションの広域抗菌薬の使用量減少、AMR 対策に与える効果が評価可能、かつ医療コストについて検討が可能な、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。

## 文献の要約

[1] Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 2014;40(10):1399-1408.

[2] Byoung Soo K, Sang Ho C, Younsuck K, Jin-Won H, Sang-Bum H, Chae-Man L. Safety of antimicrobial de-escalation for culture-negative severe pneumonia. *J Crit Care.* 2019;54:14-19.

- [3] Pedrosa JVM, Motter FR, Koba ST, et al. Feasibility of De-Escalation Implementation for Positive Blood Cultures in Patients With Sepsis: A Prospective Cohort Study. *Front Pharmacol*. 2021;11:576849. Published 2021 Feb 12.
- [4] Routsis C, Gkoufa A, Arvaniti K, et al. De-escalation of antimicrobial therapy in ICU settings with high prevalence of multidrug-resistant bacteria: a multicentre prospective observational cohort study in patients with sepsis or septic shock. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(12):3665-3674.
- [5] Palacios-Baena ZR, Delgado-Valverde M, Valiente Méndez A, et al. Impact of De-escalation on Prognosis of Patients With Bacteremia due to Enterobacteriaceae: A Post Hoc Analysis From a Multicenter Prospective Cohort. *Clin Infect Dis*. 2019;69(6):956-962.
- [6] Carugati M, Franzetti F, Wiemken T, et al. De-escalation therapy among bacteraemic patients with community-acquired pneumonia [published correction appears in *Clin Microbiol Infect*. 2015 Dec;21(12):e87. Kelly, R [corrected to Kelley, R R]]. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):936.e11-936.e9.36E18.
- [7] Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014;40(1):32-40.
- [8] Gonzalez L, Cravoisy A, Barraud D, et al. Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(4):R140. Published 2013 Jul 12.
- [9] 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):1404-1409.
- [10] Lee CC, Lee NY, Chen PL, 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*. 2015;82(2):158-164.
- [11] Lee CC, Wang JL, Lee CH, 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*. 2017;50(3):371-376.
- [12] Mokart D, Slehofer G, Lambert J, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med*. 2014;40(1):41-49.
- [13] Moraes RB, Guillén JA, Zabaleta WJ, Borges FK. De-escalation, adequacy of antibiotic therapy and culture positivity in septic patients: an observational study. Descalçamento, adequação antimicrobiana e positividade de culturas em pacientes sépticos: estudo observacional. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3):315-322.
- [14] Morel J, Casotto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14(6):R225.
- [15] Niimura T, Zamami Y, Imai T, 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):54-59.
- [16] Oshima T, Kodama Y, Takahashi W, et al. Empiric Antibiotic Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(2):210-216.
- [17] 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;2016:6794861.
- [18] 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):547-553.
- [19] Campion M, Scully G. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med*. 2018;33:647-655.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŹEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

**CQ2-10: 経験的抗真菌薬が投与された敗血症において、 $\beta$ -D グルカン を指標とした抗真菌薬の中止を行うか?**

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	28-30 日死亡率	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
28-30 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	深刻 <sup>b</sup>	なし	30/114 (26.3%)	30/115 (26.1%)	RR 1.01 (0.65 to 1.56)	3 more per 1,000 (91 fewer to 146 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
ICU 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 <sup>b</sup>	なし	34/114 (29.8%)	33/115 (28.7%)	RR 1.04 (0.70 to 1.56)	11 more per 1,000 (86 fewer to 161 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
duration of antifungal treatment												
2	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	なし	114	115	-	MD 7.64 days fewer (8.74 fewer to 6.54 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
ventilator-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	深刻 <sup>b</sup>	なし	54	55	-	MD 2.5 days more (0.13 more to 4.87 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
length of mechanical ventilation												
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 <sup>b</sup>	なし	60	60	-	MD 0 days (3.88 fewer to 3.88 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Subsequent resistant Candida												
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 <sup>b</sup>	なし	5/54 (9.3%)	4/55 (7.3%)	RR 1.27 (0.36 to 4.49)	20 more per 1,000 (47 fewer to 254 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

**説明**

a ハイリスクのバイアスが複数あり、割り付けられた介入に依存するアウトカムでありグレードダウンした。

b OIS を満たさないためグレードダウンした。

## 疑問

### CQ2-10: 経験的抗真菌薬が投与された敗血症において、 $\beta$ -D グルカン を指標とした抗真菌薬の中止を行うか？

集団	経験的抗真菌薬が投与された敗血症
介入	$\beta$ -D グルカン を指標とした抗真菌薬の終了
比較対照	$\beta$ -D グルカン を指標としない抗真菌薬の終了
主要なアウトカム	28-30 日死亡; ICU 死亡; 抗真菌薬投与期間; ventilator-free days: 人工呼吸管理期間; 耐性カンジダの新規出現
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	敗血症は侵襲性カンジダ感染症などの真菌感染症によっても引き起こされることがあり、診断までの時間が長く、敗血症患者において適時に抗真菌療法を開始できないことが多い。真菌感染症による敗血症は死亡率が高く、真菌感染症を強く疑う敗血症では経験的抗真菌薬の投与が検討されるが、薬剤による有害事象や耐性化のリスクもあることから、真菌感染の疑いが弱まった段階で安全に抗真菌薬を終了できるかという臨床的疑問は重要な課題である。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	真菌感染症による敗血症は死亡率が高く、真菌感染症を強く疑う敗血症では経験的抗真菌薬の投与が検討されるが、薬剤による有害事象や耐性化のリスクもあることから、真菌感染の疑いが弱まった段階で安全に抗真菌薬を終了できるかという臨床的疑問は重要な課題である。	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	抗真菌薬投与期間は 2 件の研究 (n=229) で平均 7.64 日短縮 (95%CI: 6.54 日短縮-8.74 日短縮) された。1-2) Ventilator-Free Days は 1 件の研究(n=109)で、平均 2.5 日増加 (95%CI: 0.15 日増加-4.87 増加)した。1)	
	以上より、望ましい効果は「小さい」と判断した。	

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>28-30 日死亡は 2 件の研究(n=229)で 1000 人あたり 3 人増加 (95%CI: 91 人減少-146 人増加)し、ICU 死亡は 2 件の研究 (n=229) で 1000 人あたり 11 人増加(86 人減少-161 人増加)した。</p> <p>1 件の研究 (n=109)で耐性カンジダの検出は 1000 人当たり 20 人増加 (95%CI 47 人減少~254 人増加) した。1)</p> <p>したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>28-30 日死亡および Ventilator-Free days に関してバイアスのリスクは深刻ではないが、望ましい効果である抗真菌薬投与期間はバイアスのリスクが深刻である。全てのアウトカムに対して非一貫性、非直接性は深刻ではないが、不精確性は深刻である。以上より、エビデンスの確実性は「低」とした。</p>	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>価値観に関する情報は抽出されなかった。一般的に死亡アウトカムに対する相対的な価値は高いと考えられ、そのばらつきは小さいと予想されるため、重要な不確実性やばらつきはおそらくなしとした。</p>	

### 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、抗真菌薬投与期間以外の正味の効果推定値は、有益効果として 1000 人当たり 25 人の減少 (95%CI:642 人の減少~310.6 人増加)であった。また、抗真菌薬投与期間に関する効果推定値は、平均 7.64 日短縮 (95%CI: 6.54 日短縮-8.74 日短縮) であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	
---	--	--

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>直接的に費用対効果を検討した研究はなかった。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>今回の研究では費用対効果の検討は行っていないが、β-D グルカン測定に関する費用(免疫学的検査判断料 144 点)と抗真菌薬の投与期間短縮に伴う費用削減効果を加味すると無視できるほどの増加や減少と判断した。</p>	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>β-D グルカンの測定は外注となる施設があるものの、日々の血液検査の一環として施行可能であり、医療者の容認性は高い。個人的負担の観点からは、個人・家族からの容認性は高いと考えられる。</p>	

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	介入はβ-D グルカン測定することのみであり、多くの施設で実現可能である。	

## 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	<b>小さい</b>	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	<b>わずか</b>		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	<b>低</b>	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	<b>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</b>	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	<b>おそらく介入が優れている</b>	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	<b>採用研究なし</b>
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	<b>無視できるほどの増加や減少</b>	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	<b>おそらく、はい</b>	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	<b>はい</b>		さまざま	分からない

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する	当該介入に反対する	当該介入または比較対照の	当該介入の	当該介入の
-----------	-----------	--------------	-------	-------

強い推奨 ○	条件付きの推奨 ○	いずれかについての条件付きの推奨 ○	条件付きの推奨 ●	強い推奨 ○
-----------	--------------	-----------------------	--------------	-----------

## 結論

### 推奨

経験的抗真菌薬を投与された敗血症に対して、 $\beta$ -D グルカン を指標とした抗真菌薬投与の中止を行うことを弱く推奨する (GRADE 2C)。

### 正当性

介入による望ましい効果は「小さい」、望ましくない効果は「わずか」であり、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」であった。全体のエビデンスの確実性は「低」であり、当該介入の条件付きの推奨とした。

### サブグループに関する検討事項

なし。

### 実施に関わる検討事項

組み入れ対象となった RCT では抗真菌薬の早期終了を行うことがハイリスクの症例や、侵襲性カンジダ感染の診断が確定した症例は除外されている。このため、RCT から除外されている抗真菌薬早期終了によるリスクが高いとされた症例(好中球減少症, 3 ヶ月以内の化学療法, 臓器移植後の免疫抑制薬の使用, AIDS, 過去三ヶ月以内の侵襲性カンジダ感染症あるいは抗真菌薬治療)あるいは侵襲性カンジダ感染症と診断した後においては $\beta$ -D グルカン を指標とした抗真菌薬の終了を行うことを推奨しない。また、アスペルギルス感染症などの侵襲性カンジダ感染症以外の真菌感染症は RCT の対象外であり、侵襲性カンジダ感染症以外の真菌感染症を念頭に経験的抗真菌薬を開始した場合には $\beta$ -D グルカン を指標とした抗真菌薬の終了を行うことを推奨しない。

### 監視と評価

なし。

### 研究上の優先事項

真菌感染のリスクによって層別化された集団において、医療コストに関する検討が可能な質の高いランダム化比較試験が望まれる。

## 文献の要約

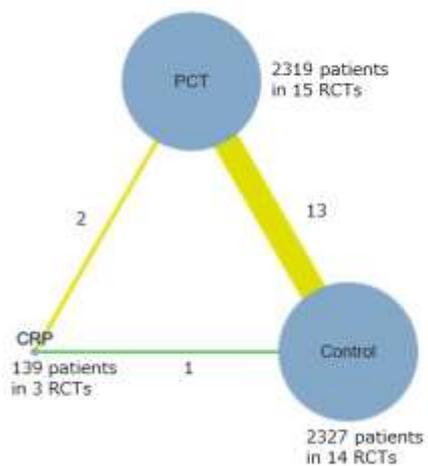
1. ROUZÉ A, LORIDANT S, POISSY J, ET AL. BIOMARKER-BASED STRATEGY FOR EARLY DISCONTINUATION OF EMPIRICAL ANTIFUNGAL TREATMENT IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *INTENSIVE CARE MED.* 2017;43(11):1668-1677. DOI:10.1007/S00134-017-4932-8.

**2. DE PASCALE G, POSTERARO B, D'ARRIGO S, ET AL. (1,3)-B-D-GLUCAN-BASED EMPIRICAL ANTIFUNGAL INTERRUPTION IN SUSPECTED INVASIVE CANDIDIASIS: A RANDOMIZED TRIAL. *CRIT CARE*. 2020;24(1):550. PUBLISHED 2020 SEP 5. DOI:10.1186/S13054-020-03265-Y**

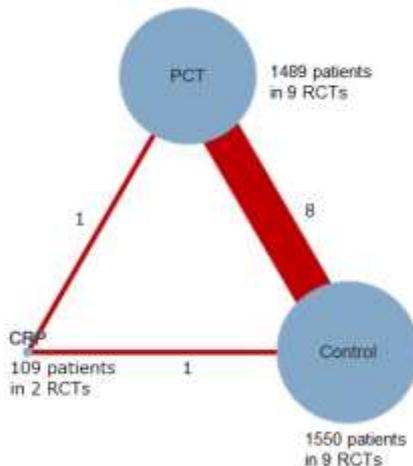
出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM [GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK](http://GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK). より作成

CQ2-11: 敗血症に対する抗菌薬治療において、プロカルシトニン (PCT)を指標とした治療の中止を行うか？

Short-term mortality



Recurrence



Antibiotic duration

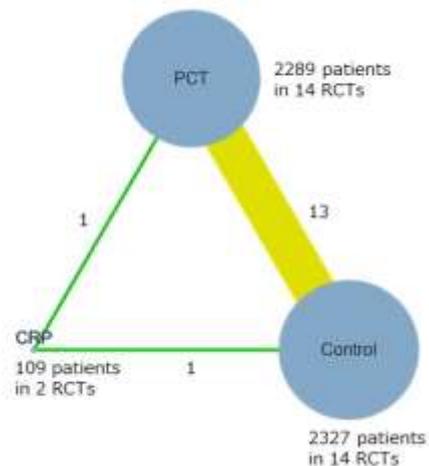


Table Summary of findings of the network meta-analysis for biomarker-guided antibiotic cessation strategies

## Which biomarker-guided antibiotic cessation strategies should be used in patients with sepsis

**Patient or population:** Critically ill adults with sepsis

**Settings:** Patients treated in the intensive care unit

**Interventions:** One of the following antibiotic discontinuation strategies: PCT-guided, CRP-guided

**Comparison:** Standard

Outcome		Effects and confidence in the estimate of effects			
		PCT		CRP	
<b>Mortality</b>					
Standard Comparator	234 per 1000 (23.4%)*	RR 0.86 (0.77 to 0.96)	32 fewer per 1000 (53 fewer to 9 fewer)	RR 1.17 (0.81 to 1.68)	39 more per 1000 (44 fewer to 158 more)
		⊕⊕⊕⊕ <b>High</b> confidence in estimate based on 4501 patients (13 study)		⊕⊕⊕○ <b>Moderate</b> confidence in estimate <b>due to imprecision</b> based on 130 patients (1 study)	
<b>Recurrence</b>					
Standard Comparator	128 per 1000 (12.8%)*	RR 1.05 (0.89 to 1.25)	7 more per 1000 (14 fewer to 32 more)	RR 1.08 (0.22 to 5.26)	11 more per 1000 (99 fewer to 546 more)
		⊕⊕○○ <b>Low</b> confidence in estimate <b>due to risk of bias and imprecision</b> based on 2924 patients (8 study)		⊕⊕○○ <b>Low</b> confidence in estimate <b>due to risk of bias and imprecision</b> based on 130 patients (1 study)	
<b>Antibiotic duration</b>					
Standard Comparator		MD -2.15 (-2.80 to -1.50)		MD -2.69 (-4.70 to -0.67)	
		⊕⊕⊕⊕ <b>High</b> confidence in estimate based on 4501 patients (13 study)		⊕⊕⊕⊕ <b>High</b> confidence in estimate based on 130 patients (1 study)	

\* The assumed baseline risk is provided based on the sum of events in the control/baseline group divided by the sum of patients in the control/baseline group.

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

参考 PCT vs CRP 比較に関する NMA 結果

PCT ガイドと CRP ガイドの間の差は本 CQ の推奨に影響を及ぼす重要な大きさとして示されなかった

## Which biomarker-guided antibiotic cessation strategies should be used in patients with sepsis

**Patient or population:** Critically ill adults with sepsis

**Settings:** Patients treated in the intensive care unit

**Interventions:** One of the following antibiotic discontinuation strategies: PCT-guided, CRP-guided

**Comparison:** Standard

Outcome		Effects and confidence in the estimate of effects			
		PCT		CRP	
<b>Mortality</b>					
CRP Comparator	345 per 1000 (34.5%)*	RR 0.74 (0.52 to 1.06)	90 fewer per 1000 (167 fewer to 19 more)		
		⊕⊕⊕○ Moderate confidence in estimate due to imprecision based on 154 patients (2 study)			
<b>Recurrence</b>					
CRP Comparator	37 per 1000 (3.7%)*	RR 0.97 (0.20 to 4.72)	1 fewer per 1000 (30 fewer to 138 more)		
		⊕⊕○○ Low confidence in estimate due to risk of bias and imprecision based on 94 patients (1 study)			
<b>Antibiotic duration</b>					
CRP Comparator		MD 0.54 (-1.45 to 2.52)			
		⊕⊕⊕○ Moderate confidence in estimate due to imprecision based on 94 patients (1 study)			

\* The assumed baseline risk is provided based on the sum of events in the control/baseline group divided by the sum of patients in the control/baseline group.

GRADE Working Group grades of evidence

**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

## 参考 NMA データ

D 抗菌薬期間	M 死亡率	R 再発
<p><b>Comparison</b> Control:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA mean difference: 2.148(1.498,2.798) Direct mean difference: 2.175(1.516,2.833) Indirect mean difference: 1.100(-3.049,5.249)</p> <p><b>Inconsistency measures</b> Difference of mean differences: 1.075(-3.126,5.275) P value: 0.616 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p><b>Comparison</b> Control:CRP Evidence: mixed</p> <p>NMA mean difference: 2.685(0.666,4.704) Direct mean difference: 2.000(-1.355,5.355) Indirect mean difference: 3.075(0.547,5.603)</p> <p><b>Inconsistency measures</b> Difference of mean differences: -1.075(-5.275,3.126) P value: 0.616 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p><b>Comparison</b> CRP:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA mean difference: -0.537(-2.524,1.440) Direct mean difference: -0.900(-3.341,1.541) Indirect mean difference: 0.175(-3.244,3.593)</p> <p><b>Inconsistency measures</b> Difference of mean differences: -1.075(-5.275,3.126) P value: 0.616 Incoherence judgment: No concerns</p>	<p><b>Comparison</b> Control:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 1.161(1.040,1.295) Direct risk ratio: 1.163(1.041,1.299) Indirect risk ratio: 1.058(0.505,2.217)</p> <p><b>Inconsistency measures</b> Ratio of risk ratios: 1.099(0.520,2.323) P value: 0.804 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p><b>Comparison</b> Control:CRP Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 0.858(0.597,1.231) Direct risk ratio: 0.808(0.447,1.462) Indirect risk ratio: 0.888(0.563,1.403)</p> <p><b>Inconsistency measures</b> Ratio of risk ratios: 0.910(0.430,1.923) P value: 0.804 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p><b>Comparison</b> CRP:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 1.353(0.947,1.934) Direct risk ratio: 1.309(0.840,2.039) Indirect risk ratio: 1.439(0.787,2.630)</p> <p><b>Inconsistency measures</b> Ratio of risk ratios: 0.910(0.430,1.923) P value: 0.804 Incoherence judgment: No concerns</p>	<p><b>Comparison</b> Control:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 0.950(0.800,1.127) Direct risk ratio: 0.955(0.804,1.135) Indirect risk ratio: 0.117(0.005,2.755)</p> <p><b>Inconsistency measures</b> Ratio of risk ratios: 8.143(0.345,192.116) P value: 0.194 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p><b>Comparison</b> Control:CRP Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 0.924(0.190,4.488) Direct risk ratio: 0.323(0.035,3.027) Indirect risk ratio: 2.632(0.282,24.562)</p> <p><b>Inconsistency measures</b> Ratio of risk ratios: 0.123(0.005,2.897) P value: 0.194 Incoherence judgment: No concerns</p> <hr/> <p><b>Comparison</b> CRP:PCT Evidence: mixed</p> <p>NMA risk ratio: 1.028(0.212,4.991) Direct risk ratio: 0.362(0.039,3.364) Indirect risk ratio: 2.956(0.314,27.863)</p> <p><b>Inconsistency measures</b> Ratio of risk ratios: 0.123(0.005,2.897) P value: 0.194 Incoherence judgment: No concerns</p>
<b>整合性 Global test based on a random-effects design-by-treatment interaction model</b>		
Define clinically important size of effect: Mean difference : 2 に設定 $\chi^2$ statistic: 0.250 (1 degrees of freedom), P value: 0.617	$\chi^2$ statistic: 0.061 (1 degrees of freedom), P value: 0.804	$\chi^2$ statistic: 1.691 (1 degrees of freedom), P value: 0.194

## 疑問

### CQ 2-11: 敗血症に対する抗菌薬治療において、プロカルシトニン（PCT）を指標とした治療の中止を行うか？

集団	敗血症あるいは敗血症性ショックを呈する、18歳以上の成人
介入	抗菌薬治療の中止戦略として次のいずれかを使用 1. プロカルシトニン（PCT）値をガイドとした抗菌薬終了 2. C反応性蛋白（CRP）値をガイドとした抗菌薬終了(※)
比較対照	従来診療（特定のPCTおよびCRPをガイドとしない抗菌薬終了）
主要なアウトカム	死亡（短期死亡：28日,30日,入院の序列で採択）、再発、抗菌薬投与日数
セッティング	敗血症を呈した入院患者
視点	個人の視点
背景	<p>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[1,2]。近年推奨される抗菌薬の投与期間は、種々の感染症ごとに従来の教科書的な期間よりも短縮できることが示されてきているが、重症度の高い敗血症にも適用可能かは議論の余地がある。一方、敗血症の経過においてPCTやCRP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[3-5]。そこで、敗血症における抗菌薬中止の意思決定に際してPCT、あるいはCRPを用いることにより、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。</p> <p>JSSCG2020でも同様のCQをとりあげたが、その際は、CRP値をガイドとした抗菌薬終了戦略は、比較対照（PCT値をガイドとしない群）として取り扱っていた。そこで本CQでは、効果推定値の精度を高めるべく、PCT値をガイドとした抗菌薬終了戦略、CRP値をガイドとした抗菌薬終了戦略、および標準診療（PCT・CRPのいずれもガイドとしない）の3群でネットワークメタアナリシス（NMA）を行うこととした。CRP値をガイドとした抗菌薬終了戦略の効果推定値も求めた上でCQ/Answerとして提示することも検討したが、現時点の研究エビデンスで十分な結論を出せないと判断しCQ・Answerには含めないこととした(※)。</p>

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症における抗菌薬治療の中止基準として明確なものはない。抗菌薬曝露期間の短縮は、患者自身の薬剤耐性菌感染リスクを低下させるとともに、次の新たな敗血症のリスクを低下させるので、個人の視点から重要な治療戦略である。</p>	

## 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 (PCT) <input type="radio"/> 大きい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない (CRP)	<p>本 CQ はネットワークメタアナリシス (NMA) を用いて 16 件の RCT (n=4785) を評価した。</p> <p>死亡は、16 件 (n=4785) で、PCT vs Control 13 件[6-18]、CRP vs Control 1 件[19]、PCT vs CRP 2 件[20,21]あった。</p> <p>抗菌薬投与日数は、15 件 (n=4725) で、PCT vs Control 13 件[6-18]、CRP vs Control 1 件[19]、PCT vs CRP 1 件[20]あった。</p> <p>PCT vs Control では、死亡に関するネットワーク効果推定値は、Control 群と比べて PCT 群で、RD 32 人少ない/1000 人 (95% CI 53 人少ない~9 人少ない)[エビデンスの確実性は高]であった。抗菌薬投与日数に関するネットワーク効果推定値は、Control 群と比べて PCT 群で、MD 2.15 日短い/1000 (95% CI 2.80 日短い~1.50 日短い)[エビデンスの確実性は高]であった。それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、望ましい効果は「中」と判断した。</p> <p>CRP vs Control では、死亡に関するネットワーク効果推定値は、Control 群と比べて CRP 群で、RD 39 人多い/1000 (95% CI 44 人少ない~158 人多い)[エビデンスの確実性は中]であった。抗菌薬投与日数に関するネットワーク効果推定値は、Control 群と比べて CRP 群で、MD 2.69 日短い/1000 (95% CI 4.70 日短い~0.67 日短い)[エビデンスの確実性は高]であった。それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、望ましい効果は「分からない」と判断した。</p>	

## 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか (PCT)  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない (CRP)	<p>再発は、RCT 10 件 (n=3148) で、PCT vs Control 8 件[6,9,11,12,14-16,18]、CRP vs Control 1 件[19]、PCT vs CRP 1 件[20]あった。</p> <p>PCT vs Control では、再発に関するネットワーク効果推定値は、Control 群と比べて PCT 群で、RD 7 人多い/1000 (95% CI 14 人少ない~32 人多い) [エビデンスの確実性は低]であった。望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p> <p>CRP vs Control では、再発に関するネットワーク効果推定値は、Control 群と比べて CRP 群で、RD 11 人多い/1000 (95% CI 99 人少ない~546 人多い)[エビデンスの確実性は低]であった。95%CI が広いため、望ましくない効果は「分からない」と判断した。</p>	

## 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 非常に低</li> <li>● 低 (CRP)</li> <li>○ 中</li> <li>● 高 (PCT)</li> <li>○ 採用研究なし</li> </ul>	<p>PCT vs Control では、PCT 群は死亡を減らし、抗菌薬投与日数を短縮させる方向であり、再発はほとんど増加させなかったことから、エビデンスの方向性は一致していると判断した。全体的な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」として「高」と判断した。</p> <p>CRP vs Control では、CRP 群は抗菌薬投与日数を短縮させる方向であったが、死亡、再発については95%CIが広く方向性は明確ではなかった。エビデンスの方向性が一致していない可能性を考慮して、全体的な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低いグレード」として「低」と判断した。</p>	

## 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 重要な不確実性またはばらつきあり</li> <li>○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</li> <li>● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</li> <li>○ 重要な不確実性またはばらつきはなし</li> </ul>	<p>敗血症の抗菌薬治療期間における、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。</p> <p>一般的に、死亡や再発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。</p>	

## 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 比較対照が優れている</li> <li>○ 比較対照がおそらく優れている</li> <li>○ 介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>○ おそらく介入が優れている</li> <li>● 介入が優れている (PCT)</li> <li>○ さまざま</li> <li>● 分からない (CRP)</li> </ul>	<p>ランダム化比較試験 16 論文を用いて NMA を行った (PCT vs Control 13 論文、CRP vs Control 1 論文、PCT vs CRP 2 論文) [6-21]。</p> <p>PCT ガイドを適用すれば、抗菌薬投与日数は 7-10 日程度から約 2 割の短縮ができ (「中」程度)、死亡を減少させる (「小」程度) ことから、「中」程度の望ましい効果がある。一方、再発を増加させる望ましくない効果は「わずか」である。したがって、効果バランスは、「介入が優れている」と判断した。</p> <p>CRP ガイドを適用すれば、抗菌薬投与日数は 7-10 日程度から約 2 割の短縮ができ (「中」程度) 一方、死亡や再発は、やや増加する可能性があるが 95%CI が広く方向性が明確ではなかつ</p>	

	た。そのため、望ましい効果と望ましくない効果の程度はともに「分からない」と判断した。したがって、効果バランスは、「分からない」と判断した。	
--	---	--

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 比較対照の費用対効果がよい</li> <li>○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい</li> <li>○ 介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>○ 介入の費用対効果がおそらくよい</li> <li>○ 介入の費用対効果がよい</li> <li>● さまざま (PCT)</li> <li>● 採用研究なし (CRP)</li> </ul>	<p>費用対効果に関する研究は、PCT vs Control に関する RCT 2 件であった[11,16]。</p> <p>ブラジルでの RCT では、患者 1 人当たりの総費用（抗菌薬・PCT に係る費用）は、per-protocol 解析で、388.25 ドル/患者（約 30%）の節約ができた（PCT 群(n = 20) : 977.40 ドル、Control 群(n = 31) : 1365.65 ドル) [11]。</p> <p>韓国での RCT では、患者 1 人当たりの抗菌薬に係る費用は、modified intention to treat (mITT)解析で 30 ドル/患者の節約（PCT 群(n = 23) : 240.5 ドル、Control 群(n = 29) : 270.1 ドル）、per-protocol 解析で 53 ドル/患者の節約（PCT 群(n = 11) : 206.2 ドル、Control 群(n = 26) : 258.8 ドル）ができた。</p> <p>この報告では、患者 1 人当たりの総費用（累積）は、mITT 解析では PCT 群 : 11,721.0 ドル、Control 群 : 8,879.4 ドル、per-protocol 解析では PCT 群 : 10,598.6 ドル、Control 群 : 9,618.2 ドルであった[16]。</p> <p>これらの結果は日本での報告ではない点や、PCT の測定頻度によっても変わる可能性を加味して「さまざま」と判断した。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 大きな増加</li> <li>○ 中等度の増加</li> <li>● 無視できるほどの増加や減少</li> <li>○ 中等度の減少</li> <li>○ 大きな減少</li> <li>○ さまざま</li> <li>○ 分からない</li> </ul>	<p>通常診療で利用可能な検査である。</p>	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>PCTあるいはCRP値の測定は、患者の状態をモニタリングする日々の血液検査の一環で施行可能であることから、医療者および患者にとっての容認性は高い。抗菌薬曝露期間の短縮は、患者自身の薬剤耐性菌感染リスクを低下させるとともに、次の新たな敗血症のリスクを低下させるので、個人の視点から許容できる。</p> <p>ただし、研究間でプロトコルの遵守率にはばらつきがあったと報告されている。プロトコルの煩雑さ（連日測定か、測定結果からどう判断につなげるか）などによって容認性が変わると考えられる。診療報酬点数（2023年5月現在）は、PCT：284点、CRP：16点である。費用負担の影響はDPC採用病院では包括医療費に含まれるため、施設によって容認性は若干異なる。</p>	<p>日本の保険診療を加味したPCTプロトコルが専門家コンセンサスとして発表されており参考になる[22]→下記の「実施に関わる検討事項」を参照。</p>

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>PCTあるいはCRP値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り、実行可能性はさまざまと考えられる。本邦においてPCTやCRPを院内測定している施設の割合は不明であるが、CRPに比してPCTは十分でないと思定される。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。</p>	

## 判断の要約：PCT値を指標とした抗菌薬終了戦略

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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない

判断							
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 ○	当該介入に反対する条件付きの推奨 ○	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 ○	当該介入の条件付きの推奨 ●	当該介入の強い推奨 ○
--------------------	-----------------------	-----------------------------------	-------------------	----------------

## 結論

### 推奨

敗血症に対して、PCT を指標とした治療の中止を行うことを弱く推奨する (GRADE 2A)。

### 正当性

PCT ガイドによって抗菌薬中止を行うことは、望ましい効果が「中」で、望ましくない効果は「わずか」であることから、効果のバランスは「介入が優れている」となり、妥当と考えられる。死亡を減らし、抗菌薬投与日数を短縮し、再発は増加させないことから、エビデンスの方向性は一致していると判断した。したがって、全体的な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」として「高」と判断した。以上より、PCT を指標に抗菌薬中止を行うことは正当と判断される。

### サブグループに関する検討事項

PCT の測定方法について、連日測定 (少なくとも day 5-7 は連日測定)、非連日測定 (少なくとも day0-7 は非連日測定、うち 1 回は day3-5 を含む)、「PCT 0.5 µg/L および 80%の低下」を指標として採用したプロトコルの研究群にそれぞれ限定して感度分析を行った。

PCT vs Control について、死亡は、いずれにおいても主解析と同様の結果で頑健であった。抗菌薬投与日数と再発は、PCT 連日測定の研究群、および「PCT 0.5 µg/L および 80%の低下」を指標とした PCT プロトコルの研究群に限定しても同様の結果であったが、非連日測定の研究群では 95%CI が広がった。

## 実施に関わる検討事項

PCT 値の測定結果を迅速に得られるか、測定結果から抗菌薬中止の意思決定につなげるプロトコルがあるか、といった点に留意する必要がある。

プロトコル作成にあたって、PCT については、海外および日本からエキスパートコンセンサスとして提案されており、参考になる[22,23]。

前者は、「PCT を 24-48 時間毎に測定し、0.5µg/L 未満または 80%減少した場合に抗菌薬中止する」(2018) というものである。

さらに、日本の保険診療等も加味して検討されたのが後者で、「PCT の測定は、DPC 病院では 4 回 (day0,1,3-4,5-7)、非 DPC 病院では 2 回 (day0、day3-5) とし、day5-7 に 0.5µg/L 未満または 80%減少した場合に抗菌薬中止する」(2022) としている。

## 監視と評価

なし

## 研究上の優先事項

PCT・CRP ガイドによる抗菌薬中止について、以下の内容に関する検討が求められる。

- ・再発などの望ましくない効果に関する質の高い RCT (再発の定義、測定方法などへの配慮)
- ・より効果的なプロトコル (PCT 値の測定タイミング、判断基準など)
- ・CRP プロトコルと PCT プロトコルの比較
- ・測定費用を考慮した医療経済的効果

## 文献の要約

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 [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];66:1004–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29136126>
3. 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;13.
4. 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;14.
5. Póvoa P, Coelho L, Dal-Pizzol F, Ferrer R, Huttner A, Conway Morris A, et al. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med*. 2023;49:142–53.
6. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, 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;177:498–505.
7. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, von Spiegel T, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: A randomized prospective controlled trial. *Crit Care*. 2009;13.
8. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, Schweiger AM, Bein B, Keck FS, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: Results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394:221–6.
9. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375:463–74.
10. Annane D, Maxime V, Faller JP, Mezher C, Clec'h C, Martel P, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: A randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2013;3.
11. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, Dalla Valle Martino M, Dos Santos Ferreira CE, Pasternak J, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:266–71.

12. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, Rachakonda KS, Stephens D, Harrigan P, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1102–10.
13. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, Briegel J, Heyland DK, Jaschinski U, 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;176:1266–76.
14. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819–27.
15. Liu Y, Yang W, Wei J. Guiding effect of serum procalcitonin (PCT) on the antibiotic application to patients with sepsis. *Iran J Public Health.* 2017;46:1535–9.
16. Jeon K, Suh JK, Jang EJ, Cho S, Ryu HG, Na S, et al. Procalcitonin-guided treatment on duration of antibiotic therapy and cost in septic patients (PRODA): A multi-center randomized controlled trial. *J Korean Med Sci.* 2019;34.
17. Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, Panagaki A, Melachroinou N, Drakou E, et al. Procalcitonin to reduce long-term infection-associated adverse events in sepsis a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:202–10.
18. Vishalashi SG, Gupta P, Verma PK. Serum procalcitonin as a biomarker to determine the duration of antibiotic therapy in adult patients with sepsis and septic shock in intensive care units: A prospective study. *Indian Journal of Critical Care Medicine.* 2021;25:507–11.
19. Borges I, Borges I, Carneiro R, Bergo R, Martins L, Colosimo E, et al. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: A randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care.* 2020;24.
20. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CRA, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: A randomized trial. *Crit Care Med.* 2013;41:2336–43.
21. Ali WA, Bazan NS, Elberry AA, Hussein RRS. A randomized trial to compare procalcitonin and C-reactive protein in assessing severity of sepsis and in guiding antibacterial therapy in Egyptian critically ill patients. *Ir J Med Sci.* 2021;190:1487–95.
22. Ito A, Shime N, Fujishima S, Fujitani S, Komiya K, Schuetz P. An algorithm for PCT-guided antimicrobial therapy: A consensus statement by Japanese experts. *Clin Chem Lab Med.* 2023;61:407–11.
23. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: An international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:1308–18.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM [GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK](http://GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK). より作成

**CQ2-12: 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？**

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	7(8)日以内の抗菌薬治療	それ以降の抗菌薬治療	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
<b>臨床的治療率</b>												
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 <sup>a</sup>	なし	148/314 (47.1%)	157/326 (48.2%)	RR 0.95 (0.80 to 1.13)	24 fewer per 1,000 (から 96 fewer to 63 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>死亡率</b>												
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 <sup>a</sup>	なし	116/937 (12.4%)	115/944 (12.2%)	RR 1.04 (0.81 to 1.32)	5 more per 1,000 (から 23 fewer to 39 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>新たな感染症イベント</b>												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	深刻 <sup>c</sup>	なし	90/661 (13.6%)	70/652 (10.7%)	RR 1.24 (0.81 to 1.89)	26 more per 1,000 (から 20 fewer to 96 more)	⊕⊕○○ 低	重大
<b>薬剤耐性菌の検出</b>												
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 <sup>d</sup>	なし	49/127 (38.6%)	58/119 (48.7%)	RR 0.73 (0.40 to 1.34)	132 fewer per 1,000 (から 292 fewer to 166 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

**説明**

- 最適情報量(OIS)が満たさない。
- 異質性が中等度
- 信頼区間が 1.25 を超える
- 信頼区間が 0.75 と 1.25 の両方を超える

## 疑問

### CQ2-12 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？

集団	18歳以上の成人で、敗血症あるいは敗血症性ショックを呈する、あるいは集中治療を要する、感染症
介入	7日間以内の短期間抗菌薬治療
比較対照	7日間を超える長期間抗菌薬治療
主要なアウトカム	死亡率、臨床的治癒、新たなイベント、薬剤耐性菌の検出
セッティング	ICU患者を含む入院患者
視点	個人の視点
背景	抗菌薬治療期間は、標的臓器および原因微生物ごとに決まっているが、必ずしも科学的根拠は十分ではなく敗血症に対する治療期間も明確ではない。一方、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 <i>Clostridioides difficile</i> 、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りうる。そこで、患者の転帰を悪化させることなく、抗菌薬投与期間を短縮できるか、という臨床的疑問は重要な臨床課題である。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	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とする報告が増えてきており [1] [2] 敗血症においても同様の検討を行うことは、重要な治療戦略である。	Antimicrobial Resistance (AMR) 対策や医療経済に貢献のある重要な治療戦略でもある。

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	※備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>6件のRCT (n=1881) を評価した。[3] [4] [5] [6] [7] [8]</p> <p>薬剤耐性菌検出の減少を望ましい効果と設定した。</p> <p>薬剤耐性菌検出は1000人あたり131人減少 (95%CI : 166人減少~292人増加) した。</p> <p>したがって、望ましい効果は「中」と考えられた。</p>	

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	※備考
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>6件のRCT (n=1881) を評価した。[3] [4] [5] [6] [7] [8] 臨床的治癒率の減少、死亡の増加、新たな感染イベントの増加を望ましくない効果と設定した。</p> <p>臨床的治癒率は1000人あたり24人減少(95%CI: 96人減少～63人増加)、死亡は1000人あたり5人増加(95%CI: 23人減少～39人増加)、新たな感染イベントは1000人あたり26人増加(95%CI:20人の減少～95人増加)した。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、1000人あたり65人の増加(95%CI:70人の減少～200人増加)した。したがって、望ましくない効果は「小さい」と考えられた。</p>	

## 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	※備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高  <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Possible net benefit であり、対応する確実性は low である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「薬剤耐性菌の検出」であり、精確性以外の確実性は high である。したがって、net effect の確実性は low である。</p> <p>また、薬剤耐性菌の検出の相対的価値を1から3倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は、low からダウングレードをせず low とした。</p>	

## 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>抗菌薬治療期間における、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。</p>	

## 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	※備考

<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体の正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 66 人の増加(95%CI:200 人の減少~332 人増加)であった。</p> <p>したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	
---	---	--

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>費用対効果が述べられている文献はなかった。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>抗菌薬使用、それに伴う医療者の介入が主な資源利用となる。抗菌薬のコストは 2013 年度以降の抗菌薬の薬剤料は減少傾向 [9] となっており、短期間の抗菌薬投与となればよりコストの低下は見込めるため『無視できるほどの増加や減少』とする。</p>	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>抗菌薬の治療期間を 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。</p>	

	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。	
--	---	--

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	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。	

## 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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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

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
-------	-----	----------	---------	----	--	------	-------

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ○	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ●	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

## 推奨

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（GRADE 2C）。

## 正当性

望ましい効果と望ましくない効果はともに差がないことから、抗菌薬治療期間を7日間以内とすることは妥当と考えられる。ただし、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）の精確性分類は Possible net benefit であり、対応する確実性は low である。そして、その net effect に重要なアウトカムは「薬剤耐性菌の検出」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は low であり、エビデンスが不足していると考えられる。また、敗血症の原因となる各感染症のうち研究データがあるのは肺炎と腹腔内感染症と菌血症に限られており、エビデンスが不足している。一方で効果のバランスは介入がおそらく優れている。これらより、当該介入の条件付き推奨とした。

## サブグループに関する検討事項

肺炎、腹腔内感染症、菌血症においてサブグループ解析も行ったが、エビデンスが不足しており今後の更なる研究が待たれる。

## 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と菌血症に限られている。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薬治療期間を参考にする必要はある。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。

## 監視と評価

なし

## 研究上の優先事項

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伴う新たな二次感染の増加）の関係性の検証

## 文献の要約

- 1) Rachael A Lee.et al. Short-course antibiotics for common infections: what do we know and where do we go from here? *Clinical microbiology and Infection* (2023)29(2):150-159
- 2) Simone Bastrup Israelsen.et al. Short-course antibiotic therapy for hospitalized patients with early clinical response in community-acquired pneumonia: a multicentre cohort study *Clinical microbiology and Infection* (2023)29(1):54-60
- 3) Molina, J.et al. Seven-versus 14-day course of antibiotics for the treatment of bloodstream infections by Enterobacterales: a randomized, controlled trial *Clinical microbiology and infection* (2022)28:550-557
- 4) Yahav, D.et al. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: a Noninferiority Randomized Controlled Trial *Clinical infectious diseases* (2019)69:1091-1098
- 5) Philippe Montravers.et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial *Intensive Care Med* (2018)44:300-310
- 6) Marin H Kollef.et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia *Critical Care* (2012)16:R218
- 7) Gilles Capellier.et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment *Plos One* (2012)7:e41290
- 8) Jean Chastre.et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial *JAMA* (2003)290:2588-2598
- 9) 抗菌薬・抗真菌薬の薬剤料の推移等について、令和元年厚生労働省保険局調査課調べ  
[https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/database/zenpan/dl/cyouzai\\_doukou\\_topics\\_r1\\_05-1.pdf](https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/database/zenpan/dl/cyouzai_doukou_topics_r1_05-1.pdf)

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

### CQ3-3: 敗血症に対する初期蘇生において、平均動脈圧の目標値をいくらとするか？

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	Higher BP	Lower BP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
<b>All-cause mortality (follow up: closest to 28 days)</b>												
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	645/1678 (38.4%)	669/1698 (39.4%)	RR 0.97 (0.89 to 1.06)	12 fewer per 1,000 (から 43 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
<b>Serious adverse events</b>												
3	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	なし	151/1729 (8.7%)	121/1747 (6.9%)	RR 1.23 (0.92 to 1.63)	16 more per 1,000 (から 6 fewer to 44 more)	⊕⊕○○ 低	重大
<b>Renal replacement therapy</b>												
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	432/1606 (26.9%)	445/1627 (27.4%)	RR 0.98 (0.88 to 1.10)	5 fewer per 1,000 (から 33 fewer to 27 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

## 説明

- weight 35.7%を占める研究 (Lamontagne 2016) で「介入からの逸脱によるバイアス」と「欠測アウトカムによるバイアス」を認める。
- 信頼区間が治療推奨の閾値を跨いでいる。

## 疑問

### CQ3-3: 敗血症に対する初期蘇生において、平均動脈圧の目標値をいくらとするか？

集団	成人敗血症患者
介入	高い平均動脈圧（研究ごとの定義による）
比較対照	低い平均動脈圧（研究ごとの定義による）
主要なアウトカム	短期死亡（28日またはそれに近いもの）；重篤な副作用（心血管イベント、腸管虚血、四肢壊死）；腎代替療法の実施
セッティング	集中治療室またはそれに準ずる状況
視点	個人の視点
背景	成人敗血症患者で低血圧を伴う場合に、一般的に血管収縮薬が使用されるが、低血圧のリスクと潜在的な有害事象とのバランスを取る必要がある。Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 (SSCG2021)(1)では、循環作動薬を必要とする成人の敗血症性ショックにおいて、平均動脈圧 (MAP) 65mmHg 以上を血圧の初期目標値とすることが中等度の確実性で強く推奨されている。日本版敗血症診療ガイドライン 2024 (J-SSCG2024)でも取り上げるべき重要臨床課題と考えられ、成人敗血症患者に対する MAP コントロールの至適目標を決定するエビデンスの確実性を評価した。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	成人敗血症患者で低血圧を伴う場合に、一般的に血管収縮薬が使用されるが、低血圧のリスクと潜在的な有害事象とのバランスを取る必要がある。Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 (SSCG2021)(1)では、循環作動薬を必要とする成人の敗血症性ショックにおいて、平均動脈圧 (MAP) 65mmHg 以上を血圧の初期目標値とすることが中等度の確実性で強く推奨されている。しかしながらより高い MAP を維持することがアウトカムを改善し推奨されるのかは明らかにされていない。	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	短期死亡に関しては3件のRCT (n=3376) (2-4)を、腎代替療法に関しては2件のRCT (n=3233) (2, 4)を評価した。短期死亡は1000人あたり8人減少(95%CI: 28人減少~15人増加)、腎代替療法は1000人あたり5人減少(95%CI: 33人減少~27人増加)であった。それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として1000人あたり29人の増加(95%CI:72	今回のメタアナリシスに含まれた3件のRCTにおいて、短期死亡に関する比較対照群のイベント発生率(CER)は39.4%である。一方で過去の研究(5-8)からは、国内における敗血症性ショック患者の死亡率はより低いものであることが予想

	人の減少～117人増加であった。 したがって、望ましい効果は「わずか」と判断した。	された。そのため過去の研究を参考に25%と設定し効果推定値を算出した。
--	--	-------------------------------------

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>重篤な副作用に関しては3件のRCT (n=3476) (2-4)を評価した。</p> <p>重篤な副作用は1,000人当たり16人の増加(95%CI: 6人減少～43人増加)であった。</p> <p>アウトカム相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有害効果として1000人あたり32人の増加(95%CI: 12人の減少～86人増加)であった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「小さい」と判断した。</p>	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Possible net harm であり、対応する確実性は low である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「重篤な副作用」であり、精確性以外の確実性は moderate である。</p> <p>したがって、net effect の確実性は low である。</p> <p>また、短期死亡の相対的価値を1から3倍まで変動させ感度解析を行ったが、net effect の精確性は変化しなかった。そこで、net effect 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、low とした。</p>	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>一般的に死亡や重篤な副作用に対する相対的価値は高くばらつきは少ないと予想される。腎代替療法の施行に関しても侵襲度の高い治療であることから、相対的価値は高くばらつきは少ないと予想される。</p>	

### 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input checked="" type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有害効果として 1000 人あたり 3 人増加 (95%CI: 83 人減少~89 人増加) であった。したがって、効果のバランスは「介入も比較対照もいずれも支持しない」と判断した。</p>	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input checked="" type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>今回のシステマティックレビュー (SR) でメタ解析に含まれなかった 1 つの RCT (n=2456) (9) で費用対効果を評価していた。この RCT はメタ解析に含まれた 3 つの報告のうち、Lamontagne らの報告(4)と同じ研究で報告された費用対効果研究である。90 日時点での生存年数および質調整生存年 (quality-adjusted life year; QALY) の増加は低血圧許容群 (本 SR での比較群) に認められ、純金銭便益 (net monetary benefit: NMB) の増加はプラスであったが、統計的不確実性が高かった (378 ポンド、95%信頼区間-1347 ポンドから 2103 ポンド)。低血圧許容群 (本 SR での比較群) は 90 日の時点で 1QALY 当たり 2 万ポンドを閾値とした場合に 70%の確率で費用対効果に優れているが、1 年の場合には確率は 40%まで低下するとしている(9)。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>目標血圧を維持するために輸液量や血管収縮薬の必要量が増える可能性はあるが、いずれも集中治療室において一般的に使用されており、集中治療室においては介入による新規の負担は少ない。</p>	<p>集団の視点からは医療費が急速に増加している環境では、血管収縮薬の使用・評価にはコストを考慮する必要がある。</p>

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ	<p>通常血管収縮薬は集中治療室において一般的に使用されている</p>	

<input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>る。ノルアドレナリン 1 アンプル 1mg あたりの薬価は 94 円、体重 60kg の患者が 0.2γ使用した場合、1 日当たりの薬価は約 1600 円であり、集中治療室においてであれば介入による新規の負担は少ない。乳酸リンゲル液であれば 500ml につき 250 円程度、酢酸リンゲル液であれば 500ml につき 190 円程度と同様に集中治療室においてであれば介入による新規の負担は少ない。血圧を維持するために輸液量や血管収縮薬の投与量が増える可能性はある。</p>	
---	---	--

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>通常血管収縮薬は集中治療室において一般的に使用されており、集中治療室においてであれば介入は容易で実行可能性は高い。ただし、侵襲的モニタリングの継続と追加の薬剤が必要となることがある。</p>	

## 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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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

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
-------	-----	----------	---------	----	--	------	-------

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ●	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ○	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

## 推奨

敗血症に対して平均動脈圧の目標値は、65 mmHg とすることを弱く推奨する（GRADE 2C）。

## 正当性

望ましい効果はわずか、望ましくない効果は小さく、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。研究ごとに介入群と比較群の平均動脈圧目標値は異なる。比較群での目標値はそれぞれ 65-70 (2)mmHg ないしは 60-65mmHg (3, 4)であった。これらのことから SSCG2021 (1)において推奨され、いずれの研究の比較群にも含まれる 65mmHg を推奨とする。

## サブグループに関する検討事項

先行する SR(10)では、今回対象となった3つの RCT を用いたメタアナリシスを行い、慢性的に高血圧のある患者のサブグループ解析で、高い平均動脈圧を維持することが腎代替療法を減らす可能性（Risk ratio 0.83 [0.71, 0.98]）を指摘している。別の SR(11)でも同じ3研究を用い、90日死亡をアウトカムとしたメタアナリシスを行っている。1) 65歳未満と65歳以上、2) 無作為化までの血管収縮薬投与期間、3) 高血圧の病歴の有無、4) 左室不全の病歴の有無、5) 敗血症と非敗血症、6) 重症度スコア（APACHE II など）の中央値未満と中央値以上、7) バイアスリスクが高いか低いかでサブグループ解析が行われ、90日死亡への影響は認めなかった。

## 実施に関わる検討事項

血圧のモニタリング方法として SSCG2021 では動脈カテーテルの留置を弱く推奨している(1)。特にショック状態では非侵襲的な血圧測定は不安定で信頼性に欠けるため信頼度の高い連続測定を行うために動脈カテーテルの留置を推奨している。

平均動脈圧を高く維持することは、特に慢性高血圧のある患者において利益をもたらす可能性があるが、一方で血管収縮薬の投与を増やし重篤な副作用を増やす可能性がある。患者ごとに状態を評価したうえで実行することが望まれる。

## 監視と評価

血管収縮薬の投与の際には不整脈や臓器虚血のサインに注意してモニタリングを行う必要がある。

## 研究上の優先事項

net effect 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 very low であり、また他の SR でも研究サイズの小ささによる不確実性が指摘されている(11)。平均動脈圧の目標値に関しては高齢者を対象とした RCT（UMIN000041775）が国内で実施中であり、今後結果が追加された場合、推奨が変更になる可能性がある。

## 文献の要約

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021;49(11):e1063-e143.
2. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1583-93.
3. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC, Asfar P, Lauzier F, Seely AJE, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016;42(4):542-50.
4. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(10):938-49.
5. Ogura H, Gando S, Saitoh D, Takeyama N, Kushimoto S, Fujishima S, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: A prospective multicenter study. *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2014;20(3):157-62.
6. 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. *Critical Care.* 2018;22(1):322.
7. Abe T, Yamakawa K, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al. Epidemiology of sepsis and septic shock in intensive care units between sepsis-2 and sepsis-3 populations: sepsis prognostication in intensive care unit and emergency room (SPICE-ICU). *Journal of Intensive Care.* 2020;8(1):44.
8. Imaeda T, Nakada T-a, Takahashi N, Yamao Y, Nakagawa S, Ogura H, et al. Trends in the incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database-the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group. *Critical Care.* 2021;25(1):338.
9. Mouncey PR, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Reduced exposure to vasopressors through permissive hypotension to reduce mortality in critically ill people aged 65 and over: the 65 RCT. *Health Technol Assess.* 2021;25(14):1-90.
10. Yoshimoto H, Fukui S, Higashio K, Endo A, Takasu A, Yamakawa K. Optimal target blood pressure in critically ill adult patients with vasodilatory shock: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2022;13:962670.
11. Richards-Belle A, Hylands M, Muttalib F, Taran S, Rochweg B, Day A, et al. Lower Versus Higher Exposure to Vasopressor Therapy in Vasodilatory Hypotension: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2022.

出典：SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

### CQ3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

#### SR1. 調整晶質液

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	Balanced Crystalloids	Saline	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
<b>短期死亡</b>												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	なし	1791/9550 (18.8%)	1875/9574 (19.6%)	RR 0.96 (0.91 to 1.02)	8 fewer per 1,000 (から 18 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>RRT の使用</b>												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	なし	767/9689 (7.9%)	812/9708 (8.4%)	RR 0.95 (0.86 to 1.04)	4 fewer per 1,000 (から 12 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>高 K 血症</b>												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	なし	6/2035 (0.3%)	8/1996 (0.4%)	RR 0.73 (0.25 to 2.10)	1 fewer per 1,000 (から 3 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>人工呼吸器の使用</b>												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	なし	207/303 (68.3%)	197/292 (67.5%)	RR 1.01 (0.91 to 1.13)	7 more per 1,000 (から 61 fewer to 88 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>Vasopressors の使用</b>												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	非常に深刻 <sup>b</sup>	なし	2121/2468 (85.9%)	2137/2467 (86.6%)	RR 1.09 (0.69 to 1.74)	78 more per 1,000 (から 269 fewer to 641 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
<b>AKI 発症</b>												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	なし	1339/7576 (17.7%)	1368/7483 (18.3%)	RR 0.97 (0.90 to 1.03)	5 fewer per 1,000 (から 18 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要
<b>ICU 滞在日数</b>												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	なし	5002	5085	-	MD 0.11 より高 (0.39 より低 to 0.62 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

## 説明

- a. 多くの研究で敗血症以外の患者が 50%以上を占めるため 1 グレードダウン  
 b. 95%信頼区間が治療推奨の閾値 (0.75) と害の閾値 (1.25) を跨ぐ

## 疑問

### CQ 3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

#### SR1: 調整晶質液

集団	感染症・菌血症・敗血症、もしくはそれらを疑う患者
介入	調整晶質液（Balanced Crystalloids：血漿に近い塩化物濃度を持つ晶質溶液）を投与する
比較対照	0.9%NaCl (生理食塩液)を投与する
主要なアウトカム	短期死亡（28 日もしくは 30 日死亡）、RRT の使用、高 K 血症、人工呼吸器の使用
セッティング	救急外来もしくは集中治療室に準ずる状況
視点	個人の視点
背景	0.9%塩化ナトリウム（生理食塩水）は、大量に投与されると高クロール血症の代謝性アシドーシスを引き起こし、急性腎障害のリスクを高める可能性がある。Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 (SSCG2021)で、成人の敗血症や敗血症性ショックにおいて、生理食塩水よりも balanced Crystalloids（血漿に近い塩化物濃度を持つ晶質溶液）を使用することを低い確実性のエビデンスで提案している。Balanced Crystalloids を使用すべきかどうかは日本版敗血症診療ガイドライン 2024 (J-SSCG2024)でも取り上げるべき重要臨床課題と考えられ、成人敗血症患者に対するエビデンスの確実性を評価した。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症の初期蘇生での輸液製剤の選択において、0.9%塩化ナトリウム（生理食塩水）は、大量に投与されると高クロール血症の代謝性アシドーシスを引き起こし、急性腎障害のリスクを高める可能性がある。Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 (SSCG2021)で、成人の敗血症や敗血症性ショックにおいて、生理食塩水よりも balanced Crystalloids（血漿に近い塩化物濃度を持つ晶質溶液）を使用することを低い確実性のエビデンスで提案している。Balanced Crystalloids を使用すべきかどうかは、日本版敗血症診療ガイドライン 2024 (J-SSCG2024)でも取り上げるべき重要臨床課題と考えられる。輸液はほとんどすべての敗血症患者に使用される製剤であり、この問題の優先度は高い。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい	<p>8 つの文献（7 研究、1 レポート）を組み入れた(1-8)。敗血症のみを対象とした研究は 1 件のみであったため(8)、敗血症を一部</p>	

<input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>含む研究を対象にした。クラスター-RCT を含む 7 つの RCT (n=34822) を評価した。</p> <p>短期死亡は 1000 人あたり 8 人減少 (95%CI: 18 人減少~4 人増加)、腎代替療法の使用は 1000 人あたり 4 人減少 (95%CI: 12 人減少~3 人増加)、高カリウム血症は 1000 人あたり 1 人減少 (95%CI: 3 人減少~4 人増加) であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 33 人増加 (95%CI: 3 人減少~69 人増加) であった。したがって、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>	
---	--	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>7 つの RCT のうち、1 つの RCT(1)で害である人工呼吸器の使用を報告していた (n=595)。</p> <p>人工呼吸器の使用は 1000 人あたり 7 人増加 (95%CI: 61 人減少~88 人増加) あった。</p> <p>相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は上記数値と同じである。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は possible net benefit であり、対応する確実性は low である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「人工呼吸器の使用」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は low である。</p> <p>また、人工呼吸器の使用の相対的価値を 1 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は、low からダウングレードせず low とした。</p>	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	<p>価値観を調査した研究は少ないが、ばらつきは小さいと思われる。</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</li> <li>○ 重要な不確実性またはばらつきはなし</li> </ul>		
--	--	--

## 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 比較対照が優れている</li> <li>○ 比較対照がおそらく優れている</li> <li>○ 介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>● おそらく介入が優れている</li> <li>○ 介入が優れている</li> <li>○ さまざま</li> <li>○ 分からない</li> </ul>	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）は、有益効果として 1000 人あたり 26 人の増加(95%CI:57 人の減少～109 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 比較対照の費用対効果がよい</li> <li>○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい</li> <li>○ 介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>○ 介入の費用対効果がおそらくよい</li> <li>○ 介入の費用対効果がよい</li> <li>○ さまざま</li> <li>● 採用研究なし</li> </ul>	介入の費用対効果に関して、検討に用いられたエビデンスはない。	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 大きな増加</li> <li>○ 中等度の増加</li> <li>● 無視できるほどの増加や減少</li> <li>○ 中等度の減少</li> <li>○ 大きな減少</li> <li>○ さまざま</li> <li>○ 分からない</li> </ul>	すでに通常診療で調整晶質液は使用されており、必要資源量は無視できるほどの増加や減少と思われる。	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、すでに通常診療で調整晶質液は使用されており、日本で使用可能な生理食塩液は500ml1袋の場合193~212円で調整晶質液は500ml1袋の場合182円から使用可能である。コストなどを考慮しても容認可能と思われる。</p>	
--	---	--

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、すでに通常診療で調整晶質液は使用されており、実行可能と思われる。</p>	

## 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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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							
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

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 ○	当該介入に反対する条件付きの推奨 ○	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 ○	当該介入の条件付きの推奨 ●	当該介入の強い推奨 ○
--------------------	-----------------------	-----------------------------------	-------------------	----------------

## 結論

### 推奨

敗血症の初期輸液療法に生理食塩液と比較して調整晶質液の投与を行うことを弱く推奨する（GRADE 2C）。

### 付帯事項

### 正当性

望ましい効果、望ましくない効果ともにわずかであり、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。輸液製剤は、ほとんどすべての敗血症患者に使用されるものであり、調整晶質液を使用することの正味の益がわずかな効果であっても集団全体で得られる効果は大きい可能性がある。以上より、医療コストも勘案して総合的に判断し、上記の推奨とした。

### サブグループに関する検討事項

本ガイドラインではサブグループに関する検討は行っていない。

### 実施に関わる検討事項

調整晶質液の使用にあたっては、BaSICS 研究で頭部外傷のサブグループ解析で、調整晶質液の害が示唆されている(6)。相対的な低張性が頭部外傷の頭蓋内圧を上昇させるのではないかと懸念があり、頭部外傷を伴う敗血症患者ではその有害性に配慮する必要がある。本ガイドラインでは調整晶質液の有益な効果が得られやすいサブグループ、有害な効果が得られやすいサブグループの解析に関して、検討を行っていない。また、どの調整晶質液が良いかの検討は行っていない。

2021 年の SSCG ガイドラインの推奨では、「成人敗血症または敗血症性ショック患者に対して初期蘇生に生理食塩液のかわりに調整晶質液を使用することを提案する（エビデンスの確実性＝低）」であった。今回、2021 年の SSCG ガイドライン発表後に公表された RCT を追加し(6, 7)、Net benefit approach にて評価したところ、推奨の方向性、強さ、確実性も同様であった。調整晶質液はすでに実臨床で使用されており、コストも生理食塩液と大きく変わらず、追加の監視や評価は不要であるものの、調整晶質液は他薬剤との配合禁忌がある製剤もあるため実

臨床での使用では注意が必要である。

## 監視と評価

なし

## 研究上の優先事項

今回の評価では、敗血症のみを対象とした研究は1件のみであったため、組入文献の定義を事後的に変更し、「敗血症含む研究」を対象として評価した。敗血症のサブグループでより大きい効果が示唆されており(7)、敗血症のみの集団での調整晶質液の効果の検討が必要である。また、調整晶質液には様々な種類があり、どの製剤が良いかの検討が必要である。

## 文献の要約

1. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(16):1701-10.
2. Verma B, Luethi N, Cioccarl L, Lloyd-Donald P, Crisman M, Eastwood G, et al. A multicentre randomised controlled pilot study of fluid resuscitation with saline or Plasma-Lyte 148 in critically ill patients. *Crit Care Resusc*. 2016;18(3):205-12.
3. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195(10):1362-72.
4. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(9):829-39.
5. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(12):1487-95.
6. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS, Freitas FGR, Veiga VC, Figueiredo RC, et al. Effect of Intravenous Fluid Treatment With a Balanced Solution vs 0.9% Saline Solution on Mortality in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2021;326(9):818.
7. Finfer S, Micallef S, Hammond N, Navarra L, Bellomo R, Billot L, et al. Balanced Multielectrolyte Solution versus Saline in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(9):815-26.
8. Golla R, Kumar S, Dhibhar DP, Bhalla A, Sharma N. 0.9% saline V/S Ringer's lactate for fluid resuscitation in adult sepsis patients in emergency medical services: An open-label randomized controlled trial. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*. 2022;29(5):271-80.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŹEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

### CQ3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

#### SR2. 等張アルブミン製剤（4-5%）

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	4-5%Albumin	Crystalloids	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

#### 短期死亡

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 <sup>a</sup>	なし	283/804 (35.2%)	305/815 (37.4%)	RR 0.97 (0.75 to 1.26)	11 fewer per 1,000 (から 94 fewer to 97 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------------	-----------------	------------------------	---	-----------	----

#### 重篤な合併症（肺水腫）

1	ランダム化試験	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>c</sup>	なし	2/9 (22.2%)	7/9 (77.8%)	RR 0.25 (0.07 to 0.89)	583 fewer per 1,000 (から 723 fewer to 86 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-------------	-------------	------------------------	--	-----------	----

#### 重篤な合併症（肺障害スコア：LIS）

1	ランダム化試験	深刻 <sup>d</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>e</sup>	なし	12	12	-	MD 0.17 より低 (1.95 より低 to 1.61 より高)	⊕⊕○○ 低	重要
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	----	----	---	------------------------------------	-----------	----

#### ICU 在室日数

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 <sup>f</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	783	795	-	MD 0.07 より高 (1.3 より低 to 1.43 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	---------	-------	-----------------	-------	-------	----	-----	-----	---	-----------------------------------	-----------	----

#### 非人工呼吸器装着日数

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 <sup>g</sup>	なし	180	180	-	MD 4.7 より低 (7.12 より低 to 2.28 より低)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	-----------------------------------	-----------	----

#### 非昇圧薬使用日数

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 <sup>h</sup>	なし	180	180	-	MD 4.6 より低 (6.87 より低 to 2.33 より低)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	-----------------------------------	-----------	----

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

## 説明

- OISの基準を満たしているが、95%CIが、臨床決断の益の閾値（RR 0.75）と害の閾値（RR 1.25）の双方を含む
- ランダム化が高リスクである
- 95%CIが臨床決断の益の閾値（RR 0.75）を含む
- ランダム化のプロセスとアウトカムの収集に懸念点がある
- OISの基準を満たしていない
- 信頼区間は重なっているが、異質性（I<sup>2</sup>=74%, p=0.005）は高く、方向性が異なる

## 疑問

### CQ 3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

#### SR2: 等張アルブミン製剤(4-5%)

集団	成人敗血症患者
介入	初期輸液に晶質液と等張アルブミン製剤（4-5%）を用いる
比較対照	初期輸液に等張アルブミンを用いず晶質液のみ
主要なアウトカム	短期死亡、重篤な合併症（肺水腫）
セッティング	ICU 患者を含む入院患者
視点	患者個人の視点
背景	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、初期蘇生輸液として等張性アルブミン（4-5%）を用いるかについては一定の見解がまだ出ていない。このため、初期蘇生輸液の標準的な輸液製剤として等張性アルブミン（4-5%）を用いるべきかを明らかにすることは、非常に重要な臨床課題であると考え、敗血症診療ガイドラインに取り上げた。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>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。しかし、初期蘇生輸液に用いる輸液製剤として何が優れているか、一定の見解がない。このため、アルブミン製剤の初期蘇生輸液における有用性を探索することは、臨床現場において重要な課題である。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>4 件の RCT<sup>1-4)</sup>を評価した (n=1619)。            短期死亡 (4RCT, n=1619<sup>1-4)</sup>) は 1000 人あたり 11 人減少 (95%CI : 94 人減少~97 人増加)、重篤な合併症 (肺水腫) (1RCT, n=18)<sup>1)</sup>は 1000 人あたり 584 人減少 (95%CI : 724 人減少~86 人減少) であった。            それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 601 人の増加(95%CI : 60 人減少~865 人増加)であった。</p>	

	したがって、望ましい効果は「大きい」と判断した。	
--	--------------------------	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	対象となる RCT において、該当するアウトカムはなかった。したがって、望ましくない効果は「分からない」と判断した。	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高  <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）の精確性分類は Likely net benefit であり、対応する確実性は moderate である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「重篤な合併症（肺水腫）」であり、精確性以外の確実性は moderate である。</p> <p>したがって、net effect の確実性は moderate である。</p> <p>さらに、重篤な合併症（肺水腫）の相対的価値を 1 から 1.5 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect 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、moderate からダウングレードせず moderate とした。</p>	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	敗血症患者の初期蘇生輸液に対するアルブミン投与において、採用された 2 つの重大なアウトカム（死亡と重篤な合併症（肺水腫））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。	

### 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 601 人の増加(95%CI: 60 人の減少～865 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「介入が優れている」と判断した。</p>	
---	---	--

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>費用対効果に関する検討を行っている研究がないため、「採用研究なし」とした。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>等張アルブミンは多くの病院で一般的に用いられている薬剤であり、資源に対する影響はほとんどないと考える。</p>	<p>アルブミン製剤のコストは約 4,000～5,000 円/250mL/瓶はと高額となる。一方で、生理食塩水 500ml (193～212 円)、乳酸リンゲル液 (182～215 円) と安価である。</p>

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま	<p>有害事象のリスクは低い可能性が高い。介入に伴うコストは約 40,000 円 (5%アルブミン製剤 250ml=薬価約 4000 円を初期輸液で 10 本投与した場合<sup>4)</sup>) 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、アルブミン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。</p>	

○ 分からない		
<b>基準 10. 実行可能性</b>		
その介入は実行可能か？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	アルブミン製剤は多くの医療施設にて使用可能であるため、実行可能性は「おそらく、はい」と判断した。	

## 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	<b>大きい</b>		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	<b>分からない</b>
エビデンスの確実性	非常に低	低	<b>中</b>	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	<b>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</b>	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	<b>介入が優れている</b>	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果はよくない	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果はよくない	介入の費用対効果がよい	さまざま	<b>採用研究なし</b>
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	<b>無視できるほどの増加や減少</b>	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	<b>おそらく、はい</b>	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	<b>おそらく、はい</b>	はい		さまざま	分からない

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ○	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ●	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

### 推奨

敗血症に対して、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、初期輸液に等張アルブミン製剤（4-5%）の投与を行うことを弱く推奨する（GRADE 2B）。

### 正当性

望ましい効果は「大きい」で、望ましくない効果は「分からない」であり、効果のバランスは「介入が優れている」となった。アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「中」である。介入に対する容認性と実行可能性も十分と考える。以上により、上記推奨とする。

### サブグループに関する検討事項

なし。

### 実施に関わる検討事項

アルブミン製剤は血圧上昇や血管内水分量増加を期待して使用されることが多いため、循環動態モニタリングを行いながら投与することが必要である。また、アルブミン製剤使用に関して感染症リスクを懸念されることも多いが、本 CQ でこれらをアウトカムとした検討は行われていない。そのため、アルブミン製剤使用に関して感染症の発症に関して注意を払う必要がある。

### 監視と評価

なし

### 研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・等張性アルブミン製剤使用に対する費用対効果の評価
- ・等張性アルブミン製剤使用に対する感染症リスクの評価

## 文献の要約

- 1) Rackow EC, Falk JL, Fein IA, Siegel JS, Packman MI, Haupt MT 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.* 1983;11(11):839-50.
- 2) Van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Johan Groeneveld AB. Crystalloid or Colloid Fluid Loading and Pulmonary Permeability, Edema, and Injury in Septic and Nonseptic Critically Ill Patients with Hypovolemia. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1275-81.
- 3) SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J et al. Impact of Albumin Compared to Saline on Organ Function and Mortality of Patients with Severe Sepsis. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):86-96.
- 4) Park CHL, de Almeida JP, de Oliveira GQ, Rizk SI, Fukushima JT, Nakamura RE et al. Lactated Ringer's Versus 4% Albumin on Lactated Ringer's in Early Sepsis Therapy in Cancer Patients: A Pilot Single-Center Randomized Trial. *Critl Care Med.* 2019;47(10):e798-805.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM [GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK](http://GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK). より作成

## CQ3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

## SR3. 人工膠質液

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	HES	晶質液のみ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
<b>Short term mortality</b>												
4	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	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)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
<b>ICU-LOS</b>												
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 <sup>a</sup>	なし	109	105	-	MD 1.27 より高 (3.63 より低 to 6.18 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要
<b>Use of RRT</b>												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻 <sup>c</sup>	なし	112/519 (21.6%)	83/515 (16.1%)	RR 1.34 (1.03 to 1.73)	55 more per 1,000 (から 5 more to 118 more)	⊕⊕○○ 低	重大
<b>Severe bleeding</b>												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻 <sup>c</sup>	なし	77/519 (14.8%)	50/515 (9.7%)	RR 1.50 (1.09 to 2.07)	49 more per 1,000 (から 9 more to 104 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

## 説明

- OIS を満たさない
- 一部、代替の結果
- 信頼区間は治療推奨閾値を跨いでいる

## 疑問

### CQ 3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

#### SR3: 人工膠質液

集団	成人敗血症患者
介入	初期輸液に晶質液と人工膠質液を用いる
比較対照	初期輸液に人工膠質液を用いず晶質液のみ
主要なアウトカム	短期死亡, RRT の使用, 重篤な出血
セッティング	集中治療室もしくはそれに準ずる状況
視点	個人の視点
背景	敗血症において、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。輸液として人工膠質液（ヒドロキシエチルスターチ製剤）を用いるかどうかに関しては、日本版敗血症診療ガイドライン 2022(J-SSCG2020)では、人工膠質液の投与を行わないことを弱く推奨し、Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 (SSCG2021)では、人工膠質液の投与を行わないことを強く推奨している。敗血症に対する輸液として人工膠質液を避けるべきかどうかは引き続き重要な問題であり、J-SSCG2024 でも取り上げるべき重要臨床課題であると考えた。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症において、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。輸液として人工膠質液（ヒドロキシエチルスターチ製剤）を用いるかどうかに関しては、日本版敗血症診療ガイドライン 2020(J-SSCG2020)では、人工膠質液の投与を行わないことを弱く推奨し、Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2020 (SSCG2020)では、人工膠質液の投与を行わないことを強く推奨している。敗血症に対する輸液として人工膠質液を避けるべきかどうかは引き続き重要な問題である。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい	<p>対象となる RCT からは、該当するアウトカムはなかった。したがって、望ましい効果は「分からない」と判断した。</p>	

○ さまざま ● 分からない		
-------------------	--	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 大きい ● 中 ○ 小さい ○ わずか  ○ さまざま ○ 分からない	短期死亡 (4RCT, n=2586) (1-4)は 1000 人あたり 9 人増加 (95%CI: 46 人減少~25 人増)、RRT の使用 (3RCT, n=1034) (1,3,4)は、1000 人あたり 55 人増加 (95%CI : 5 人増加~118 人増加)、重篤な出血 (3RCT, n=1034) (1,3,4)は、1000 人あたり 49 人増加 (95%CI : 9 人増加~104 人増加) であった。 それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有害効果として 1000 人あたり 131 人の増加(95%CI: 1 人の増加~261 人の増加)であった。 したがって、望ましくない効果は「中」と判断した。	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 非常に低 ○ 低 ● 中 ○ 高  ○ 採用研究なし	アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Net harm であり、対応する確実性は high である。そして、その net effect に重要なアウトカムは「RRT の使用」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は moderate である。また、重篤な出血の相対的価値を 1 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect 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、moderate からダウングレードをせず moderate とした。	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 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	一般的に死亡や重篤な出血に対する相対的価値は高くばらつきは少ないと予想される。腎代替療法の施行に関しても侵襲度の高い治療であることから、相対的価値は高くばらつきは少ないと予想される。	

### 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）は、有益効果として 1000 人あたり 131 人の減少(95%CI:261 人の減少～1 人減少)であった。したがって、効果のバランスは「比較対照がおそらく優れている」と判断した。	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	費用対効果を調査した研究はなかった。	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	通常、人工膠質液は特に手術室を中心に一般的に使用されており介入による新規の負担は少ない。集団の視点からは医療費が急速に増加している環境では、人工膠質液の使用・評価にはコストを考慮する必要がある。	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま	人工膠質液（本邦ではボルベン®のみ使用可能）（約 900 円 / 500mL）のほうが、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い。ただし、2023 年 1 月時点で、添付文書では重症の敗血症の患者には「患者の状態を悪化させるおそれがある。」として禁忌となっており、	

○ 分からない	介入は容認されない可能性がある。	
<b>基準 10. 実行可能性</b>		
その介入は実行可能か？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	本邦では 2023 年 1 月時点で、添付文書では重症の敗血症の患者には【患者の状態を悪化させるおそれがある。】として禁忌となっており、実行可能性はないかもしれない。	

## 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	<b>分からない</b>
望ましくない効果	大きい	<b>中</b>	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	<b>中</b>	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	<b>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</b>	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	<b>比較対照がおそらく優れている</b>	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	<b>採用研究なし</b>
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	<b>無視できるほどの増加や減少</b>	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	<b>おそらく、いいえ</b>	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	<b>おそらく、いいえ</b>	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ●	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ○	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ○	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

### 推奨

敗血症に対して、人工膠質液の投与を行わないことを強く推奨する（GRADE 1B）。

### 正当性

望ましい効果は分からない、望ましくない効果は中、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「中」である。これらのことから上記推奨とする。

### サブグループに関する検討事項

なし。

### 実施に関わる検討事項

SSCG 2021 でも、成人の敗血症もしくは敗血症性ショックの初期蘇生の輸液として、人工膠質液は使わないことを推奨している（ヒドロキシエチルスターチHESを使用しないことを推奨する(1A)、ゼラチンを使用しないことを推奨する(2B))。本邦ではHES製剤としてヘスパンダー®、サリンヘス®、ポルベン®が販売されてきたが、前二者は2023年3月末で販売中止となり、2023年1月時点で添付文書では重症の敗血症の患者には「患者の状態を悪化させるおそれがある。」として禁忌となっていることに留意する必要がある。本邦ではゼラチン製剤は販売されていない。

### 監視と評価

なし。

### 研究上の優先事項

2023年1月、ヒドロキシエチルデンプン 70000 配合剤(ヘスパンダー輸液®)、ヒドロキシエチルデンプン 70000(サリンヘス 6%輸液®)、ヒドロキシエチルデンプン 130000(ポルベン輸液 6%®)添付文書では重症の敗血症の患者には「患者の状態を悪化させるおそれがある。」として禁忌となった。

## 文献の要約

- 1) Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al: Hydroxyethyl starch 130 / 0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 124-134.
- 2) Annane D, Siami S, Jaber S, 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.* 2013; 310: 1809-1817.
- 3) Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130 / 0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care.* 2012; 16: R94.
- 4) McIntyre LA, Fergusson D, Cook DJ, et al: Fluid resuscitation in the management of early septic shock (FINESS): a randomized controlled feasibility trial. *Can J Anaesth.* 2008; 55: 819-26.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŹEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM [GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK](http://GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK). より作成

## CQ3-6: 敗血症の初期蘇生において、早期に血管収縮薬を使用するか？

確実性の評価							イベント数 / 患者数		効果		エビデンスの確実性	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	早期血管収縮薬	対照	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	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>ab</sup>	なし	27/204 (13.2%)	35/204 (17.2%)	RR 0.95 (0.30 to 3.02)	1000 人あたり 9 人少ない (120 人 少ない~347 人多い)	⊕⊕○○ 低	重大
死亡 (2 RCTs 28 日死亡, 1 RCT 90 日死亡, 1 RCT 院内死亡)												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	なし	152/1043 (14.6%)	175/1029 (17.0%)	RR 0.76 (0.53 to 1.10)	1000 人あたり 41 人少ない (80 人 少ない~17 人多い)	⊕⊕⊕○ 中	重大
肺水腫												
3	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	なし	23/987 (2.3%)	47/985 (4.8%)	RR 0.51 (0.32 to 0.79)	1000 人あたり 23 人少ない (32 人 少ない~10 人少ない)	⊕⊕○○ 低	重大
Acute kidney injury (報告がない場合は、腎代替療法の施行)												
4	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	なし	83/1000 (8.3%)	86/986 (8.7%)	RR 0.88 (0.68 to 1.14)	1000 人あたり 10 人少ない (28 人 少ない~12 人多い)	⊕⊕○○ 低	重大
臓器虚血												
3	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>ab</sup>	なし	10/987 (1.0%)	6/985 (0.6%)	RR 1.65 (0.61 to 4.50)	1000 人あたり 4 人少ない (2 人 少ない~21 人多い)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

## 説明

- a. OIS 基準を満たさない。  
 b. 95%信頼区間が広く、臨床決断の閾値を跨いでいる。  
 c. 大きなウェイトを占める RCT に関するバイアスのリスクが懸念点として挙げられる。

## 疑問

### CQ 3-6: 敗血症の初期蘇生において、早期に血管収縮薬を使用するか？

集団	低血圧を伴う敗血症 / 敗血症性ショック患者
介入	早期に血管収縮薬を開始する
比較対照	早期に血管収縮薬を開始しない
主要なアウトカム	短期死亡, 肺水腫, AKI, 虚血性臓器障害
セッティング	ER/ICU
視点	個人
背景	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臓器灌流圧を維持できない場合は、血管収縮薬の投与が必要である。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。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)では、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) に血管収縮薬を投与することを弱く推奨した <sup>1),2)</sup> 。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。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>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が、一方で、虚血性臓器障害など有害事象が増加する可能性もある。近年、いくつかの RCT が報告されており、今後、標準治療になる可能性もあるため、この問題は優先事項であるといえる。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>4 件の RCT (n=2,072) を評価した<sup>3-6)</sup>。死亡 (RCT 4 件, n=2,072) は 1,000 人あたり 41 人減少 (95%CI: 80 人減少~17 人増加), 28 日死亡 (RCT 2 件, n=408) は 1,000 人あたり 9 人減少 (95%CI: 120 人減少~347 人増加), 肺水腫 (RCT 3 件, n=1,972) は 1,000 人あたり 24 人減少 (95%CI: 33 人減少~10 人減少), AKI (RCT 4 件, n=1,986) は 1,000 人あたり 11 人減少 (95%CI: 28 人減少~12 人増加) であった。</p>	<p>RCT 2 件で、28-30 日死亡の報告がなく死亡には院内死亡や 90 日死亡が含まれている。ネットエフェクトの算出には、短期死亡 (28-30 日) を採用した。</p> <p>AKI は、Stage 2 以上と定義したが、報告がない場合は RRT を採用した。</p>

	それぞれのアウトカムの相対的価値（死亡は3倍、肺水腫とAKIは1倍）を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として、1,000人あたり62人の増加（95%CI: 639人の減少～763人増加）であった。したがって、望ましい効果は「小さい」と判断した。	また、Elbouhy 2019はAKI（Stage 1以上）となっている。
--	---	---------------------------------------

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	3件のRCT（n=1,972）を評価した <sup>4-6</sup> 。 虚血性臓器障害（RCT 3件，n=1,972）は、1,000人あたり4人の増加（95%CI: 2人の減少～21人増加）であった。虚血性臓器障害の相対的価値は1倍であり、正味の効果推定値は同様でとなる。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）の精確性分類はPossible net benefitであり、対応する確実性はlowである。 そして、そのnet effectの評価に重要なアウトカムは「短期死亡」であり、精確性以外の確実性はhighである。 したがって、net effectの確実性はlowである。 また、短期死亡の相対的価値を1から3倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effectの精確性は変動しないため、net effect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、lowからダウングレードをせずlowとした。	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	敗血症患者管理における早期血管収縮薬の投与に対する価値観のデータはない。 一般的に死亡に対してお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。	

### 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）は、有益効果として1,000人あたり58人の増加（95%CI: 643人の減少～759人増加）であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	費用対効果に関する検討を行っている研究がないため、「採用研究なし」とした。	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	血管収縮薬として一般的なノルアドレナリンは、1mg 94円である。体重 50-70kg の患者に 0.20 µg/kg/min で投与した場合、14.4-20.2 mg/day 投与となり、1日あたり 1,354-1,899円である。必要資源量は「無視できるほどの増加や減少」とした。	COVID-19 流行時に供給不安定となる時があったが、平時であれば特に問題がないと思われる。

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま	望ましくない効果は「わずか」であり、血管収縮薬として一般的なノルアドレナリンは高額ではない。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点から許容できるだろう。道義的・倫理的な観点からも許容されるものとする。	

○ 分からない		
<b>基準 10. 実行可能性</b>		
その介入は実行可能か？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	ICU であれば、血管収縮薬は投与可能である。 敗血症性ショック患者の加療において、中心静脈カテーテルを留置することが多いと思われるが、すぐに留置することができない場合は、末梢静脈路からの血管収縮薬投与を考慮してもよい。	

## 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	<b>小さい</b>	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	<b>わずか</b>		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低い	<b>低</b>	中	強			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	<b>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</b>	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	<b>おそらく介入が優れている</b>	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	<b>採用研究なし</b>
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	<b>無視できるほどの増加や減少</b>	中等度の減少	大きな減少	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	<b>はい</b>		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	<b>おそらく、はい</b>	はい		さまざま	分からない

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ○	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ●	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

### 推奨

低血圧を伴う敗血症の初期蘇生において、蘇生輸液と並行して、早期に血管収縮薬を投与することを弱く推奨する（GRADE 2C）。

### 正当性

望ましい効果は「小さい」、望ましくない効果は「わずか」であり、正味の効果推定値は、有益効果として1,000人あたり58人の増加であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。エビデンスの確実性は「低」であった。

血管収縮薬として一般的なノルアドレナリンは高額ではなく、ほとんどすべての集中治療施設で実行可能と考えられるため、上記の推奨とした。

### サブグループに関する検討事項

本CQでは行わなかった。血管収縮薬投与のタイミングや輸液戦略は、それぞれのRCTで異なっていた。

### 実施に関わる検討事項

今回採用されたRCTで使用された血管収縮薬のほとんどはノルアドレナリンであった<sup>3-6)</sup>。早期の血管収縮薬投与には時間的な観点もあるが、輸液制限とオーバーラップする点もある。輸液制限に関する検討はCQ3-XXで行っている。

SSCG2021においては、平均動脈圧を維持するために、中心静脈路確保をされるまで血管収縮薬の投与を遅らせるのではなく、末梢静脈路から開始することが提案されている<sup>7)</sup>。CLOVERS研究では、組み入れ患者のおよそ32%において、末梢静脈路から血管収縮薬が投与されていたが、血管外漏出を起こした患者は0.6%だった<sup>8)</sup>。末梢静脈路から投与された患者の3.4%（95%CI 2.5-4.7%）で、血管外漏出の発生が報告されているが、組織壊死または四肢虚血のリスクは明らかではない<sup>8)</sup>。血管収縮薬を投与する場合は、遅れを避けるために末梢静脈路から開始しても良いが、血管外漏出がないか注意深く観察する。

### 監視と評価

なし。

### 研究上の優先事項

至適な開始時期、開始量、投与経路について、さらなる検討が必要である。

## 文献の要約

- 1) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本救急医学会雑誌 2021;32:S1-411.
- 2) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本集中治療医学会雑誌 2020;28:S1-411.
- 3) Elbouhy MA, Soliman M, Gaber A, et al. Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early. Arch Med Res 2019;50:325-32.
- 4) Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. Intensive Care Med 2018;44:2070-8.

- 5) Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1097-105.
- 6) Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med* 2023;388:499-510.
- 7) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-247.
- 8) Tian DH, Smyth C, Keijzers G, et al. Safety of peripheral administration of vasopressor medications: A systematic review. *Emerg Med Australas* 2020;32:220-7.

### CQ3-7: 敗血症性ショックに対して、血管収縮薬をどのように使用するか？

#### SR1. ノルアドレナリン

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	ノルアドレナリン	ドパミン	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
短期死亡(28 日,30 日,院内を含む)												
4	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	352/706 (49.9%)	403/760 (53.0%)	RR 0.96 (0.81 to 1.13)	21 fewer per 1,000 (から 101 fewer to 69 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
不整脈												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	なし	112/1009 (11.1%)	239/1060 (22.5%)	RR 0.45 (0.22 to 0.95)	124 fewer per 1,000 (から 176 fewer to 11 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
腎代替療法の使用												
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 <sup>c</sup>	なし	61/821 (7.4%)	63/858 (7.3%)	RR 1.01 (0.72 to 1.42)	1 more per 1,000 (から 21 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ 低	重大
臓器虚血(四肢、腸管)												
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 <sup>c</sup>	なし	20/821 (2.4%)	23/858 (2.7%)	RR 0.91 (0.50 to 1.64)	2 fewer per 1,000 (から 13 fewer to 17 more)	⊕⊕○○ 低	重大
目標血圧達成時間												
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	821	858	-	MD 1.5 day より高 (0.34 より高 to 2.66 より高)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
ICU 滞在日数												
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	939	992	-	MD 0.5 days より高 (0.35 より高 to 0.65 より高)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

## 説明

- a. I2=64%と高く、3件の研究のうちの1件は効果なしの結果となっているため
- b. 95%信頼区間が治療閾値をまたぐため
- c. 95%信頼区間が広く益と害の閾値をともにまたぐため

## 疑問

### CQ 3-7: 敗血症性ショックに対して、血管収縮薬をどのように使用するか？

#### SR1: ノルアドレナリン

集団	血管収縮薬を必要とする成人敗血症患者
介入	ノルアドレナリン
比較対照	ドパミン
主要なアウトカム	短期死亡(28日 or 院内死亡)、不整脈、腎代替療法の使用、臓器(腸管・四肢)虚血、目標血圧達成時間、ICU 滞在日数
セッティング	集中治療室またはそれに準じる状況
視点	個人の視点
背景	敗血症患者では末梢血管抵抗の低下により低血圧を生じることが多い。その治療として血管収縮薬の投与が多くの患者に対して施行されている。第一選択薬として日本版敗血症診療ガイドライン(JSSCG)2020 ではノルアドレナリンを投与することが弱く推奨されているが、そのエビデンスの確実性は非常に低い。一方 Surviving Sepsis Campaign Guideline(SSCG)2021 では第一選択としてノルアドレナリンの使用が強く推奨されており JSSCG2020 とやや異なる。JSSCG2024 では引き続き血管収縮薬の第一選択薬として何を使用するかは重要な臨床課題と考え、特に第一選択として使用される頻度が多いノルアドレナリンとドパミンを比較したエビデンスの確実性を評価した。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症患者では末梢血管抵抗の低下により低血圧を生じることが多い。その治療として血管収縮薬の投与が多くの患者に対して施行されている。第一選択薬として日本版敗血症診療ガイドライン(JSSCG)2020<sup>1,2)</sup>ではノルアドレナリンを投与することが弱く推奨されているが、そのエビデンスの確実性は非常に低い。一方 Surviving Sepsis Campaign Guideline(SSCG)2021<sup>3)</sup>では第一選択としてノルアドレナリンの使用が強く推奨されており JSSCG2020 とやや異なる。したがって、第一選択薬としてノルアドレナリンを推奨するかどうかは引き続き重要な臨床課題と考え、優先事項である。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい	<p>4 件のランダム化比較試験(RCT)<sup>4-7)</sup>を評価した。            短期死亡は 1000 人当たり 21 人減少 (95%CI: 101 人減少~69 人)</p>	

<input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>増加)、不整脈は 1000 人当たり 124 人減少 (95%CI: 176 人減少～11 人減少)、臓器虚血 (四肢・腸管) は 1000 人あたり 2 人減少 (14 人減少～17 人増加) であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、有益効果は 1000 人当たり 313 人の増加 (95%CI: 9 人増加～617 人増加) であった。</p> <p>したがって望ましい効果は「大きい」と判断した。</p>	
--	---	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>4 件のランダム化比較試験(RCT)<sup>4-7)</sup>を評価した。</p> <p>腎代替療法の使用は、1000 人あたり 1 人増加 (31 人減少～20 人増加) であった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高  <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>Net effect estimate の確実性は精確性の分類から考慮した確実性は high である。また、Net effect estimate に critical なアウトカムは不整脈であり、その確実性は low である。</p> <p>また、不整脈の相対的価値を 1 から 3 倍で変動させると net effect の精確性の分類が変動するため、net effect の確実性は very low となる。</p>	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>短期死亡に対する価値観にばらつきはないと考えられる。不整脈は心房性または心室性、一過性または持続性という重症度の価値観のばらつきは存在するがおそらく大きくないと考えられる。また腎代替療法の使用に関しても治療に伴う侵襲という点から価値観のばらつきはないと考えられる。臓器虚血、特に腸管虚血は頻度が少ないものの致死的な合併症であり価値観のばらつきはないと考えられる。</p>	

## 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）は、有益効果として 1000 人あたり 312 人の増加(95%CI:7 人の増加～617 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「介入が優れている」と判断した。</p>	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>介入の費用対効果に関するエビデンスの検討に用いられた研究はない。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>多くの病院で一般的に用いられている薬剤であり、資源に対する影響はほとんどないと考える。</p>	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい	<p>ノルアドレナリンの本邦における薬価は 1 アンプルあたり 94 円と循環作動薬の中でも安価である。循環動態がより不安定な患者に対しては投与量の増加によりコストも増加するが、容認で</p>	

● はい ○ さまざま ○ 分からない	きる範囲であるとする。	
<b>基準 10. 実行可能性</b>		
その介入は実行可能か？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ○ おそらく、はい ● はい  ○ さまざま ○ 分からない	本邦においては多くの病院で採用され、一般的に用いられている薬剤である。シリンジポンプによる持続投与と循環動態モニタリングを必要とするが、集中治療室においては一般的に行われている対応であり実行に当たっての問題はないと考える	

## 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	<b>大きい</b>		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	<b>わずか</b>		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	<b>非常に低</b>	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	<b>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</b>	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	<b>介入が優れている</b>	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	<b>採用研究なし</b>
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	<b>無視できるほどの増加や減少</b>	中等度の減少	大きな減少	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	<b>はい</b>		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	<b>はい</b>		さまざま	分からない

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ○	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ●	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

### 推奨

敗血症に対する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ことを弱く推奨する（GRADE 2D）。

### 正当性

効果のバランスは「介入が優れている」で、臨床現場における容認性、必要な患者モニタリング、必要資源に関して問題になることも少ないと考えられる。しかしエビデンスの確実性は非常に低く、「当該介入の条件付きの推奨」とした。net effect estimate に critical なアウトカムは不整脈であり、不整脈の重症度による価値観の違いが発生し得る。不整脈のサブグループの中で最も重症度の低いと考えられる洞性頻脈は除外して検討しているが、それぞれの不整脈が一過性であるか持続性であるかが考慮されていない、また心房細動と心室頻拍をひとまとめにして扱っていることなど価値観に影響する要素があると考えられる。

### サブグループに関する検討事項

システマティックレビューに採用された RCT のうち De Backer らによる研究<sup>3)</sup>では対象患者は敗血症患者に限らずショックの患者とされている（敗血症患者の割合は両群で約 60%）。短期死亡に関しては敗血症患者のサブグループ解析の結果を採用しているが、他のアウトカムに関しては敗血症性ショック以外の病態も含んだ結果となっていることに注意が必要である。

### 実施に関わる検討事項

血管収縮薬の投与を行う上では観血的動脈圧測定が必要となり、また、長期の投与を行うにあたっては中心静脈カテーテルの留置が必要となる場合が多い。患者の状態によっては人工呼吸が行われていることも多いと考えられる。

しかし上記は特に本邦の集中治療室においては一般的に行われている治療、モニタリングのため、これらによってノルアドレナリン投与の実施に影響があるものとは考えにくい。

### 監視と評価

今回、ノルアドレナリン投与による「害」と定めたアウトカムは 1 つのみである。実臨床で使用する上でノルアドレナリン投与により発生する有害事象の報告を監視・精査し、モニタリングすることが必要である。

### 研究上の優先事項

今後求められる研究課題としてノルアドレナリンの投与量に関する研究、特に大量投与を行った場合の有害事象に関する研究が挙げられる。

## 文献の要約

1. 江木 盛時 小倉 裕司 矢田部 智昭 他: 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日集中医誌. 2021; 28: S1-411.
2. 江木 盛時 小倉 裕司 矢田部 智昭 他: 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日救急医学会誌. 2021; 32: S1-411.
3. Evans L. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181-1247
4. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. New England Journal of Medicine. 2010;362(9):779-89.
5. Martin C. Norepinephrine or Dopamine for the Treatment of Hyperdynamic Septic Shock? Chest. 1993;103(6):1826-31.
6. Patel GP. EFFICACY AND SAFETY OF DOPAMINE VERSUS NOREPINEPHRINE IN THE MANAGEMENT OF SEPTIC SHOCK. Shock (Augusta, Ga). 2010;33(4):375-80.7 Sazgar M. Norepinephrine with dopamine infusion on the end-tidal carbon dioxide (ETco2) pressure in patients with septic shock. Caspian J Intern Med. 2021;12(4):580-585.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK. より作成

### CQ3-7: 敗血症性ショックに対して、血管収縮薬をどのように使用するか？

#### SR2. バソプレシン

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	SR_CQ3-7_SR2	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
<b>Short-term Mortality</b>												
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	218/673 (32.4%)	225/656 (34.3%)	RR 0.94 (0.81 to 1.09)	21 fewer per 1,000 (から 65 fewer to 31 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
<b>ACS</b>												
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	16/614 (2.6%)	10/596 (1.7%)	RR 1.45 (0.65 to 3.24)	8 more per 1,000 (から 6 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
<b>Mesenteric Ischemia</b>												
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	14/601 (2.3%)	18/586 (3.1%)	RR 0.76 (0.38 to 1.51)	7 fewer per 1,000 (から 19 fewer to 16 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
<b>RRT</b>												
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 <sup>a</sup>	なし	58/265 (21.9%)	87/264 (33.0%)	RR 0.65 (0.42 to 1.00)	115 fewer per 1,000 (から 191 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕ ○ 中	重大
<b>Arrhythmia</b>												
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	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)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
<b>AKI</b>												
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 <sup>a</sup>	なし	87/205 (42.4%)	97/204 (47.5%)	RR 0.89 (0.72 to 1.11)	52 fewer per 1,000 (から 133 fewer to 52 more)	⊕⊕⊕ ○ 中	重要
<b>Shock free days</b>												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	非常に深刻 <sup>c</sup>	なし	396	382	-	MD 0.6 より高 (1.92 より低 to 3.12 より高)	⊕○○○ ○ 非常に低	重要

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

## 説明

- 95%CI が臨床決断の閾値を跨いでいる。
- ショック離脱期間の報告がなく、代理アウトカムとした。
- 95%CI が臨床決断の益と害の閾値の双方を含む

## 疑問

### CQ 3-7: 敗血症性ショックに対して、血管収縮薬をどのように使用するか？

#### SR2: ノルアドレナリン+バソプレシン

集団	初期輸液、ノルアドレナリン投与によっても平均血圧が不十分な成人敗血症性ショック。
介入	第二選択薬として、バソプレシンを使用
比較対照	ノルアドレナリンのみを使用
主要なアウトカム	短期死亡 (28 日またはそれに近いもの); 急性冠症候群の発生; 腸管虚血の発生; RRT の使用
セッティング	救急外来もしくは集中治療室に準ずる状況
視点	個人の視点
背景	日本版敗血症診療ガイドライン 2020(J-SSCG2020)および Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2020 (SSCG2020)では、敗血症の初期蘇生においてノルアドレナリンの投与が弱く推奨されている。しかしながら実臨床ではノルアドレナリンを使用しても血圧を保てないこともあり、そういった場合に敗血症性ショックの昇圧剤の併用療法を適切に実施するため、特に第二選択薬として使用される頻度が多いバソプレシンの使用のエビデンスの確実性を評価するために J-SSCG2024 で課題として取り上げた。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	日本版敗血症診療ガイドライン 2022(J-SSCG2020)および Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2020 (SSCG2020)では、敗血症性ショックに対する血管収縮薬として、ノルアドレナリンの使用が第一選択薬として弱く推奨されているが、どの薬剤を第2選択薬として用いたら良いかはわかっていない。特に、第2選択薬としてバソプレシンの使用がアウトカムを改善し推奨されるのかは明らかにされていない。	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま	5 件の RCT (n=673) (1-5)を評価した。 短期死亡 (5RCT, n=673) (1-5)は 1000 人あたり 21 人減少 (95%CI: 65 人減少～31 人増加)、腸管虚血の発生 (2RCT, n=601) (1,5) は 1000 人あたり 7 人減少 (95%CI : 19 人減少～16 人増加)、RRT の使用 (3RCT, n=265) (1,2,3)は 1000 人あたり 116 人減少 (95%CI : 191 人減少～0 人増加) であった。	

○ 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 186 人増加（95%CI: 12 人増加～360 人増加）であった。 したがって、望ましい効果は「中」と判断した。	
---------	---	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 大きい ○ 中 ○ 小さい ● わずか ○ さまざま ○ 分からない	急性冠症候群の発生（3RCT, n=614）（1,4,5）は 1000 人あたり 8 人増加（95%CI：6 人減少～38 人増加）であった。 したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 非常に低 ○ 低 ○ 中 ● 高 ○ 採用研究なし	アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）の精確性分類は Net benefit であり、対応する確実性は high である。 そして、その net effect に重要なアウトカムは「RRT の使用」であり、精確性以外の確実性は high である。 したがって、net effect の確実性は high である。 また、RRT の使用の相対的価値を 1 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect 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、high からダウングレードをせず high とした。	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 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	一般的に死亡や重篤な副作用に対する相対的価値は高くばらつきは少ないと予想される。RRT の使用に関しても治療に伴う身体的負担から、相対的価値は高くばらつきは少ないと予想される。	

### 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 178 人の増加(95%CI:3 人の増加~353 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	介入の費用対効果に関して、検討に用いられたエビデンスはない。	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	バソプレシン（商品名：ピトレシン）は、581 円（1 管）と高価ではない。また、通常バソプレシンは集中治療室において一般的に使用されており、集中治療室においてであれば介入による新規の負担は少ない。	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい	バソプレシンは、循環動態の補助に対して保険適用が得られていないため、使用に際しては注意を要する。既に臨床現場で広く使用されており、容認性は「はい」とした。	

○ さまざま ○ 分からない		
<b>基準 10. 実行可能性</b>		
その介入は実行可能か？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ○ おそらく、はい ● はい ○ さまざま ○ 分からない	本邦の集中治療施設であれば、介入は問題なく実行可能であり、実行可能性は「はい」とした。	

## 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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果おそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ○	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ●	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

### 推奨

敗血症に対する血管収縮薬の第二選択薬として、バソプレシンを使用することを弱く推奨する（GRADE 2A）。（保険適用外）

### 正当性

望ましい効果は中、望ましくない効果はわずかで、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「高」である。望ましい効果と望ましくない効果のバランス、医療コストも勘案して総合的に判断し、上記の推奨とした。

### サブグループに関する検討事項

サブグループに関する検討は行っていない。

### 実施に関わる検討事項

バソプレシンの使用にあたっては、使用による臓器虚血の発生など、その有害性に十分注意して使用すること。バソプレシンの有益な効果が得られやすいサブグループ、有害な効果が得られやすいサブグループの解析に関して、本ガイドラインでは検討を行っていない。特に心収縮力の低下に伴う敗血症性ショックの患者に対してのバソプレシンの有効性の検討は行っていない。2021年のSSCGガイドラインの推奨では、「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ことを弱く推奨する（エビデンスの確実性=非常に低）」であった。今回、2021年のSSCGガイドライン発表後に公表された1件のRCTを追加し(3)、Net benefit approachにて再評価したところ、推奨の方向性、強さに関しては変わらないものの、確実性が変更となった。

また、バソプレシンの使用は、観血的動脈圧測定、中心静脈カテーテルを使用しての投与が必要であり、有害事象の発生に関して綿密な監視と評価ができるICUでの使用を前提としている。看護比率が下がり、どうしても評価の間隔が空いてしまう一般病棟での使用には十分な注意が必要であり、この限りではない。

なお、敗血症性ショックに対する血管収縮薬としての使用は保険適用外であることに留意が必要である。

### 監視と評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題としてバソプレシン投与に伴う有害事象について更なる情報について収集する必要がある。またそれ以外にも臨床での問題がないかをガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングが必要である。

## 研究上の優先事項

バソプレシンは全患者が第二選択薬ではなく、第一選択としての使用も一部含まれていた。

バソプレシンを開始するならば、第一選択薬であるノルアドレナリンの使用量が少ないうちから始める方が良いとも報告されているが (5)、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。

## 文献の要約

- 1) Barzegar E, Ahmadi A, Mousavi S, et al: The therapeutic role of vasopressin on improving lactate clearance during and after vasogenic shock: Microcirculation, Is it the black box? *Acta Med Iran.* 2016; 54: 15-23.
- 2) Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, 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.
- 3) Hussien RM, El-Gendy HA, Elsaidy MI, et al: Comparison Between Norepinephrine Alone Versus Norepinephrine/Vasopressin Combination for Resuscitation in Septic Shock. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine.* 2021; 8: 58-65.
- 4) Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, et al: Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 1782-9.
- 5) Russell JA, Walley KR, Singer J, et al: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008; 358: 877-87.

出典 : SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G, OXMAN A, EDITORS. GRADE HANDBOOK FOR GRADING QUALITY OF EVIDENCE AND STRENGTH OF RECOMMENDATIONS. UPDATED OCTOBER 2013. THE GRADE WORKING GROUP, 2013. AVAILABLE FROM [GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK](http://GUIDELINEDEVELOPMENT.ORG/HANDBOOK). より作成

## CQ3-8: 敗血症性ショックに対して、ステロイドを投与するか？

確実性の評価							イベント数 / 患者数		効果		エビデンスの 確実性	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	ステロイド	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
<b>短期死亡</b>												
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	917/3207 (28.6%)	982/3216 (30.5%)	RR 0.96 (0.87 to 1.06)	1000人あたり12人 少ない (40人少ない～18 人多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
<b>ショック離脱</b>												
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	474/592 (80.1%)	439/590 (74.4%)	RR 1.08 (0.96 to 1.22)	1000人あたり60人 多い (30人少ない～164 人多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
<b>ショック離脱期間 (days)</b>												
4	ランダム化 試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	2313	2332	-	平均差 1.6日 短い (2.79 短い～ 0.41 短 い)	⊕⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>重篤な有害事象</b>												
5	ランダム化 試験	深刻 <sup>b</sup>	深刻で ない	深刻で ない	深刻 <sup>c</sup>	なし	407/2840 (14.3%)	431/2847 (15.1%)	RR 1.06 (0.83 to 1.36)	1000人あたり9人多 い (26人少ない～54 人多い)	⊕⊕○○○ 低	重大
<b>新規の感染症</b>												
7	ランダム化 試験	深刻 <sup>b</sup>	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	584/2914 (20.0%)	559/2911 (19.2%)	RR 1.05 (0.95 to 1.16)	1000人あたり10人 多い (10人少ない～31 人多い)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>消化管出血</b>												
6	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 <sup>d</sup>	なし	80/1079 (7.4%)	73/1082 (6.7%)	RR 1.18 (0.76 to 1.81)	1000人あたり12人 多い (16人少ない～55 人多い)	⊕⊕○○○ 低	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

## 説明

- バイアスのリスクが高い研究を含んでいる。
- 半数以上のウェイトを占める研究に懸念点がある。
- 95%信頼区間が広い。
- OIS 基準を満たさない。

## 疑問

### CQ 3-8: 敗血症性ショックに対して、ステロイドを投与するか？

集団	18歳以上の初期輸液と血管収縮薬に反応しない敗血症性ショック患者
介入	ヒドロコルチゾン投与
比較対照	ヒドロコルチゾン非投与
主要なアウトカム	短期死亡（28日もしくは30日死亡）、ショック離脱、ショック離脱までの期間、あらゆる重篤な有害事象、新規の感染症、消化管出血
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	<p>初期輸液と血管収縮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。ステロイド投与は相対的副腎不全の改善、抗炎症作用、血管収縮作用、血管収縮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が期待される。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)では、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した<sup>1),2)</sup>。一方で、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増加させる可能性がある。以上により、初期輸液と血管収縮薬に反応しない敗血症性ショック患者に対するステロイド投与の是非は、敗血症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た。</p>

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症性ショック患者の死亡率は高く、死亡率を低減させる治療法の確立は急務である。ステロイド（ヒドロコルチゾン）を使用することで敗血症患者の予後を改善することができるかどうかについては、これまでも多数の研究結果が発表されているものの、その有効性についてはいまだ議論が残っている。また種々の有害事象の発生についても報告されており、その益と害のバランスについては未だ定まったものが得られておらず、ケースごとに個々の医師の判断に委ねられている現状がある。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい	<p>11件のRCT（n=6,504）を評価した<sup>3-13)</sup>。短期死亡（RCT 9件, n=6,423）は1,000人あたり12人減少（95%CI: 40人減少～18人増加）、ショック離脱（RCT 6件, n=1,182）は1,000人あたり60人増加（95%CI: 30人減少～164人増加）、ショック離脱期間（RCT 4件, n=4,645）は平均1.60日短い（2.79</p>	<p>ショック離脱とショック離脱期間 は競合するため、ショック離脱期間を用いて望ましい効果を評価した。</p>

<input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>日短い～0.41日短い)であった。</p> <p>「ショック離脱期間」を除いたアウトカムの相対的価値(短期死亡は3倍)を考慮した正味の効果推定値は、有益効果として36人の増加(95%CI:54人の減少～120人増加)である。ショック離脱期間の効果推定値は、平均1.6日短い(2.79日短い～0.41日短い)である。以上より、望ましい効果は「中」と判断した。</p>	
---	---	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>8件のRCT(n=6,234)を評価した<sup>3-7),9),12),13)</sup>。</p> <p>重篤有害事象(RCT5件, n=5,687)に関する効果推定値は1,000人あたり9人増加(95%CI:26人減少～54人増加)、新規の感染症(RCT7件, n=5,825)は1,000人あたり10人増加(95%CI:10人減少～31人増加)、消化管出血(RCT6件, n=2,161)は1,000人あたり12人増加(95%CI:16人減少～55人増加)であった。それぞれのアウトカムの相対的価値(新規の感染症、消化管出血いずれも1倍)を考慮すると、正味の効果推定値は有害効果として1,000人あたり22人の増加(95%CI:19人の減少～44人増加)であった。したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	<p>重篤有害事象は研究ごとに定義が異なっており相対価値が一定していないため、net harmの評価には新規の感染症、消化管出血を用いた。</p>

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>今回採用したアウトカムで異なる方向性を示していたため、最も低いエビデンスの確実性である「低」を採用した。</p>	<p>今回採用したアウトカムには連続変数が含まれており、ネットエフェクトを用いた確実性の評価は行わなかった。</p>

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	<p>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。</p>	

○ 重要な不確実性またはばらつきはなし		
<b>基準 6. 効果のバランス</b>		
望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、ショック離脱期間以外の正味の効果推定値は、有益効果として 1,000 人当たり 14 人の増加（95%CI: 82 人の減少～110 人増加）であった。</p> <p>また、ショック離脱期間に関する効果推定値は、平均 1.6 日短い（95%CI: 2.79 日短い～0.41 日短い）であった。</p> <p>したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	
<b>基準 7. 費用対効果</b>		
その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>費用対効果に関する検討を行っている研究がないため、「採用研究なし」とした。</p>	
<b>基準 8. 必要資源量</b>		
資源利用はどの程度大きいか？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症性ショックに対するステロイド投与は保険適応である。一般的に用いられているヒドロコルチゾン は 100mg 製剤 1 瓶あたり 347 円、500mg 製剤 1 瓶あたり 1,560 円である。200-300 mg/day を投与する場合、1 日あたり 694-1,041 円となる。以上により、「無視できるほどの増加や減少」とした。</p>	
<b>基準 9. 容認性</b>		
この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<input type="radio"/> いいえ	<p>望ましくない効果はわずかであり、ステロイド（ヒドロコルチ</p>	

<input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	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、高額ではない。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点から容認できるだろう。道義的・倫理的な観点からも許容されるものとする。	
---	--	--

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	介入は多くの医療施設において実行可能である。	

## 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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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

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
-------	-----	----------	---------	----	--	------	-------

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 ○	当該介入に反対する条件付きの推奨 ○	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 ○	当該介入の条件付きの推奨 ●	当該介入の強い推奨 ○
--------------------	-----------------------	-----------------------------------	-------------------	----------------

## 結論

## 推奨

初期輸液と血管収縮薬投与に反応しない敗血症性ショックに対して、ショックからの離脱を目的として、低用量ヒドロコルチゾン（200-300 mg/day）を投与することを弱く推奨する（GRADE 2C）。

## 正当性

望ましい効果は「中」で、望ましくない効果は「わずか」である。それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、ショック離脱期間以外の正味の効果推定値は、有益効果として 1,000 人当たり 14 人の増加であり、ショック離脱期間に関する効果推定値は、平均 1.6 日短かった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。ほとんどの ICU で実行可能であり、費用も比較的安価であることから、介入を行うことが妥当であると考えられた。

## サブグループに関する検討事項

サブグループ解析は行っていない。

フルドコルチゾンを併用した RCT が 2 件組み入れられたが、これらはショック離脱や離脱期間を報告しておらず、ヒドロコルチゾンに期待されるショック離脱に対する効果推定値には影響がない。

## 実施に関わる検討事項

SSCG2021 において、昇圧薬治療が必要な成人敗血症性ショック患者には、ステロイドの静脈内投与が提案されている<sup>14)</sup>。敗血症性ショックからの離脱を目的として使われるステロイドはヒドロコルチゾンが一般的である。ヒドロコルチゾンの減量方法は各 RCT で異なっており、漸減して中断する研究もあれば、漸減せずに中断する研究もあった。また、ヒドロコルチゾンの投与方法は間欠投与された RCT が 8 件、持続投与が 3 件であった。血糖管理においては、持続投与の方の管理が容易とする RCT もあれば<sup>15)</sup>、高血糖の持続時間が長期化すると報告した RCT もある<sup>16)</sup>。採用された RCT におけるヒドロコルチゾン投与期間は 5-12 日間であった。

初期輸液と血管収縮薬投与に反応しない成人敗血症性ショック患者に対して、ショックからの離脱を目的として投与するため、循環動体のモニタリングが必須である。重大なアウトカムとして採用しなかったが、血糖値が上昇する可能性があり、血糖値のモニタリングも必要である。

## 監視と評価

なし。

## 研究上の優先事項

肺炎を合併した敗血症性ショック患者に対する使用する場合に、ヒドロコルチゾン以外のステロイドやその投与期間についてはさらなる検討が必要である。

## 文献の要約

- 1) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本救急医学会雑誌 2021;32:S1-411.
- 2) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本集中治療医学会雑誌 2020;28:S1-411.
- 3) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- 4) Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:809-18.
- 5) Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182:1971-7.
- 6) Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
- 7) Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
- 8) Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2014;42:1325-33.
- 9) Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, 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.
- 10) Lv QQ, Gu XH, Chen QH, et al. Early initiation of low-dose hydrocortisone treatment for septic shock in adults: A randomized clinical trial. *Am J Emerg Med* 2017;35:1810-4.
- 11) Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2457-64.
- 12) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- 13) Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:797-808.
- 14) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-247.
- 15) Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J, et al. Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial. *Crit Care* 2007;11:R21.
- 16) Tilouche N, Jaoued O, Ali HBS, et al. Comparison Between Continuous and Intermittent Administration of Hydrocortisone During Septic Shock: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Shock* 2019;52:481-6.15) Tilouche N, Jaoued O, Ali HBS, et al. Comparison Between Continuous and Intermittent Administration of Hydrocortisone During Septic Shock: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Shock* 2019;52:481-6.

**CQ3-9: 敗血症性ショックに対する初期蘇生において、赤血球輸血を行うヘモグロビン値の閾値は？**

確実性の評価							イベント数 / 患者数		効果		エビデンスの確実性	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	高めの閾値	低めの閾値	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

**短期死亡 (28 日死亡)**

1	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	なし	67/149 (45.0%)	84/151 (55.6%)	RR 0.81 (0.64 to 1.02)	1000 人あたり 106 人少ない (200 人 少ない～11 人多い)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	----------------	----------------	------------------------	---------------------------------------	-----------	----

**死亡 (研究ごとに最長期間の報告を採用、1RCT 期間の報告なし、2 RCTs 90 日死亡)**

3	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>c</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	324/669 (48.4%)	333/675 (49.3%)	RR 0.96 (0.80 to 1.14)	1000 人あたり 20 人少ない (99 人 少ない～69 人多い)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-------	----	-----------------	-----------------	------------------------	-------------------------------------	-----------	----

**虚血性臓器障害**

2	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>b,d</sup>	なし	48/638 (7.5%)	47/639 (7.4%)	RR 1.02 (0.69 to 1.51)	1000 人あたり 1 人多い (23 人 少ない～38 人多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	----------------------	----	---------------	---------------	------------------------	-----------------------------------	--------------	----

**輸血関連有害事象**

2	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>b,d</sup>	なし	1/638 (0.2%)	0/639 (0.0%)	RR 2.99 (0.12 to 73.31)	1000 人あたり 0 人 (0 人～0 人)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	----------------------	----	--------------	--------------	-------------------------	-------------------------	--------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

## 説明

- a. 組み入れた研究はハイリスクであり、懸念がある。
- b. 95%信頼区間が広く、臨床決断の閾値を跨いでいる。
- c. I<sup>2</sup> 統計量が大きい。
- d. OIS 基準を満たさない。

## 疑問

### CQ 3-9: 敗血症性ショックに対する初期蘇生において、赤血球輸血を行うヘモグロビン値の閾値は？

集団	18歳以上の敗血症性ショック（初期蘇生の段階を対象）
介入	高めの閾値（概ねヘモグロビン値 8-10 g/dL 未満）で赤血球輸血を行う
比較対照	低めの閾値（概ねヘモグロビン値 7g/dL 未満）で赤血球輸血を行う
主要なアウトカム	短期死亡、虚血性臓器障害（脳梗塞、心筋梗塞、腸管虚血、四肢虚血）、輸血関連合併症（溶血、アナフィラキシー、輸血関連急性肺障害、輸血関連循環過負荷）
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	<p>日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)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弱く推奨している<sup>1,2)</sup>。また、厚生労働省の「血液製剤の使用指針」平成 31 年版および SSCG2021 でも、ヘモグロビン値 7g/dL 未満での輸血開始を推奨している<sup>3)</sup>。「血液製剤の使用指針」、SSCG2021 では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<sup>3)</sup>。</p> <p>一方で、高めのヘモグロビン値は酸素含有量を増加させ、組織低酸素や虚血性臓器障害を改善しうる。したがって、敗血症性ショック患者の初期蘇生における赤血球輸血の開始時期は重要な臨床課題であり、本ガイドラインにおいては、再度クリニカルクエスチョンとして取り上げるべきだと考える。</p>

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>酸素供給量を増やす目的で赤血球輸血を行うことがある。輸血を開始する時期について、J-SSCG2020 および SSCG2021 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<sup>1-3)</sup>。</p> <p>一方で、高めのヘモグロビン値は酸素含有量を増加させ、組織低酸素や虚血性臓器障害を改善しうる。したがって、敗血症性ショックにおける輸血開始のヘモグロビン閾値について検討することは優先すべき臨床課題である。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい	<p>3 件の RCT (n=1,344) を評価した<sup>4-6)</sup>。</p> <p>死亡は 1,000 人あたり 20 人減少 (95%CI : 9 人減少~69 人増)</p>	<p>短期死亡 (28 日死亡) を報告した研究が 1 件のみであり、それぞれの</p>

<input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	加)であった。 アウトカムの相対的価値(死亡は3倍)を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として1,000人あたり60人の増加(95%CI: 207人の減少~297人増加)であった。 したがって、望ましい効果は「小さい」と判断した。	研究で最長期間の死亡を採用した。
---	---	------------------

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	2件のRCT (n=1,277) を評価した <sup>4),5)</sup> 。 重篤な有害事象 (RCT 2件, n=1,277) は1,000人あたり3人増加(95%CI: 1人減少~113人増加)、虚血性臓器障害 (RCT 2件, n=1,277) は1,000人あたり1人増加(95%CI: 23人減少~38人増加)であった。 それぞれのアウトカムの相対的価値(重篤な有害事象は1倍、虚血性臓器障害は1.5倍)を考慮すると、正味の効果推定値は有害効果として1,000人あたり5人の増加(95%CI: 36人の減少~170人増加)であった。 したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。	対照群の輸血関連有害事象の発生がなかったため、絶対効果を算出する時に用いるcontrol event rateは、2件のRCTの対照群の患者合計639人あたり1件発生したものとして算出した。

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類はPossible net benefitであり、対応する確実性はlowである。 そして、そのnet effect 評価に重要なアウトカムは「死亡」であり、精確性以外の確実性はlowである。 したがって、net effect の確実性はlowである。 また、死亡の相対的価値を2から5倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect 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、lowからダウングレードをせずlowとした。	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	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。 敗血症性ショックにおける輸血における各アウトカムの価値観に関する報告はないが、今回採用した主要なアウトカムに対する価値観のばらつきはあまりないと思われる。	

○ 重要な不確実性またはばらつきはなし		
---------------------	--	--

## 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1,000 人あたり 56 人の増加 (95%CI: 207 人の減少~318 人増加) であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input checked="" type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>費用対効果に関する検討を行っている研究がないため、「採用研究なし」とした。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>高めのヘモグロビン閾値を採用することで、赤血球輸血量の増加が見込まれ、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。ESICM の「出血していない重症患者に対する輸血戦略のガイドライン」では、患者中心のアウトカムの改善はないが、輸血の機会 (+32.8%, 95% CI +26.8 to +37.7) や輸血製剤の使用が増える (+2.45 単位, 95% CI +0.49 to +3.4) ことが指摘されている<sup>7)</sup>。日本の基準では 6 単位 (54,396 円) 程度増加すると考えられる。</p>	<p>照射赤血球輸血 2 単位は、血液 400mL 相当に由来する赤血球 (280mL) であり、18,132 円である。</p>

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ	<p>望ましい効果は「小さい」であり、エビデンスの確実性も低い。</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● おそらく, いいえ</li> <li>○ おそらく, はい</li> <li>○ はい</li> <li>○ さまざま</li> <li>○ 分からない</li> </ul>	費用や医療資源, 医療従事者の仕事量の増加が見込まれるため, 高めのヘモグロビン閾値を採用することは妥当とは言い難い。	
<b>基準 10. 実行可能性</b> その介入は実行可能か？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ いいえ</li> <li>○ おそらく, いいえ</li> <li>○ おそらく, はい</li> <li>● はい</li> <li>○ さまざま</li> <li>○ 分からない</li> </ul>	初期蘇生の間で速やかに赤血球輸血を行うためには, 供給体制の整備が必要であるが, ほとんどの ICU において実行可能であると考えられる。	

## 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	<b>小さい</b>	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	<b>わずか</b>		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低い	<b>低</b>	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	<b>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</b>	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	<b>おそらく介入が優れている</b>	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	<b>採用研究なし</b>
必要資源量	大きな増加	<b>中程度の増加</b>	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	<b>おそらく, いいえ</b>	おそらく, はい	はい		さまざま	分からない

## 判断

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
-------	-----	----------	---------	----	--	------	-------

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ●	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ○	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

## 推奨

敗血症性ショックに対する初期蘇生において、赤血球輸血を行う閾値はHb 7g/dL とすることを弱く推奨する（GRADE 2C）。

## 正当性

アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）は、有益効果として1,000人あたり56人の増加（95%CI: 207人の減少～318人増加）とかなり小さい効果であった。さらに、エビデンスの確実性は低く、介入により輸血の機会が増えることは、費用や医療資源、医療従事者の仕事量の増加が見込まれるため、高めのヘモグロビン閾値を採用することが妥当であるとは言い難い。

## サブグループに関する検討事項

本CQでは行わなかった。

## 実施に関わる検討事項

SSCG2021では、制限的な輸血戦略を用いることが推奨されている<sup>3)</sup>。また、ESICMの「出血していない重症患者に対する輸血戦略のガイドライン」でも、同様の内容が条件付きで推奨されている<sup>7)</sup>。全ての敗血症性ショック患者に対する初期蘇生において、Hb 7 g/dL よりも高めの赤血球輸血閾値を支持する根拠はないが、慢性的な低酸素血症による高ヘモグロビン血症の既往、併発する出血性ショック、併発する臓器虚血（心筋梗塞など）、外科的処置などにより出血が予想される場合など、患者の状況によっては高めの赤血球輸血閾値を選択することがあるかもしれない。敗血症性ショック患者に対する初期蘇生中の評価として、血液ガス分析を採取することが多いと思われる、Hb濃度の繰り返し測定も可能である。輸血する場合には、輸血関連有害事象（溶血性副作用、アナフィラキシー、輸血関連急性肺障害、輸血関連循環過負荷など）が生じないかどうか、慎重に経過観察を行う。

## 監視と評価

なし。

## 研究上の優先事項

低血圧や血管収縮薬の使用だけでなく、虚血性臓器障害や酸素需給バランスが維持できていない患者を対象として、赤血球輸血閾値を評価する

研究が望まれる。

## 文献の要約

- 1) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本救急医学会雑誌 2021;32:S1-411.
- 2) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本集中治療医学会雑誌 2020;28:S1-411.
- 3) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181-247.
- 4) Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, et al. Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial. Crit Care Med 2017;45:766-73.
- 5) Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. N Engl J Med 2014;371:1381-91.
- 6) Mazza BF, Freitas FG, Barros MM, et al. Blood transfusions in septic shock: is 7.0 g/dL really the appropriate threshold? Rev Bras Ter Intensiva 2015;27:36-43.
- 7) Vlaar AP, Oczkowski S, de Bruin S, et al. Transfusion strategies in non-bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 2020;46:673-96.

**CQ3-10: 敗血症の初期蘇生後に頻脈が持続する場合に、心拍数管理目的にβ受容体遮断薬を使用するか？**

確実性の評価							イベント数 / 患者数		効果		エビデンスの確実性	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	β遮断薬	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
<b>短期死亡</b>												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	なし	65/200 (32.5%)	127/234 (54.3%)	RR 0.62 (0.50 to 0.76)	1000人あたり206人少ない (271人少ない～130人少ない)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>不整脈</b>												
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 <sup>a</sup>	なし	7/75 (9.3%)	19/75 (25.3%)	RR 0.37 (0.16 to 0.82)	1000人あたり160人少ない (213人少ない～46人少ない)	⊕⊕⊕○ 中	重大
<b>有害事象</b>												
3	ランダム化試験	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	非常に深刻 <sup>a,c</sup>	なし	14/125 (11.2%)	15/156 (9.6%)	RR 1.03 (0.36 to 2.91)	1000人あたり3人多い (62人少ない～184人多い)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

## 説明

- a. OIS 基準を満たさない。
- b. 3 研究中 2 つが some concern。
- c. 1 つの研究で有害事象の報告がなく、腎代替療法を採用した。
- d. 95%信頼区間が 0.75 および 1.25 を跨いでいる。

## 疑問

### CQ 3-10: 敗血症の初期蘇生後に頻脈が持続する場合に、心拍数管理目的に $\beta$ 受容体遮断薬を使用するか？

集団	18 歳以上で、初期蘇生後も頻脈を有する敗血症/敗血症性ショックの患者
介入	心拍数の管理目的の $\beta$ 1 受容体遮断薬を投与する
比較対照	従来治療（標準治療）
主要なアウトカム	短期死亡（28 日死亡あるいは 30 日死亡）、あらゆる重篤な有害事象（徐脈、低血圧、臓器障害の進行）、不整脈
セッティング	入院患者
視点	個人の視点
背景	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。しかし、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 $\beta$ 1 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、短期死亡の減少などの報告がある。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)では、敗血症/敗血症性ショック患者に対して、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 $\beta$ 1 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した <sup>1,2)</sup> 。 $\beta$ 1 受容体遮断薬の投与は、従来の治療戦略を見直すきっかけとなり、将来の標準治療になりうるため、重要臨床課題であるといえる。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症性ショックの循環管理として、従来から推奨のある蘇生輸液・血管収縮薬・強心薬に加え、敗血症性の頻拍に対して心拍数のコントロールを目的に <math>\beta</math>1 受容体遮断薬が検討されるようになった。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)では、敗血症/敗血症性ショック患者に対して、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<math>\beta</math>1 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した<sup>1,2)</sup>。その後もエビデンスの蓄積があり、将来の標準治療になりうるため、優先事項であるといえる。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい	<p>4 件の RCT (n=434) を評価した<sup>3-6)</sup>。            短期死亡(RCT 4 件, n=434)は 1000 人あたり 206 人減少 (95%CI:</p>	

<input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>272 人減少～130 人減少), 不整脈 (RCT 1 件, n=150) は 1000 人あたり 159 人減少 (95%CI: 213 人減少～46 人減少であった。それぞれのアウトカムの相対的価値 (短期死亡は 3 倍, 不整脈は 1 倍) を考慮すると, 正味の効果推定値は有益効果として 1,000 人あたり 777 人増加 (95%CI: 436 人増加～1,000 人増加) であった。したがって, 望ましい効果は「大きい」と判断した。</p>	
--	---	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>3 件の RCT (n=281) を評価した<sup>3),4),6)</sup>。            重篤な有害事象 (RCT 3 件, n=281) は 1,000 人あたり 3 人増加 (95%CI: 61 人減少～183 人増加) であった。重篤な有害事象の相対的価値は 1 倍であるため, 正味の効果推定値は同様である。したがって, 望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Net benefit であり, 対応する確実性は high である。            そして, その net effect の評価に重要なアウトカムは「重篤な有害事象」であり, 精確性以外の確実性は low である。したがって, net effect の確実性は low である。            また, 重篤な有害事象の相対的価値を 1 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ, net effect の精確性は変動しないため, net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は, low からダウングレードをせず low とした。</p>	<p>Critical なアウトカムがなかったことで, 害のアウトカムの相対的価値を変動させて評価した。</p>

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>一般的に死亡に対してお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。</p>	

## 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）は、有益効果として 1,000 人あたり 774 人の増加（95%CI: 515 人の増加～1,000 人増加）であった。したがって、効果のバランスは「介入が優れている」と判断した。</p>	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>費用対効果に関する検討を行っている研究がないため、「採用研究なし」とした。</p>	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>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 4,730 円/50mg、エスモロールの薬価は 3,368 円/100mg である。今回採用になった RCT のうち、ランジオロールを検討したもので、平均 94.5 時間で 1526.2mg 投与され、14 万円超に相当する。</p>	<p>プロプラノロールはβ1 選択性ではなく、薬価は 83 円/2mg である。</p>

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい	<p>敗血症における頻拍の管理に対する価値観のデータはない。エスモロールは敗血症患者に対する心拍数コントロールの保険適用はないが、ランジオロールは敗血症に伴う頻脈性不整脈に</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● はい</li> <li>○ さまざま</li> <li>○ 分からない</li> </ul>	<p>対する保険適応を取得している。望ましくない効果もわずかであり、容認性は高いと考える。</p> <p>敗血症はある程度の期間の入院となり高額療養費制度が適用となると考えられる。従って、当該介入を行うことでの自己負担額の増加はないと考えられる。</p>	
---	---	--

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ いいえ</li> <li>○ おそらく、いいえ</li> <li>○ おそらく、はい</li> <li>● はい</li> <li>○ さまざま</li> <li>○ 分からない</li> </ul>	<p>ICU であれば心拍数のモニタリングを行っており、問題なく実行できる。</p>	

## 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	非常に低い	低	中	強			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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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

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
-------	-----	----------	---------	----	--	------	-------

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ○	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	当該介入の 条件付きの推奨  ●	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	---------------------------	------------------------

## 結論

## 推奨

初期蘇生後の頻脈に対して、心拍数の管理目的に  $\beta 1$  受容体遮断薬を投与することを弱く推奨する (GRADE 2C)

## 正当性

望ましい効果は大きく、望ましくない効果は「わずか」であり、正味の効果推定値は、有益効果として 1,000 人あたり 774 人の増加であった。したがって、効果のバランスは「介入が優れている」で、エビデンスの確実性は「低」であった。

ランジオロールは敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する適応を取得しており、ほとんどの ICU で実行可能と考えられるため、上記の推奨とした。

## サブグループに関する検討事項

本 CQ ではサブグループ解析を行っていない。

## 実施に関わる検討事項

SSCG2021 には  $\beta$  遮断薬に対する推奨はない<sup>7)</sup>。4 つのうち 1 つの RCT がエスモロールとミルリノンを併用していたが<sup>6)</sup>、いずれの RCT においても  $\beta$  受容体遮断薬投与群で死亡が減少していた<sup>3-6)</sup>。ただし、推奨作成後に、頻拍を有する敗血症性ショック患者に対するランジオロールの効果を検討した RCT が出版された<sup>8)</sup>。本 RCT は死亡リスクが増加する懸念から早期中止となり、ランジオロールの投与により 28 日死亡率が上昇する可能性が示唆された (37.1% vs 25.4%,  $p=0.16$ )。ランジオロール投与群で、ノルアドレナリン投与量は 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  程度多く、投与期間は約 1 日間長かった。 $\beta$  受容体遮断薬の投与は、心拍出量・血圧の低下や低灌流所見の悪化をきたし、予後を悪化させる可能性がある。頻拍を有する敗血症患者に  $\beta 1$  受容体遮断薬を投与する際は、漫然と投与するのではなく、標準的な初期蘇生の治療戦略を十分に行なった後に、ICU で循環管理に熟練した医師のもとで、循環動態をモニターしながら慎重に投与することが望ましい。

## 監視と評価

なし。

## 研究上の優先事項

β1 受容体遮断薬の効果が心房細動など不整脈の有無により効果修飾があるかどうか、開始するタイミングなどは検討してもいいかもしれない。

## 文献の要約

- 1) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本救急医学会雑誌 2021;32:S1-411.
- 2) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本集中治療医学会雑誌 2020;28:S1-411.
- 3) Cocchi MN, Dargin J, Chase M, et al. Esmolol to Treat the Hemodynamic Effects of Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. Shock 2022;57:508-17.
- 4) Kakihana Y, Nishida O, Taniguchi T, et al. Efficacy and safety of landiolol, an ultra-short-acting β1-selective antagonist, for treatment of sepsis-related tachyarrhythmia (J-Land 3S): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2020;8:863-72.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181-247.
- 8) Whitehouse T, Hossain A, Perkins GD, et al. Landiolol and Organ Failure in Patients With Septic Shock: The STRESS-L Randomized Clinical Trial. JAMA 2023.

**CQ3-11: 重度の代謝性アシドーシス (pH ≤ 7.2) を伴う敗血症に対して、重炭酸ナトリウムの静脈投与を行うか？**

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	Main analysis	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

**短期死亡 (28 日もしくは 30 日死亡)**

1	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻 <sup>c</sup>	なし	87/195 (44.6%)	104/194 (53.6%)	RR 0.83 (0.68 to 1.02)	91 fewer per 1,000 (から 172 fewer to 11 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-----------------	-----------------	----	----------------	-----------------	------------------------	--	--------------	----

**少なくとも 1 つ以上の新規の臓器不全**

1	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻 <sup>c</sup>	なし	121/195 (62.1%)	134/194 (69.1%)	RR 0.90 (0.78 to 1.04)	69 fewer per 1,000 (から 152 fewer to 28 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-----------------	-----------------	----	-----------------	-----------------	------------------------	--	--------------	----

**腎代替療法 (RRT) の使用**

1	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻 <sup>c</sup>	なし	68/195 (34.9%)	100/194 (51.5%)	RR 0.68 (0.53 to 0.86)	165 fewer per 1,000 (から 242 fewer to 72 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-----------------	-----------------	----	----------------	-----------------	------------------------	--	--------------	----

**血管収縮薬使用日数**

1	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻 <sup>c</sup>	なし	195	194	-	MD 0.3 より高 (0.07 より低 to 0.67 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	---------	-----------------	-------	-----------------	-----------------	----	-----	-----	---	-----------------------------------	--------------	----

**Vasopressor-free days**

1	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻 <sup>c</sup>	なし	195	194	-	MD 3.3 より高 (0.56 より低 to 7.16 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	---------	-----------------	-------	-----------------	-----------------	----	-----	-----	---	-----------------------------------	--------------	----

**ICU 入室期間**

1	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻 <sup>c</sup>	なし	195	194	-	MD 1.7 より高 (0.24 より低 to 3.64 より高)	⊕○○○ 非常に低	重要
---	---------	-----------------	-------	-----------------	-----------------	----	-----	-----	---	-----------------------------------	--------------	----

**治療介入が必要な電解質異常**

1	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	非常に深刻 <sup>d</sup>	なし	44/195 (22.6%)	41/194 (21.1%)	RR 1.07 (0.73 to 1.56)	15 more per 1,000 (から 57 fewer to 118 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-----------------	--------------------	----	----------------	----------------	------------------------	---	--------------	----

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

## 説明

- バイアスに関する全体的なリスクが高いため一段階ダウングレード
- 敗血症患者のみを対象としていないため一段階ダウングレード
- 最適情報量(OIS)を満たさないため一段階ダウングレード
- 効果推定値の 95%信頼区間が「相当の利益/害」を含むため二段階ダウングレード

## 疑問

### CQ 3-11: 重度の代謝性アシドーシス (pH $\leq$ 7.2) を伴う敗血症に対して、重炭酸ナトリウムの静脈投与を行うか？

集団	重度の代謝性アシドーシスを伴う成人敗血症患者
介入	重炭酸ナトリウムを投与する
比較対照	重炭酸ナトリウムを投与しない
主要なアウトカム	短期死亡 (28 日もしくは 30 日死亡)、少なくとも 1 つ以上の新規の臓器不全、腎代替療法の使用、治療介入が必要な電解質異常、血管収縮薬使用日数もしくはフリーデイズ (Vasopressor-free days)、ICU 入室期間
セッティング	救急外来もしくは集中治療室に準ずる状況
視点	個人の視点
背景	敗血症では急性の代謝性アシドーシスを発症することが多く、アシドーシスの是正のために重炭酸ナトリウムが使用されることがある。しかし、重症代謝性アシドーシスに対する重炭酸ナトリウム投与が患者を中心とした転帰の改善につながるかどうかは不明であり、依然として議論の余地がある。Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 (SSCG2021)では、組織低灌流による高乳酸血症を伴う成人の敗血症や敗血症性ショックにおいて、循環動態を改善させるもしくは循環作動薬を減らす目的で重炭酸ナトリウムを使用しないことが低い確実性のエビデンスで提案されている <sup>1)</sup> 。敗血症に対して重炭酸ナトリウムを使用すべきかどうかは日本版敗血症診療ガイドライン 2024 (J-SSCG2024)でも取り上げるべき重要臨床課題と考えられ、成人敗血症患者に対するエビデンスの確実性を評価した。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症では急性の代謝性アシドーシスを発症することが多く、アシドーシスの是正のために重炭酸ナトリウムが使用されることがある。しかし、重症代謝性アシドーシスに対する重炭酸ナトリウム投与が患者を中心とした転帰の改善につながるかどうかは不明であり、依然として議論の余地がある。SSCG2021 では、組織低灌流による高乳酸血症を伴う成人の敗血症や敗血症性ショックにおいて、循環動態を改善させるもしくは循環作動薬を減らす目的で重炭酸ナトリウムを使用しないことが低い確実性のエビデンスで提案されている<sup>1)</sup>。したがって、敗血症に対して重炭酸ナトリウムの投与が患者の予後を改善するかを明らかにすることは重要臨床課題である。現時点では、小児敗血症患者での重炭酸ナトリウムの有効性を検討した研究は存在しないため、成人敗血症患者のみを対象とした。したがってこの問題の優先度は高い。</p>	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>4 件の文献<sup>2,3,4,5)</sup> (3 件の研究<sup>2,4,5)</sup>) を評価して、アウトカム抽出ができたのが 1 件のみであった。結果、1 件の RCT (n=389)<sup>2)</sup> を評価した。</p> <p>短期死亡は 1000 人あたり 91 減少 (95%CI : 172 人減少~11 人増加)、少なくとも 1 つ以上の新規の臓器不全は 1000 人あたり 69 人減少 (95%CI : 152 人減少~28 人増加)、腎代替療法の使用は 1000 人あたり 165 人減少 (95%CI : 242 人減少~72 人減少) であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 507 人の増加(95%CI:206 人の増加~808 人増加)であった。したがって、望ましい効果は「大きい」と判断した。</p>	

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>4 件の文献<sup>2,3,4,5)</sup> (3 件の研究<sup>2,4,5)</sup>) を評価して、アウトカム抽出ができたのが 1 件のみであった。結果、1 件の RCT (n=389)<sup>2)</sup> を評価した。</p> <p>治療介入が必要な電解質異常は 1000 人あたり 15 増加 (95CI : 57 人減少~118 人増加) であった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低い <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Net benefit であり、対応する確実性は high である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「短期死亡 (28 日もしくは 30 日死亡)」であり、精確性以外の確実性は low である。したがって、net effect の確実性は low である。</p> <p>また、死亡の相対的価値を 1 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は、low からダウングレードせず low とした。</p>	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	価値観を調査した研究は少ないが、主要アウトカム（死亡）に対する相対的価値は高く、ばらつきは小さいと思われる。	

## 基準 6. 効果のバランス

望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）は、有益効果として 1000 人あたり 492 人の増加(95%CI:178 人の増加～806 人増加)であった。 したがって、効果のバランスは「介入が優れている」と判断した。	

## 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	介入の費用対効果に関して、検討に用いられたエビデンスはない。	

## 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	すでに通常診療で実行されており、必要資源量は無視できるほどの増加や減少と思われる。	

## 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>本邦における重炭酸ナトリウムの薬価は 8.4%20ml1 管で 96 円、8.4%250ml1 袋で 265 円である。検討に使用されたエビデンスはないが、すでに通常診療で実行されており、コストなどを考慮しても容認可能と思われる。</p>	

## 基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>検討に使用されたエビデンスはないが、すでに通常診療で実行されており、実行可能と思われる。</p>	

## 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	非常に低い	低	中	強			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	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし

	判断						
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	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

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 ○	当該介入に反対する条件付きの推奨 ○	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 ○	当該介入の条件付きの推奨 ●	当該介入の強い推奨 ○
--------------------	-----------------------	-----------------------------------	-------------------	----------------

## 結論

### 推奨

重度の代謝性アシドーシス ( $\text{pH} \leq 7.2$ ) を伴う敗血症に対して、重炭酸ナトリウムの静脈投与を行うことを弱く推奨する (GRADE 2C)。

### 付帯事項

### 正当性

望ましい効果、望ましくない効果それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、効果のバランスは介入が優れており、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。望ましい効果と望ましくない効果のバランス、医療コストを勘案して総合的に判断し、上記の推奨とした。

### サブグループに関する検討事項

今回検討された重症患者<sup>2)</sup>は61% (238/389 症例) が敗血症患者、83% (324/389 症例) が人工呼吸管理を受けており一般的に重症度が高く、予後は不良である点に留意が必要である。

今回検討されたランダム研究である BICAR-ICU では AKI Network (AKIN) ステージ 2 または 3 と定義された AKI 患者のサブグループにおいて、重炭酸ナトリウムの投与は複合アウトカムと 28 日目の死亡率の低下を認めた<sup>2)</sup>。この結果は今後検証が必要である。

### 実施に関わる検討事項

本 CQ は呼吸性アシドーシスの患者を対象としたものではなく、メタ解析に含めた RCT<sup>2)</sup>でも呼吸性アシドーシス患者は除外していることに注意が必要である。

2021 年の SSCG ガイドラインの推奨<sup>1)</sup>では、「敗血症性ショックと低灌流による乳酸アシドーシスを有する成人に対して、血行動態の改善や血管収縮薬の必要量を減らすために重炭酸ナトリウムを投与しないことを提案する(GRADE 2C、弱い推奨/低の確実性のエビデンス)」と、2016 年のガイドラインの推奨<sup>6)</sup>から基本的に変更されていない一方で、「敗血症性ショック、重度の代謝性アシドーシス (pH $\leq$ 7.2)、AKI (AKIN ステージ 2 または 3) の成人に対しては、重炭酸ナトリウムを投与することを推奨する(GRADE 2C、弱い推奨/低の確実性のエビデンス)」と BICAR-ICU<sup>2)</sup>の結果を考慮した推奨が追加されている。臨床の現場では敗血症性ショック、重度の代謝性アシドーシス、AKI を有する患者のサブグループを考慮しながら、重炭酸ナトリウムの投与を検討する必要がある。

## 監視と評価

推奨の実施にあたって臨床上の問題として重炭酸ナトリウム投与に伴う有害事象について更なる情報について収集する必要がある。またそれ以外にも臨床での問題がないかをガイドライン公表後にアンケートなどで実施状況についてモニタリングが必要である。

## 研究上の優先事項

BICAR-ICU<sup>2)</sup>では、重炭酸ナトリウム投与群では 4.4%の重炭酸ナトリウム (1 回 125-250mL) が投与されたが、計算式を用いて塩基欠損を計算し適切な重炭酸ナトリウム投与量を決定していない。よって異なる投与量、タイミング、投与期間に関する検討も必要である<sup>7)</sup>。

敗血症患者および腎障害を伴う重症患者を対象とした研究が必要である。AKI 患者に限定した RCT は以下の 2 件の RCT が進行中である

(NCT04010630[BICAR-ICU2]、ISRCTN14027629)<sup>8,9)</sup>。

腎障害を伴う重度代謝性アシドーシス患者への重炭酸ナトリウム投与の費用対効果に関しては、現在 MOSAICC 研究<sup>9)</sup>が進行中であり検討が予定されている。

## 文献の要約

- 1) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181–247. PMID 34599691
- 2) Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:31–40. PMID 29910040
- 3) Bendiab E, Garnier F, Soler M, et al. Long-Term Outcome of Severe Metabolic Acidemia in ICU Patients, a BICAR-ICU Trial Post Hoc Analysis. *Crit Care Med* 2023;51:e1–12. PMID 36351174
- 4) Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19:1352–6. PMID 1935152
- 5) Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112:492–8. PMID 2156475
- 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;43:304–77. PMID 28101605
- 7) Fujii T, Udy A, Licari E, et al. Sodium bicarbonate therapy for critically ill patients with metabolic acidosis: A scoping and a systematic review. *J Crit Care* 2019;51:184–91. PMID 30852347
- 8) U.S. National library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. 2022 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04010630>.
- 9) World Health Organization. *ICTRP Search Portal*. 2022 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14027629>.

## CQ3-13: 循環動態が安定した敗血症に対して制限的輸液管理を行うか？

確実性の評価							№ 患者の		効果		エビデンスの 確実性	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	Fluid restriction	control	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
90 日死亡												
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	473/1730 (27.3%)	494/1747 (28.3%)	RR 0.98 (0.88 to 1.08)	6 少ない per 1,000 (から 34 少ない to 23 多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
AKI or RRT の施行 (AKI がない場合は RRT で代用)												
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	273/1776 (15.4%)	306/1802 (17.0%)	RR 0.89 (0.78 to 1.03)	19 少ない per 1,000 (から 37 少ない to 5 多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
Ventilator-free days												
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 <sup>a</sup>	なし	932	930	-	MD 0.47 日 長い (0.54 日短 い to 1.48 日長い)	⊕⊕⊕○ 中	重大
重篤な有害事象												
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	254/1712 (14.8%)	274/1732 (15.8%)	RR 0.95 (0.82 to 1.10)	8 少ない per 1,000 (から 28 少ない to 16 多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

## 説明

- a. 95%信頼区間が広く、臨床決断の閾値を跨いでいる  
b. I<sup>2</sup>統計量が大きい。

## 疑問

### CQ 3-13: 循環動態が安定した敗血症に対して制限的輸液管理を行うか？

集団	18歳以上の敗血症 / 低血圧を伴う敗血症, あるいは敗血症性ショック患者
介入	輸液制限戦略 (輸液量を減少させる戦略で, 初期蘇生開始から 24 時間以内に実施される)
比較対照	従来治療または著者定義の輸液非制限戦略
主要なアウトカム	90 日死亡, AKI or RRT の施行, Ventilator-free days, 重篤有害事象
セッティング	ICU/ER
視点	個人の視点
背景	敗血症患者に対する入院初日の輸液量は平均 4.4 L/day と報告されており, 水分バランスが Dry (0-4.99 L/day) であれば, 輸液量の増加とともに死亡率は低下したが, Wet な患者群 (5-9 L/day) では輸液量の増加は死亡率の上昇と関連していた <sup>1)</sup> 。過剰輸液は予後の悪化と関連している一方で, 輸液量が少な過ぎることも問題となる可能性がある。敗血症の急性期管理中に輸液制限を行うかどうかは未解決課題であり, SSCG2021 では初期蘇生後も低灌流と血管内容量減少の徴候がある場合における, 24 時間以内の輸液制限戦略について推奨を作成するには, 十分なエビデンスがないと書かれている <sup>2)</sup> 。この疑問を明らかにすることは重要である。

## 評価

### 基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく, いいえ <input type="radio"/> おそらく, はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	輸液制限管理を行うと, 過剰輸液に伴う臓器うつ血が減少し, 予後を改善する可能性がある。一方で, 虚血性臓器障害などの有害事象が増加する可能性もある。敗血症の急性期管理中に輸液制限を行うかどうかは未解決課題であり, この問題は優先事項である。	

### 基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	8 件の RCT (n=3,698) <sup>3-10)</sup> を評価した。 90 日死亡 (RCT 5 件, n=3,477) に関する効果推定値は有益効果として 1,000 人あたり 6 人増加 (95%CI: 23 人減少~34 人増加), AKI または RRT の使用 (RCT 8 件, n=3,578) に関する効果推定値は有益効果として 1,000 人あたり 19 人増加 (95%CI: 5 人減少~37 人増加), 重篤な有害事象 (RCT 5 件, n=3,444) に関する効果推定値は有益効果として 1,000 人あたり 8 人の増加 (95%CI:	Evidence profile には, 連続変数のアウトカムも記載しているが, これらは大きな効果がなかったため, アウトカムの重要性を見直し, 結果的に 2 値変数のアウトカムのみを採用した。

	<p>16人の減少～28人増加)であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値(90日死亡は3倍, AKI または RRT の使用は1倍, 重篤な有害事象は1倍)を考慮すると, 正味の効果推定値は有益効果として1,000人あたり45人の増加(95%CI:46人の減少～136人増加)であった。したがって, 望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>	
--	---	--

### 基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>重篤な有害事象を害のアウトカムとして, SRを行った。しかし, メタ解析の結果, 輸液制限を行うことにより重篤な有害事象のリスクは低下したため, 望ましくない効果はなかった。したがって, 「わずか」と判断した。</p>	

### 基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高  <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Possible net benefit であり, 対応する確実性は low である。そして, その net effect の評価に重要なアウトカムは「90日死亡」であり, 精確性以外の確実性は high である。したがって, net effect の確実性は low である。</p> <p>また, 90日死亡の相対的価値を3から5倍まで変動させ感度解析を行ったところ, net effect の精確性は変動しなかったため, net effect 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, low からダウングレードを行わず very low とした。</p>	

### 基準 5. 価値観

人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>敗血症性患者における輸液制限における各アウトカムの価値観に関する報告はないが, 今回採用した主要なアウトカムに対する価値観のばらつきはあまりないと思われる。</p>	

### 基準 6. 効果のバランス

### 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1,000 人当たり 45 人の増加 (95%CI: 46 人の減少～136 人増加) であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。	

### 基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	費用対効果に関する検討を行っている研究がないため、「採用研究なし」とした。	

### 基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	低血圧の敗血症患者に対して輸液制限を行うことによって、血管収縮薬の使用が増えるかもしれないが、血管収縮薬の非使用日数 (0.39 日長い; 95%CI: 1.22 日短い～2.00 日長い) には明らかな差はなかった。	

### 基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい	敗血症患者における輸液制限に対する価値観のデータはない。敗血症の急性期管理中であれば、循環動態のモニタリングや体液量の評価を行っており、仕事量の増加はほとんどないと思われる。費用や医療資源が増加する可能性は少なく、容認性は	

○ さまざま ○ 分からない	おそらく高いと考える。	
<b>基準 10. 実行可能性</b>		
その介入は実行可能か？		
<b>判断</b>	<b>リサーチエビデンス</b>	<b>追加的考察</b>
○ いいえ ○ おそらく、いいえ ● おそらく、はい ○ はい  ○ さまざま ○ 分からない	ICU や ER であれば実行可能であるが、輸液制限を判断する指標については更なる検討が必要であろう。	

## 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	<b>小さい</b>	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	<b>わずか</b>		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低い	<b>低</b>	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	<b>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</b>	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	<b>おそらく介入が優れている</b>	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果おそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	<b>採用研究なし</b>
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	<b>無視できるほどの増加や減少</b>	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	<b>おそらく、はい</b>	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	<b>おそらく、はい</b>	はい		さまざま	分からない

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨  ○	当該介入に反対する 条件付きの推奨  ○	当該介入または比較対照の いずれかについての条件付 きの推奨  ○	<b>当該介入の 条件付きの推奨</b>  ●	当該介入の 強い推奨  ○
----------------------------	-------------------------------	---	-----------------------------------	------------------------

## 結論

### 推奨

循環動態が安定した敗血症では、低灌流による臓器障害に十分注意しつつ、制限的輸液管理を行うことを弱く推奨する（GRADE 2C）。

付帯事項：低灌流は、皮膚所見（斑状皮膚や末梢チアノーゼなど）、バイタルサイン、毛細血管再充満時間、乳酸値、尿量などを用いて総合的に判断する。

### 正当性

望ましい効果は「小さい」、望ましくない効果は「わずか」であり、正味の効果推定値は、有益効果として1,000人あたり45人の増加であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。必要資源量の増加はなく、ほとんどの医療施設で実行可能と考えられるため、上記の推奨とした。

### サブグループに関する検討事項

本CQでは行わなかった。

### 実施に関わる検討事項

SSCG2021では初期蘇生後も低灌流と血管内容量減少の徴候がある場合における、24時間以内の輸液制限戦略について推奨を作成するには、十分なエビデンスがないと書かれている<sup>2)</sup>。また、本CQと同様のシステムティックレビュー・メタ解析<sup>11)</sup>も行われており、輸液制限管理と非制限管理に明らかな差はなく、さらに、バイアスリスク、重症度、プロトコル（輸液戦略のみ、または複合的な介入を含む）、介入時期、敗血症の定義などについて、感度分析を行っているが、いずれのサブグループにおいても有意差を示すことはなかった。

輸液制限管理により過剰輸液に伴う臓器うっ血の減少が期待されるが、虚血性臓器障害などの有害事象が増加する可能性もあるため、低灌流所見の有無に注意する必要がある。今回採用したRCTのほとんどで<sup>3-5,8-10)</sup>、研究組み入れ時にすでに30 mL/kg以上の輸液が投与されており、必要な輸液を控えるべきではない。

### 監視と評価

なし。

### 研究上の優先事項

輸液制限のための適切な指標とその閾値、水分制限の方法について、さらなる検討が必要である。

## 文献の要約

1) Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 2017;43:625-32.

2) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021.

Intensive Care Med 2021;47:1181-247.

3) Chen C, Kollef MH. Targeted Fluid Minimization Following Initial Resuscitation in Septic Shock: A Pilot Study. *Chest* 2015;148:1462-9.

4) Corl KA, Prodomou M, Merchant RC, et al. The Restrictive IV Fluid Trial in Severe Sepsis and Septic Shock (RIFTS): A Randomized Pilot Study. *Crit Care Med* 2019;47:951-9.

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.

6) Jessen MK, Andersen LW, Thomsen MH, et al. Restrictive fluids versus standard care in adults with sepsis in the emergency department (REFACED): A multicenter, randomized feasibility trial. *Acad Emerg Med* 2022;29:1172-84.

7) Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2018;44:2070-8.

8) Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, et al. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2022;386:2459-70.

9) Semler MW, Janz DR, Casey JD, et al. Conservative Fluid Management After Sepsis Resuscitation: A Pilot Randomized Trial. *J Intensive Care Med* 2020;35:1374-82.

10) Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med* 2023;388:499-510.

11) Sivapalan P, Ellekjaer KL, Jessen MK, et al. Lower vs Higher Fluid Volumes in Adult Patients With Sepsis: An Updated Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Chest* 2023; S0012-3692.