日本版敗血症診療ガイドライン 2016　付録

E-supplements of the Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG2016)

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

1 藤田保健衛生大学医学部　麻酔・侵襲制御医学講座
2 大阪大学医学部附属病院　高度救命救急センター
3 東海大学医学部外科学系救命救急医学
4 順天堂大学大学院医学研究科救急災害医学
5 東京医科大学　麻酔科学分野・集中治療部
6 神戸大学医学部附属病院　麻酔科
7 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生体機能制御学講座救急集中治療医学分野
8 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座救急医学分野
9 兵庫医科大学病院　救急・災害医学講座・救命救急センター
10 東京女子医科大学八千代医療センター　救急科・集中治療部
11 広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門救急集中治療医学
12 国立成育医療研究センター　集中治療科
13 千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学
14 自治医科大学医学部麻酔科学・集中治療医学講座集中治療医学部門
15 亀田総合病院　集中治療科
16 慶應義塾大学医学部総合診療教育センター
17 札幌医科大学医学部　集中治療医学
18 名古屋市立大学大学院医学研究科先進急性期医療学
19 名古屋大学大学院医学系研究科救急集中治療医学
20 一般社団法人日本集中治療医学会
21 一般社団法人日本救急医学会

付記）

・本付録は、本編に掲載しなかった、作成過程における詳細な経緯、文献検索式と選択過程、各文献の評価などを、デジタル化したものである。

・著者連絡先：委員長　西田　修（nishida@fujita-hu.ac.jp）

日本版敗血症診療ガイドライン 2016　付録　目次

定義と診断 5

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

感染の診断 12

CQ2-1: 血液培養はいつどのように採取するか？

CQ2-2: 血液培養以外の培養検体は、いつ何をどのように採取するか？

CQ2-3: グラム染色は培養結果が得られる前の抗菌薬選択に有用か？

画像診断 15

CQ3-1: 感染巣診断のために画像診断は行うか？

CQ3-2: 感染巣が不明の場合，早期（全身造影）CT は有用か？

感染源のコントロール 17

CQ4-1: 腹腔内感染症に対する感染源コントロールはどのように行うか？

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

CQ4-4: 尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎による敗血症の感染源のコントロールはどのように行うか？

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

抗菌薬治療 22

CQ5-1: 抗菌薬を 1 時間以内に開始すべきか？

CQ5-2: 敗血症の経験的抗菌薬治療において併用療法をおこなうか？

CQ5-3: どのような場合に抗カンジダ薬を開始すべきか？

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

CQ5-5: 敗血症、敗血症性ショックの患者に対する抗菌薬治療で、デエスカレーションは推奨されるか？

CQ5-6: 抗菌薬はプロカルシトニンを指標に中止してよいか？

免疫グロブリン（IVIG）療法 34

CQ6-1: 成人の敗血症患者に免疫グロブリン（IVIG）投与を行うか?

初期蘇生・循環作動薬 41

CQ7-1: 初期蘇生に EGDT を用いるか？

CQ7-2: 敗血症性ショックにおいて初期蘇生における輸液量はどうするか？

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

CQ7-4: 初期輸液として晶質液、人工膠質液のどちらを用いるか？
CQ7-5: 敗血症性ショックの初期輸液療法としてアルブミンを用いるか？
CQ7-6: 初期蘇生における輸液反応性のモニタリング方法として何を用いるか？
CQ7-7: 敗血症の初期蘇生の指標に乳酸値を用いるか？
CQ7-8: 初期蘇生の指標として $ScvO_2$ と乳酸クリアランスのどちらが有用か?
CQ7-9: 初期輸液に反応しない敗血症性ショックに対する昇圧薬の第一選択としてノルアドレナリン，ドパミンのどちらを使用するか？
CQ7-10: ノルアドレナリンの昇圧効果が十分でない場合、敗血症性ショックに対して、アドレナリンを使用するか？
CQ7-11: ノルアドレナリンの昇圧効果が不十分な敗血症性ショックに対して、バソプレシンを使用するか？
CQ7-12: 敗血症性ショックの心機能不全に対して、ドブタミンを使用するか？

敗血症性ショックに対するステロイド療法 69
CQ8-1: 初期輸液と循環作動薬に反応しない成人の敗血症性ショック患者に低用量ステロイド（ハイドロコルチゾン:HC）を投与するか？

輸血療法 75
CQ9-1: 敗血症性ショックの初期蘇生において赤血球輸血はいつ開始するか？
CQ9-2: 敗血症に対して、新鮮凍結血漿の投与を行うか？
CQ9-3: 敗血症に対して、血小板輸血を行うか？

急性腎障害・血液浄化療法 79
CQ12-1: 敗血症性 AKI の診断において KDIGO 診断基準は有用か？
CQ12-2: 敗血症性 AKI に対する血液浄化療法の早期導入を行うか？
CQ12-3: 敗血症性 AKI に対する血液浄化療法は持続，間欠のどちらが推奨されるか？
CQ12-4: 敗血症性 AKI に対して血液浄化量を増やすことは有用か？
CQ12-5: 敗血症性ショック患者に対して PMX-DHP の施行は推奨されるか？
CQ12-6: 敗血症性 AKI の予防・治療目的にフロセミドの投与は行うか？
CQ12-7: 敗血症性 AKI の予防・治療目的にドパミンの投与は行うか？
CQ12-8: 敗血症性 AKI の予防・治療目的に心房性 Na 利尿ペプチド（ANP）の投与は行うか?

栄養管理 104
CQ13-1: 栄養投与ルートは、経腸と経静脈のどちらを優先するべきか?
CQ13-2: 経腸栄養の開始時期はいつが望ましいか?
CQ13-4: 経静脈栄養をいつ始めるか?

血糖管理 118

CQ14-1: 敗血症患者の目標血糖値はいくつにするか？
CQ14-2: 敗血症患者の血糖測定はどのような機器を用いて行うか？

体温管理 121
CQ15-1: 発熱した敗血症患者を解熱するか？
CQ15-2: 低体温の敗血症患者を復温させるか？

敗血症における DIC 診断と治療 124
CQ16-1: 敗血症性 DIC の診断を急性期 DIC 診断基準で行なうことは有用か？
CQ16-2: 敗血症性 DIC にリコンビナント・トロンボモジュリン投与を行うか？
CQ16-3: 敗血症性 DIC にアンチトロンビンの補充を行うか？
CQ16-4: 敗血症性 DIC にタンパク分解酵素阻害薬の投与を行うか？
CQ16-5: 敗血症性 DIC にヘパリン、ヘパリン類の投与を行うか？

静脈血栓塞栓症(VTE: venous thromboembolism)対策 140
CQ17-1: 敗血症における深部静脈血栓症の予防として抗凝固療法、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法を行うか？
CQ17-2: 敗血症における深部静脈血栓症の診断はどのように行うか？

ICU-acquired weakness (ICU-AW)と Post-Intensive Care Syndrome（PICS） 142
CQ18-1: ICU-AW の予防に電気筋刺激を行うか？
CQ18-2: PICS の予防に早期リハビリテーションを行うか？（ICU-AW 含む）

小児 147
CQ19-6: 小児敗血症性ショックに対する循環作動薬は，どのようにするか？
CQ19-7: 小児敗血症の循環管理の指標として capillary refill time を用いるか？
CQ19-8: 小児敗血症の循環管理の指標として $ScvO_2$ または乳酸値を用いるか？
CQ19-10: 小児敗血症に対してステロイド投与を行うか？
CQ19-12: 小児敗血症に対して免疫グロブリン療法を行うか？
CQ19-13: 小児敗血症患者に厳密な血糖管理を行うか？

パブリックコメントと委員会の回答 156

発行および追記・訂正年月日 158

CQ 1-3: 敗血症診断のバイオマーカーとして，プロカルシトニン（PCT），プレセプシン（P-SEP），インターロイキン-6（IL-6）は有用か？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症患者の感染症診断におけるバイオマーカーの有用性に関して，序文および本 CQ 背景で示す経緯で CRP，PCT，P-SEP，IL-6 の4つのバイオマーカーを取り上げた。各バイオマーカーの補助診断としての有用性を詳細に検討するために，患者（P）は① 集中治療室などで感染症が疑われる重症例，② 救急外来や一般病棟などで感染症が疑われる非重症例の2つに分けて評価した。介入（I）は，各 PCT，P-SEP，IL-6 の測定とし，アウトカム（O）は死亡，外来診療における入院適応判断，不要な治療介入の回避などの患者主体アウトカムに対する影響を評価することとし，委員会の承認を得た。

★文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式を記載）

PCT

“procalcitonin”; “sepsis”, “sepsis syndrome”, “septicemia”, “infection”, “systemic inflammatory response syndrome”, and “SIRS”; and “sensitivity”, “specificity”, “predictive value”, “likelihood ratio”, “review”, “meta-analysis”, “false positive”, and “false negative”.

P-SEP

(“presepsin” or “soluble CD14 subtype” or “sCD14-ST”) AND (sepsis OR “bacterial infection” OR “systemic inflammatory response syndrome” OR “SIRS”)

IL-6

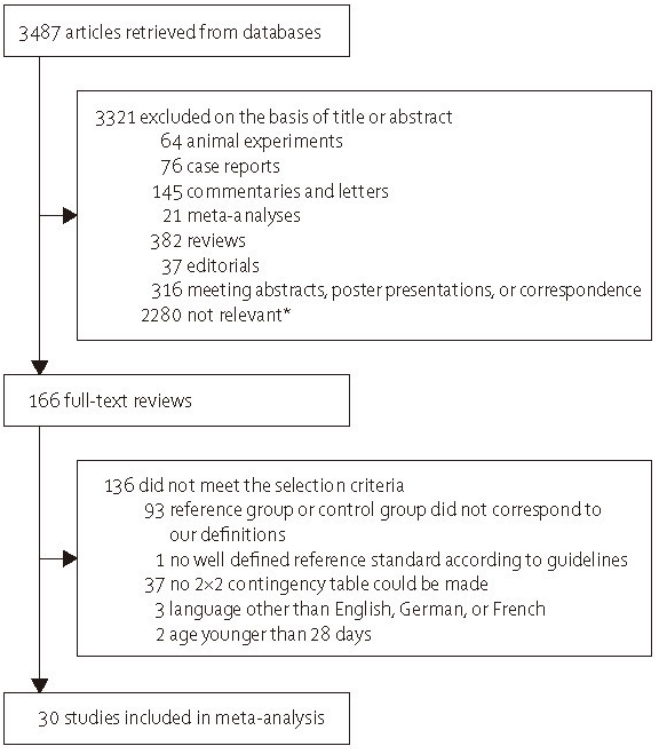
“sepsis” “infected” and “interleukin-6” or “IL-6”.

CRP

(1) type of study (“descriptive study” OR “diagnosis” OR “epidemiological study” OR “meta-analysis” OR “multicenter study” OR “prospective” OR “review-literature” OR “reproducibility” OR “test” OR “validation”); (2) site (“critical care” OR “hospital” OR “intensive care”); (3) subjects (“human”); (4) test (“C-reactive protein” OR “interferon” OR “interleukin” OR “procalcitonin” OR “white blood cell count” OR “sedimentation”) and (5) disease (“infection” OR “cross infection” OR “hospital acquired infection” OR “meningitis” OR “multiple organ dysfunction syndrome” OR “MODS” OR “pneumonia” OR “sepsis” OR “septicemia” OR “septic shock” OR “systemic inflammatory response syndrome” OR “SIRS”).

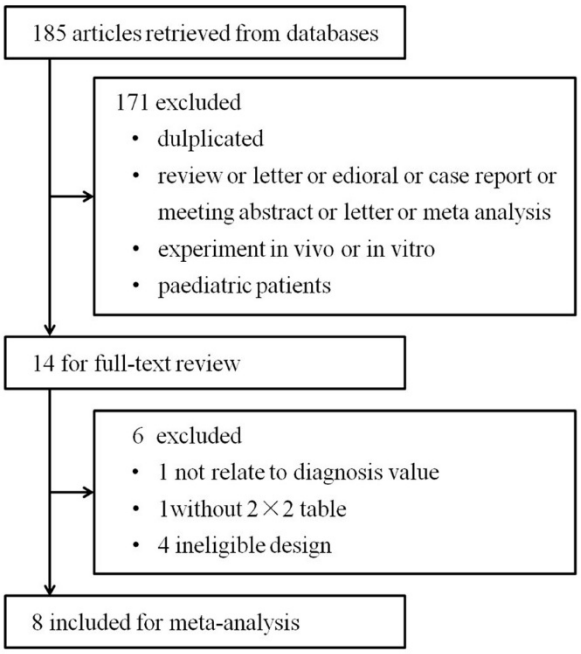
★文献選択のフロー

PCT

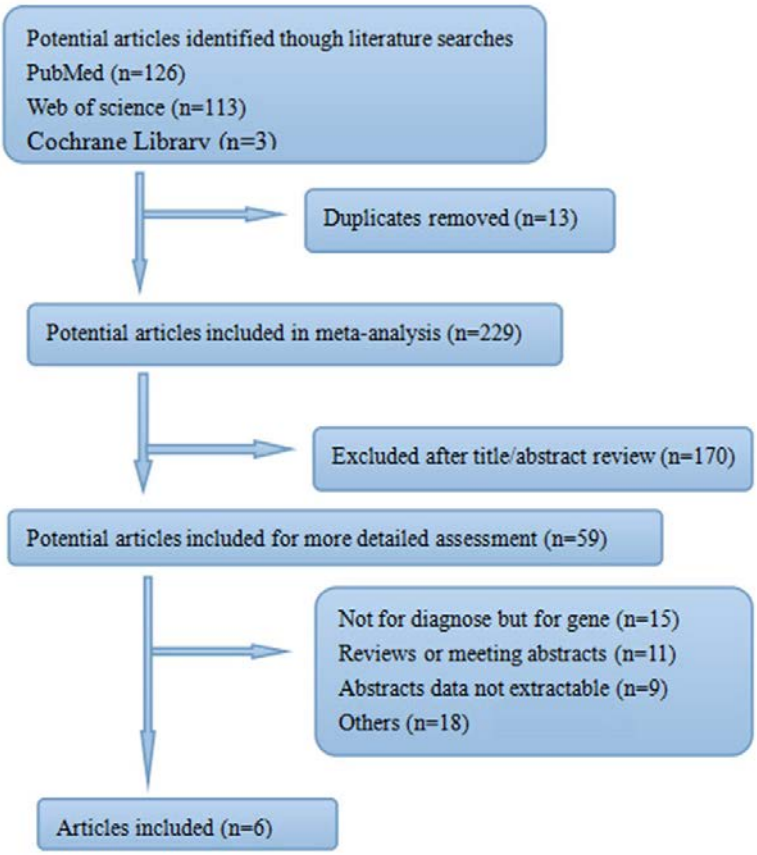


※当既存 SR 論文で採用している個別研究 30 報のうち，小児を対象とした 4 報を除外し，当 CQ では個別研究 26 報を対象として SR を行った。

P-SEP

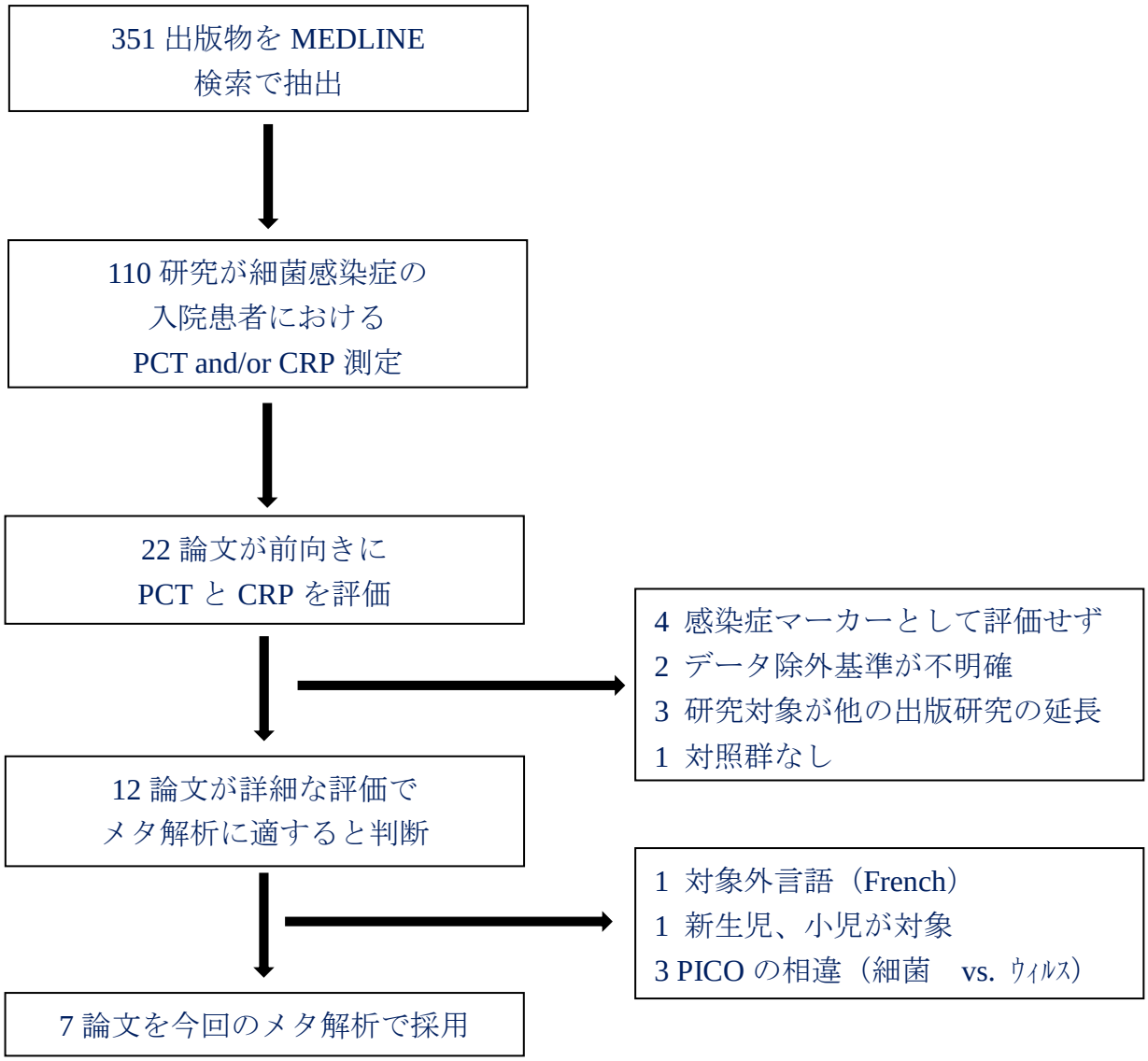


IL-6



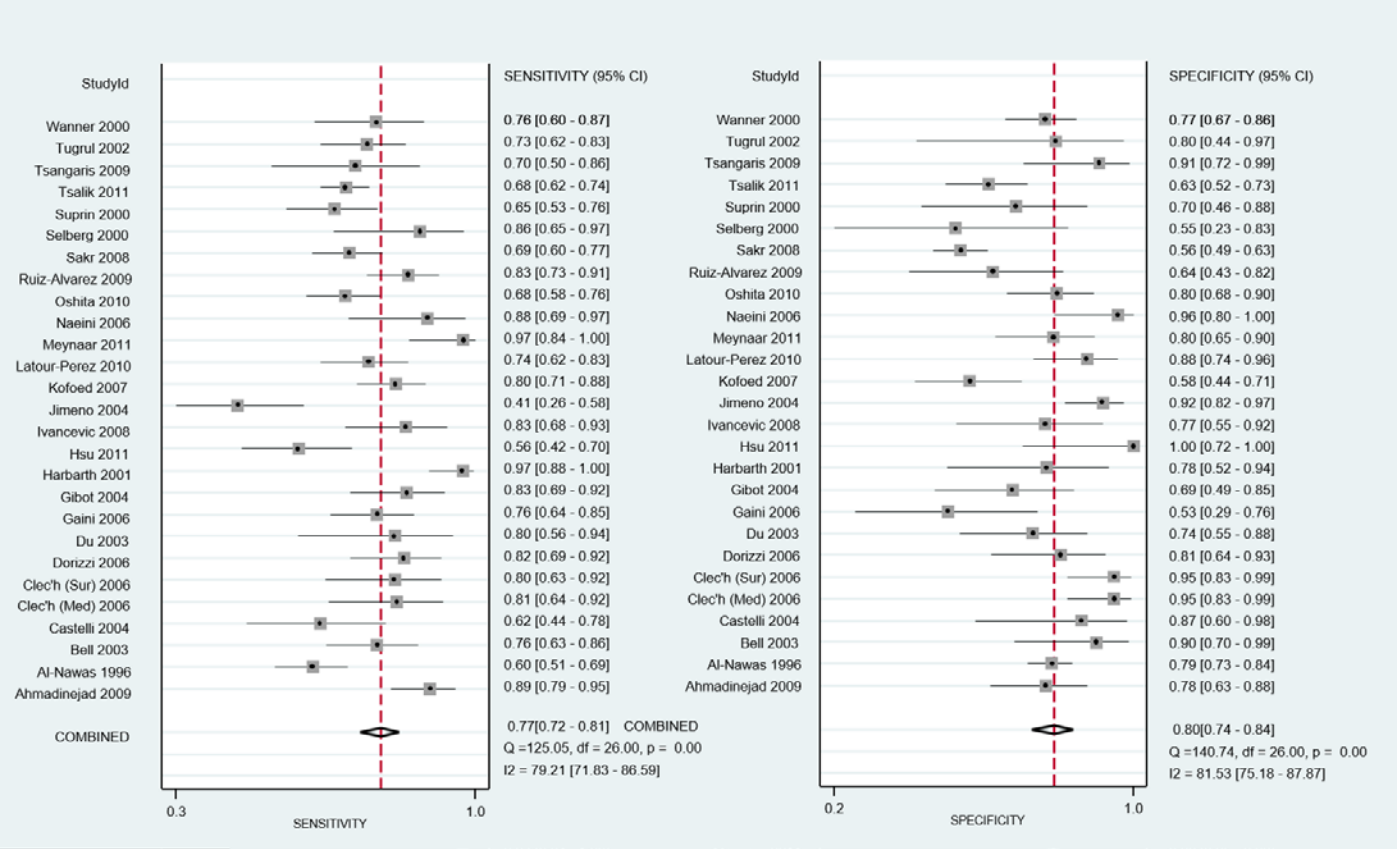
※当既存 SR 論文で採用している個別研究 6 報のうち，小児を対象とした 3 報を除外し，当 CQ では個別研究 3 報を対象として SR を行った。

CRP

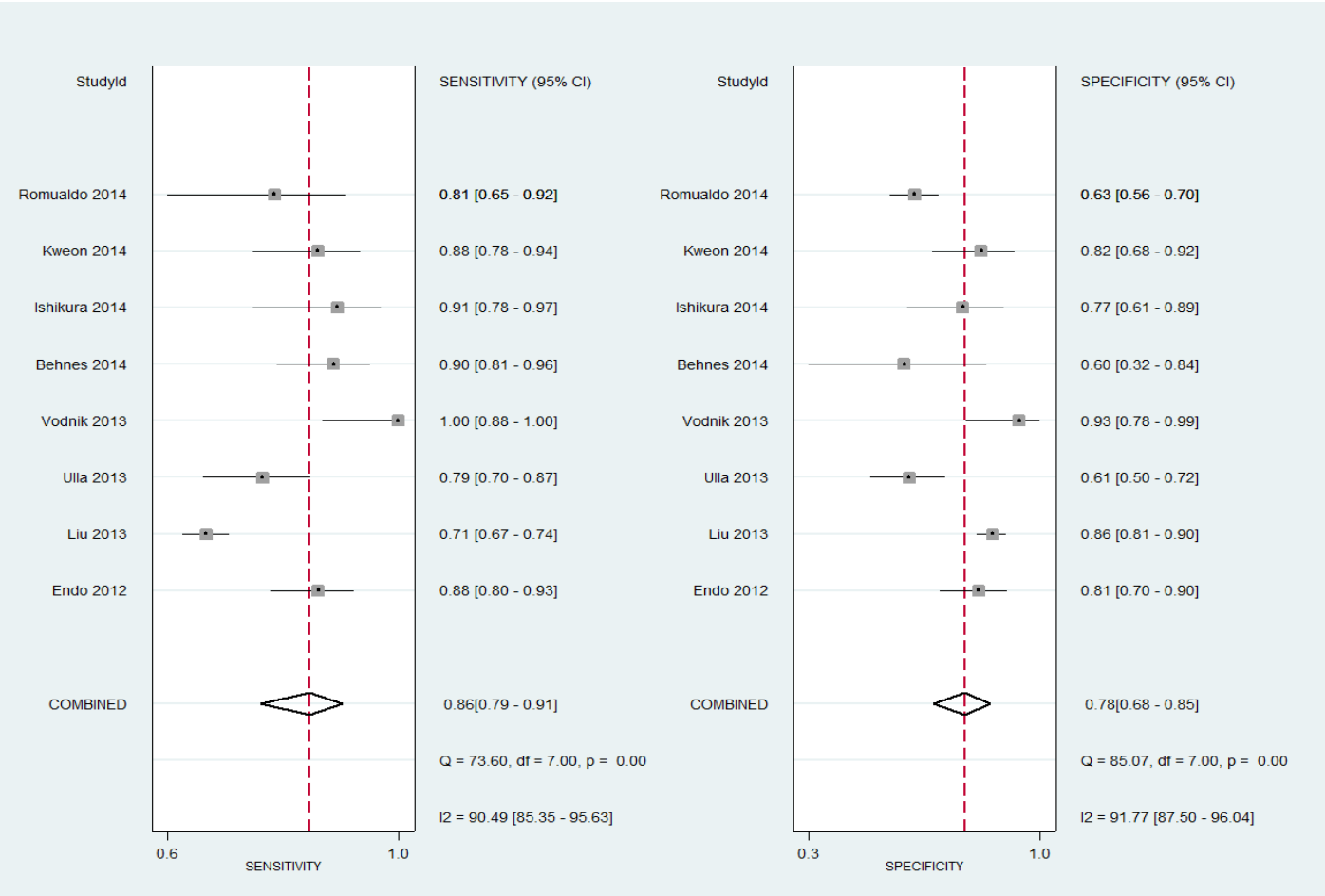

351 出版物を MEDLINE
検索で抽出
110 研究が細菌感染症の
入院患者における
PCT and/or CRP 測定
22 論文が前向きに
PCT と CRP を評価
4 感染症マーカーとして評価せず
2 データ除外基準が不明確
3 研究対象が他の出版研究の延長
1 対照群なし
12 論文が詳細な評価で
メタ解析に適すると判断
1 対象外言語（French）
1 新生児、小児が対象
3 PICO の相違（細菌 vs. ｳｨﾙｽ）
7 論文を今回のメタ解析で採用

★各観察研究の評価

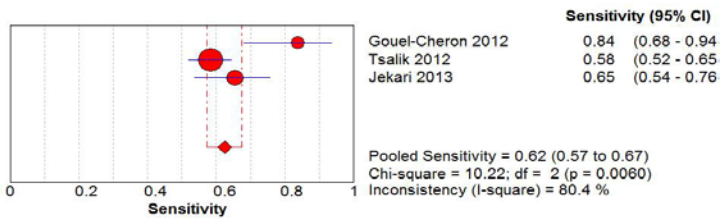
PCT

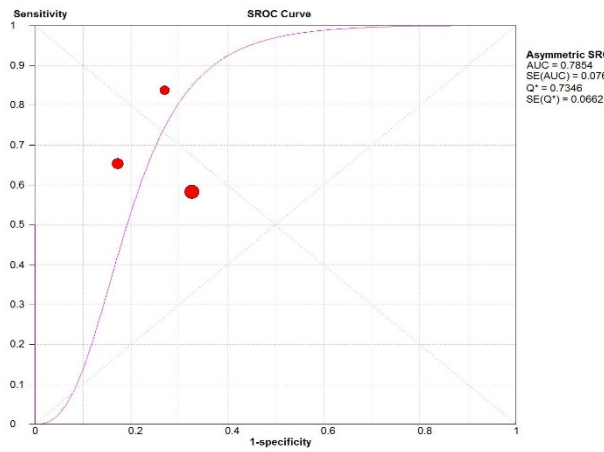


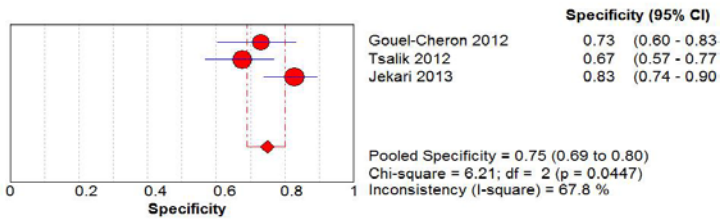
P-SEP


StudyId
SENSITIVITY (95% CI)
Romualdo 2014
0.81 [0.65 - 0.92]
Kweon 2014
0.88 [0.78 - 0.94]
Ishikura 2014
0.91 [0.78 - 0.97]
Behnes 2014
0.90 [0.81 - 0.96]
Vodnik 2013
1.00 [0.88 - 1.00]
Ulla 2013
0.79 [0.70 - 0.87]
Liu 2013
0.71 [0.67 - 0.74]
Endo 2012
0.88 [0.80 - 0.93]
COMBINED
0.86[0.79 - 0.91]
Q = 73.60, df = 7.00, p = 0.00
I2 = 90.49 [85.35 - 95.63]
0.6
1.0
SENSITIVITY
StudyId
SPECIFICITY (95% CI)
Romualdo 2014
0.63 [0.56 - 0.70]
Kweon 2014
0.82 [0.68 - 0.92]
Ishikura 2014
0.77 [0.61 - 0.89]
Behnes 2014
0.60 [0.32 - 0.84]
Vodnik 2013
0.93 [0.78 - 0.99]
Ulla 2013
0.61 [0.50 - 0.72]
Liu 2013
0.86 [0.81 - 0.90]
Endo 2012
0.81 [0.70 - 0.90]
COMBINED
0.78[0.68 - 0.85]
Q = 85.07, df = 7.00, p = 0.00
I2 = 91.77 [87.50 - 96.04]
0.3
1.0
SPECIFICITY

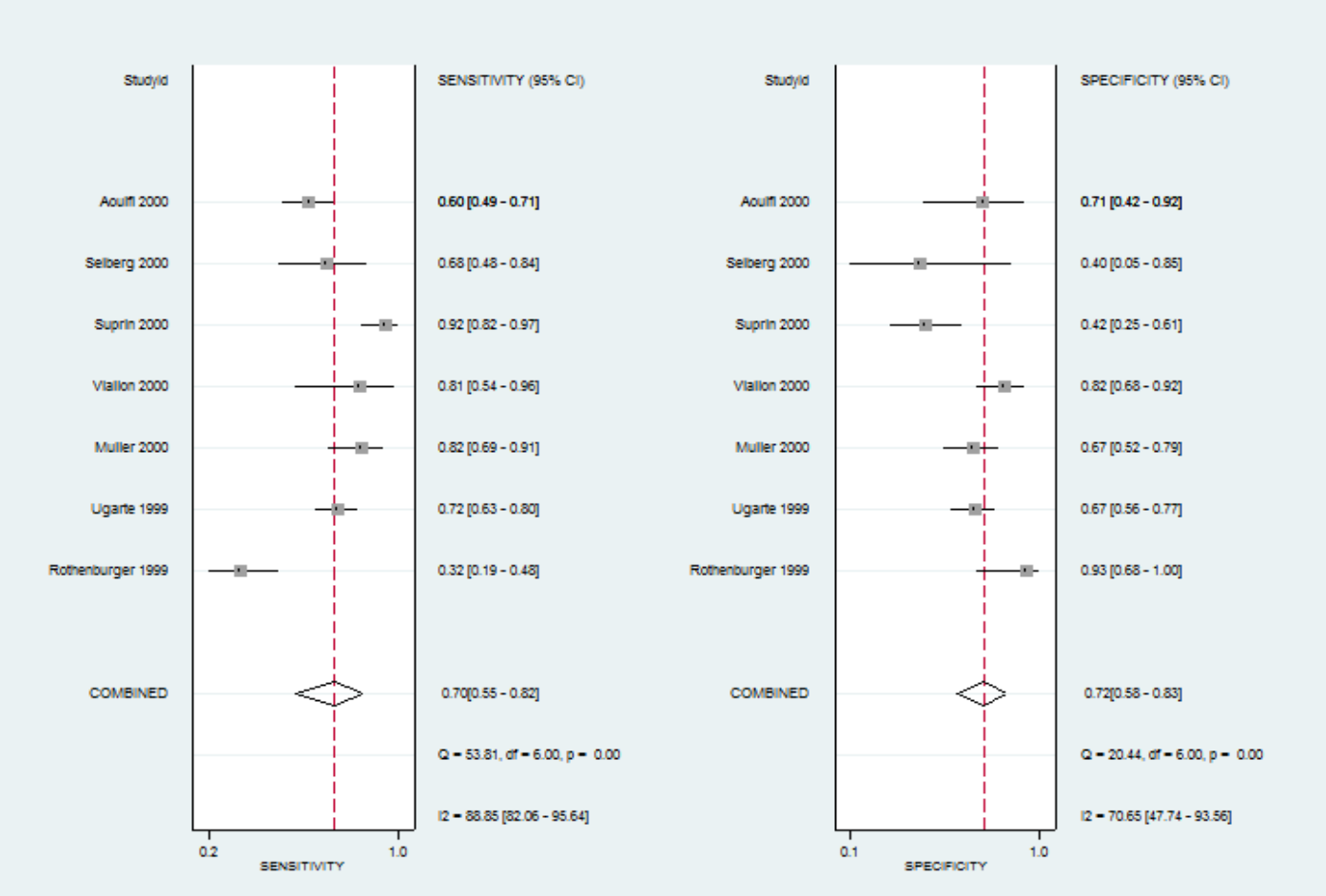
IL-6


Sensitivity (95% CI)
Gouel-Cheron 2012 0.84 (0.68 - 0.94
Tsalik 2012 0.58 (0.52 - 0.65
Jekari 2013 0.65 (0.54 - 0.76
Pooled Sensitivity = 0.62 (0.57 to 0.67)
Chi-square = 10.22; df = 2 (p = 0.0060)
Inconsistency (I-square) = 80.4 %
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
Sensitivity


Sensitivity
SROC Curve
Asymmetric SR
AUC = 0.7854
SE(AUC) = 0.07
Q* = 0.7346
SE(Q*) = 0.0662
1-specificity


Specificity (95% CI)
Gouel-Cheron 2012 0.73 (0.60 - 0.83
Tsalik 2012 0.67 (0.57 - 0.77
Jekari 2013 0.83 (0.74 - 0.90
Pooled Specificity = 0.75 (0.69 to 0.80)
Chi-square = 6.21; df = 2 (p = 0.0447)
Inconsistency (I-square) = 67.8 %
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
Specificity

CRP


StudyId
SENSITIVITY (95% CI)
Aoulfi 2000
0.60 [0.49 - 0.71]
Selberg 2000
0.68 [0.48 - 0.84]
Suprin 2000
0.92 [0.82 - 0.97]
Viallon 2000
0.81 [0.54 - 0.96]
Muller 2000
0.82 [0.69 - 0.91]
Ugarte 1999
0.72 [0.63 - 0.80]
Rothenburger 1999
0.32 [0.19 - 0.48]
COMBINED
0.70[0.55 - 0.82]
Q = 53.81, df = 6.00, p = 0.00
I2 = 88.85 [82.06 - 95.64]
0.2
1.0
SENSITIVITY
StudyId
SPECIFICITY (95% CI)
Aoulfi 2000
0.71 [0.42 - 0.92]
Selberg 2000
0.40 [0.05 - 0.85]
Suprin 2000
0.42 [0.25 - 0.61]
Viallon 2000
0.82 [0.68 - 0.92]
Muller 2000
0.67 [0.52 - 0.79]
Ugarte 1999
0.67 [0.56 - 0.77]
Rothenburger 1999
0.93 [0.68 - 1.00]
COMBINED
0.72[0.58 - 0.83]
Q = 20.44, df = 6.00, p = 0.00
I2 = 70.65 [47.74 - 93.56]
0.1
1.0
SPECIFICITY

CQ:2-1：血液培養はいつどのように採取するか？

＝付録＝

★CQ—PICO 決定に至る経緯

本 CQ の目的は、一般的な血液培養のタイミングや施行方法についての推奨を記述することにあった。PICO を設定しづらく、CQ の表現にも苦慮した。CQ ではなく解説に記述することも考えたが、担当班、査読者ともに CQ として取り上げる重要性が高いと判断した。最終的には血液培養のタイミングを I として PICO を設定し、文献検索を行い、解説では血液培養全般の推奨を記述する方針とした。

CQ:2-2：血液培養以外の培養検体は、いつ何をどのように採取するか？

＝付録＝

★CQ—PICO 決定に至る経緯

血液以外の培養についても、CQ1 同様、PICO の設定に苦慮したが、担当班、査読者ともにCQ として取り上げる重要性が高いという意見で一致した。気道分泌物、尿、髄液について文献検索を行い、一般的な推奨を記述する方針とした。

CQ:2-3：グラム染色は培養結果が得られる前の抗菌薬選択に有用か？

＝付録＝

★CQ—PICO 決定に至る経緯

査読者から提案され、担当班で検討した結果、採用に至った CQ である。肺炎、尿路感染、髄膜炎など、個別の疾患について、グラム染色の検査特性に関するエビデンスを論述することは、本ガイドラインの範疇を超えると考え、あくまで敗血症・敗血症性ショックにおけるグラム染色のエビデンスについて検討する方針とした。

CQ 3-1: 感染巣診断のために画像診断は行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症の診断・治療の原則は感染源に対する早期の検索と制御である。

この点について以下の点について検討しました。

1. 画像診断の手法（単純 X 線，CT，MRI，PET など敗血症診断にどれが有用か？）。
2. どの時点で行うのか（診断時，ICU 入室時，循環動態などが安定してから？）？
3. 臓器別あるいは部位別の画像診断は何が適切なのか，分ける必要があるのか，（造影 CT などでも）感染巣が判別しない場合に次ぎの手段は（例えば ARDS では CT が有用？でも診断基準では X 線が用いられる？）など。

以上の項目を班内で検討した結果，

1） 画像診断は有用か？

2） 画像診断行うタイミングはどうなのか？

3） 感染巣が不明の場合どうするのか？

これらの点について CQ を作成することとした。

画像診断のタイミングに関しては早期に行うことが明白であることから1）と3）に絞り，以下の二つとした。

CQ1: 感染巣診断のために画像診断は行うか？

CQ2: 感染巣が不明の場合，早期（造影・全身）CT は有用か？

CQ 3-2: 感染巣が不明の場合，早期（全身造影）CT は有用か？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症の診断・治療の原則は感染源に対する早期の検索と制御である。

この点について以下の点について検討しました。

1 画像診断の手法（単純 X 線，CT，MRI，PET など敗血症診断にどれが有用か？）。

2 どの時点で行うのか（診断時，ICU 入室時，循環動態などが安定してから？）？

3 臓器別あるいは部位別の画像診断は何が適切なのか，分ける必要があるのか，（造影 CT などでも）感染巣が判別しない場合に次ぎの手段は（例えば ARDS では CT が有用？でも診断基準では X 線が用いられる？）など。

以上の項目を班内で検討した結果，

1 画像診断は有用か？

2 画像診断行うタイミングはどうなのか？

3 感染巣が不明の場合どうするのか？

これらの点について CQ を作成することとした。

画像診断のタイミングに関しては早期に行うことが明白であることから1）と3）に絞り，以下の二つとした。

CQ1: 感染巣診断のために画像診断は行うか？

CQ2: 感染巣が不明の場合，早期（全身造影）CT は有用か？

その後，パブリックコメントにて，造影剤腎症のリスクについて敗血症ではどのように考慮するのか，という意見があり，あらためて CQ を作成することとした。しかし，敗血症を対象とした造影剤腎症に関する RCT は存在せず，造影剤使用と腎障害との因果関係は敗血症に関しては不明である。また，委員からの意見で，CQ2内での解説にて造影剤腎症のリスクについて記載することを提案され，検討の結果あらたな CQ を提案することはなく，解説内での説明とした。

CQ 4-1: 腹腔内感染症に対する感染源コントロールはどのように行うか？

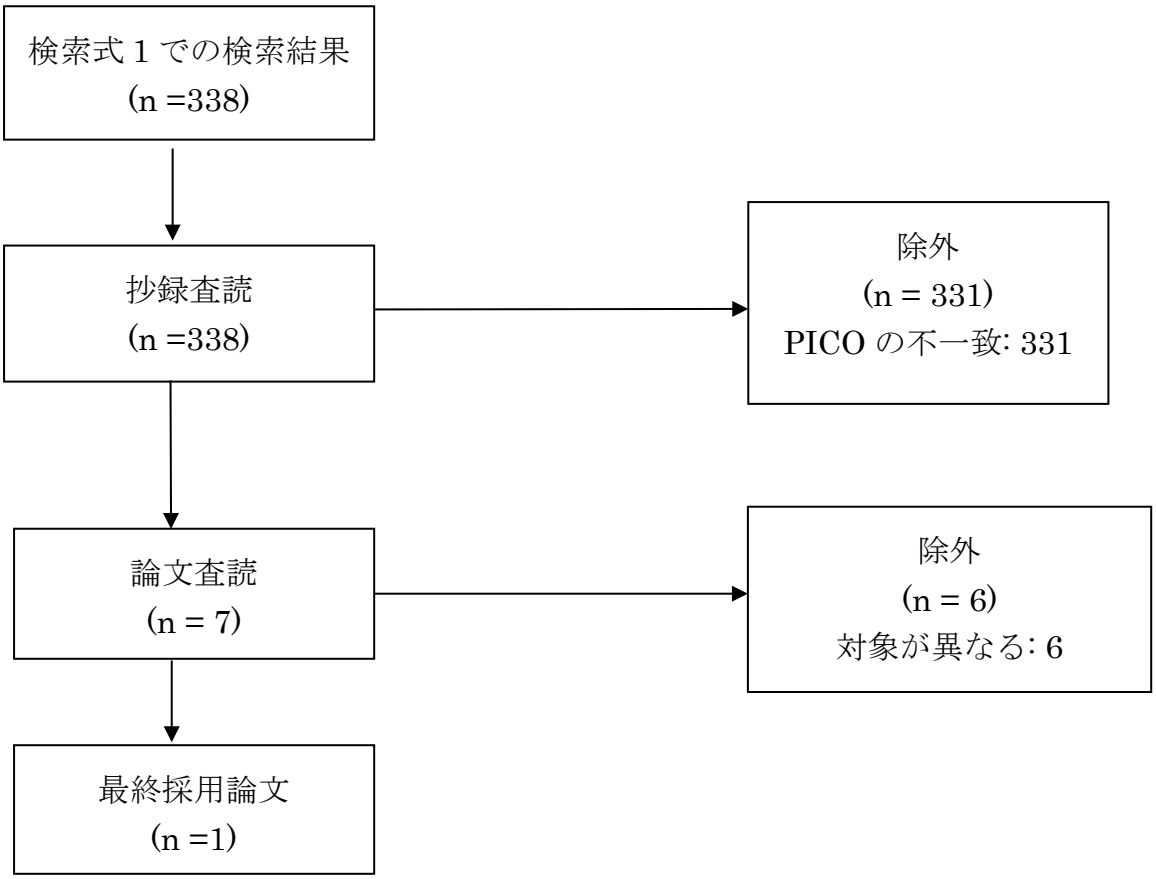
★CQ—PICO 決定に至る経緯

感染源のコントロールに関する CQ を作成するにあたり，感染源別に CQ を設ける必要があると考え，腹腔内感染はその１つとしてリストアップされた．腹腔内感染を腹膜炎，急性胆嚢炎・胆管炎などに細分化することが議論されたが，細分化しても敗血症患者を対象とした質の高いエビデンスが乏しいこと，また個々の疾患に関しては特化したガイドラインが存在することより，本ガイドラインは「腹腔内感染」と「敗血症」の keyword にフォーカスした CQ を作成するに至った．

★文献選択のフロー

文献検索式１

Search ((((((((severe sepsis OR septic shock))) AND (((intra-abdominal infection OR intraabdominal infection OR abdominal infection OR peritonitis OR perforation OR gastrointestinal perforation OR diffuse peritonitis)AND ((surgery OR surgical OR drainage OR source control) AND (timing OR time OR delay OR duration OR interval)))) AND ((mortality OR length of ICU stay OR length of hospital stay OR complication)))) NOT ((animals OR murine OR rat OR pig))) NOT (((aortic aneurysm OR trauma OR hysterectomy OR vaginal OR cesarean)))) NOT (((case report OR review)))) AND english[la]



CQ 4-3: 敗血症患者で血管カテーテルを早期に抜去するのはどのような場合か?

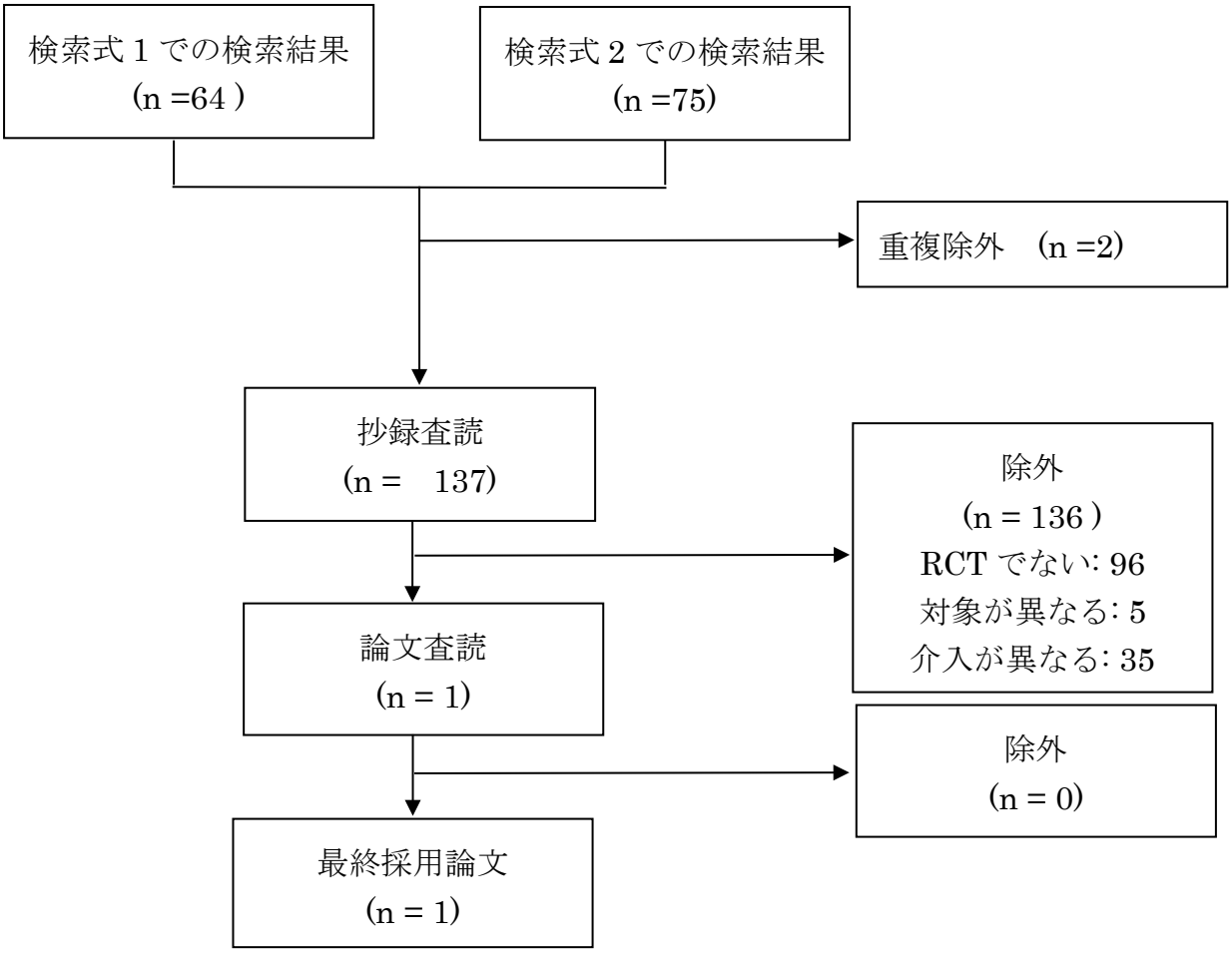
★CQ—PICO 決定に至る経緯
担当班では敗血症を対象とし,カテーテル抜去はどのような場合に行うべきか CQ を設定した.委員より,ガイドワイヤー交換, ロックなども検討してはどうかと提案されたが感染源のコントロールの観点から最も重要な抜去ということに焦点をあて SR を行った.

★文献検索式（相互査読されていれば, その文献検索式も記載）

検索式 1　PubMed search ((((((sepsis OR septic shock OR ICU)) AND "catheter removal") AND (length of stay OR mortality)) AND english[la]) NOT ((animals OR murine OR rat OR pig))) NOT ((case report OR review))

検索式 2　PubMed search (((((sepsis OR severe sepsis OR septic shock)) AND catheter removal) AND Randomized Controlled Trial) AND Humans) AND English

★文献選択のフロー



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

★CQ—PICO 決定に至る経緯

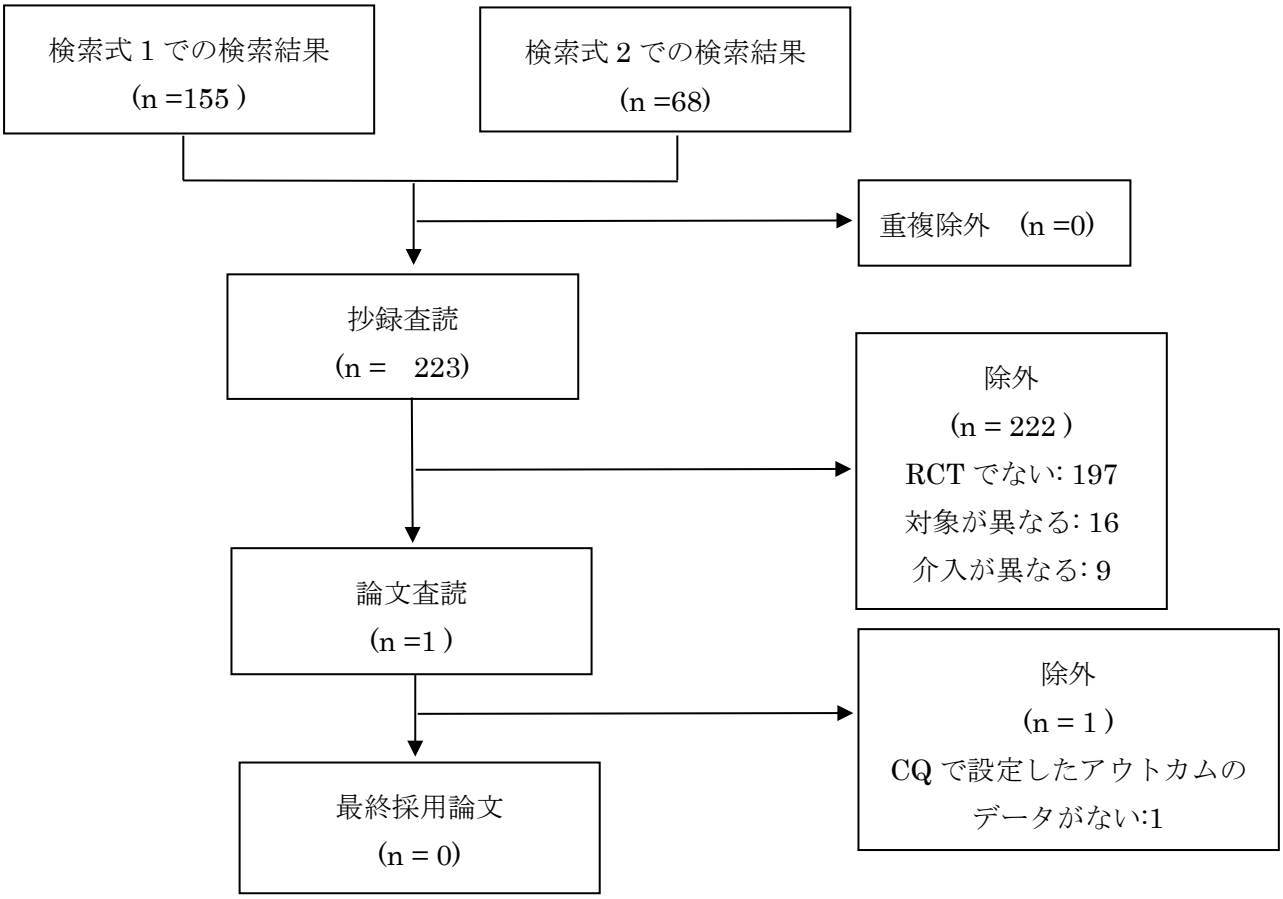
尿管閉塞に起因する急性腎盂腎炎は感染源のコントロールが必要な疾患であり，敗血症患者を対象とした CQ を設定した.

★文献検索式

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

②；("pyelonephritis"[MeSH Terms] OR "pyelonephritis"[All Fields]) OR ("urinary tract infections"[MeSH Terms] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "urinary tract infections"[All Fields] OR ("urinary"[All Fields] AND "tract"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "urinary tract infection"[All Fields]) OR urosepsis[All Fields] AND ("drainage"[MeSH Terms] OR "drainage"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND english[la]

★文献選択のフロー

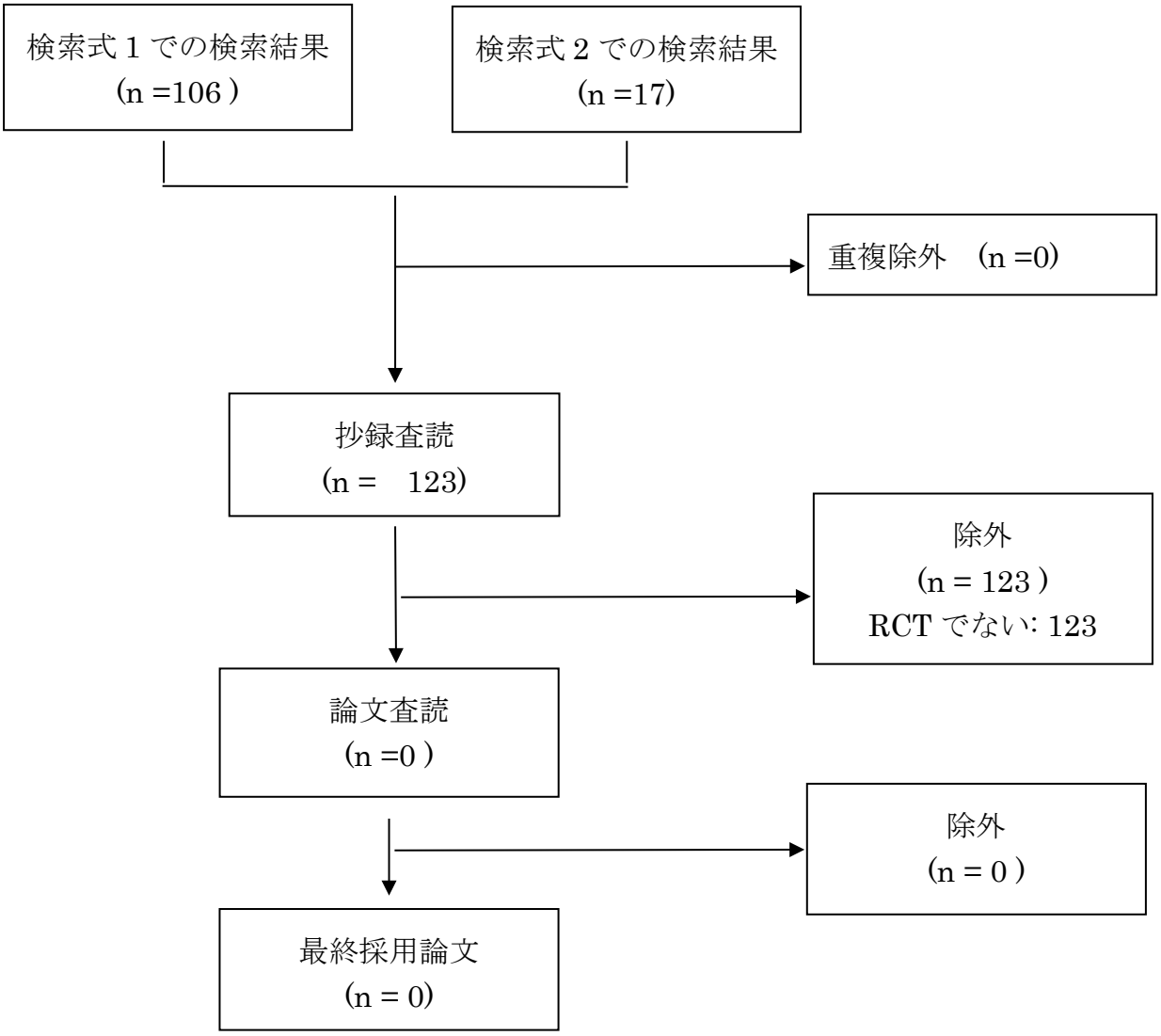


CQ 4-5: 壊死性軟部組織感染症に対する感染源のコントロールはどのように行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯
班内で感染源のコントロールが重要な疾患を議論し，壊死性軟部組織感染症はリストアップされ，タイミングを問う CQ を設定するに至った.

★文献検索式
①；(((Necrotizing Soft Tissue Infection) AND (severe sepsis OR septic shock)) AND (mortality OR length of ICU stay)) AND (operation OR drainage OR surgical OR open OR incision OR ultrasonographically OR ultrasonographic OR needle)
②；((("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields]) OR ("surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgical"[All Fields])) AND ("drainage"[MeSH Terms] OR "drainage"[All Fields])) AND ((("Systemic Inflammatory Response Syndrome"[Mesh] OR "Systemic Inflammatory Response Syndrome"[TW] OR sepsis[TW] OR septic[TW]) AND ((("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields]) OR (soft[All Fields] AND ("tissues"[MeSH Terms] OR "tissues"[All Fields] OR "tissue"[All Fields]))) AND ("infection"[MeSH Terms] OR "infection"[All Fields])) OR ("necrotising fasciitis"[All Fields] OR "fasciitis, necrotizing"[MeSH Terms] OR ("fasciitis"[All Fields] AND "necrotizing"[All Fields]) OR "necrotizing fasciitis"[All Fields] OR ("necrotizing"[All Fields] AND "fasciitis"[All Fields])))) AND (("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Controlled Clinical Trial"[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh:noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) OR (Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB]))

★文献選択のフロー


検索式 1 での検索結果
(n =106)
検索式 2 での検索結果
(n =17)
重複除外 (n =0)
抄録査読
(n = 123)
除外
(n = 123)
RCT でない: 123
論文査読
(n =0)
除外
(n = 0)
最終採用論文
(n = 0)

CQ 5-1：抗菌薬を 1 時間以内に開始すべきか？

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①；timing AND (antimicrobial OR Antibiot*) AND sepsis AND (empiric OR initial)

②；((((septic shock) OR (severe sepsis) OR (sepsis))) AND ((antibacterial agents) OR (antibiotics))) AND (randomized or randomised)

③；(sepsis OR septic) AND (antibacterial OR antibiotics) AND (timing OR (period of time)) AND randomized

★文献選択のフロー

上記検索式によりシステマティックレビュー1 件が抽出されたが RCT は抽出されなかった。

CQ 5-2: 敗血症の経験的抗菌薬治療において併用療法をおこなうか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

委員会内の相互査読のコメントは特になし。相互査読に対して行ったCQ（PICO）群の変更点もなし。全体会議では多剤併用療法という用語が曖昧との指摘があった。これをうけて、グラム陰性桿菌感染症に対する併用療法、に焦点を置いた解析を行ったことを明記した。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

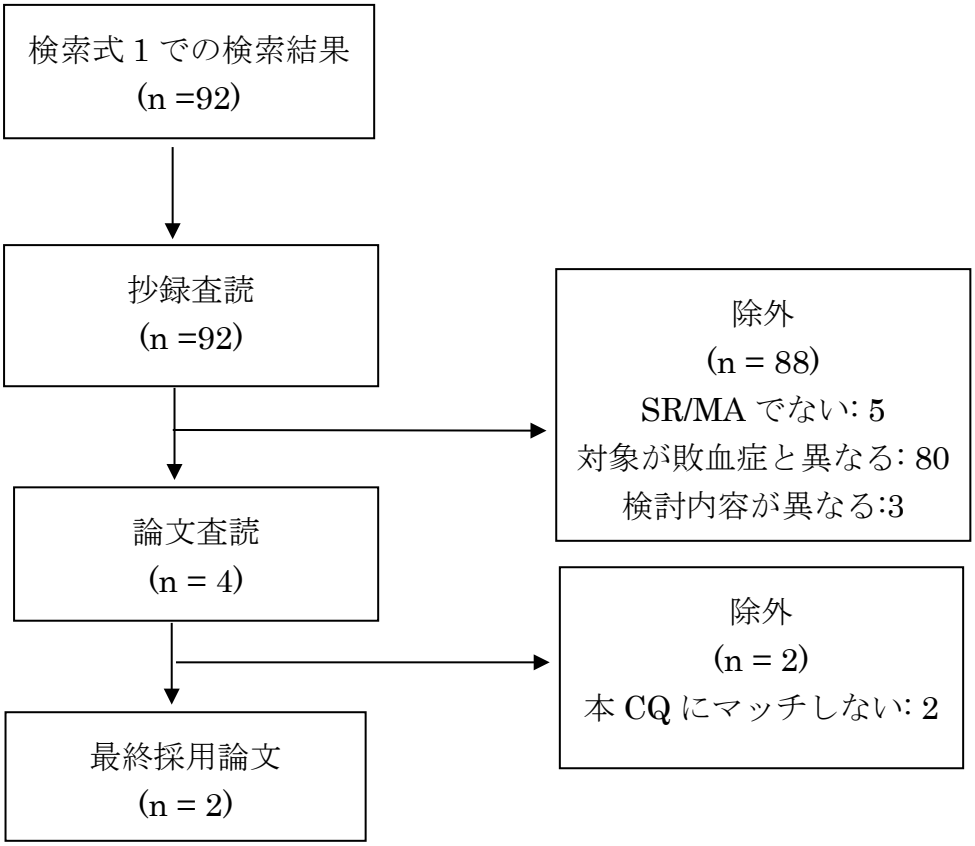
①;((″sepsis″[MeSH Terms] OR ″sepsis″[All Fields]) OR (″shock, septic″[MeSH Terms] OR (″shock″[All Fields] AND ″septic″[All Fields]) OR ″septic shock″[All Fields] OR (″septic″[All Fields] AND ″shock″[All Fields]))) AND combination[All Fields] AND (″antimicrobial″[All Fields] OR ″beta-lactam″[All Fields] OR ″beta lactam″[All Fields]) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND English[lang])

②；(sepsis OR critically ill) AND (antibiotic monotherapy OR antibiotic combination therapy) AND (meta-analysis[pt] OR systematic[sb] OR review[pt]) AND (english[la] OR japanese[la]) AND hasabstract[tw]

③;(sepsis OR critically ill) AND (antibiotic monotherapy OR antibiotic combination therapy) AND (randomized controlled trial[pt]) AND (english[la] OR japanese[la]) AND hasabstract[tw]

★文献選択のフロー

文献検索式①により 92 の論文が抽出された。タイトル及び抄録を検討し、2 件の SR/MA（Paul, 2014 および Kumar, 2010）を本 CQ に合致する論文として同定した。 双方の解析に含まれる論文を検討し、本 CQ に最も適合した論文が数多く解析されている SR/MA（Paul, 2014, PMID24395715）について、AMSTER 評価を行ったうえで、本論文の結果を CQ に対する回答に用いることとした。加えて、β ラクタムにキノロンを加える効果を検討した 1 件の RCT（Brunkhorst FM, 2012;PMID 22692171）の情報についても推奨文作成に利用することとした。



★各 RCT の評価

Outcome 1; 死亡率

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395715　Analysis1.1 All-cause mortality

Outcome 2; 薬剤耐性化率

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395715　Analysis1.11 Development of bacterial resistance

Outcome 3; 腎傷害

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24395715　Analysis1.14 Any nephrotoxicity

CQ 5-3: どのような場合に抗カンジダ薬を開始すべきか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

もとは診断の項目において侵襲性カンジダ症の診断にかかわる CQ が予定されたが、カンジダ症の診断に関する推奨を作るよりは、「いつ抗カンジダ薬を開始するべきか」の方が、敗血症診療では実用的ではないかとのことで、抗菌薬治療の CQ に組み込まれる形となった。現時点では敗血症に対して抗カンジダ薬開始基準を検討した RCT はないため、既知のエビデンス、ガイドラインからPを敗血症でカンジダ症のリスク因子を有する患者、I/C を抗カンジダ薬開始有無とした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①;(sepsis OR "septic shock") AND ("antifungal agents" OR "antifungal therapy") AND ("candida" OR "candidemia" OR "invasive candidiasis") AND (timing OR "risk factor" OR score OR beta-d glucan) AND (randomized controlled trial[ptyp] OR randomized OR randomised OR randomly OR "meta-analysis"[ptyp] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields] OR systematic[sb] OR "systematic review") NOT (Trials[jo] OR Animals OR case reports[ptyp])

②;((((("intensive care"[MeSH Terms] OR ("intensive"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "intensive care"[All Fields]) OR ("critical care"[MeSH Terms] OR ("critical"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "critical care"[All Fields])) OR ((("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields]) OR ("shock, septic"[MeSH Terms] OR ("shock"[All Fields] AND "septic"[All Fields]) OR "septic shock"[All Fields] OR ("septic"[All Fields] AND "shock"[All Fields]))) OR ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields] OR ("severe"[All Fields] AND "sepsis"[All Fields]) OR "severe sepsis"[All Fields]))) AND (("mycoses"[MeSH Terms] OR "mycoses"[All Fields] OR "mycosis"[All Fields]) OR ("antifungal agents"[Pharmacological Action] OR "antifungal agents"[MeSH Terms] OR ("antifungal"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antifungal agents"[All Fields] OR ("antifungal"[All Fields] AND "agent"[All Fields]) OR "antifungal agent"[All Fields]))) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

③((((("intensive care"[MeSH Terms] OR ("intensive"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "intensive care"[All Fields]) OR ("critical care"[MeSH Terms] OR ("critical"[All Fields] AND "care"[All Fields]) OR "critical care"[All Fields])) OR ((("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields]) OR ("shock, septic"[MeSH Terms] OR ("shock"[All Fields] AND "septic"[All Fields]) OR "septic shock"[All Fields] OR ("septic"[All Fields] AND "shock"[All Fields]))) OR ("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields] OR ("severe"[All Fields] AND "sepsis"[All Fields]) OR "severe sepsis"[All Fields]))) AND (("mycoses"[MeSH Terms] OR "mycoses"[All Fields] OR "mycosis"[All Fields]) OR ("antifungal agents"[Pharmacological Action] OR "antifungal agents"[MeSH Terms] OR ("antifungal"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antifungal agents"[All Fields] OR ("antifungal"[All Fields] AND "agent"[All Fields]) OR "antifungal agent"[All Fields]))) AND ((Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Meta-Analysis[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

④;(antifungal or candida) and (sepsis or septic) and (clinical trial)

⑤;(antifungal OR candida) and (sepsis OR septic) and (clinical trial) and (appropriate OR empiric OR initial) (sepsis OR septic) AND (antibacterial OR antibiotics) AND (timing OR (period of time)) AND randomized

★文献選択のフロー

上記検索式によりシステマティックレビュー2 件が抽出されたが RCT は抽出されなかった。

CQ 5-4: 敗血症、敗血症性ショックの患者に対してβラクタム薬の持続投与または投与時間の延長は行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

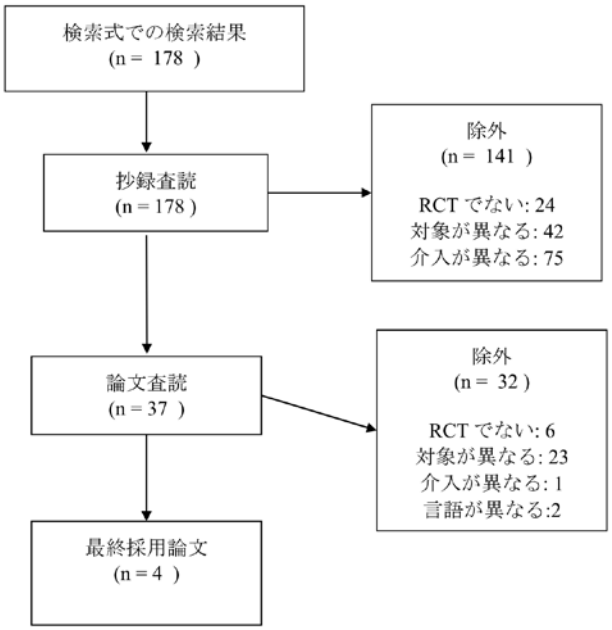
患者は敗血症を対象とした。時間依存性の薬剤であるβラクタム薬は持続投与もしくは投与時間の延長において、より有効性が高い可能性があり、RCT においても介入群において持続投与もしくは投与時間の延長を検討している。βラクタム薬の投与方法は通常間欠投与が行われているため、間欠投与をコントロール群として設定した。またアウトカムとして死亡率が有効性の指標として良く使用されており、かつ有効性の指標として重要であるため、死亡率を Primary outcome として選択した。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①； (((((((carbapenem OR carbapenems OR meropenem OR imipenem OR “imipenem- cilastatin” OR “imipenem/cilastatin” OR doripenem OR piperacillin/tazobactam OR cefepime OR ceftriaxone OR beta lactams[MeSH Terms]) AND (extended OR prolonged OR continuous OR discontinuous OR intermittent OR short OR bolus OR intravenous) AND (duration OR infusion OR administration OR interval OR dosing) AND (sepsis[MeSH Terms] OR sepsis OR ″critically ill”))) AND ((randomized) OR randomised OR randomly)))))

検索日 2015.9.20 （Up date：2016.5.20）

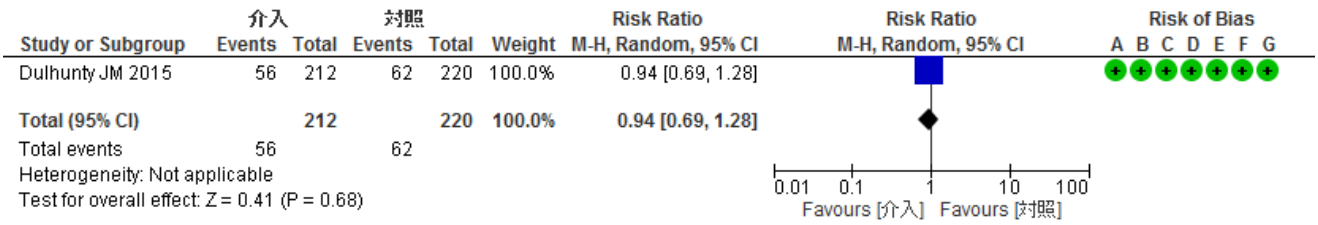
★文献選択のフロー



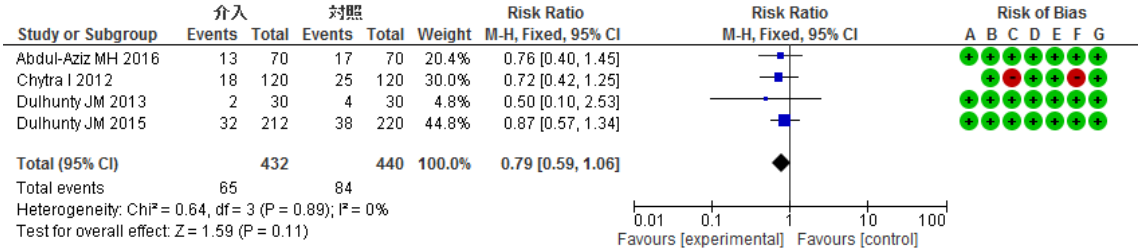
★各 RCT の評価

「CQ3—4 RCT の評価ファイル」を参照。

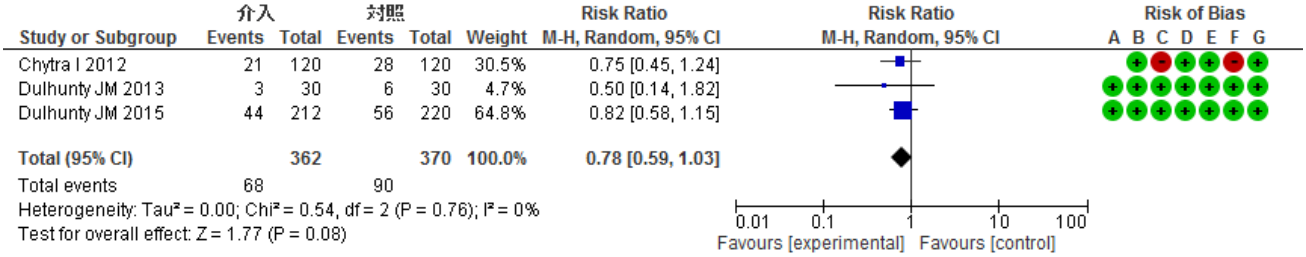
Outcome 1; 90日死亡率



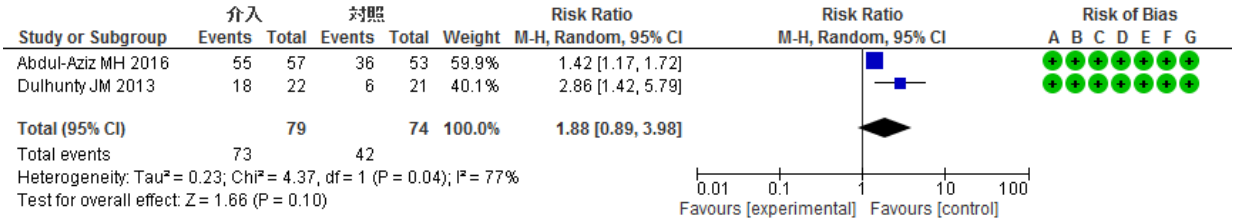
Outcome 2; ICU死亡率



Outcome 3; 病院死亡率



Outcome4；ターゲット濃度達成率



Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)
(G) Other bias

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

★CQ—PICO 決定に至る経緯

対照患者は敗血症および敗血症性ショックとした。Exposure はデエスカレーションであるため、介入群はデエスカレーションの施行、対照群はデエスカレーションの未施行に設定した。デエスカレーションは患者に害を及ぼすことなく安全に施行できなければならないため、死亡率を主要なアウトカムに設定した。その他、重複感染率、薬剤耐性菌の検出率についても検討した。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①;((sepsis OR "severe sepsis" OR "septic shock")) AND ("antimicrobial therapy" and "de-escalation") Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Review; published in the last 5 years; Humans; English; Japanese

②;(((((("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields]) OR septic[All Fields]) OR ("bacteraemia"[All Fields] OR "bacteremia"[MeSH Terms] OR "bacteremia"[All Fields])) OR bacterial[All Fields]) OR ("infection"[MeSH Terms] OR "infection"[All Fields])) OR ((critical[All Fields] AND ill[All Fields]) OR critically[All Fields])) AND (("anti-bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti-bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti-bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-bacterial agents"[All Fields] OR "antibacterial"[All Fields]) OR ("anti-infective agents"[Pharmacological Action] OR "anti-infective agents"[MeSH Terms] OR ("anti-infective"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti-infective agents"[All Fields] OR "antimicrobial"[All Fields]))) AND escalation[All Fields] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Multicenter Study[ptyp])

③;(sepsis OR severe sepsis OR septic shock) AND antimicrobial therapy AND de-escalation AND (meta-analysis[pt] OR systematic[sb]) AND humans[mh] AND (english[la] OR japanese[la]) AND hasabstract[tw], (sepsis OR severe sepsis OR septic shock) AND antimicrobial therapy AND de-escalation AND randomized controlled trial[pt] AND humans[mh] AND (english[la] OR japanese[la]) AND hasabstract[tw]

★文献選択のフロー

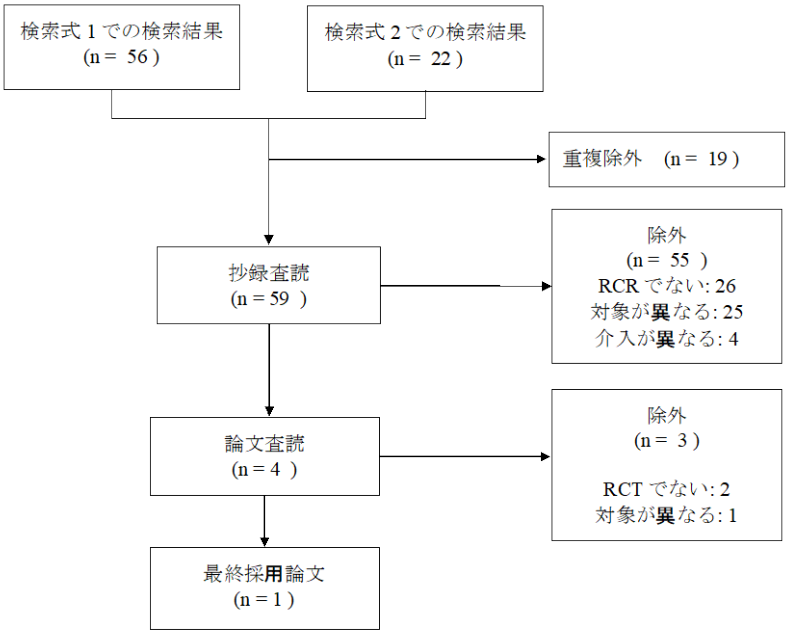
検索式 1 (((((((sepsis) OR septic)) OR critical ill OR critically)) AND escalation)) AND (((randomized) OR randomised) OR randomly)

検索日 2015.10.9

検索式 2 ((((intensive care OR critical ill OR sepsis or septic)) AND ((de-escalation) OR escalation)) AND (antibacterial OR antibiotic)) AND (randomized OR randomised OR randomly)

検索日 2015.10.9

上記検索式により、メタアナリシス2件とRCT2件が抽出された。そのうち Kim らの RCT（PMID22336530）は対照患者が重症肺炎のみであったため、本 CQ の対象論文から除外した。残った1編の RCT（Leone 2014, PMID25091790）を最終採択論文とした。



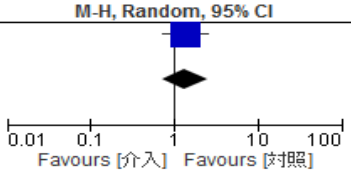
★各 RCT の評価

「CQ5-5 RCT の評価ファイル」を参照

Outcome 1; 90日死亡率

Study or Subgroup	介入 Events	介入 Total	対照 Events	対照 Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Leone M 2014	18	59	13	57	100.0%	1.34 [0.72, 2.47]
Total (95% CI)		**59**		**57**	**100.0%**	**1.34 [0.72, 2.47]**
Total events	18		13			

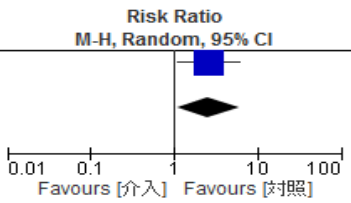
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = 0.35)

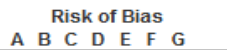


Outcome 2; 重複感染率

Study or Subgroup	介入 Events	介入 Total	対照 Events	対照 Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Leone M 2014	16	59	6	57	100.0%	2.58 [1.08, 6.12]
Total (95% CI)		**59**		**57**	**100.0%**	**2.58 [1.08, 6.12]**
Total events	16		6			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.14 (P = 0.03)





Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)
(G) Other bias

CQ 5-6: 抗菌薬はプロカルシトニンを指標に中止してよいか？

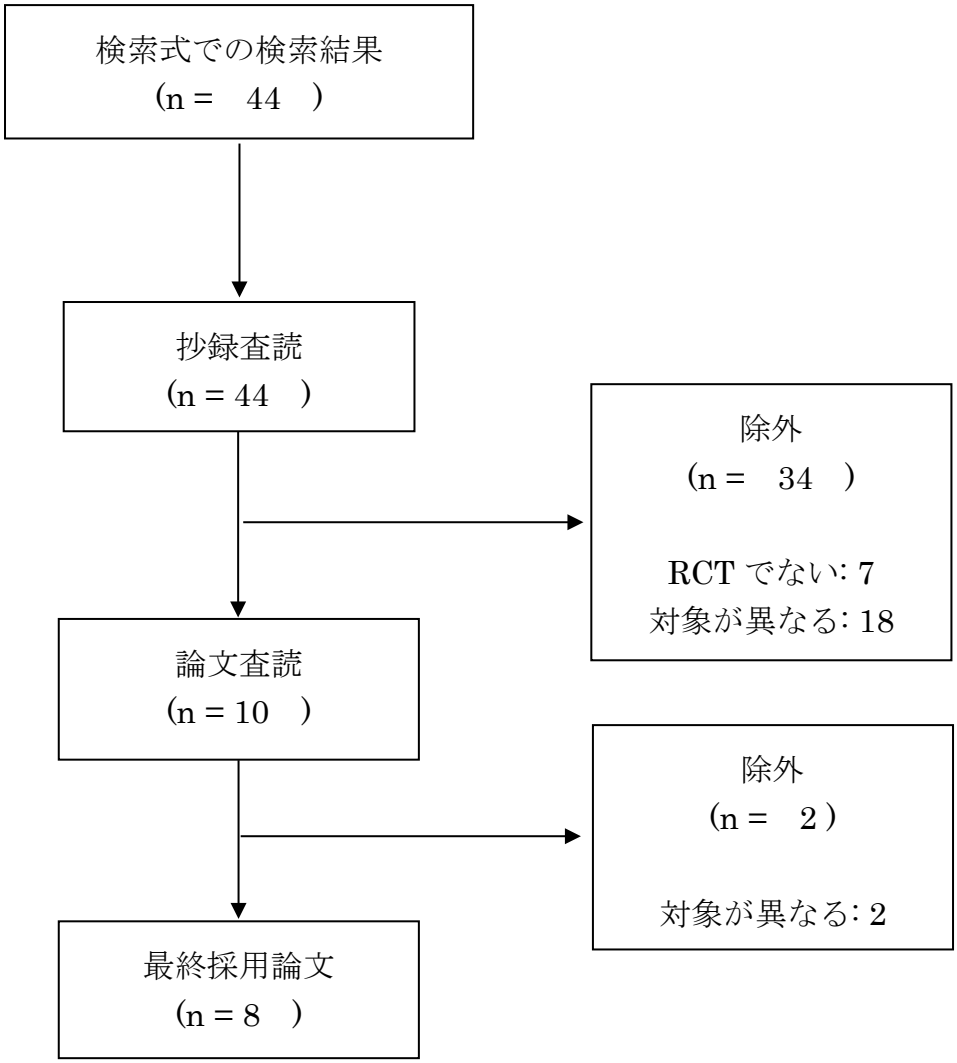
★CQ—PICO 決定に至る経緯

マーカーを利用して抗菌薬を中止してよいかとの CQ で PICO まで決定しているが，抽出した文献での I がすべてプロカルシトニンガイドであることをふまえ，CQ，I，C でマーカーをプロカルシトニンに限定している。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①;(sepsis OR septic OR ("intensive care" AND "bacterial infections")) AND (procalcitonin OR PCT OR "C reactive protein" OR "C-reactive protein" OR "soluble CD14 subtype" OR "presepsin") AND (antibacterial OR antibiotic OR antibiotics) AND ((mortality OR morbidity OR duration OR period OR stop OR stopped OR cessation) OR (algorithm OR guide OR guided)) AND (randomized OR randomised OR randomly) AND (english[la] OR japanese[la]) NOT (Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Trials[jo] OR Animals OR Case Reports[ptyp] OR Editorial[ptyp])

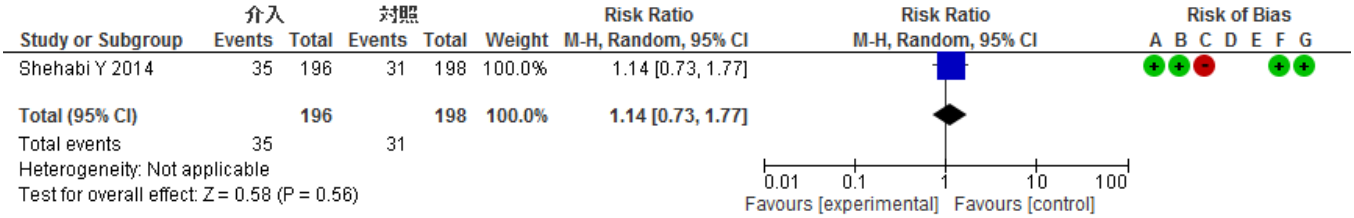
★文献選択のフロー



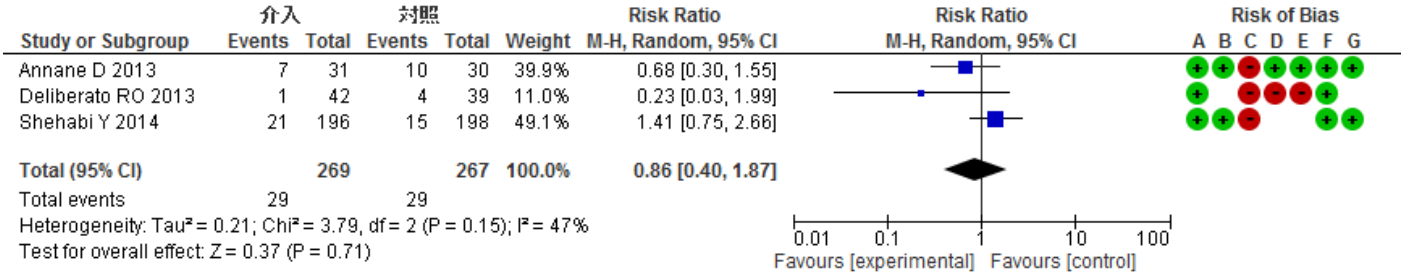
コメント：新たに de Jong E らの報告を採用したため，最終採用論文は 9 件となっている。

★各 RCT の評価

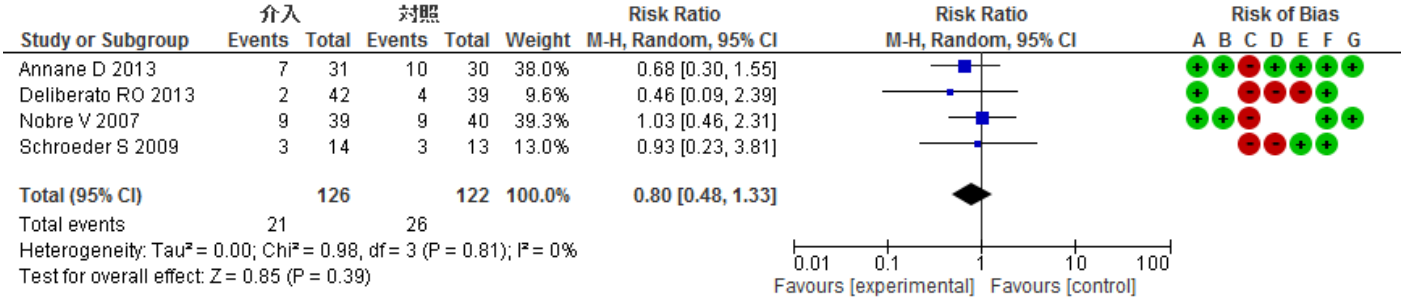
90 日死亡率



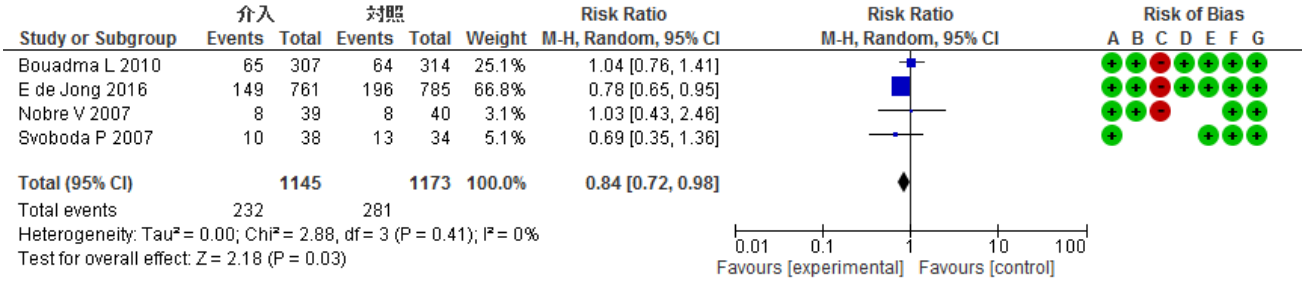
ICU 死亡率



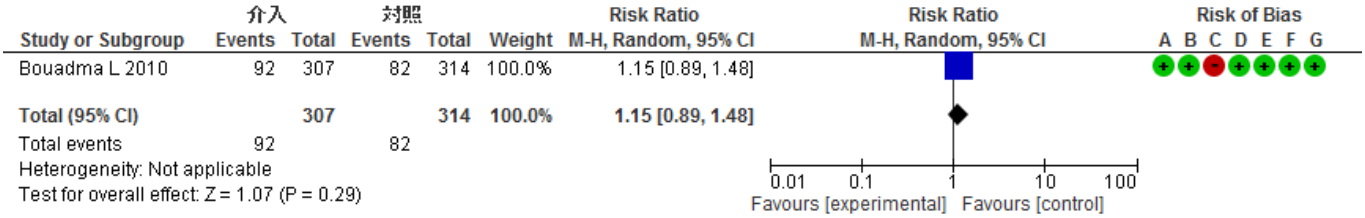
病院死亡率



28 日死亡率



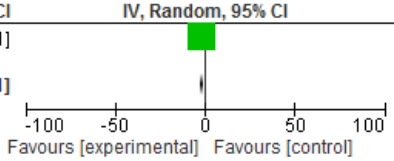
60 日死亡率



抗菌薬投与日数

Study or Subgroup	介入 Mean	介入 SD	介入 Total	対照 Mean	対照 SD	対照 Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Risk of Bias A B C D E F G
Schroeder S 2009	6.6	1.1	14	8.3	0.7	13	100.0%	-1.70 [-2.39, -1.01]	- - + +
Total (95% CI)			**14**			**13**	**100.0%**	**-1.70 [-2.39, -1.01]**	

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 4.83 (P < 0.00001)



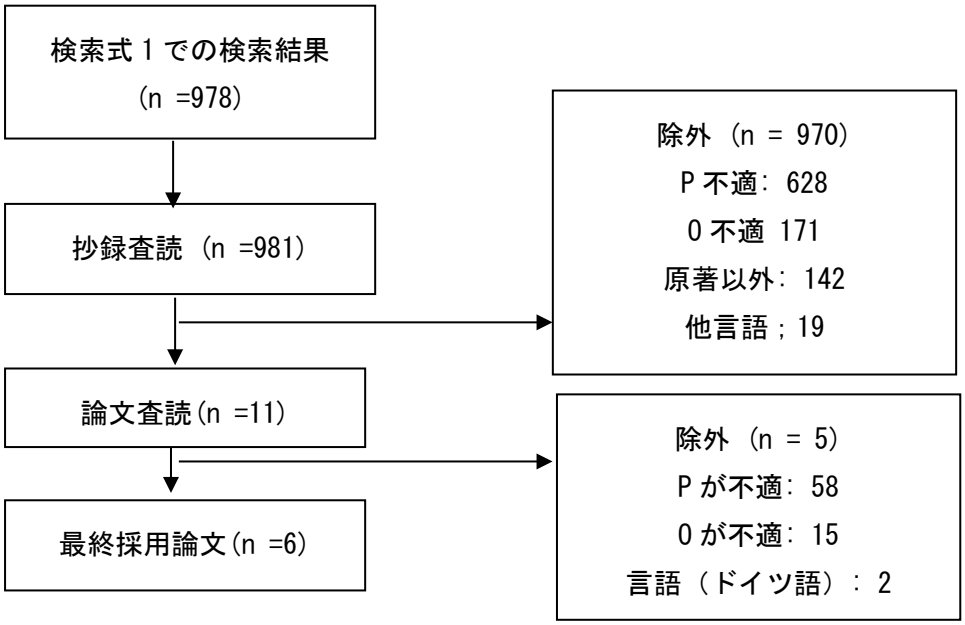
Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)
(G) Other bias

CQ 6-1: 成人の敗血症患者に免疫グロブリン（IVIG）投与を行うか?

★ 文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

(sepsis or severe sepsis or septic shock or septicemia or septic) AND (immunoglobulin or IVIG or immuno globulin or immune globulin or IgG) AND (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized clinical trial OR clinical trials OR randomly OR propensity OR observational) NOT (animals NOT humans)

★文献選択のフロー



文献検索式により SR したところ 6 論文[6)~11)]が抽出された。

1）グロブリン班

Outcome 1; 全原因死亡率 (n=1264)

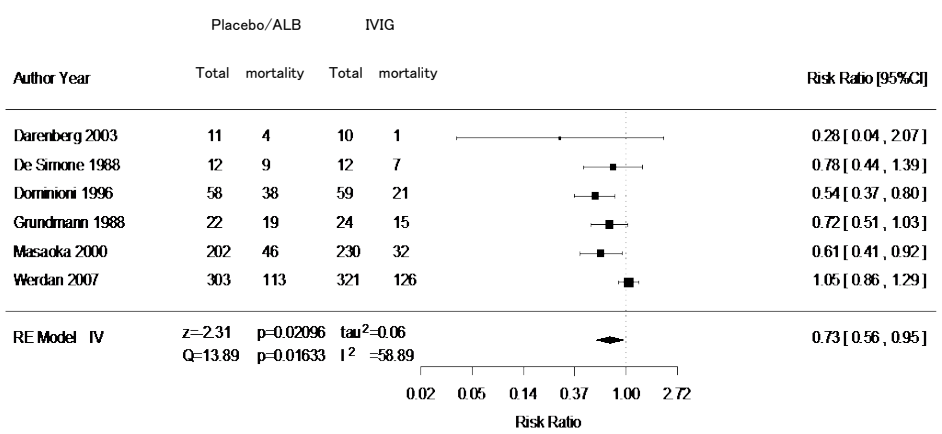
1) IVIG: 202/656 (30.8%) vs, placebo/ALB: 229/609 (37.7%)

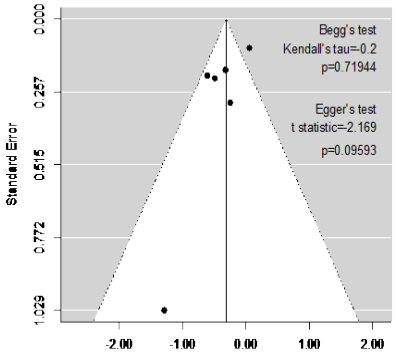
2) RR: 0.73 (95%CI: 0.56～0.95)

3) p=0.02096

4) I2: 58.89

5)質の評価：Begg’s funnel plot (p=0.71944)





コメント：免疫グロブリン群の全原因死亡率は有意に改善した。但し，研究間の異質性（I2=58.89%）を中等度認めた。統計モデルにはランダム効果モデルを使用した。

Outcome 2; ICU死亡率（n=624）

1) IVIG: 126/321 (39:3%) vs, placebo/ALB: 168/303 (55.5%)

2) RR: 0.71 (95%CI: 0.60～0.84)

3) p=1

コメント：１論文であったが，RR 0.71 (95%CI：0.60 - 0.84)と免疫グロブリン群のICU死亡率は有意に改善した。但し，研究間の異質性は１例のため検討しえなかった。

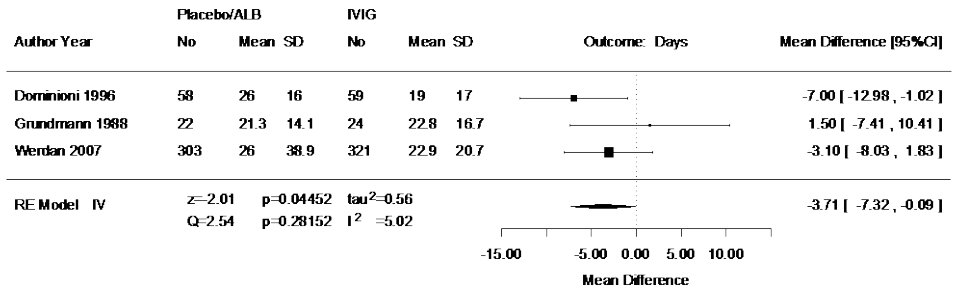
Outcome 3; ICU治療期間（n=787）

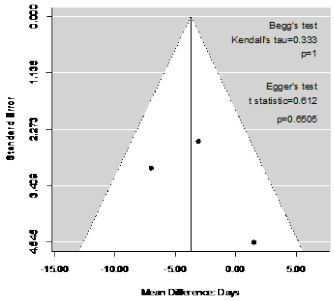
1) RR: -3.71(95%CI: -7.32～-0.09)

2) p=0.04452

3) I2: 5.02

4)質の評価：Begg’s funnel plot (p=1)





コメント：IVIG群のICU治療期間は有意に３日間短かった。研究間の異質性（I2=5.02%）も低かった。

Outcome 4; 副作用（n=1285）

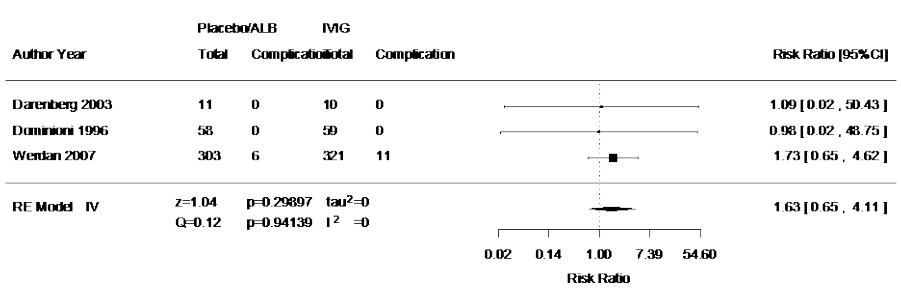
1) IVIG: 25/711 (3.5%) vs, placebo/ALB: 6/574 (1.0%)

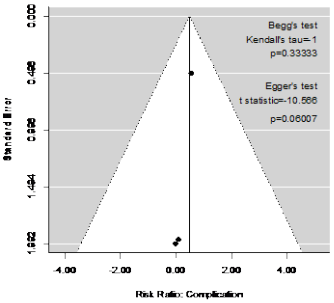
2) RR: 2.09(95%CI: 0.86～4.97)

3) p=0.10554

4) I2: 0

5)質の評価：Begg’s funnel plot (p=1)

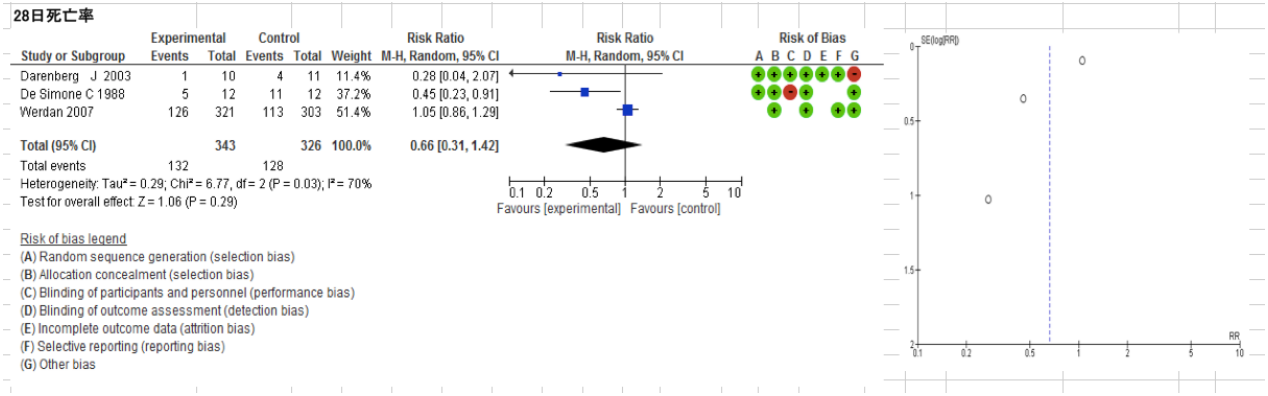




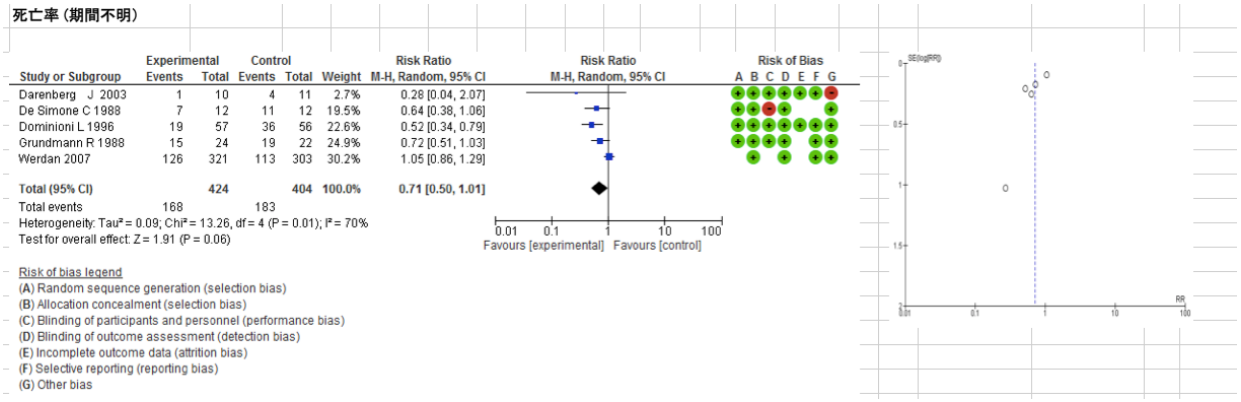
コメント：合併症の発症には２群間で有意な差がみられなかった

２）アカデミック班

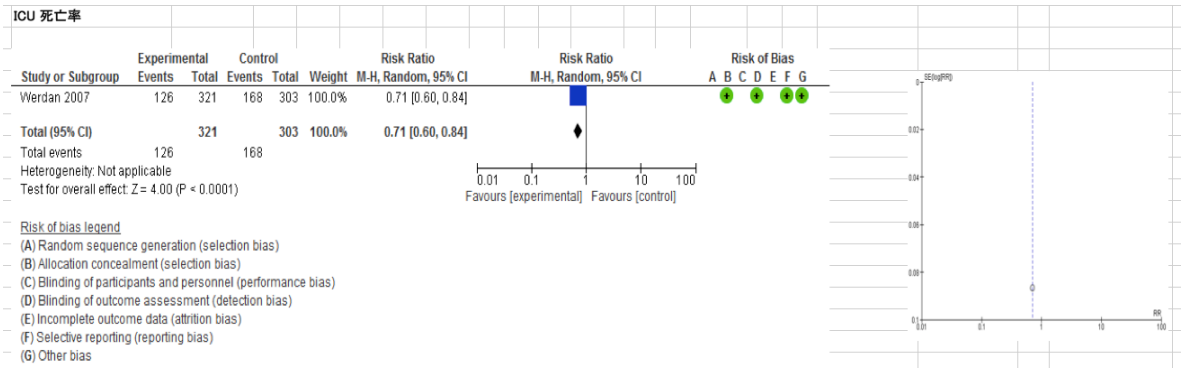
28 日死亡率



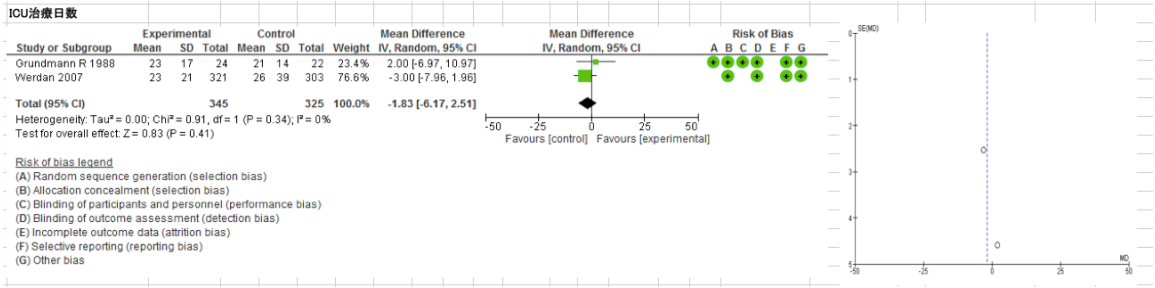
死亡率



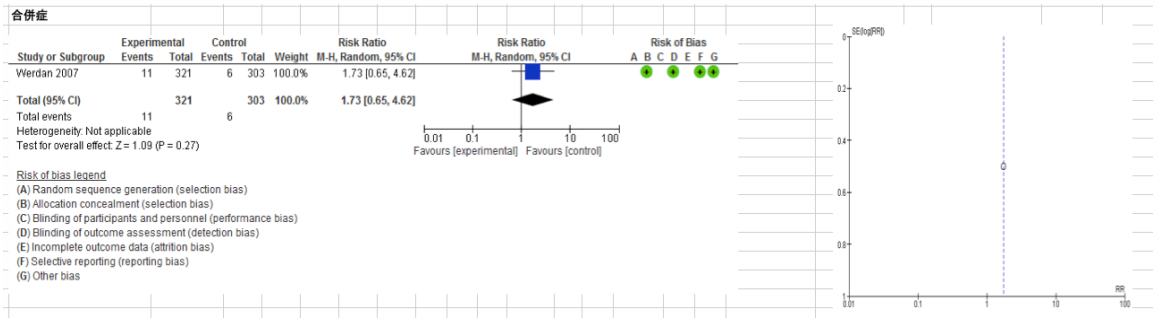
ICU 死亡率



ICU 治療日数



合併症



推奨に関する反対意見		回　　答
【推】しない弱い推奨	SR+Meta で陽性シグナルが得られたことは有望仮説であることを証明したに過ぎない。大規模 RCT の十分な動機付けには成るが高価であることを考慮すると大規模 RCT によって有効性が証明されるまでは投与しないというのが今日の一般的な考え方であると思う。全ての RCT が古すぎて今日とは事情がだいぶ異なる環境で行われた研究である。	今回使用した Minds 診療ガイドライン作成マニュアルのガイドラインの定義では「診療上の重要度の高い医療行為について，エビデンスを SR とその総体評価，益と害のバランスなどを考量して，患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書」と記載されており，治療介入の推奨を決定する際には必ずしも大規模 RCT で有効性が証明されている必要はなく，現状で得られるエビデンスを SR という手法を用いて公平に評価することが求められます。 治療介入に関するコストバランスに関して，今回のように薬剤自体に発生する医療費以外にも治療効果による ICU 入院期間などの入院全体のコスト減や，患者の生存期間の延長に伴う経済的利益などさまざまな要因を含める必要があります。
【推】しない弱い推奨	古い RCT での結果であれば，エキスパートオピニオンへ変更しては？	今日の敗血症の定義の制定前で標準的治療法も行われる前の古い RCT 結果であり，　非直接性をダウングレードした上で RCT のエビデンスを評価した。敗血症が定義された 1992 年，標準治療が開始された 2004 年というように診断，治療の幹が変わる前までに行われた古い研究を除くということになれば，最新の薬剤や治療法を除く，かなりの項目で SR+MA をやり直さなければならなくなります。
	対象となった研究の施行時期が古くガイドライン普及後に実施された研究がないことが最大の問題であり，現在の診療への外挿が適切でない可能性があると考えます。コストも高いことも加味すれば，メタ解析の優位性＝推奨に繋がりがたいように感じます。	IVIG の RCT はご指摘の通り，今日の敗血症の定義，標準的治療法とはかなり異なる治療環境で行われた研究であります。しかし 2 つの大規模 RCT 結果を基に日独で各々研究が終了した感があり，現状で得られる数少ない RCT 研究です。実際 Cochrane でもこれらの RCT を評価対象としています。従って limitation やエビデンスを導く過程を明らかとすることで，　公正な判断ができる情報を与えることが一般臨床医へ我々のできる最善の方法と考えます。 治療介入に関するコストバランスに関して，薬剤自体に発生する医療費以外にも ICU 入院期間などの入院全体のコスト減や，患者の生存期間の延長に伴う経済的利益など様々な要因を含める必要があるので，益と害のバランスのもとに推奨することが必要です。
【推】し	28 日生存に差がない	SR で選択された全ての RCT 研究で，死亡率（28 日死亡率か ICU 死亡率）は低下しております（Werdan の RCT 研究では ICU 死亡率が

ない弱い推奨		低下）。古い研究のため 28 日死亡率の記載のない研究もあるため全原因死亡率を検討しましたので，その旨を明記します。 グロブリン班とは P の相違がみられ，アカデミック班では重症敗血症を，Cochrane ではバイアスリスクの質の評価として Jadad score 5 で論文を選別しております（但し，通常 Jadad score 3 とする SR が多い）。バイアスリスク以外の非直接性，非一貫性も考慮検討した結果，全原因死亡率，ICU 死亡率の低下，ICU 治療期間の短縮を認めた。なお，異質性は中等度（I2=58.8%）であったため感度分析を行いませんでした。
【推】しない弱い推奨	エビデンスを導く方法論	Cochrane，アカデミック班，グロブリン班の 3 者の相違はアプローチ法と，感度分析を行いエビデンスの質の高い研究に限定するか否かの 2 つであり，エビデンスを導く過程や検討方法には全く問題がありません。Cochrane の IVIG の感度分析では Jadad scale 5 のみ採用しておりますが，二重盲検を行ってないと記載するよりも記載しない方が点数がよいなど問題点も指摘されています。今回は対象論文が同時期の研究で，I2 が 59.8%と中等度の異質性であったため感度分析を行いませんでした。日独で IVIG 投与量が異なるため非直接性の解釈も異なりますので，外国からのメタ解析結果を鵜呑みにはできないと考えます。 IVIG の Cochrane では質の高い RCT 研究を 3 つ選んでいます。Burn の論文は血小板減少性の敗血症が対象で，一次アウトカムは血小板数の増加，二次アウトカムは 5 日死亡率で統計処理なし。残りの 2 論文は TSS を対象にした Darenberg 研究と重症敗血症を対象にした Werdan 研究です。Burn 論文はグロブリン班の二次抽出の際に P が異なるとの理由で除外され最終の 6 論文には選択されていません。
【推】しない弱い推奨	３つの独立した班において様々な意見が提出されることを考えると本治療法の効果は未だ未確定であると思われる。有害事象の発生頻度増加の可能性とコストを考えると使用を提案し難い。	SR に関して 100%という絶対的方法がないため，PICO の設定，アプローチの仕方で結果が異なる可能性があります。 例えば，ステロイドの RCT でも低用量ステロイド単独か高用量ステロイドも含めるか，早期投与だけか晩期投与も含めるのかによる PICO の相違によって，メタ解析でもショックや死亡率の改善の有無という結果が変わる可能性があります。

推奨文に関する反対意見		回　　答
実施しないことを提案する（弱い推奨）	PICO を正確に反映したアカデミック班のメタ解析では、28 日生存率、死亡率(期間不明)を IVIG が改善しない。また IVIG のコストは相当高く血液製剤によるリスクも否定出来ない。このため IVIG の	対象となった RCT 論文は，1 論文を除いて 1992 年の Sepsis の定義制定前の研究なので，定義に従って敗血症と重症敗血症を区別することができませんでした。P を敗血症相当で統一したグロブリン班の SR では，IVIG 投与群では全原因死亡率は改善した。アカデミック班の P は重症敗血症という文言が使われているか，スコアや臓器不全の合併の有無から判断した重症の敗血症です。3 論文による 28 日死亡率は有意でないものの RR は 0.66 と低く，全原因死亡率，ICU 死亡率，ICU 治

	投与は推奨しがたい。	療期間全て有意に改善しました。28 日死亡率の結果が優先され，有意差はないと判断された。なお，全原因死亡率の RR は 0.71 で，95%CI は 0.5～1.01 あることから弱い推奨とも取ることができます（Minds 診療ガイドライン作成手引き 2014 の P46）。
成人敗血症に対して IVIG 療法を弱く推奨する	重症敗血症→敗血症。文をすっきりさせるのはいかがでしょうか。	御指摘のように敗血症に統一しました。
成人の重症敗血症に対して、抗菌薬との併用療法として IVIG 投与を考慮してもよい。	コクランの良質エビデンスの RCT 評価（予後に効果なし）の持つインパクトは国内外を問わず大きい。その事実を考慮した上でワーキンググループの解析結果から弱い推奨を伝える必要があります。定型的な文章ではありませんが、”併用療法として投与を考慮してもよい”以外の表現は読者の大きな誤解を生むと思います。文章はエキスパートオピニョン風になりますが。	御指摘のように，Cochrane の良質エビデンスの RCT 評価の持つインパクトは国内外を問わず大きいと思います。バイアスリスクを排除し質の高いエビデンスにする方法として，Cochrane では Jadad score 3 以上の論文に選択していますが，IVIG では Jadad score 5 を採用しております。ちなみに Masaoka 論文は Jadad score 3 です。御指摘いただいたように”併用療法として投与を考慮してもよい”という形で，弱い推奨を伝えたいと思います。
実施することを推奨しない	28 日生存に差がない	SR で選択された全ての RCT 研究で，死亡率（28 日死亡率か ICU 死亡率）は低下しています（Werdan の RCT では 28 日死亡率ではなく ICU 死亡率が低下）。古い研究のため 28 日死亡率の記載のない研究もあるため，他の SR 同様，全原因死亡率で検討しましたのでその旨を明記しました。アカデミック班の P で重症敗血症を選択，Cochrane では Jadad score 5 の論文を選別しています（質の担保には Jadad 3 以上とする SR も多い）。このようにアカデミック班，Cochrane とは P の相違がみられます。グロブリン班では，バイアスリスク以外の非直接性（投与量を含め），非一貫性も考慮し検討した結果，全原因死亡率，ICU 死亡率の低下，ICU 治療期間の短縮を認めました。なお，異質性は中等度（I2=58.8%）でしたので感度分析を行っていません。

CQ 7-1: 初期蘇生に EGDT を用いるか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

Rivers らの EGDT 発表以降，原法も含めた様々な goal-directed therapy がこれまで検討されているが，本 CQ においては，SSCG でその遵守が強く推奨されている Rivers らの原法のみを I（介入）とした。また，近年の敗血症に対する集中治療管理水準の進歩を考慮し，文献検索期間を SSCG や EGDT の概念が広く浸透した時期（2004 年以降）とし，C（対照）を SSCG（EGDT 以外）に準拠し治療が行われた敗血症、敗血症性ショック症例とした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

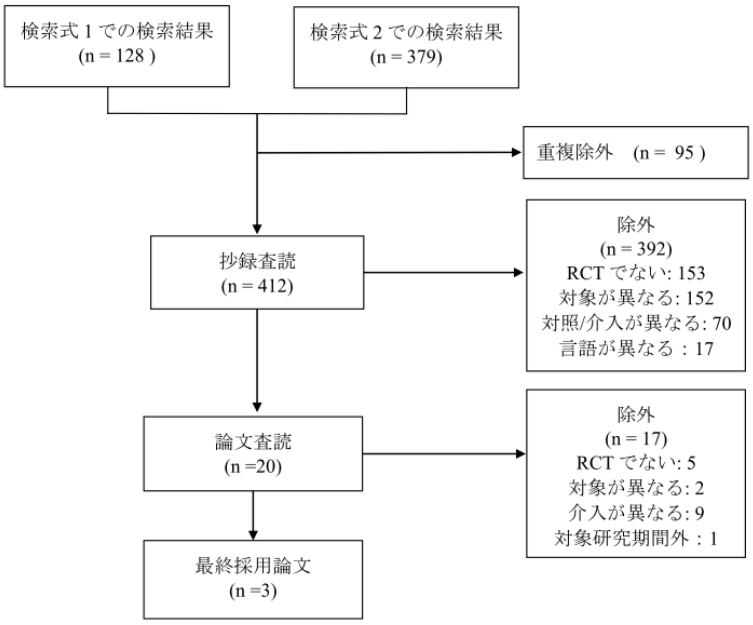
【検索式 1】(sepsis or septic) and (goal directed therapy or goal directed resuscitation or EGDT or early goal directed therapy or goal oriented or central venous oxygen saturation) and (randomized or randomised or randomly)

検索日　2004.1.1～2016.5.1

【検索式 2】(sepsis or septic) and (goal directed or goal-directed or EGDT or protocol) and　(randomized or randomised or randomly)

検索日　2004.1.1～2016.5.1

★文献選択のフロー

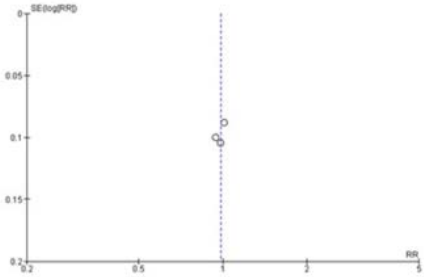


★各 RCT の評価

1） 90 日死亡率

アウトカム		死亡率（90日）																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
ProMISe 2015	RCT	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	620	181	29.19	623	184	29.53	Relative risk	1.01	0.85−1.20
ARISE 2014	RCT	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	796	150	18.84	792	147	18.56	Relative risk	0.98	0.80−1.21
ProCESS 2014	RCT	0	0	−1	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	412	139	33.74	405	129	31.85			EGDT, Protocol-based standard therapy, Usual

➢ 死亡率（90日）



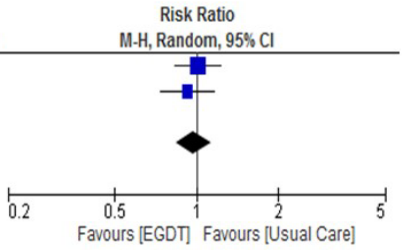
2） 28 日死亡率

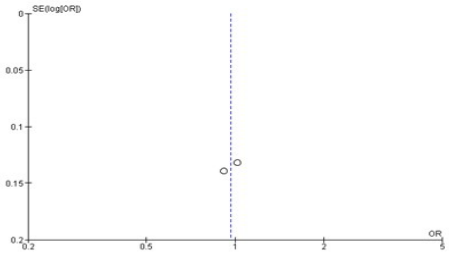
アウトカム		死亡率（28日）																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
ProMISe 2015	RCT	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	621	152	24.48	625	155	24.8	Relative risk	1.01	0.83−1.23
ARISE 2014	RCT	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	797	127	15.93	792	117	14.77	Relative risk	0.93	0.73−1.17
ProCESS 2014	RCT	0	0	−1	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0									

➢ **死亡率（28日）**

Study or Subgroup	EGDT Events	EGDT Total	Usual Care Events	Usual Care Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Mouncey 2015	155	625	152	621	58.6%	1.01 [0.83, 1.23]	2015
ARISE 2014	117	792	127	797	41.4%	0.93 [0.74, 1.17]	2014
Total (95% CI)		**1417**		**1418**	**100.0%**	**0.98 [0.84, 1.13]**	
Total events	272		279				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.33, df = 1 (P = 0.56); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.31 (P = 0.76)





3） ショック離脱期間

該当論文なし。

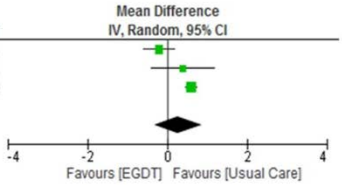
4）ICU 滞在期間

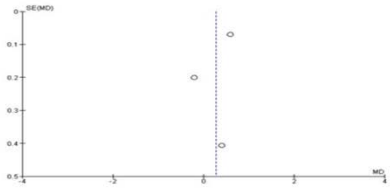
アウトカム		ICU滞在期間																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
ProMISe 2015	RCT	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	626	2.4	1.3	625	3	1.2			Chelkeba's MAよりデータ抽出
ARISE 2014	RCT	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	798	3.2	4.3	793	3	3.7			Chelkeba's MAよりデータ抽出
ProCESS 2014	RCT	0	0	−1	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	456	4.7	5.8	439	5.1	6.3			Original paperよりデータ抽出

➢ **ICU滞在期間**

Study or Subgroup	EGDT Mean	EGDT SD	EGDT Total	Usual Care Mean	Usual Care SD	Usual Care Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
ARISE 2014	3	3.7	793	3.2	4.3	798	35.3%	-0.20 [-0.59, 0.19]	2014
ProCESS 2014	5.1	6.3	439	4.7	5.8	456	24.0%	0.40 [-0.39, 1.19]	2014
Mouncey 2015	3	1.2	625	2.4	1.3	626	40.8%	0.60 [0.46, 0.74]	2015
Total (95% CI)			**1857**			**1880**	**100.0%**	**0.27 [-0.33, 0.87]**	

Heterogeneity: Tau² = 0.22; Chi² = 14.16, df = 2 (P = 0.0008); I² = 86%
Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.38)





CQ 7-2: 敗血症性ショックにおいて初期蘇生における輸液量はどうするか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症性ショックの初期蘇生において、対象患者(P)は敗血症および敗血症性ショックに限定した。介入(I)は初期大量輸液を行う、対照(C)は初期大量輸液を行わない、アウトカム(O)は臨床において重要と考えられる死亡、ショック離脱期間、ICU 滞在期間、合併症発症率とした。

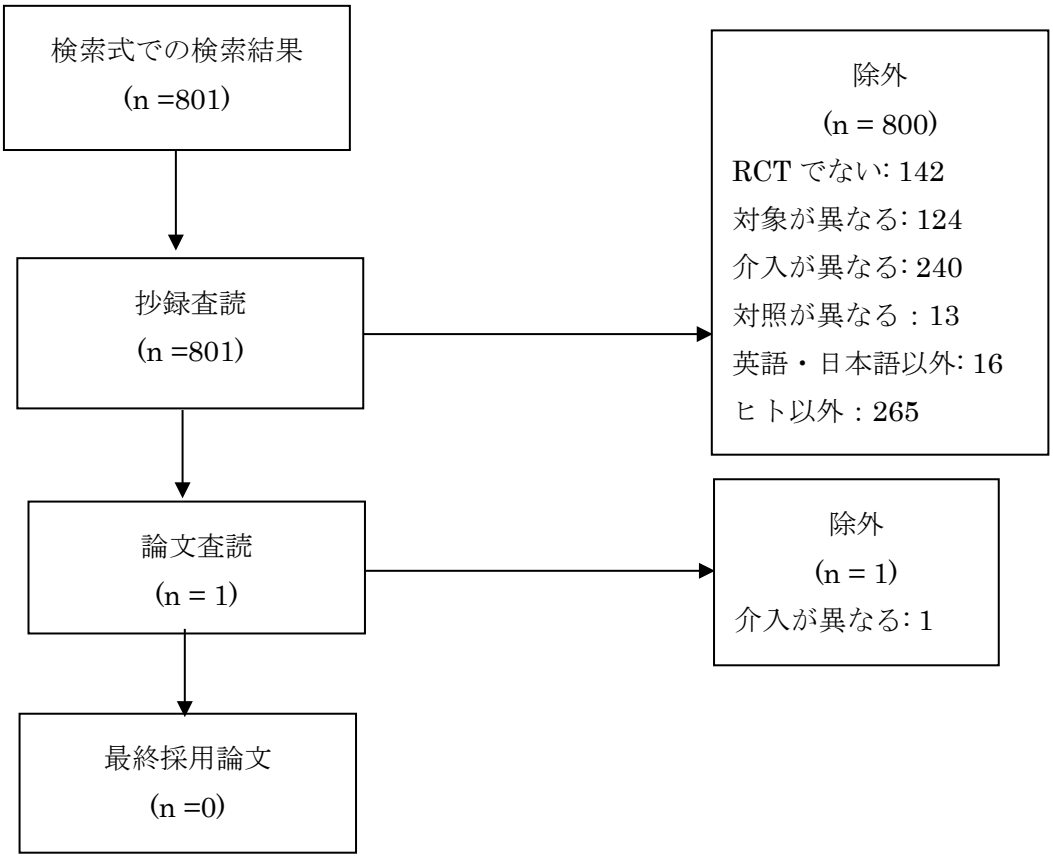
★文献検索式(相互査読されていれば、その文献検索式も記載)

(1)(severe sepsis or septic shock) and (fluid resuscitation or fluid therapy) and (randomized or randomised or randomly)、

(2) (sepsis or septic) and (fluid resuscitation or resuscitation volume or fluid volume or fluid balance) and (randomized or randomised or randomly)

検索日: ～2016.5.1

★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

該当する RCT なし。

CQ 7-3: 敗血症の初期蘇生の開始時において心エコーを用いた心機能評価を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

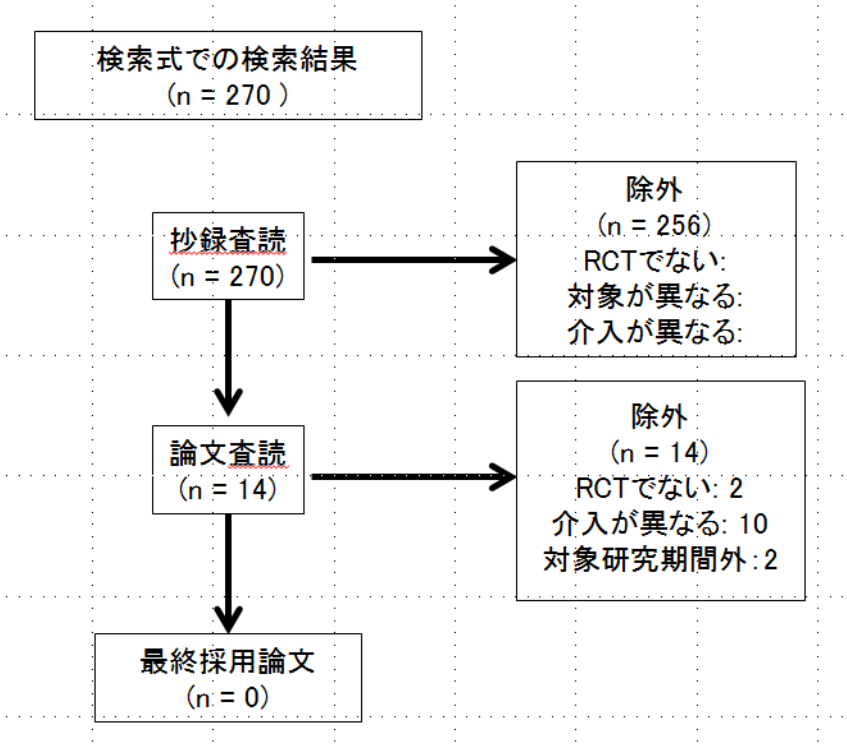
敗血症性ショックでは血管内容量減少によるショックと心機能低下によるショックが混在しているため、初期蘇生の開始に際して病態をなるべく正確に把握することの重要性を示すために本 CQ を立案した。エコーを用いた心機能評価に焦点を当て、対象患者(P)は敗血症または敗血症性ショックの患者、介入(I)はエコーによる心機能評価を行うこととした。アウトカム(O)はエコー検査の正診率ではなく、エコー検査を行うことの予後への影響を評価することを試み、臨床において重要と考えられる 28 日死亡、ショック離脱期間、ICU 滞在期間、合併症発症率とした。

★文献検索式

検索式:(sepsis or septic*) and (arterial waveform or central venous pressure or *variation or echo* or *responsiveness or preload dependence) and (randomized or randomised or randomly)

検索日: ～2016.5.1

★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

該当するRCTなし。

CQ 7-4: 初期輸液として晶質液、人工膠質液のどちらを用いるか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症、敗血症性ショックの初期輸液には様々な製剤があるが、本 CQ では、人工膠質液 vs 晶質液のみを比較し、死亡率と腎障害に関するアウトカムを臨床において重要なものとした。

★文献検索式

①;sepsis or septic shock

②;crystalloid or colloid

検索日： ～2016.5.1

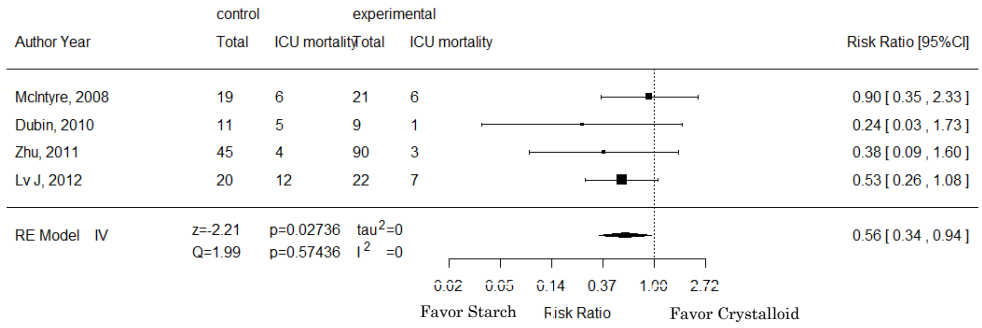
★文献選択のフロー

上記検索式で 12 のメタ解析論文が抽出された。その中から人工膠質液 vs 晶質液のみを比較し、死亡率と腎障害を検討しているものを採用論文とした。さらにこの中に非 RCT が 1 論文あったためこれを除いてメタ解析を行った。

★各 RCT の評価

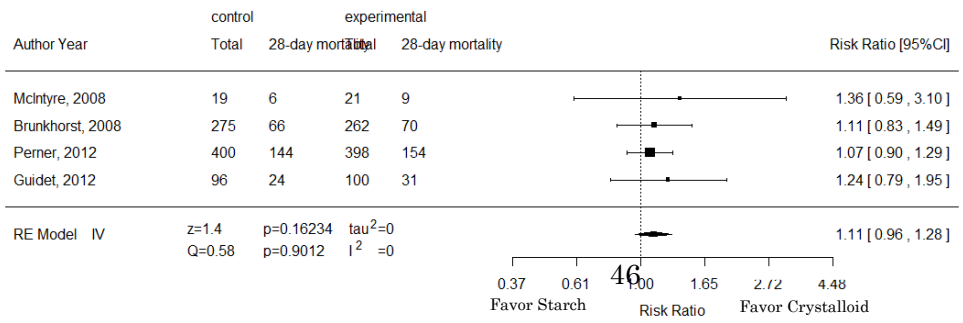
1. ICU mortality

Control; Crystalloid, Experimental; Starch



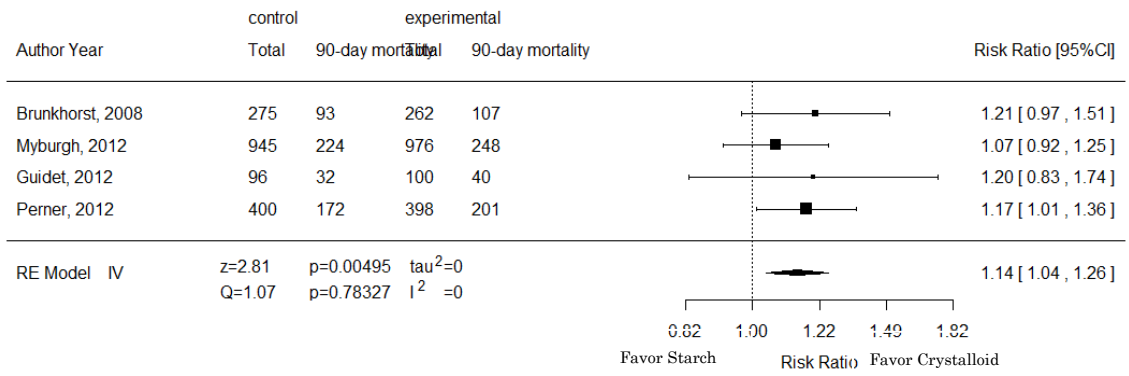
2. 28-day mortality

Control; Crystalloid, Experimental; Starch



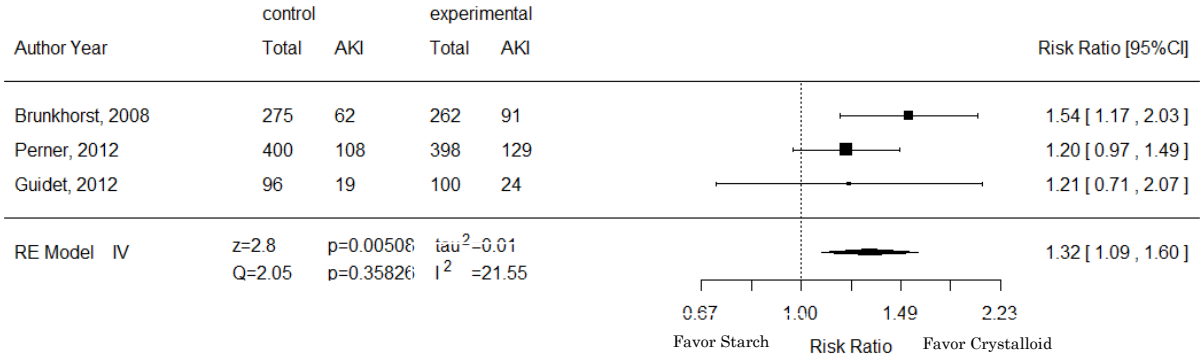
3

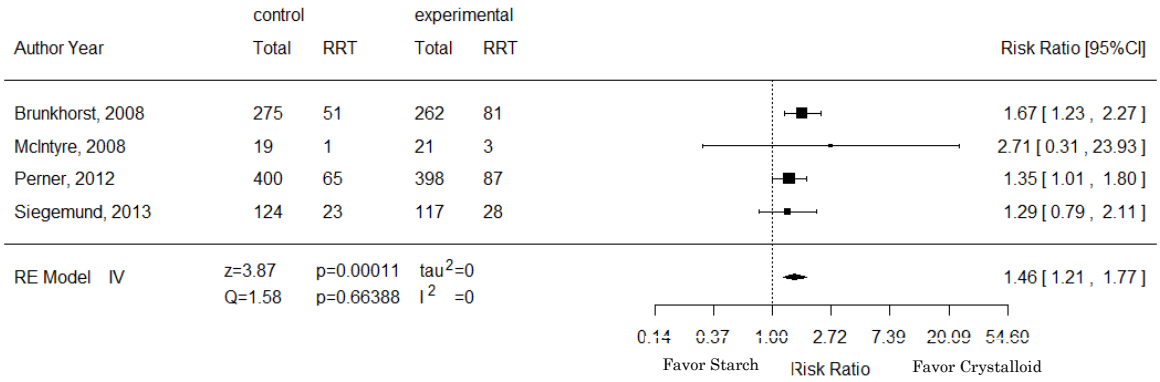
Control; Crystalloid, Experimental; Starch



4. AKI 発症率

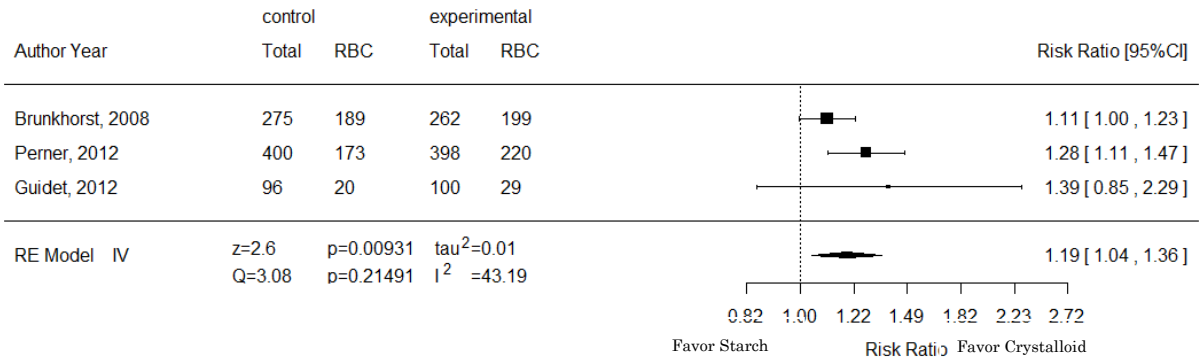
Control; Crystalloid, Experimental; Starch





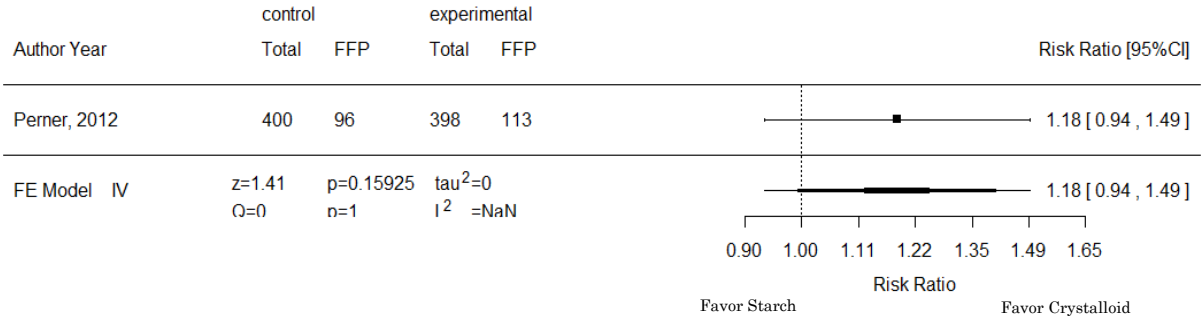
5. 赤血球輸血率

Control; Crystalloid, Experimental; Starch



6. 新鮮凍結血漿輸血率

Control; Crystalloid, Experimental; Starch



CQ 7-5: 敗血症性ショックの初期輸液療法としてアルブミンを用いるか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症性ショックの初期蘇生において、アルブミン製剤投与の効果を検証するため、対象患者(P)は敗血症性ショックの患者、介入(I)は初期蘇生にアルブミン製剤を投与すること、アウトカム(O)は臨床において重要と考えられる死亡率、ショック離脱期間、ICU 滞在期間とした。

★文献検索式(相互査読されていれば、その文献検索式も記載)

検索式 1 ((″sepsis″[MeSH Terms] OR ″sepsis″[All Fields]) OR (″shock, septic″[MeSH Terms] OR (″shock″[All Fields] AND ″septic″[All Fields]) OR ″septic shock″[All Fields] OR (″septic″[All Fields] AND ″shock″[All Fields]))) AND (″albumins″[MeSH Terms] OR ″albumins″[All Fields] OR ″albumin″[All Fields]) AND (meta-analysis[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR guideline[pt] OR systematic[sb]) AND ″humans″[MeSH Terms] AND (english[la] OR japanese[la])

検索日 2016. 5. 1

検索式 2(相互査読)(sepsis OR ″septic shock″ OR ″Severe sepsis″) AND (albumin OR ″albumin infusion″)

Filter 1:meta-analysis OR randomized control trial

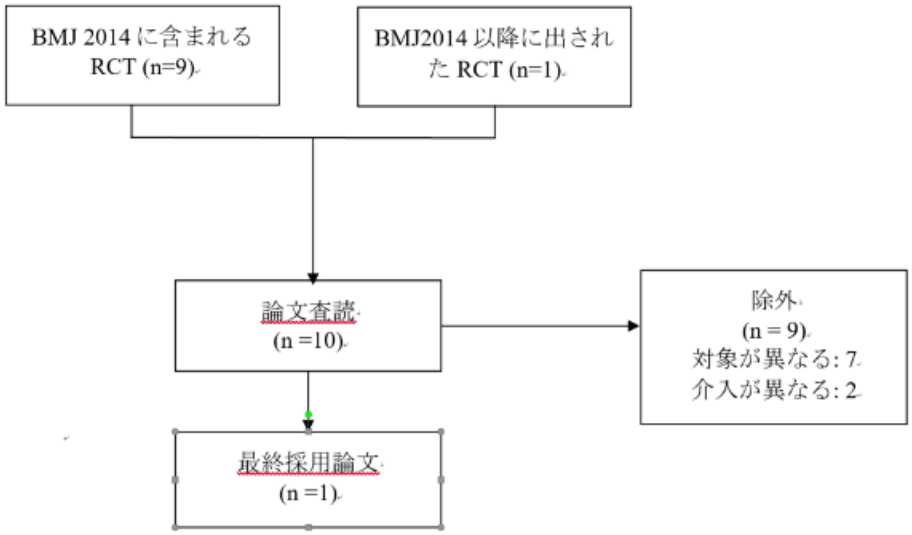
Filter 2:English OR Japanese

検索式 3(相互査読)(″sepsis″[MeSH Terms] OR ″sepsis″[All Fields]) AND (″body fluids″[MeSH Terms] OR (″body″[All Fields] AND ″fluids″[All Fields]) OR ″body fluids″[All Fields] OR ″fluid″[All Fields]) AND (″resuscitation″[MeSH Terms] OR ″resuscitation″[All Fields]) AND (″albumins″[MeSH Terms] OR ″albumins″[All Fields] OR ″albumin″[All Fields]) AND rct[All Fields]

検索された SSCG 2012 以後の SR およびメタ解析

	No of meta	Alb meta1	Alb meta 2	Alb meta 3	Alb meta 4	Alb meta 5	Alb meta 6
	Title of meta	Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.	Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality.	Fluids in Sepsis and Septic Shock Group. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis.	Colloid solutions for fluid resuscitation in patients with sepsis: systematic review of randomized controlled trials.	Relative survival benefit and morbidity with fluids in severe sepsis - a network meta-analysis of alternative therapies.	Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis.
	Reference	Crit Care Med. 2013 Feb;41(2):580-637.	BMJ. 2014 Jul 22;349:g4561.	Ann Intern Med. 2014 Sep 2;161(5):347-55.	J Emerg Med. 2013 Oct;45(4):485-95.	Curr Drug Saf. 2013 Sep;8(4):236-45. Review.	BMJ. 2013 Feb 15;346:f839.
Included RCTs	Database	doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23353941 [PubMed - indexed for MEDLINE]	doi: 10.1136/bmj.g4561. Review. Erratum in: BMJ. 2014;349:g4850. PubMed PMID: 25099709; PubMed Central PMCID: PMC4106199.	doi: 10.7326/M14-0178. Review. PubMed PMID: 25047428.	doi: 10.1016/j.jemermed.2013.05.018. Epub 2013 Aug 7. Review. PubMed PMID: 23932700.	PubMed PMID: 23909705; PubMed Central PMCID: PMC3856428.	doi: 10.1136/bmj.f839. Review. PubMed PMID: 23418281; PubMed Central PMCID: PMC3573769.

★文献選択のフロー



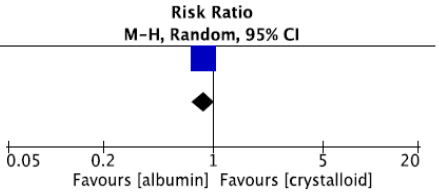
★RCT の評価

1. 死亡率

アウトカム		死亡率(28日)																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
SAFE 2011	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	615	217	35.3	603	185	30.7	Relative risk	0.87	0.74-1.02

Study or Subgroup	albumin Events	albumin Total	crystalloid Events	crystalloid Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
SAFE 2011	185	603	217	615	100.0%	0.87 [0.74, 1.02]
Total (95% CI)		**603**		**615**	**100.0%**	**0.87 [0.74, 1.02]**
Total events	185		217			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.70 (P = 0.09)



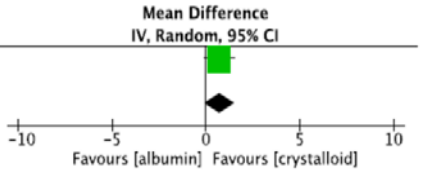
2. ICU 滞在期間

アウトカム		ICU滞在期間																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
SAFE 2011	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	603	7.5	6.7	603	8.2	7.5	MD	0.7	95%CI -0.10-1.50

Study or Subgroup	albumin Mean	albumin SD	albumin Total	crystalloid Mean	crystalloid SD	crystalloid Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
SAFE 2011	8.2	7.5	603	7.5	6.7	615	100.0%	0.70 [-0.10, 1.50]
Total (95% CI)			**603**			**615**	**100.0%**	**0.70 [-0.10, 1.50]**

Heterogeneity: Not applicable

Test for overall effect: Z = 1.72 (P = 0.09)



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

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症の初期蘇生において、さまざまなモニタリングが用いられている。本 CQ では輸液反応性を評価するための指標について検討した RCT を検索することとした。対象患者(P)は敗血症、敗血症性ショックとした。介入(I)輸液反応性を評価するモニタリングを用いて初期蘇生を行う、対照(C)は特定のモニタリングを用いずに初期蘇生を行う、アウトカム(O)は臨床において重要と考えられる死亡、ショック離脱期間、ICU 滞在期間、合併症発症率とした。

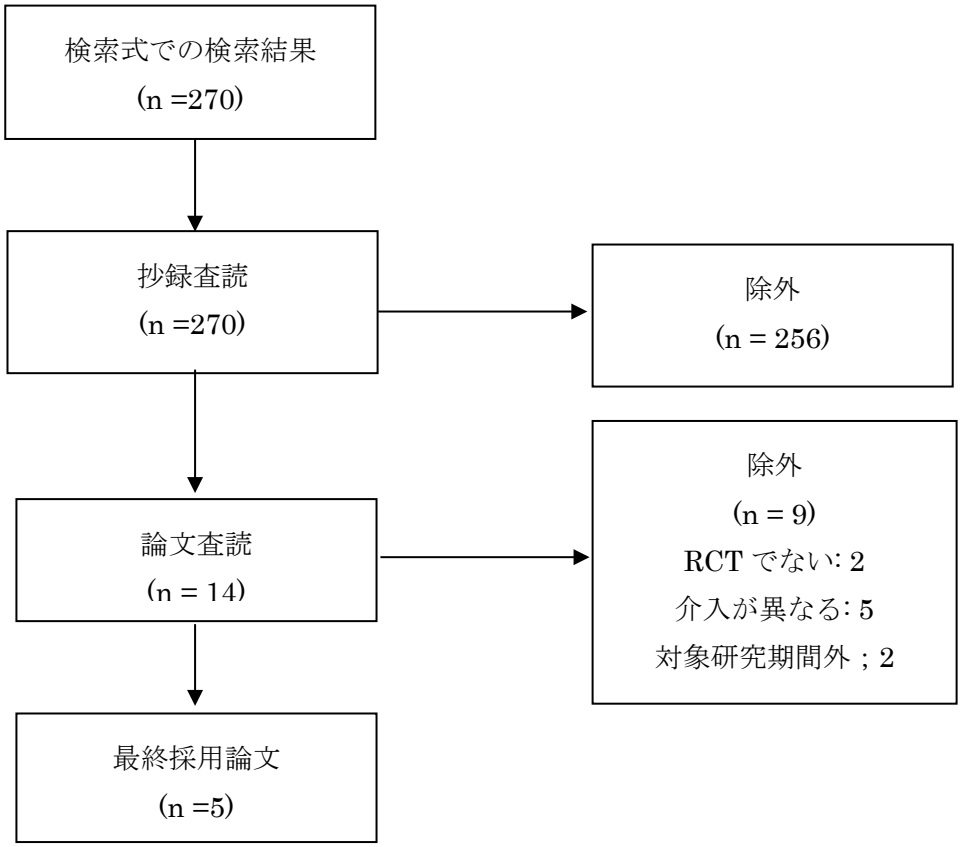
★文献検索式(相互査読されていれば、その文献検索式も記載)

検索式

(sepsis OR septic*) AND ((arterial waveform) or central (venous pressue) or *variation or echo* or *responsiveness or (preload dependence) AND (randomized OR randomised OR randomly)

検索日 ～ 2016. 5. 1

★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

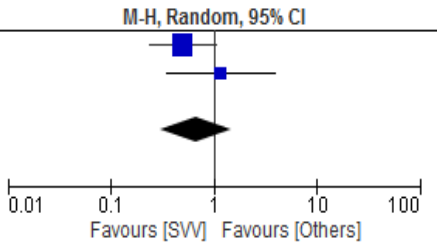
1)SVV vs. その他

Outcome 1; 28 日死亡

アウトカム		死亡率																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Richard JC 2015 (25572383)	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	30	14	47	30	7	23	RR	0.50	0.24-1.06
Xu Q 2014 (24451954)	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	28	4	14.29	30	5	16.67	RR	1.17	0.35-3.91

Study or Subgroup	SVV Events	SVV Total	Others Events	Others Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Richard JC 2015	7	30	14	30	66.2%	0.50 [0.24, 1.06]
Xu Q 2014	5	30	4	28	33.8%	1.17 [0.35, 3.91]
Total (95% CI)		**60**		**58**	**100.0%**	**0.67 [0.30, 1.46]**
Total events	12		18			

Heterogeneity: Tau² = 0.10; Chi² = 1.37, df = 1 (P = 0.24); I² = 27%
Test for overall effect: Z = 1.01 (P = 0.31)

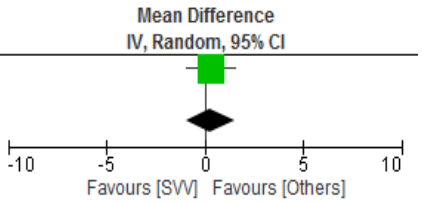


Outcome 2; ショック離脱期間

アウトカム		ショック離脱期間																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Richard JC 2015 (25572383)	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	30	2.0	1.41	30	2.3	3.1	MD	0.30	-0.92-1.52

Study or Subgroup	SVV Mean	SVV SD	SVV Total	Others Mean	Others SD	Others Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Richard JC 2015	2.3	3.1	30	2	1.41	30	100.0%	0.30 [-0.92, 1.52]
Total (95% CI)			**30**			**30**	**100.0%**	**0.30 [-0.92, 1.52]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)

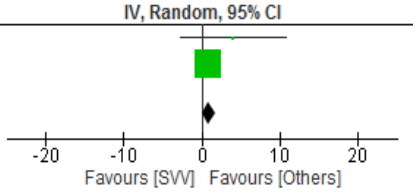


Outcome 3; ICU 滞在期間

アウトカム		ICU滞在期間																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Richard JC 2015 (25572383)	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	30	10	9.6	30	14	16.3	MD	4.00	-2.77-10.77
Xu Q 2014 (24451954)	RCT	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0	0	28	9.39	1.71	30	10.16	1.58	MD	0.81	-0.04-1.66

Study or Subgroup	SVV Mean	SVV SD	SVV Total	Others Mean	Others SD	Others Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Richard JC 2015	14	16.3	30	10	9.6	30	1.5%	4.00 [-2.77, 10.77]
Xu Q 2014	10.2	1.58	30	9.39	1.71	28	98.5%	0.81 [-0.04, 1.66]
Total (95% CI)			**60**			**58**	**100.0%**	**0.86 [0.02, 1.70]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.84, df = 1 (P = 0.36); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.00 (P = 0.05)

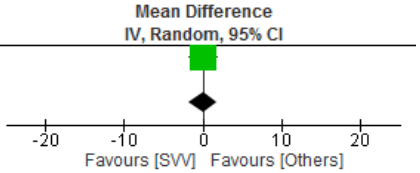


Outcome 4; 合併症（肺水腫のみ）

アウトカム	合併症発症率　肺水腫																								
個別研究	バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
	選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Richard JC 2015 (25572383)	RCT	0	0	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	−1	−1	0	30	4	2.96	30	4	3.70			

Study or Subgroup	SVV Mean	SVV SD	SVV Total	Others Mean	Others SD	Others Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Richard JC 2015	4	3.7	30	4	2.96	30	100.0%	0.00 [-1.70, 1.70]
Total (95% CI)			**30**			**30**	**100.0%**	**0.00 [-1.70, 1.70]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)

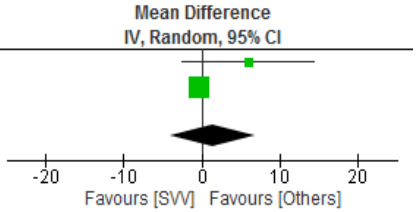


Outcome 5: 人工呼吸期間

アウトカム	人工呼吸期間																								
個別研究	バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
	選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Richard JC 2015 (25572383)	RCT	0	0	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	−1	0	0	30	8	15.6	30	14	17.8			
Xu Q 2014 (24451954)	RCT	−1	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	−1	0	0	−1	0	0	28	5.9	1.6	30	5.6	1.9			

Study or Subgroup	SVV Mean	SVV SD	SVV Total	Others Mean	Others SD	Others Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Richard JC 2015	14	17.8	30	8	15.6	30	26.7%	6.00 [-2.47, 14.47]
Xu Q 2014	5.6	1.9	30	5.9	1.6	28	73.3%	-0.30 [-1.20, 0.60]
Total (95% CI)			**60**			**58**	**100.0%**	**1.38 [-4.08, 6.85]**

Heterogeneity: Tau² = 10.40; Chi² = 2.10, df = 1 (P = 0.15); I² = 52%
Test for overall effect: Z = 0.50 (P = 0.62)



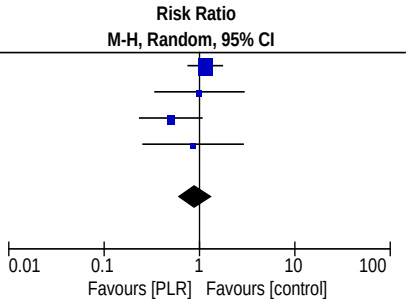
2)PLR vs. その他

Outcome 1; 28 日死亡（RCT2 のみ院内死亡を使用）

アウトカム		死亡																							
個別研究		バイアスリスク*						その他				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス																			
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
RCT1 (PMID 26475246)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	61	6	9.8	61	6	9.8	RR	1.33	0.49−3.61
RCT 2 (PMID 26291900)	RCT	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	−2	0	0	−1	41	20	48.8	41	23	56.1			
RCT 3 (PMID 25572383)	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	30	14	47	30	7	23			
RCT 4 (PMID	RCT	−1	−1	0	0	−1	0	−1	0	0	−1	0	0	−2	0	−1	5	30	16.7	4	28	17.3			

Study or Subgroup	Passive Leg Raising Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Chen 2015	23	41	20	41	52.7%	1.15 [0.76, 1.74]
Kuan 2015	6	61	6	61	13.0%	1.00 [0.34, 2.93]
Richard 2015	7	30	14	30	23.7%	0.50 [0.24, 1.06]
Xu 2014	4	28	5	30	10.5%	0.86 [0.26, 2.87]
Total (95% CI)		**160**		**162**	**100.0%**	**0.90 [0.60, 1.36]**
Total events	40		45			

Heterogeneity: Tau² = 0.04; Chi² = 3.75, df = 3 (P = 0.29); I² = 20%
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)

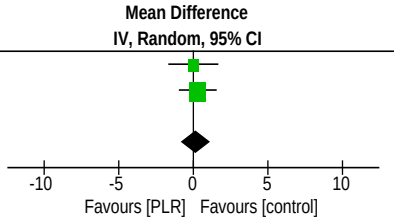


Outcome 2; ショック離脱期間

アウトカム		ショック離脱期間																							
個別研究		バイアスリスク*						その他				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス																			
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
RCT1 (PMID 26475246)	RCT																								
RCT 2 (PMID 26291900)	RCT	−1	−1	−2	−2	0	0	0	0	0	−1	0	−2	0	0	−1	41	4	2.96	41	4	4.44			
RCT 3 (PMID 25572383)	RCT	0	0	−2	−2	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	30	2	1.41	30	2.3	3.11			
RCT 4 (PMID	RCT																								

Study or Subgroup	Passive Leg Raising Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Chen 2015	4	4.44	41	4	2.96	41	35.9%	0.00 [-1.63, 1.63]
Richard 2015	2.3	3.11	30	2	1.41	30	64.1%	0.30 [-0.92, 1.52]
Total (95% CI)			**71**			**71**	**100.0%**	**0.19 [-0.79, 1.17]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.08, df = 1 (P = 0.77); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.39 (P = 0.70)

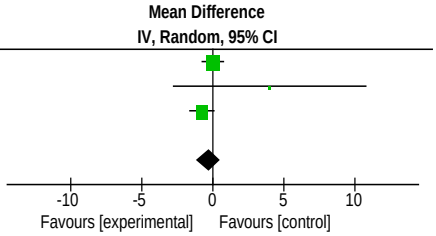


Outcome 3; ICU 滞在期間

アウトカム		ICU滞在期間																							
個別研究		バイアスリスク*						その他				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス																			
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
RCT1 (PMID 26475246)	RCT	0	0	−2	−2	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	61	4	1.48	61	4	2.59	MD	0	−35.0 to 42.0
RCT 2 (PMID 26291900)	RCT																								
RCT 3 (PMID 25572383)	RCT	0	0	−2	−2	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	30	10	9.6	30	14	16.3			
RCT 4 (PMID	RCT	−1	−1	−2	−2	−1	0	−1	0	0	−1	0	0	−2	0	−1	30	10.16	1.58	28	9.39	1.71			

Study or Subgroup	Passive Leg Raising Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kuan 2015	4	2.59	61	4	1.48	61	51.9%	0.00 [-0.75, 0.75]
Richard 2015	14	16.3	30	10	9.6	30	1.6%	4.00 [-2.77, 10.77]
Xu 2014	9.39	1.71	28	10.16	1.58	30	46.6%	-0.77 [-1.62, 0.08]
Total (95% CI)			**119**			**121**	**100.0%**	**-0.30 [-1.15, 0.56]**

Heterogeneity: Tau² = 0.22; Chi² = 3.34, df = 2 (P = 0.19); I² = 40%
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.50)

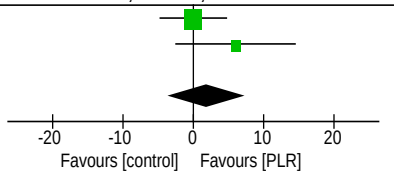


Outcome 4; 合併症（Ventilator-Free Days）

アウトカム		VFD																							
個別研究		バイアスリスク*															リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他				非直接性*													
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
RCT1 (PMID 26475246)	RCT																								
RCT 2 (PMID 26291900)	RCT	-1	-1	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-2	0	0	-1	41	5.5	12.4	41	5.5	9.1			
RCT 3 (PMID 25572383)	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	30	8	15.6	30	14	17.8			
RCT 4 (PMID	RCT																								

Study or Subgroup	Passive Leg Raising Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Chen 2015	5.5	9.1	41	5.5	12.4	41	67.9%	0.00 [-4.71, 4.71]
Richard 2015	14	17.8	30	8	15.6	30	32.1%	6.00 [-2.47, 14.47]
Total (95% CI)			**71**			**71**	**100.0%**	**1.92 [-3.56, 7.41]**

Heterogeneity: Tau² = 5.78; Chi² = 1.47, df = 1 (P = 0.22); I² = 32%
Test for overall effect: Z = 0.69 (P = 0.49)



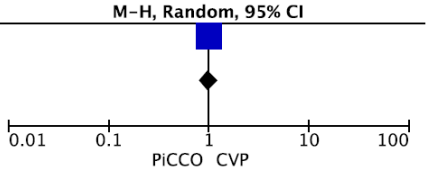
3)経肺熱希釈法 vs. その他（CVP）

Outcome 1; 28 日死亡

アウトカム		28日死亡																							
個別研究		バイアスリスク*															リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他				非直接性*													
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
RCT1 (PMID 25605469)	RCT	0	-1	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0	-1	168	83	49.4	182	90	49.5	RR	1	0.81-1.24

Study or Subgroup	PiCCO Events	Total	CVP Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Zhang 2015	83	168	90	182	100.0%	1.00 [0.81, 1.24]
Total (95% CI)		**168**		**182**	**100.0%**	**1.00 [0.81, 1.24]**
Total events	83		90			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.01 (P = 0.99)

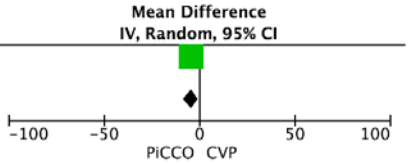


Outcome 2; ショック離脱期間

アウトカム		ショック離脱期間																								
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）									
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
RCT1 (PMID 25605469)	RCT	0	-1	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0	-1	168	14.5	18.5	182	19	19.3	MD	-4.5	(-8.46, -0.54)

Study or Subgroup	PiCCO Mean	PiCCO SD	PiCCO Total	CVP Mean	CVP SD	CVP Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Zhang 2015	14.5	18.5	168	19	19.3	182	100.0%	-4.50 [-8.46, -0.54]
Total (95% CI)			**168**			**182**	**100.0%**	**-4.50 [-8.46, -0.54]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.23 (P = 0.03)

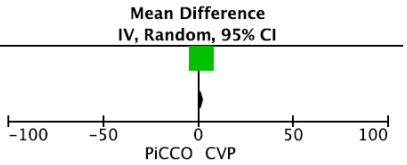


Outcome 3; ICU 滞在期間

アウトカム		ICU滞在期間																								
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）									
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
RCT1 (PMID 25605469)	RCT	0	-1	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0	-1	168	9	5.9	182	7.5	8.2	MD	1.5	0.01-2.99

Study or Subgroup	PiCCO Mean	PiCCO SD	PiCCO Total	CVP Mean	CVP SD	CVP Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Zhang 2015	9	5.9	168	7.5	8.2	182	100.0%	1.50 [0.01, 2.99]
Total (95% CI)			**168**			**182**	**100.0%**	**1.50 [0.01, 2.99]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.98 (P = 0.05)

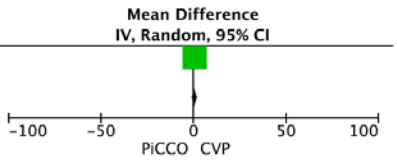


Outcome 4：合併症（人工呼吸期間）

アウトカム		人工呼吸期間																								
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）									
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
RCT1 (PMID 25605469)	RCT	0	-1	-2	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0	-1	168	6	6.7	182	5.5	6.7	MD	0.5	-2.8

Study or Subgroup	PiCCO Mean	PiCCO SD	PiCCO Total	CVP Mean	CVP SD	CVP Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Zhang 2015	6	6.7	168	5.5	6.7	182	100.0%	0.50 [-0.90, 1.90]
Total (95% CI)			**168**			**182**	**100.0%**	**0.50 [-0.90, 1.90]**

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.49)



CQ 7-7: 敗血症の初期蘇生の指標に乳酸値を用いるか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症性ショックの初期蘇生において、乳酸値の経時的評価による効果を検証するため、対象患者(P)は敗血症および敗血症性ショックに限定した。介入（I）は乳酸値の経時的評価を用いた初期蘇生、対照（C）は乳酸値の経時的評価を用いない初期蘇生、アウトカム（O）を臨床において重要と考えられる死亡、ショック離脱期間、ICU 滞在期間、合併症発症率とした。

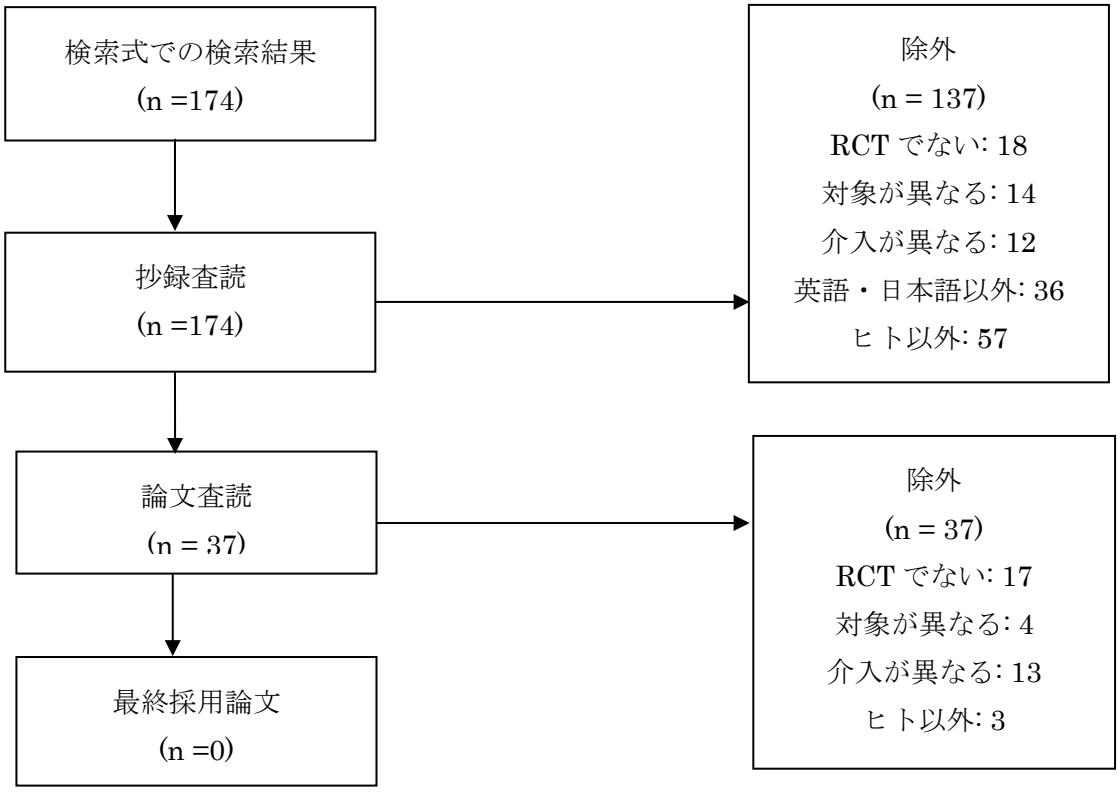
★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

CQ7-8 の検索式と同様。

検索式：((systemic inflammatory response syndrome) or sepsis or (severe sepsis) or (septic shock)) and ((lactic acid) or (central venous oxygen saturation)) and (randomized or randomised or randomly)

検索日： ～2016.5.1

★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

該当する RCT なし。

CQ 7-8: 初期蘇生の指標として $ScvO_2$ と乳酸クリアランスのどちらが有用か?

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症性ショックの初期蘇生において、組織の酸素運搬能の評価としての $ScvO_2$ と乳酸クリアランスを測定することは理にかなっている。

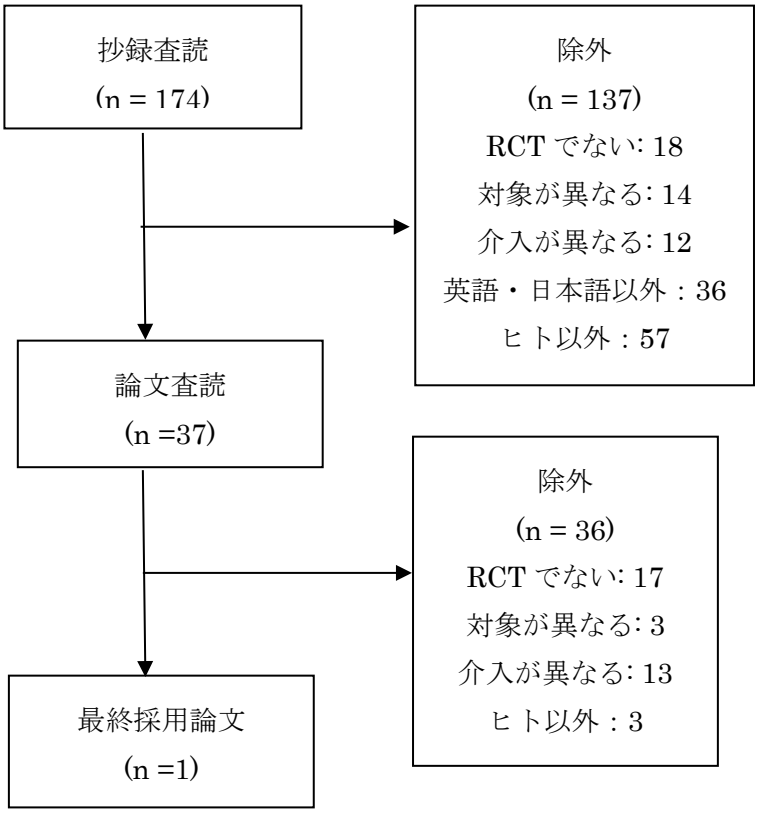
どちらがより良い指標であるかを検討するために対象患者(P)は敗血症性ショックとし、介入(I); $ScvO_2$ を指標とした初期蘇生、対照(C); 乳酸クリアランスを指標とした初期蘇生とし検討することになった。

★文献検索式(相互査読されていれば、その文献検索式も記載)

検索式:((systemic inflammatory response syndrome) or sepsis or (severe sepsis) or (septic shock)) and ((lactic acid) or (central venous oxygen saturation)) and (randomized or randomised or randomly)

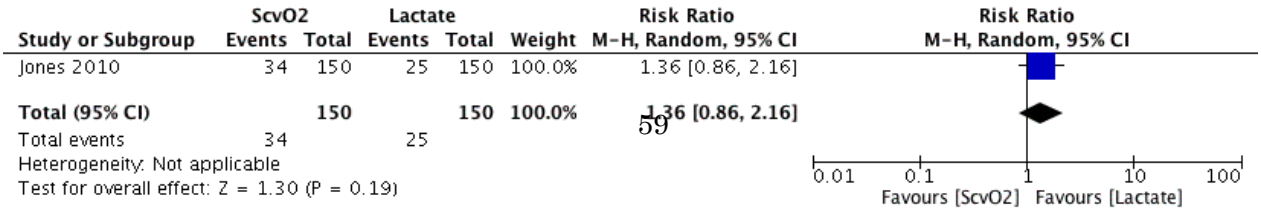
検索日: ～2016.5.1

★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

院内死亡



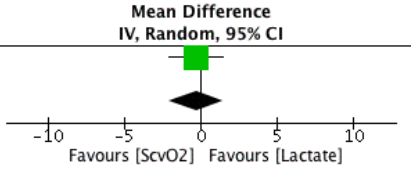
Study or Subgroup	ScvO2 Events	ScvO2 Total	Lactate Events	Lactate Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Jones 2010	34	150	25	150	100.0%	1.36 [0.86, 2.16]
Total (95% CI)		**150**		**150**	**100.0%**	**1.36 [0.86, 2.16]**
Total events	34		25			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.30 (P = 0.19)

ICU滞在期間

Study or Subgroup	ScvO2 Mean	ScvO2 SD	ScvO2 Total	Lactate Mean	Lactate SD	Lactate Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Jones 2010	5.6	7.39	150	5.9	8.46	150	100.0%	-0.30 [-2.10, 1.50]
Total (95% CI)			**150**			**150**	**100.0%**	**-0.30 [-2.10, 1.50]**

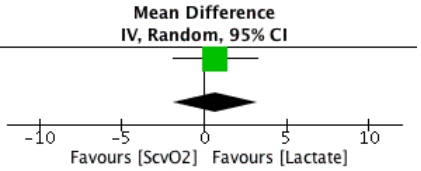
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)



入院期間

Study or Subgroup	ScvO2 Mean	ScvO2 SD	ScvO2 Total	Lactate Mean	Lactate SD	Lactate Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Jones 2010	12.1	11.68	150	11.4	10.89	150	100.0%	0.70 [-1.86, 3.26]
Total (95% CI)			**150**			**150**	**100.0%**	**0.70 [-1.86, 3.26]**

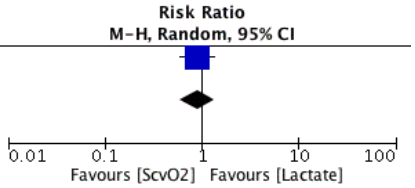
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)



多臓器不全

Study or Subgroup	ScvO2 Events	ScvO2 Total	Lactate Events	Lactate Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Jones 2010	33	150	37	150	100.0%	0.89 [0.59, 1.35]
Total (95% CI)		**150**		**150**	**100.0%**	**0.89 [0.59, 1.35]**
Total events	33		37			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.59)



CQ 7-9: 初期輸液に反応しない敗血症性ショックに対する昇圧薬の第一選択としてノルアドレナリン，ドパミンのどちらを使用するか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症性ショックでは適切な輸液を行っても循環動態の改善が得られず，昇圧薬の使用を必要とする。日常臨床において極めて重要な CQ と判断し採用した。第一選択薬としてもっとも頻用されるノルアドレナリンとドパミンの効果を比較することとし，対象患者(P)は敗血症性ショック，介入（I）はノルアドレナリン投与，対照（O）はドパミン投与、アウトカム（O）は臨床において重要と考えられる 28 日死亡、ショック離脱期間，ICU 滞在期間，合併症発症率とした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

(sepsis or septic shock) and (noradrenaline or norepinephrine)

検索日： ～2016.5.1

以下の SR 論文より結果を引用した。

1) Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10:e0129305.

CQ 7-10: ノルアドレナリンの昇圧効果が十分でない場合、敗血症性ショックに対して、アドレナリンを使用するか？

★CQ-PICO 決定に至る経緯

十分な輸液とノルアドレナリン投与を行っても循環動態の維持が困難な敗血症性ショックに対し、アドレナリンの投与の有無で Outcome(28 日死亡，合併症発症率，ショック離脱期間、ICU 滞在期間)を検討することとした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

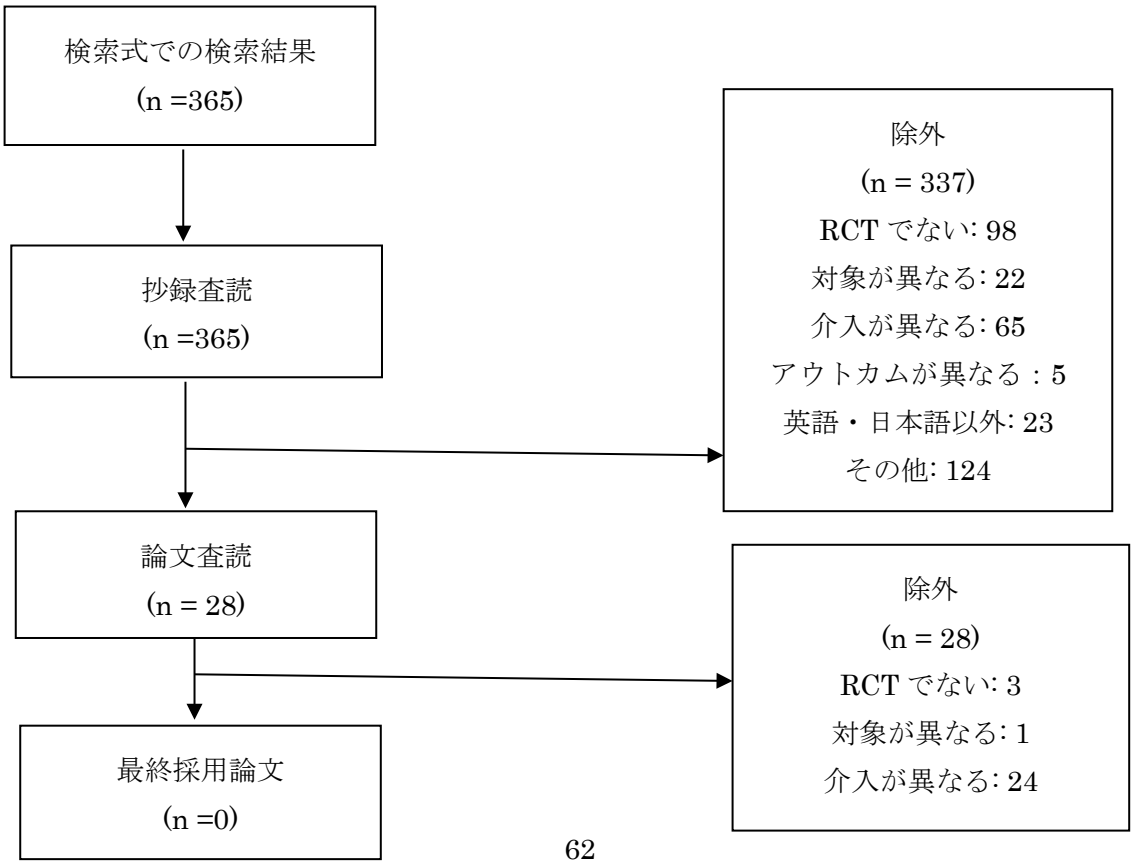
①;((″sepsis″[MeSH Terms] OR ″sepsis″[All Fields]) OR (″shock, septic″[MeSH Terms] OR (″shock″[All Fields] AND ″septic″[All Fields]) OR ″septic shock″[All Fields] OR (″septic″[All Fields] AND ″shock″[All Fields]))) AND ((″epinephrine″[MeSH Terms] OR ″epinephrine″[All Fields] OR ″adrenaline″[All Fields]) OR (″epinephrine″[MeSH Terms] OR ″epinephrine″[All Fields])) AND (meta-analysis[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR guideline[pt] OR systematic[sb]) AND ″humans″[MeSH Terms] AND (english[la] OR japanese[la]) AND (″2010/12/16″[PDat]: ″2015/12/14″[PDat])

②;(sepsis OR septic shock) AND (adrenaline OR epinephrine) AND (meta-analysis[pt] OR systematic[sb] OR review[pt]) AND humans[mh] AND (english[la] OR japanese[la]) AND hasabstract[tw]

③;(septic shock OR severe sepsis) AND (epinephrine OR norepinephrine) AND (systematic OR meta-analysis OR review) AND human

検索日： ～2016.5.1

★文献選択のフロー



CQ 7-11: ノルアドレナリンの昇圧効果が不十分な敗血症性ショックに対して、バソプレシンを使用するか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

十分な輸液とノルアドレナリン投与を行っても昇圧効果が不十分な敗血症性ショックに対し、バソプレシンの投与の有無で Outcome(28 日死亡，合併症発症率，ショック離脱期間、ICU 滞在期間)を検討することとした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

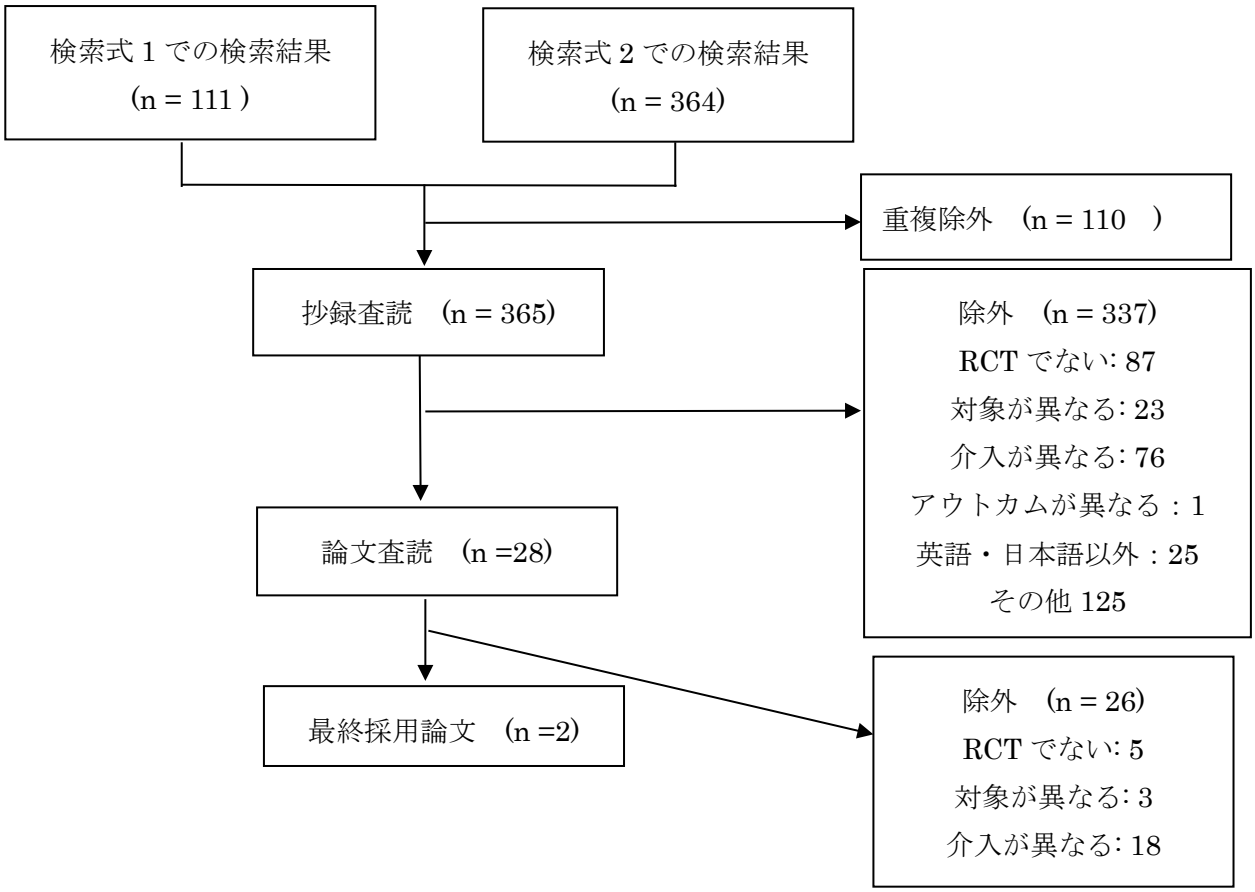
① ((″epinephrine″[MeSH Terms] OR ″epinephrine″[All Fields] OR ″adrenalin″[All Fields]) OR (″norepinephrine″[MeSH Terms] OR ″norepinephrine″[All Fields] OR ″noradrenalin″[All Fields]) OR (″vasopressins″[MeSH Terms] OR ″vasopressins″[All Fields] OR ″vasopressin″[All Fields])) AND ((″sepsis″[MeSH Terms] OR ″sepsis″[All Fields]) OR (″shock, septic″[MeSH Terms] OR (″shock″[All Fields] AND ″septic″[All Fields]) OR ″septic shock″[All Fields] OR (″septic″[All Fields] AND ″shock″[All Fields]))) AND randomized controlled trial[pt]

検索日　2015. 11. 17

② ((systemic inflammatory response syndrome) or (sepsis) or (severe sepsis) or (septic shock)) and (noradrenaline or epinephrine or vasopressin) and (randomized or randomised or randomly))

検索日　2015. 11. 17

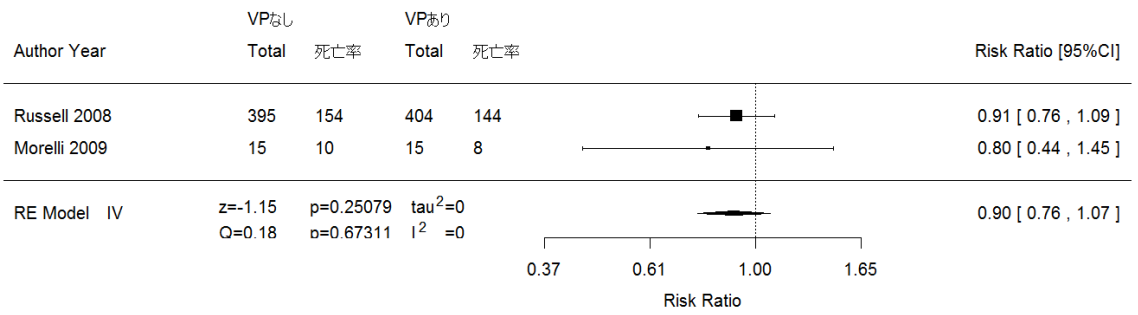
★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

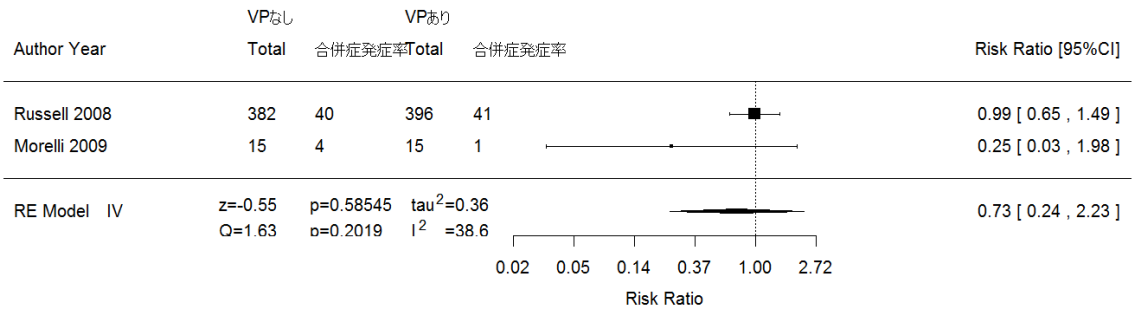
1．死亡率

アウトカム		28日死亡率																							
個別研究		バイアスリスク*						その他				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス																			
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Russell 2008	RCT	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	395	154	38.99	404	144	35.64	RR	0.91	0.76−1.09
Morelli 2009	RCT	0	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	−1	−1	15	10	66.67	15	8	53.33	RR	0.8	0.44−1.45



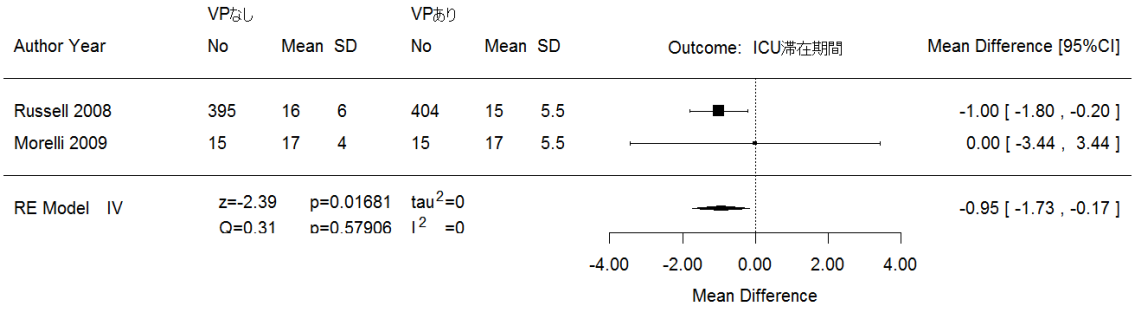
2．合併症発症率

アウトカム		合併症発症率																							
個別研究		バイアスリスク*						その他				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス																			
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Russell 2008	RCT	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	382	40	10.47	396	41	10.35	RR	0.99	0.65−1.49
Morelli 2009	RCT	0	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	−1	−1	15	4	26.67	15	1	6.667	RR	0.25	0.03−1.98



3．ICU 滞在期間

アウトカム		ICU滞在期間																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス		症例減少バイアス	その他				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Russell 2008	RCT	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	395	16	6	404	15	5.5			
Morelli 2009	RCT	0	−1	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	−1	−1	15	17	4	15	17	5.5			



CQ 7-12: 敗血症性ショックの心機能不全に対して、ドブタミンを使用するか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症性ショックの初期蘇生において、心機能が低下した状態におけるドブタミンの効果を検証するため、対象患者(P)は敗血症性ショックで心機能が低下している患者に限定した。介入（I）はドブタミン投与、対照（O）はドブタミン非投与、アウトカム（O）は臨床において重要と考えられる 28 日死亡、ショック離脱期間、ICU 滞在期間、合併症発症率とした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

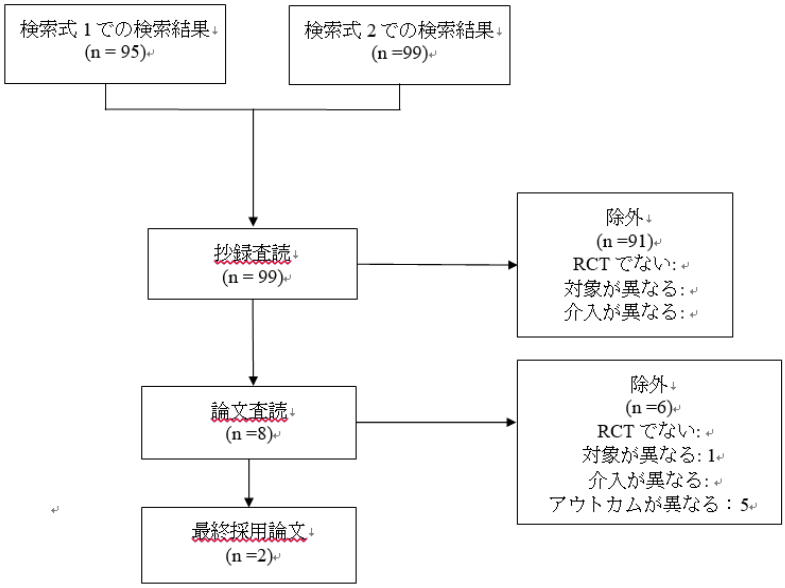
検索式 1 ((″sepsis″[MeSH Terms] OR ″sepsis″[All Fields]) OR (″infection″[MeSH Terms] OR ″infection″[All Fields])) AND (″dobutamine″[MeSH Terms] OR ″dobutamine″[All Fields]) AND ((″random allocation″[MeSH Terms] OR (″random″[All Fields] AND ″allocation″[All Fields]) OR ″random allocation″[All Fields] OR ″randomized″[All Fields]) OR randomised[All Fields] OR randomly[All Fields])

検索日 2016. 5. 1

検索式 2 (sepsis OR septic) AND dobutamine AND (randomized OR randomised OR randomly)

検索日 2016. 5. 1

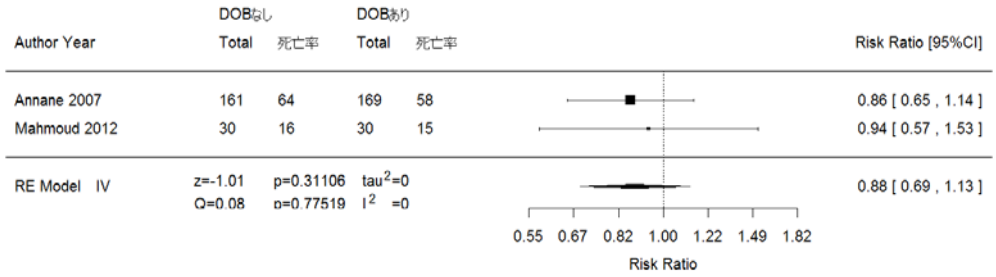
★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

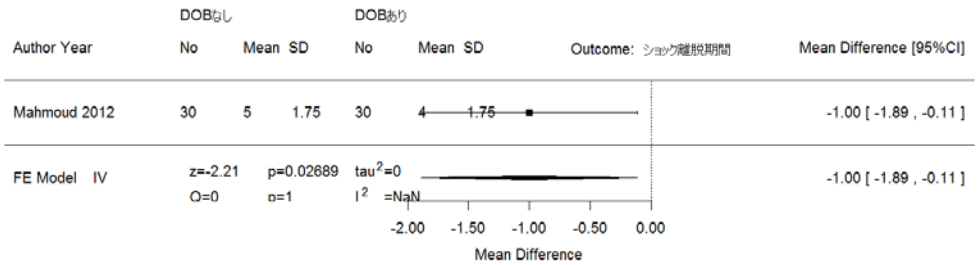
Outcome 1; 28日死亡

アウトカム		死亡率																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Annane 2007	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	161	64	39.8	169	58	34.3	RR	0.86	0.65-1.14
Mahmoud 2012	RCT	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	30	16	53.3	30	15	50	RR	0.94	0.57-1.53



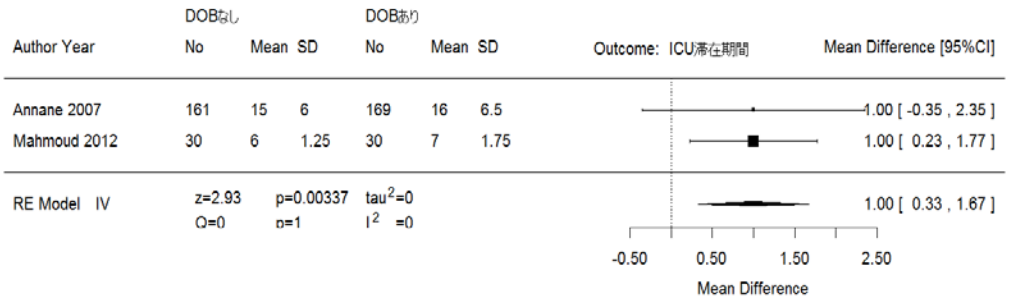
Outcome 2; ショック離脱期間

アウトカム		ショック離脱期間																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Annane 2007	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2									
Mahmoud 2012	RCT	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	30	5	1.75	30	4	1.75			



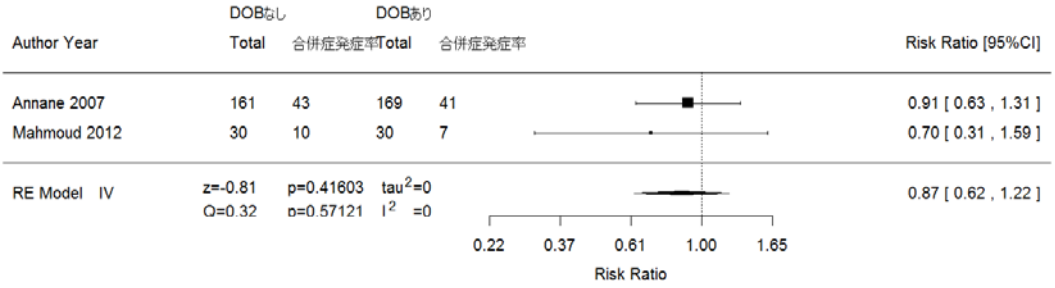
Outcome 3; ICU滞在期間

アウトカム		ICU滞在期間																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Annane 2007	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	161	15	6	169	16	6.5			
Mahmoud 2012	RCT	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	30	6	1.25	30	7	1.75			



Outcome 4; 合併症発症率

アウトカム		合併症発症率																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Annane 2007	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	0	-2	161	43	26.7	169	41	24.3	RR	0.91	0.63-1.31
Mahmoud 2012	RCT	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	30	10	33.3	30	7	23.3	RR	0.7	0.31-1.59



CQ8-1: 初期輸液と循環作動薬に反応しない成人の敗血症性ショック患者に低用量ステロイド（ハイドロコルチゾン:HC）を投与するか？

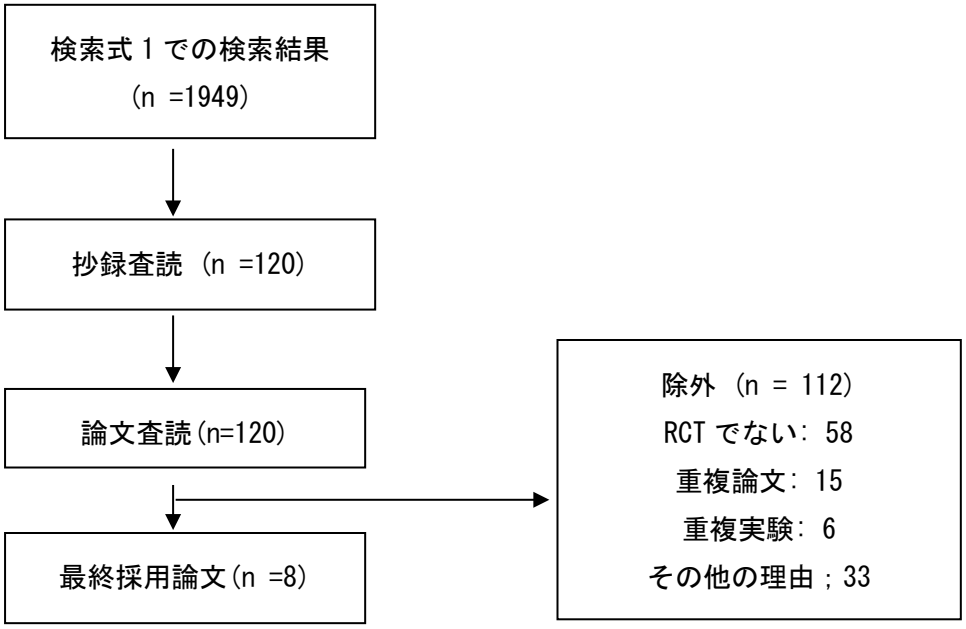
★ 文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

(1)(sepsis OR severe sepsis OR septic shock) AND (glucocorticoid OR steroid OR hydrocortisone OR methylprednisolone) AND humans[mh] AND (English OR japanese) AND (meta-analysis OR systematic review OR practice guideline OR RCT) AND (English OR Japanes) AND (6 years)

(2)相互査読１：（"shock, septic"[MeSH Terms] OR ("shock"[All Fields] AND "septic"[All Fields]) OR "septic shock"[All Fields] OR ("septic"[All Fields] AND "shock"[All Fields])) AND ("steroids"[MeSH Terms] OR "steroids"[All Fields]) AND ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields])

(3)相互査読２：（"shock, septic"[MeSH Terms] OR ("shock"[All Fields] AND "septic"[All Fields]) OR "septic shock"[All Fields] OR ("septic"[All Fields] AND "shock"[All Fields])) AND ("steroids"[MeSH Terms] OR "steroids"[All Fields]) AND RCT[All Fields]

★文献選択のフロー



文献検索式により SR したところ 8 論文[1)~8)]が抽出された。Wang[11)]のメタ解析論文はこの 8 論文を検討したもので，下図のように SR の質の評価を示す AMSTER で 10 項目を満たしていたため SR として採用した。その後，調査期間を 2015 年 12 月末日まで延長し再検索した結果，Wang の論文に記載されていない Gordon[12)]の 1 論文が検索されたため追加し，再度メタ解析を行った。

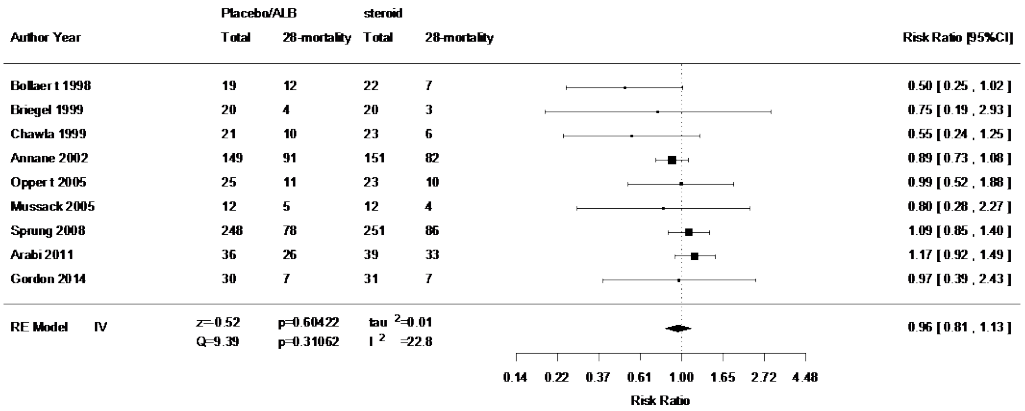
Title	Low-Dose Hydrocortisone Therapy Attenuates Septic Shock in Adult Patients but Does Not Reduce 28-Day Mortality: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials		WG12-CQ1のPICO
Author	Wang C, Sun J, Zheng J, Guo L, Ma H, Zhang Y, Zhang F,Li E		
P(対象とする患者群)	Patients with septic shock(the 1992 ACCP/SCCM Consensus difinition)		P:敗血症性ショック
I(評価する介入)	Low-dose hydrocortisone(≦300mg/day)		I:ステロイド投与
C(対照)	Control(physiological saline)		C:ステロイド非投与
O(Outcome)	Key data were 28-day mortality and shock reversal at 7 and 28 days. The adverse events superinfection, gastrointestinal (GI) bleeding, and hyper- glycemia were also evaluated.		O:28日死亡率, ショック改善, 合併症
使用したDatabase	Medline, Embase, and Cochrane Library databases; the Cochrane Controlled Trials Register; LILACS (http://www.bireme.br; assessed May 2012); and Web of Knowledge (Conference Proceedings Citation Index-Science, Conference Proceedings Citation Index-Social Sciences & Humanities). We did not restrict our search based on language or year of publication.		
検索された期間	～2012年5月		
抽出した研究デザイン	RCTs, meta-analyses, and systematic reviews for studies(二次抽出後のデータはRCT)		
AMSTAR	SRのデザインは、SR施行前に決定されている。	Yes(We conducted a systematic review and several meta-analyses of the literature according to the methods recommended in the PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions)	
	2名以上で論文のチェックが行われている。	Yes(Literature Searchに記載)	
	少なくとも2つ以上のDatabaseを利用している。	Yes(上記に記載)	
	論文の研究様式や報告様式に関係なく検索している	Yes(一次抽出)	
	Full text review の後に、Include および excludeされた論文がリストあるいはreferenceにしてある	Yes(表1, 2)	
	Includeされた論文の詳細が報告されている。	Yes(表2)	
	Risk of bias, Jadad scaleなどで各論文の質が評価してある。	Yes(assessed using a modified Jadad scale. No studies were excluded from the analysis because of the quality assessment.)	
	研究の質が、SRの結論を提示する際に考慮されている。	Yes(Forest plotの感受性, 蓄積性分析, Funnel plot施行)	
	異質性が評価され、異質性が高い場合にはRandom Effectが使用されている。	Yes(異質性をI^2で評価, I^2は高くなかったためthe fixed-effects modelとThe Mantel-Haenszel test was applied for the pooled OR value. The Z-test was applied for the significance test for pooled OR values.使用)	
	Publication biasが評価されている。	Yes(Egger's test in continuous data analysesa and Begg's funnel plot was used to quali- tatively demonstrate the bias)	
	COIが公開されている。	No(記載なし)	

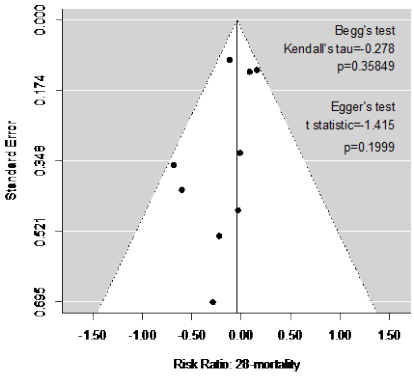
★ 各 RCT の評価

Outcome 1; 28日死亡率 (n=1132)

1) Steroid: 238/572 (41.6%) vs, Control (Placebo/ALB(albumin)): 244/560 (43.6%)
2) RR: 0.96 (95%信頼区間: 0.81～1.13)
3) p=0.644
4) I2: 22.8

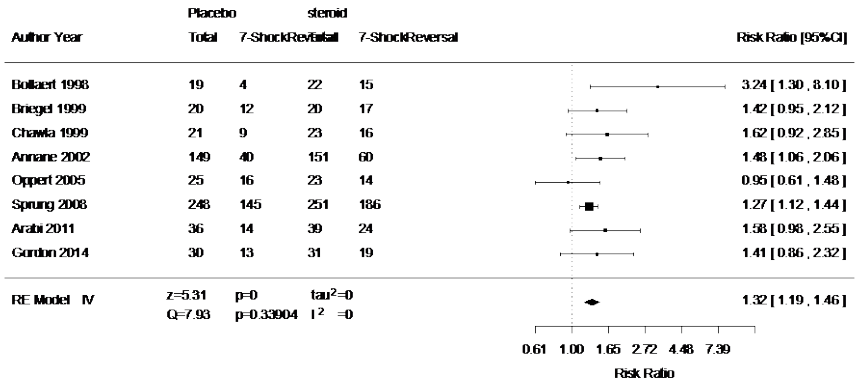
5) 28-day mortalityの質の評価:Begg's funnel plot (p=0.358)

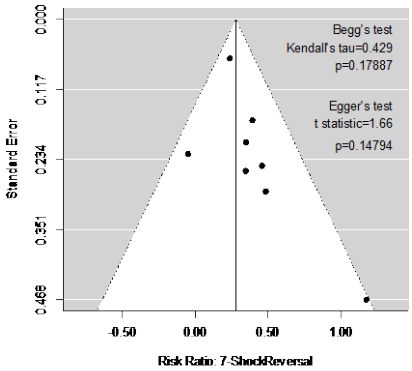




Outcome 2; 7日後のショック回復率（n=1108）

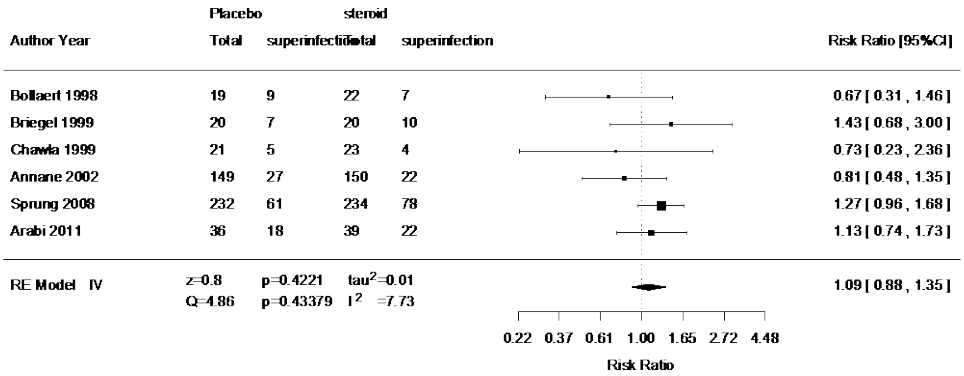
1) Steroid: 253/548 (48.0%) vs. Control (Placebo): 351/560 (62.7%)
2) RR: 1.32 (95%信頼区間: 1.19～1.46)
3) p=0
4) I2: 0
5) 7日後のショック回復率の質の評価：Begg’s funnel plot (p=0.429)

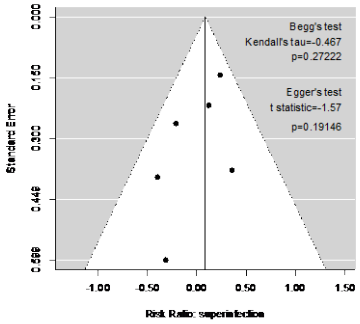




Outcome 3; 合併症（感染）

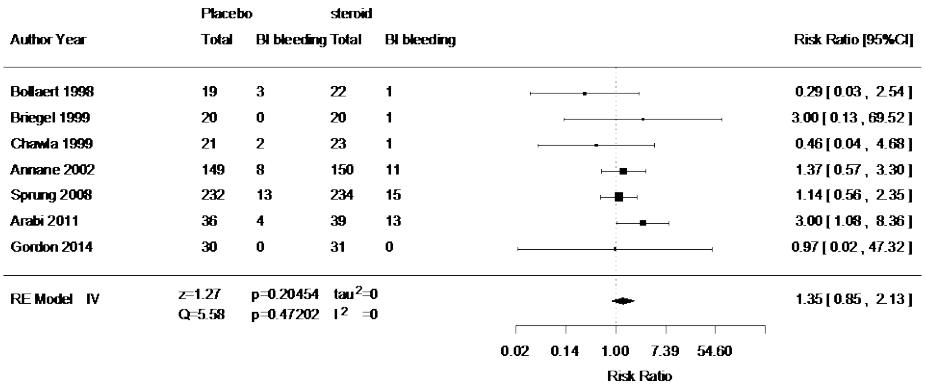
1) Steroid: 143/488 (29.3%) vs. Control (Placebo): 127/477 (26.6%)
2) RR: 1.09(95%信頼区間: 0.88～1.35)
3) p=0.422
4) I2: 7.73
5) 合併症（感染）の質の評価：Begg’s funnel plot (p=0.272)

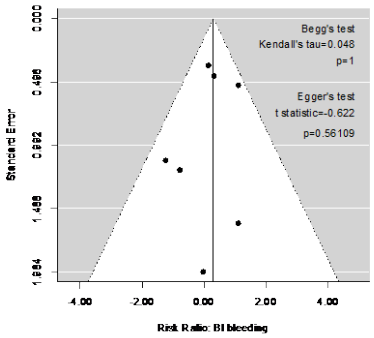




Outcome 4; 合併症（消化管出血）

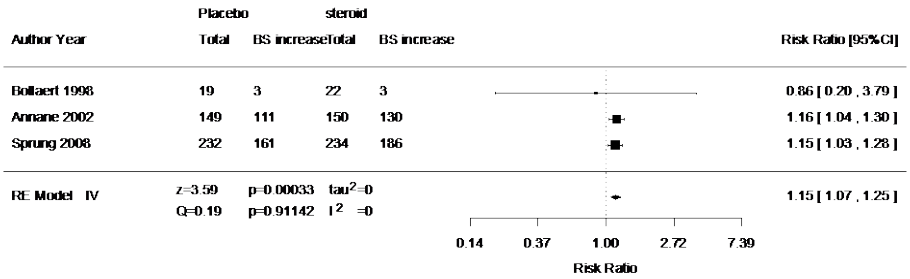
1) Steroid: 42/519 (8.0%) vs. Control(Placebo): 30/507 (5.9%)
2) RR: 1.35(95%信頼区間: 0.85～2.13)
3) p=0.204
4) I2: 0
5) 合併症（消化管出血）の質の評価：Begg’s funnel plot (p=1)

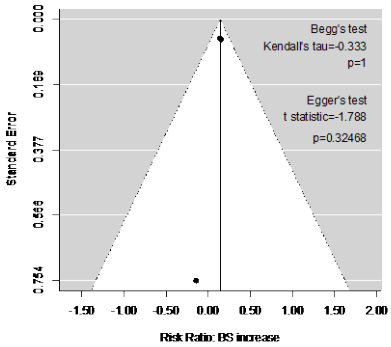




Outcome 5; 合併症（高血糖）

1) Steroid: 319/406 (78.6%) vs. Control (Placebo): 275/400 (68.8%)
2) RR: 1.15 (95%信頼区間: 1.07～1.25)
3) p=0.00033
4) I2: 0
5) 合併症（高血糖）の質の評価：Begg’s funnel plot (p=1)


Placebo
steroid
Author Year
Total
BS increase
Total
BS increase
Risk Ratio [95%CI]
Bollaert 1998 19 3 22 3 0.86 [0.20 , 3.79]
Annane 2002 149 111 150 130 1.16 [1.04 , 1.30]
Sprung 2008 232 161 234 186 1.15 [1.03 , 1.28]
RE Model IV z=3.59 p=0.00033 tau2=0 1.15 [1.07 , 1.25]
Q=0.19 p=0.91142 I2 =0
0.14
0.37
1.00
2.72
7.39
Risk Ratio


Begg's test
Kendall's tau=-0.333
p=1
Egger's test
t statistic=-1.788
p=0.32468
Standard Error
0.000
0.188
0.377
0.566
0.754
-1.50
-1.00
-0.50
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
Risk Ratio: BS increase

CQ 9-1: 敗血症性ショックの初期蘇生において赤血球輸血はいつ開始するか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症の初期蘇生における赤血球輸血の開始時期を明らかにするため、対象(P)は敗血症性ショックの患者の初期蘇生段階に限定した。SSCG 2012 で推奨されているヘマトクリット 30%をヘモグロビン値 10 g/dL と換算して、ヘモグロビン値 10g/dL 未満で赤血球輸血を開始する場合を対照(C)とした。また、SSCG 2008 や厚生労働省で示される値を参考に、ヘモグロビン値 7g/dL 未満で赤血球輸血を開始する場合を介入(I)とした。アウトカム(O)は臨床において重要と考えられる 28 日死亡率、臓器障害とした。

★文献検索式(相互査読されていれば、その文献検索式も記載)

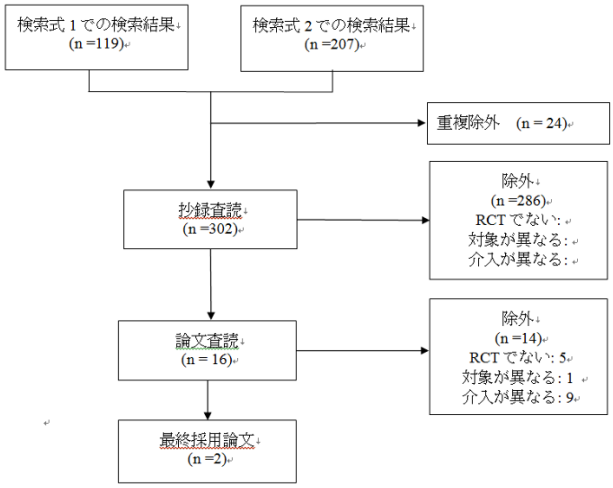
検索式 1 ((″sepsis″[MeSH Terms] OR ″sepsis″[All Fields]) OR (″shock, septic″[MeSH Terms] OR (″shock″[All Fields] AND ″septic″[All Fields]) OR ″septic shock″[All Fields] OR (″septic″[All Fields] AND ″shock″[All Fields]))) AND (″erythrocytes″[MeSH Terms] OR ″erythrocytes″[All Fields] OR (″red″[All Fields] AND ″blood″[All Fields] AND ″cell″[All Fields]) OR ″red blood cell″[All Fields]) AND ((″random allocation″[MeSH Terms] OR (″random″[All Fields] AND ″allocation″[All Fields]) OR ″random allocation″[All Fields] OR ″randomized″[All Fields]) OR randomised[All Fields] OR randomly[All Fields])

検索日 2016/5/1

検索式 2 ((″shock, septic″[MeSH Terms] OR (″shock″[All Fields] AND ″septic″[All Fields]) OR ″septic shock″[All Fields] OR (″septic″[All Fields] AND ″shock″[All Fields])) OR (″sepsis″[MeSH Terms] OR ″sepsis″[All Fields])) AND (″blood transfusion″[MeSH Terms] OR (″blood″[All Fields] AND ″transfusion″[All Fields]) OR ″blood transfusion″[All Fields] OR ″transfusion″[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND ″humans″[MeSH Terms])

検索日 2016/5/1

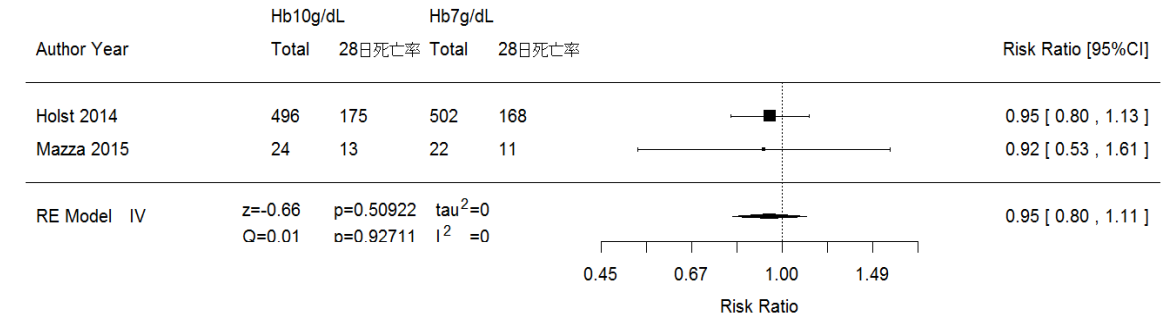
★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

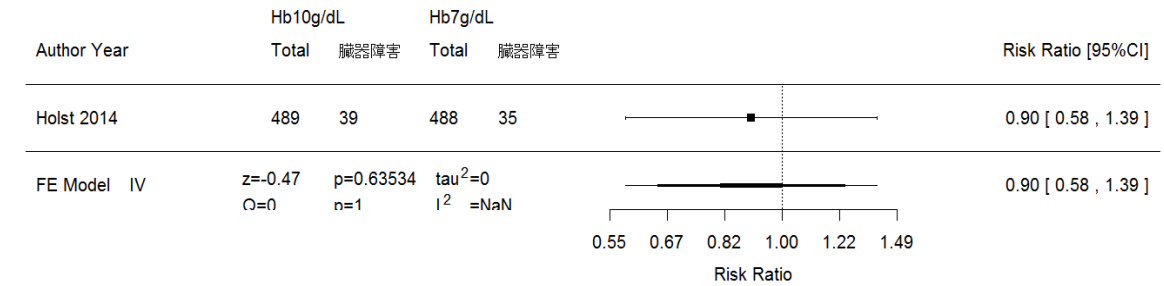
Outcome 1; 28 日死亡

アウトカム		死亡率(28日)																								
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Holst 2014	RCT	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	496	175	35.3	502	168	33.5	RR			
Mazza 2015	RCT	0	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	24	13	54.2	22	11	50	RR			



Outcome 2; 臓器障害

アウトカム		臓器障害																								
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
Holst 2014	RCT	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	-1	489	39	7.98	488	35	7.17	RR			ischemic event in the ICU



CQ 9-2: 敗血症に対して、新鮮凍結血漿の投与を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

本邦では、敗血症患者の治療において一般的に出血傾向が出現した場合や外科的処置が必要な場合に新鮮凍結血漿の投与が行われているが、凝固異常値の改善を目的として行われることもある。敗血症患者における凝固異常値の改善を目的として、新鮮凍結血漿を投与することが臨床的にどのような影響を与えるかという結論は得られていない。そこで我々は、敗血症患者に対する新鮮凍結血漿投与の適応は重要な臨床課題であると考え、CQ として取り上げた。

アウトカム（O）は臨床において重要と考えられる 28 日死亡率、臓器障害とした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

検索式 1 ①; （sepsis or septic shock） and (FFP or fresh frozen plasma)

検索日 2016/5/1

★文献選択のフロー

該当文献なし。

★各 RCT の評価

該当なし。

CQ 9-3: 敗血症に対して、血小板輸血を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

本邦では、敗血症患者の治療において一般的に出血傾向が出現した場合や外科的処置が必要な場合に血小板の投与が行われている。しかし、血小板輸血が敗血症患者の臨床経過にどのように影響するかを検討したエビデンスはない。そこで我々は、敗血症患者に対する血小板投与の適応は重要な臨床課題であると考え、CQ として取り上げた。

アウトカム（O）は臨床において重要と考えられる 28 日死亡率、臓器障害とした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

検索式 1 ①; （sepsis or septic shock） and (Platelet)

検索日 2016/5/1

★文献選択のフロー

該当文献なし。

★各 RCT の評価

該当なし。

CQ 12-1: 敗血症性 AKI の診断において KDIGO 診断基準は有用か？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

1) P について:「敗血症性患者」に限定した研究は 1 つのみであり，集中治療領域の患者を対象としたものを採用することとした。しかし，心臓外科術後に限定した研究が多く，敗血症性 AKI が含まれる可能性が否定できないものの，敗血症性 AKI とは別の病態メカニズムで AKI を発症することの方が多いと考え，これらの研究は除外した。

2) O について:死亡率，腎機能回復（透析依存性）がアウトカムとして挙げられていたが，観察研究として採用されているアウトカムとして最も多い死亡率を本 CQ のアウトカムとして採用した。

★文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

①;(KDIGO) AND (RIFLE OR AKIN)　文献は PubMed で 1990 年 1 月～2015 年 7 月までの期間

CQ 12-2: 敗血症性 AKI に対する血液浄化療法の早期導入を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

委員から早期導入の早期が曖昧であり，CQ かＩに早期の意味を書く必要がある（AKI と診断して〇〇の段階になって〇〇日以内など）との意見が出たが，明確な規定は困難であり，そのままの表現となった。

★文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

① #1 and #2 and #3 and #4

#1(AKI): (((("acute kidney injury"[MeSH Terms] OR (acute kidney failure[tw] OR acute renal failure[tw])) OR ((acute kidney injure[tw] OR acute kidney injuries[tw] OR acute kidney injury[tw] OR acute kidney injury,[tw]) OR (acute renal injuries[tw] OR acute renal injury[tw]))) OR ((acute kidney insufficiencies[tw] OR acute kidney insufficiency[tw]) OR (acute renal insufficiencies[tw] OR acute renal insufficiency[tw]))) OR acute tubular necrosis[tw]) OR (ARI[tw] OR AKI[tw] OR ARF[tw] OR AKF[tw] OR ATN[tw])

#2(RRT): renal replacement therapy[MeSH Terms] OR renal dialysis[MeSH Terms] OR(continuous hemofiltration[tw] OR continuous hemodiafiltration[tw] OR continuous hemodialysis[tw] OR continuous haemodialysis[tw] OR (CVVH[tw] OR CVVHDF[tw] OR CVVHD[tw] OR SCUF[tw] OR CRRT[tw] OR CHDF[tw] OR CHD[tw] OR CHF[tw] OR SLED[tw]) OR renal replacement therap*[tw] OR continuous ultrafiltration[tw]

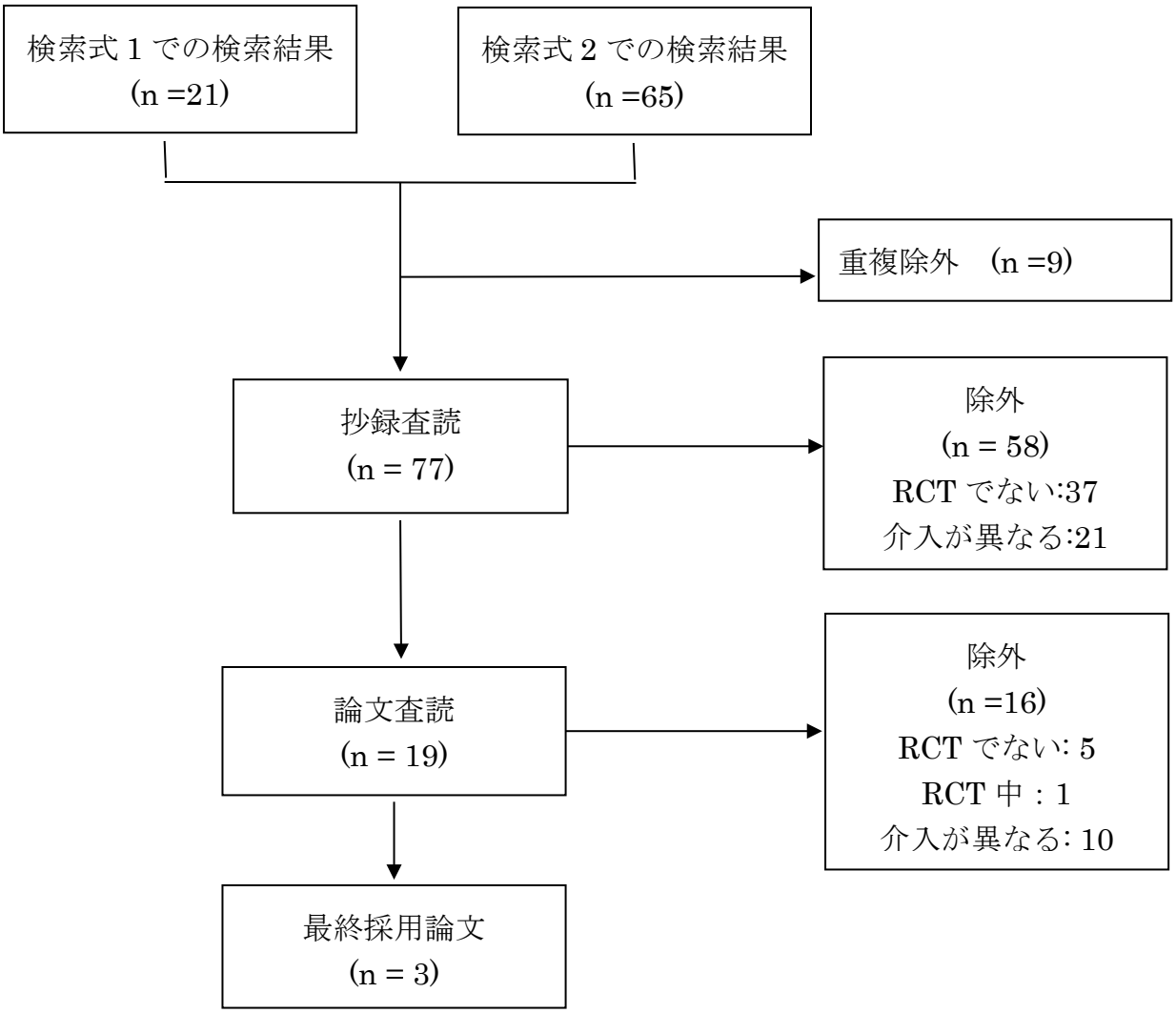
#3(Timing): timing[TIAB] OR initiation[TIAB]

#4(RCT): ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Controlled Clinical Trial"[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]) NOT (Animals[MH] NOT Humans[MH])

#5(English): English[LA]

② (((intensive care)OR(critical care))AND((sepsis)OR(septic)) AND(acute kidney injury) AND ((renal replacement therapy) OR (hemodialysis) OR (hemofiltration) OR (hemodiafiltration)) AND (randomized)) AND (english)

★文献選択のフロー



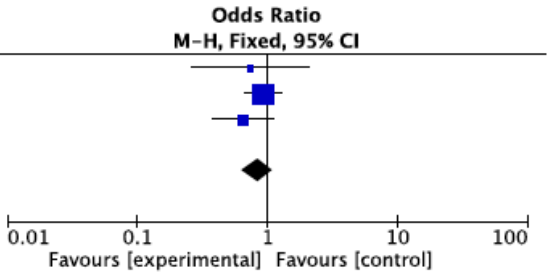
★各 RCT の評価

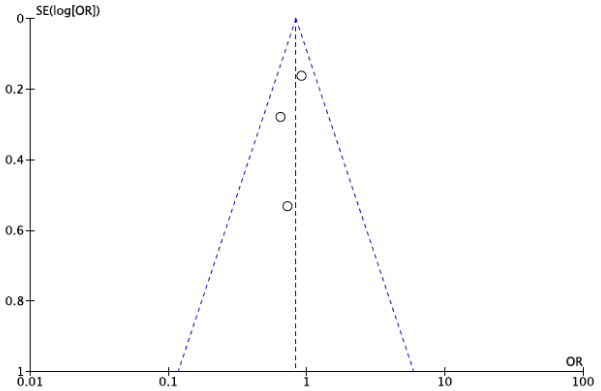
28 日死亡率

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Bouman 2002	24	35	27	36	7.0%	0.73 [0.26, 2.05]
Gaudry 2016	129	311	134	308	65.9%	0.92 [0.67, 1.27]
Zarbock 2016	34	112	48	119	27.1%	0.64 [0.37, 1.11]
Total (95% CI)		**458**		**463**	**100.0%**	**0.83 [0.64, 1.09]**
Total events	187		209			

Heterogeneity: $Chi^2 = 1.29$, df = 2 (P = 0.52); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: Z = 1.36 (P = 0.17)



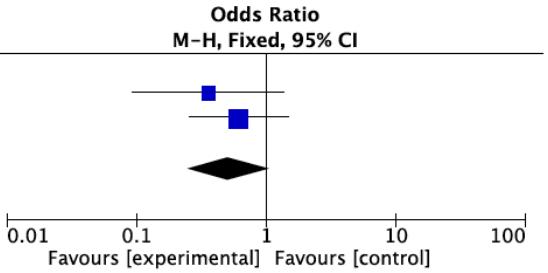


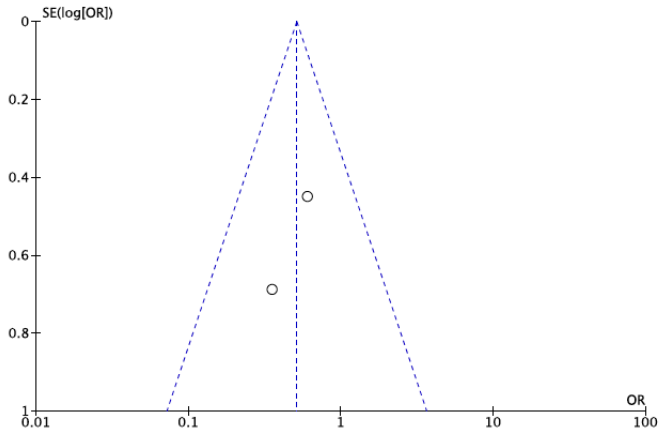
慢性透析移行率（第 60 病日）

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Bouman 2002	0	18	0	14		Not estimable
Gaudry 2016	3	157	8	155	38.4%	0.36 [0.09, 1.38]
Zarbock 2016	11	69	14	59	61.6%	0.61 [0.25, 1.47]
Total (95% CI)		**244**		**228**	**100.0%**	**0.51 [0.25, 1.06]**
Total events	14		22			

Heterogeneity: $Chi^2 = 0.42$, df = 1 (P = 0.52); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: Z = 1.79 (P = 0.07)





CQ 12-3: 敗血症性 AKI に対する血液浄化療法は持続，間欠のどちらが推奨されるか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症 AKI に対する血液浄化療法の選択肢のなかで大きな疑問点である持続的血液浄化療法・間欠的血液浄化療法は CQ に含むべきとの考えから CQ リストに含まれた。血圧低下に関しては当初アウトカムに設定されたが，RCT では循環動態不安定患者は除外されており，評価できなかった。そこで「循環動態が不安定な症例に対しては持続が望ましい（エキスパートコンセンサス）。」とした。

★文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

①

#1(AKI):(acute kidney[tw] OR acute renal[tw] OR acute nephr*[tw] OR acute glomer*[tw] OR acute dialysis[tw] OR acute tubul*[tw] OR "Acute Kidney Injury"[mh] OR kidney injur*[tiab] OR renal injur*[tiab] OR "Kidney Diseases/chemically induced"[mh] OR tubular injury[tiab] OR tubular necrosis*[tiab] OR tubular damage*[tiab] OR tubule damage*[tiab] OR nephrotox*[tiab] OR "Nephritis, Interstitial"[mh:noexp] OR tubulointerstitial nephritis[tiab] OR interstitial nephritis[tiab] OR kidney ischemi*[tiab] OR kidney ischaemi*[tiab] OR renal ischemi*[tiab] OR renal ischaemi*[tiab] OR induced kidney[tiab] OR induced renal[tiab] OR hemolytic uremi*[tiab] OR haemolytic uraemi*[tiab] OR "Hemolytic-Uremic Syndrome"[majr:noexp] OR aki[tiab] OR oliguri*[tw] OR anuri*[tw] OR anti-glomerular[tw] OR antiglomerular[tw] OR "Kidney Cortex Necrosis"[mh:noexp] OR pre-renal[tiab] OR prerenal[tiab] OR anti-gbm[tiab] OR obstructed kidney*[tiab] OR renal obstruction[tiab] OR obstructive nephropathy[tiab] OR obstructive uropathy[tiab] OR hepatorenal syndrome[tw] OR "Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome"[majr:noexp] OR thrombotic thrombocytopeni*[tiab] OR thrombotic microangiopathy[tiab] OR "Acidosis/chemically induced"[mh] OR renal hypoperfusion[tiab] OR (worsening[tiab] AND renal[tiab]) OR improved renal function[tiab] OR (impair*[tiab] AND renal function[tiab]) OR azotemi*[tw] OR azotaemi*[tw] OR (renal[tiab] AND thrombosis[tiab]) OR (("Reperfusion Injury"[mh:noexp] OR ischemic injury[tiab] OR ischemia injury[tiab] OR ischaemic injury[tiab] OR ischaemia injury[tiab] OR ischemic reperfusion[tiab] OR ischemia reperfusion[tiab] OR ischaemic reperfusion[tiab] OR ischaemia reperfusion[tiab] OR critical care[tw] OR critically ill[tw] OR (critical*[tw] AND illness[tw]) OR sepsis[tw] or septic[tw] OR intensive care[tw] OR icu[tiab] OR tubular cell*[tiab] OR rhabdomyolysis[tw] OR thrombocytopeni*[tiab] OR life-threatening[tw] OR vasculit*[tw] OR polyarteritis[tw] OR cardiogenic shock[tiab] OR multiorgan dysfunction[tw] OR multi-organ dysfunction[tw] OR multiple organ dysfunction[tw] OR multiple organ failure[tw] OR multiorgan failure[tw] OR multi-organ failure[tw] OR polyangiitis[tw] OR (wegener*[tw] AND granulomatosis[tw]) OR "Blood Urea Nitrogen"[mh:noexp]) AND (kidney[tw] OR renal[tw] OR dialysis[tw] OR uremi*[tiab] OR uraemi*[tiab] OR dehydrat*[tw] OR creatinin*[tw])) OR (nephropath*[tw] AND (contrast medi*[tw] OR contrast induced[tw] OR contrast agent*[tw] OR radiocontrast*[tw] OR iodinated[tw] OR crystal*[tw] OR cast[tw])) OR ((glomerulonephritis[tw] OR nephrit*[tiab]) AND (crescentic[tw] OR anca*[tiab] OR rapidly progressive[tiab] OR acute[tiab])) OR (("Kidney Diseases"[mh:noexp] OR renal insufficienc*[tw] OR renal failure[tw] OR renal function[tiab] OR renal impairment[tiab] OR glomerular filtration rate[tiab] OR ischemia-reperfusion injury[tiab]) AND ("Cardiovascular

Surgical Procedures"[majr] OR "Cardiovascular Diseases"[mh:noexp] OR "Cardiovascular System/surgery"[majr] OR cardiac surg*[tw] OR (cardiopulmonary[tiab]) OR "Ischemia"[mh:noexp] OR "diagnostic imaging"[majr] OR "Contrast Media"[majr:noexp] OR "chemically induced"[sh] OR revers*[tiab] OR microangiopath*[tiab] OR cirrhosis[ti] OR "Substance-Related Disorders"[mh] OR "Neurologic Manifestations"[mh] OR preoperative*[tiab] OR pre-operative*[tiab] OR postoperative*[tiab] OR post-operative*[tiab])) OR ((injury[tw] OR ischemi*[tw] OR ischaemi*[tw] OR reperfusion[tw] OR contrast medi*[tw]) AND (renal tubul*[tiab] OR tubular[tiab])))]

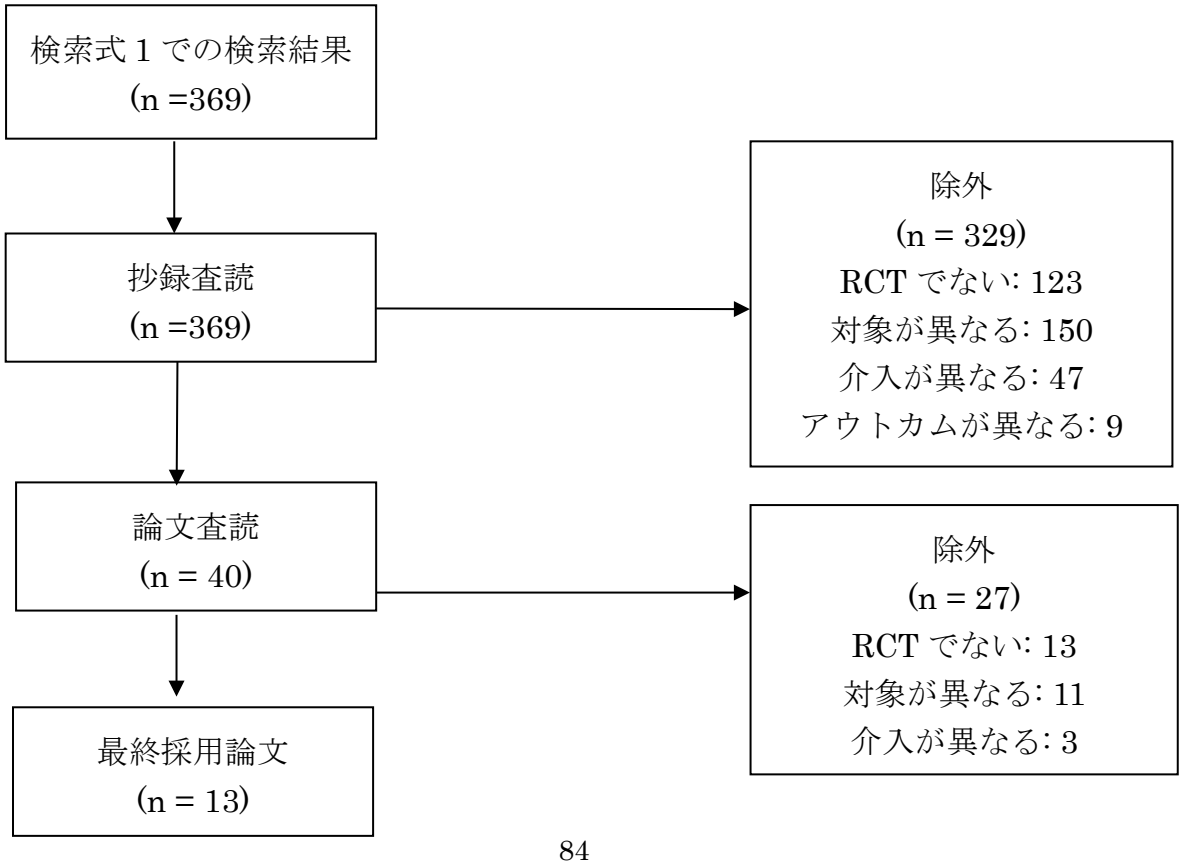
#2(Therapy):((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])

#3(English): English [LA]

#4(RRT): (((((renal replacement therapy[mh] OR renal dialysis[mh] OR hemodiafiltration[mh] OR hemofiltration[mh]))) OR (((contin*[tw] AND (dialy*[tw] OR hemodia*[tw] OR haemodia*[tw] OR hemofiltr*[tw] OR haemofiltr*[tw] OR hemodiafilt*[tw] OR haemodiafilt*[tw] OR filtrat*[tw] OR renal replacement therap*[tw] OR ultrafiltr*[tw] OR arteriovenous*[tw] OR venovenous*[tw])))))) OR ((CVVHD[tw] OR CAVHD[tw] OR CVVHDF[tw] OR CAVHDF[tw] OR CVVHF[tw] OR CAVHF[tw] OR CRRT[tw] OR SCUF[tw] OR CVVH[tw] OR CAVH)))

#5(continuous, intermittent):continuous[All Fields] AND (intermittent[All Fields] OR sustained[All Fields] OR Extended[All Fields])

★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

28 日死亡率, 慢性透析への移行

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17636735

CQ 12-4: 敗血症性 AKI に対して血液浄化量を増やすことは有用か？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

一般臨床医は日本の保険診療に準じた血液浄化量を使用するため，あえて CQ にする必要はないとの意見も出たが，現在の日本の保険診療に準じた血液浄化量の現時点でのエビデンスを確認する目的も含め CQ として取り上げることになった。班員内で議論し，比較する血液浄化量は RCT が多く行われている高用量 40ml/kg/hr と国際的標準量 20-25ml/kg/hr を行い，次に日本の保険診療の量（10-15ml/kg/hr 程度）に関して検索を行うこととした。

★　文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

①

#1(AKI): (acute kidney[tw] OR acute renal[tw] OR acute nephr*[tw] OR acute glomer*[tw] OR acute dialysis[tw] OR acute tubul*[tw] OR "Acute Kidney Injury"[mh] OR kidney injur*[tiab] OR renal injur*[tiab] OR "Kidney Diseases/chemically induced"[mh] OR tubular injury[tiab] OR tubular necrosis*[tiab] OR tubular damage*[tiab] OR tubule damage*[tiab] OR nephrotox*[tiab] OR "Nephritis, Interstitial"[mh:noexp] OR tubulointerstitial nephritis[tiab] OR interstitial nephritis[tiab] OR kidney ischemi*[tiab] OR kidney ischaemi*[tiab] OR renal ischemi*[tiab] OR renal ischaemi*[tiab] OR induced kidney[tiab] OR induced renal[tiab] OR hemolytic uremi*[tiab] OR haemolytic uraemi*[tiab] OR "Hemolytic-Uremic Syndrome"[majr:noexp] OR aki[tiab] OR oliguri*[tw] OR anuri*[tw] OR anti-glomerular[tw] OR antiglomerular[tw] OR "Kidney Cortex Necrosis"[mh:noexp] OR pre-renal[tiab] OR prerenal[tiab] OR anti-gbm[tiab] OR obstructed kidney*[tiab] OR renal obstruction[tiab] OR obstructive nephropathy[tiab] OR obstructive uropathy[tiab] OR hepatorenal syndrome[tw] OR "Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome"[majr:noexp] OR thrombotic thrombocytopeni*[tiab] OR thrombotic microangiopathy[tiab] OR "Acidosis/chemically induced"[mh] OR renal hypoperfusion[tiab] OR (worsening[tiab] AND renal[tiab]) OR improved renal function[tiab] OR (impair*[tiab] AND renal function[tiab]) OR azotemi*[tw] OR azotaemi*[tw] OR (renal[tiab] AND thrombosis[tiab]) OR (("Reperfusion Injury"[mh:noexp] OR ischemic injury[tiab] OR ischemia injury[tiab] OR ischaemic injury[tiab] OR ischaemia injury[tiab] OR ischemic reperfusion[tiab] OR ischemia reperfusion[tiab] OR ischaemic reperfusion[tiab] OR ischaemia reperfusion[tiab] OR critical care[tw] OR critically ill[tw] OR (critical*[tw] AND illness[tw]) OR sepsis[tw] or septic[tw] OR intensive care[tw] OR icu[tiab] OR tubular cell*[tiab] OR rhabdomyolysis[tw] OR thrombocytopeni*[tiab] OR life-threatening[tw] OR vasculit*[tw] OR polyarteritis[tw] OR cardiogenic shock[tiab] OR multiorgan dysfunction[tw] OR multi-organ dysfunction[tw] OR multiple organ dysfunction[tw] OR multiple organ failure[tw] OR multiorgan failure[tw] OR multi-organ failure[tw] OR polyangiitis[tw] OR (wegener*[tw] AND granulomatosis[tw]) OR "Blood Urea Nitrogen"[mh:noexp]) AND (kidney[tw] OR renal[tw] OR dialysis[tw] OR uremi*[tiab] OR uraemi*[tiab] OR dehydrat*[tw] OR creatinin*[tw])) OR (nephropath*[tw] AND (contrast medi*[tw] OR contrast induced[tw] OR contrast agent*[tw] OR radiocontrast*[tw] OR iodinated[tw] OR crystal*[tw] OR cast[tw])) OR ((glomerulonephritis[tw] OR nephrit*[tiab]) AND (crescentic[tw] OR anca*[tiab] OR rapidly progressive[tiab] OR acute[tiab])) OR (("Kidney Diseases"[mh:noexp] OR renal insufficienc*[tw] OR renal failure[tw] OR renal function[tiab] OR renal

impairment[tiab] OR glomerular filtration rate[tiab] OR ischemia-reperfusion injury[tiab]) AND (″Cardiovascular Surgical Procedures″[majr] OR ″Cardiovascular Diseases″[mh:noexp] OR ″Cardiovascular System/surgery″[majr] OR cardiac surg*[tw] OR (cardiopulmonary[tiab]) OR ″Ischemia″[mh:noexp] OR ″diagnostic imaging″[majr] OR ″Contrast Media″[majr:noexp] OR ″chemically induced″[sh] OR revers*[tiab] OR microangiopath*[tiab] OR cirrhosis[ti] OR ″Substance-Related Disorders″[mh] OR ″Neurologic Manifestations″[mh] OR preoperative*[tiab] OR pre-operative*[tiab] OR postoperative*[tiab] OR post-operative*[tiab])) OR ((injury[tw] OR ischemi*[tw] OR ischaemi*[tw] OR reperfusion[tw] OR contrast medi*[tw]) AND (renal tubul*[tiab] OR tubular[tiab])))

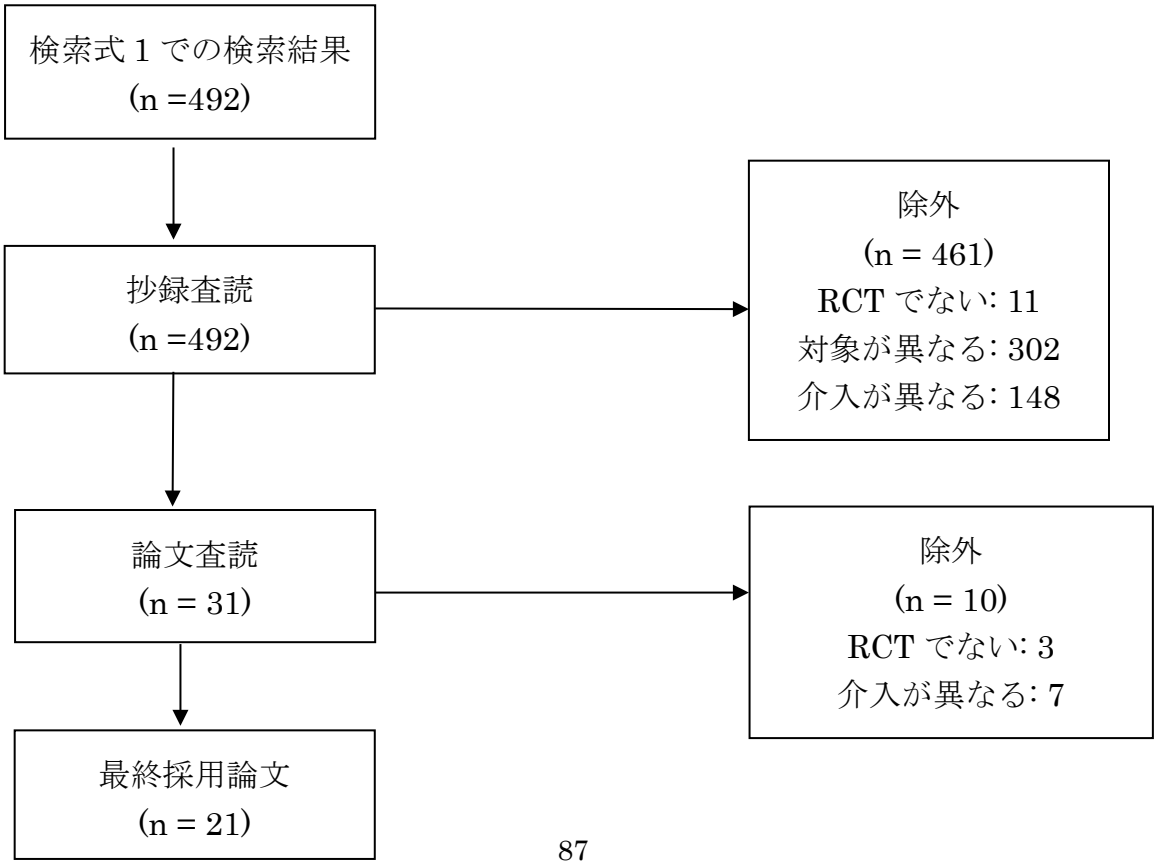
#2: English [LA]

#3(RRT): (((((renal replacement therapy[mh] OR renal dialysis[mh] OR hemodiafiltration[mh] OR hemofiltration[mh])))) OR (((contin*[tw] AND (dialy*[tw] OR hemodia*[tw] OR haemodia*[tw] OR hemofiltr*[tw] OR haemofiltr*[tw] OR hemodiafilt*[tw] OR haemodiafilt*[tw] OR filtrat*[tw] OR renal replacement therap*[tw] OR ultrafiltr*[tw] OR arteriovenous*[tw] OR venovenous*[tw])))))) OR ((CVVHD[tw] OR CAVHD[tw] OR CVVHDF[tw] OR CAVHDF[tw] OR CVVHF[tw] OR CAVHF[tw] OR CRRT[tw] OR SCUF[tw] OR CVVH[tw] OR CAVH)))

#4(dose): high-volume[All Fields] OR intensity[All Fields] OR high-dose[All Fields] OR dose [All Fields] OR doses[All Fields]

#5(RCT): ((randomized controlled trial[Publication Type] OR Controlled Clinical Trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) NOT Review[Publication Type])

★ 文献選択のフロー



②((″acute kidney injury″[MeSH Terms] OR (″acute″[All Fields] AND ″kidney″[All Fields] AND ″injury″[All Fields]) OR ″acute kidney injury″[All Fields]) AND ((((″intensive care″[MeSH Terms] OR (″intensive″[All Fields] AND ″care″[All Fields]) OR ″intensive care″[All Fields]) OR (″critical care″[MeSH Terms] OR (″critical″[All Fields] AND ″care″[All Fields]) OR ″critical care″[All Fields])) OR (″sepsis″[MeSH Terms] OR ″sepsis″[All Fields])) OR (″shock, septic″[MeSH Terms] OR (″shock″[All Fields] AND ″septic″[All Fields]) OR ″septic shock″[All Fields] OR (″septic″[All Fields] AND ″shock″[All Fields]))))) AND (″renal replacement therapy″[MeSH Terms] OR (″renal″[All Fields] AND ″replacement″[All Fields] AND ″therapy″[All Fields]) OR ″renal replacement therapy″[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp]) AND ″humans″[MeSH Terms] AND English[lang])
相互査読にて検索式②を用いて査読いただき，1 編のみ上記リストに存在しない文献を検出したが，介入が異なると判断し，採用しなかった。

★各 RCT の評価
28 日死亡率，腎機能回復
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20395356

CQ 12-5: 敗血症性ショック患者に対して PMX-DHP の施行は推奨されるか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

P について:「重症敗血症患者」とするか「敗血症性ショック患者」にするか議論になったが，軽症患者への安易な使用は奨められないため，敗血症性ショック患者を対象とした。そのため，CQ も「重症敗血症患者に対して PMX-DHP の施行は推奨されるか？」から，「敗血症性ショック患者に対して PMX-DHP の施行は推奨されるか？」に変更した。

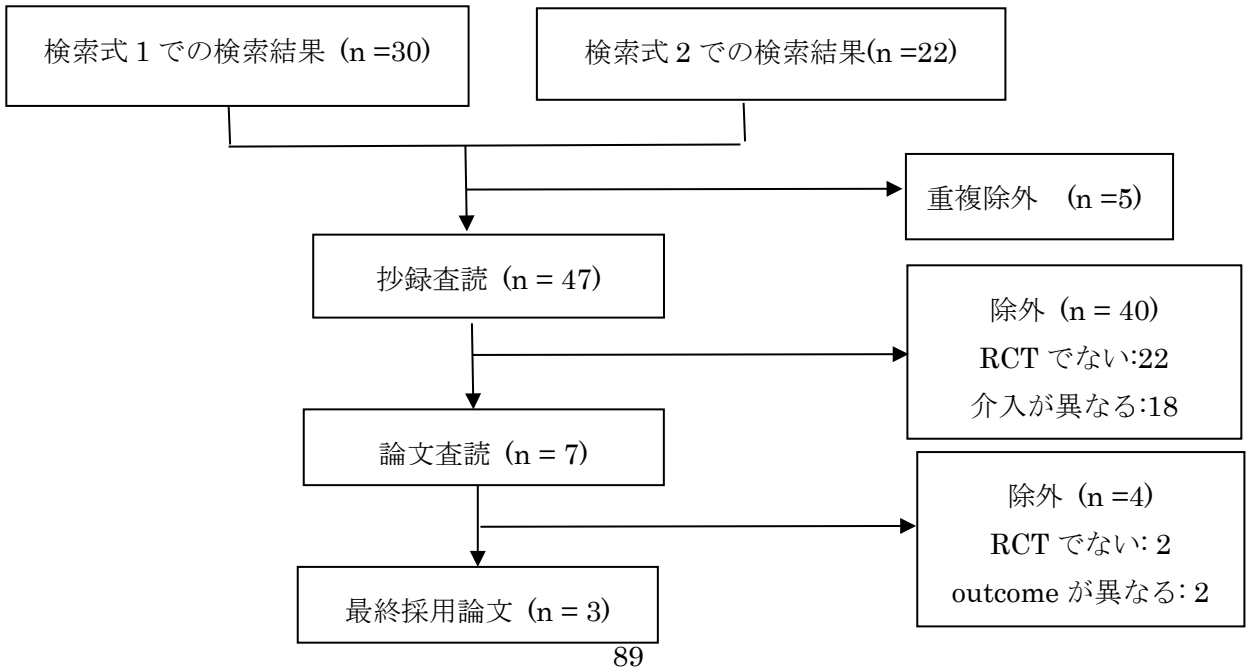
O:PMX-DHP の施行により期待される効果として，死亡率，ICU 滞在日数，平均血圧，P/F 比，循環作動薬減少，ショック離脱率がアウトカムとして挙げられていたが，ショックに重点をおき，死亡率，平均血圧，ショック離脱率をアウトカムとして採用した。

★文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

①;(((sepsis OR infection OR ″septic shock″ OR ″systemic inflammatory response syndrome″ OR SIRS OR ″multiple organ dysfunction syndrome″ OR MODS)) AND (PMX OR toraymyxin OR ″endotoxin removal″ OR ″LPS removal″ OR ″endotoxin adsorption″ OR ″LPS adsorption″ OR ″polymyxin B immobilized″ OR ″polymyxin B hemoperfusion″)) AND (RCT OR ″randomized controlled″ OR randomly)

②;(((((“blood purification” OR “hemoperfusion” OR “hemoadsorption”))) AND ((“sepsis” OR “infection” OR “septic shock” OR “systemic inflammatory response syndrome” OR “SIRS” OR “multiple organ dysfunction syndrome” OR “MODS”))) AND ((“outcome” OR “intensive care unit” OR “ICU” OR “critically ill patients” OR “mortality” OR “prognosis”))) AND English[LA]) AND ((″Randomized Controlled Trial″[PT] OR ″Controlled Clinical Trial″[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR ″Clinical Trials as Topic″[Mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]) NOT (Animals[MH] NOT Humans[MH]))) AND Search Sort by: PublicationDate Filters: Publication date from 2012/05/01

★文献選択のフロー



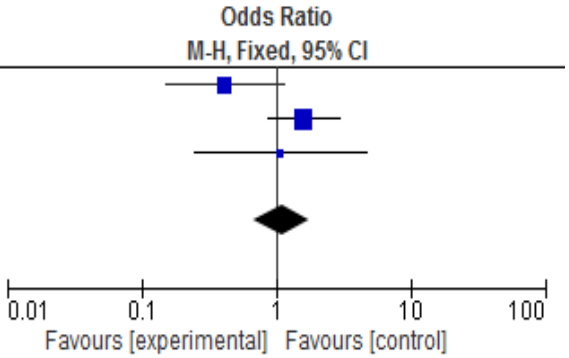
★各 RCT の評価

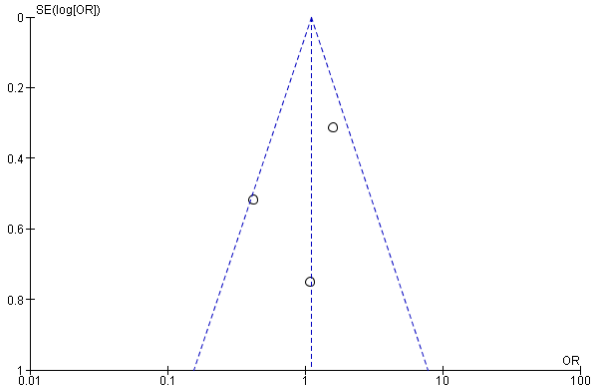
死亡率

Study or Subgroup	PMX-DHP Events	PMX-DHP Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Cruz 2009	11	34	16	30	36.8%	0.42 [0.15, 1.16]
Payen 2015	33	119	22	113	52.2%	1.59 [0.86, 2.94]
Vincent 2005	5	17	5	18	11.0%	1.08 [0.25, 4.70]
Total (95% CI)		**170**		**161**	**100.0%**	**1.10 [0.68, 1.79]**
Total events	49		43			

Heterogeneity: Chi² = 4.85, df = 2 (P = 0.09); I² = 59%

Test for overall effect: Z = 0.39 (P = 0.70)



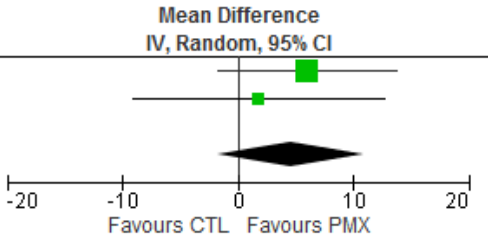


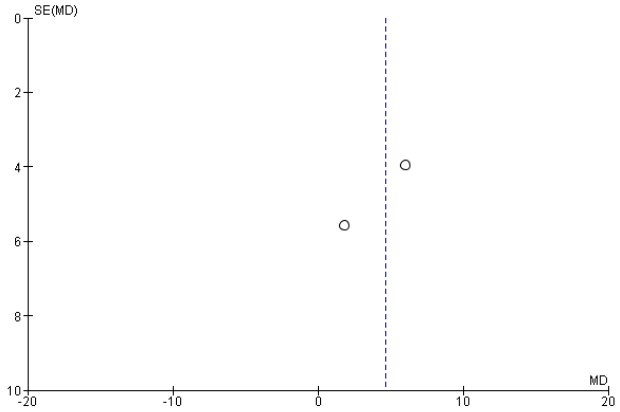
平均血圧の上昇幅

Study or Subgroup	PMX-DHP Mean	PMX-DHP SD	PMX-DHP Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Cruz	8	11.5	34	2	18.7	30	66.5%	6.00 [-1.73, 13.73]
Vincent	10.8	13.7	17	9	18.9	18	33.5%	1.80 [-9.09, 12.69]
Total (95% CI)			**51**			**48**	**100.0%**	**4.59 [-1.71, 10.90]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.38, df = 1 (P = 0.54); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.43 (P = 0.15)





CQ 12-6: 敗血症性 AKI の予防・治療目的にフロセミドの投与は行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

担当班から提案された原案は一つの CQ にループ利尿薬，ドーパミン，心房性ナトリウム利尿ペプチドの 3 つを入れたものであったが，分かりにくいとのことで 3 分割された。議論の経過でそれ以外に特別な変更はなかった。

★文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

①: ((((((((″acute kidney injury″[MeSH Terms] OR (acute kidney failure[tw] OR acute renal failure[tw])) OR ((acute kidney injure[tw] OR acute kidney injuries[tw] OR acute kidney injury[tw] OR acute kidney injury,[tw]) OR (acute renal injuries[tw] OR acute renal injury[tw]))) OR ((acute kidney insufficiencies[tw] OR acute kidney insufficiency[tw]) OR (acute renal insufficiencies[tw] OR acute renal insufficiency[tw]))) OR acute tubular necrosis[tw]) OR (ARI[tw] OR AKI[tw] OR ARF[tw] OR AKF[tw] OR ATN[tw]))) AND (″Systemic Inflammatory Response Syndrome″[Mesh] OR ″Systemic Inflammatory Response Syndrome″[TW] OR sepsis[TW] OR septic[TW]) AND (″Randomized Controlled Trial″[PT] OR ″Controlled Clinical Trial″[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR ″Clinical Trials as Topic″[Mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]) NOT (Animals[MH] NOT Humans[MH]) AND English[LA]) AND furosemide

②:((((((((((""kidney""[MeSH Terms] OR ""kidney""[All Fields]) AND (""wounds and injuries""[MeSH Terms] OR (""wounds""[All Fields] AND ""injuries""[All Fields]) OR ""wounds and injuries""[All Fields] OR ""injury""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""kidney""[All Fields] AND ""failure""[All Fields]) OR ""kidney failure""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""renal""[All Fields] AND ""failure""[All Fields]) OR ""renal failure""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""renal""[All Fields] AND ""dysfunction""[All Fields]) OR ""renal dysfunction""[All Fields])) OR ((""kidney""[MeSH Terms] OR ""kidney""[All Fields]) AND (""injuries""[Subheading] OR ""injuries""[All Fields] OR ""wounds and injuries""[MeSH Terms] OR (""wounds""[All Fields] AND ""injuries""[All Fields]) OR ""wounds and injuries""[All Fields]))) OR (renal[All Fields] AND (""injuries""[Subheading] OR ""injuries""[All Fields] OR ""wounds and injuries""[MeSH Terms] OR (""wounds""[All Fields] AND ""injuries""[All Fields]) OR ""wounds and injuries""[All Fields]))) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""kidney""[All Fields] AND ""insufficiencies""[All Fields]) OR ""kidney insufficiencies""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""kidney""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""kidney insufficiency""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiencies""[All Fields]) OR ""renal

insufficiencies""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields])) OR (""kidney tubular necrosis, acute""[MeSH Terms] OR (""kidney""[All Fields] AND ""tubular""[All Fields] AND ""necrosis""[All Fields] AND ""acute""[All Fields]) OR ""acute kidney tubular necrosis""[All Fields] OR (""acute""[All Fields] AND ""tubular""[All Fields] AND ""necrosis""[All Fields]) OR ""acute tubular necrosis""[All Fields])) AND (""furosemide""[MeSH Terms] OR ""furosemide""[All Fields]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

①, ②の文献検索で共に KDIGO 診療ガイドライン以降の新規 RCT は存在しなかった。

★各 RCT の評価

死亡率, 透析必要性

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16861256

CQ 12-7: 敗血症性 AKI の予防・治療目的にドパミンの投与は行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

担当班から提案された原案は一つの CQ にループ利尿薬，ドパミン，心房性ナトリウム利尿ペプチドの 3 つを入れたものであったが，分かりにくいとのことで 3 分割された。議論の経過でそれ以外に特別な変更はなかった。

★文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

①；((((″Randomized Controlled Trial″[PT] OR ″Controlled Clinical Trial″[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR ″Clinical Trials as Topic″[Mesh:noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]) NOT (″animals″[MeSH Terms] NOT ″humans″[MeSH Terms])) AND (acute kidney[tw] OR acute renal[tw] OR (acute nephrectomy[tw] OR acute nephritic[tw] OR acute nephritis[tw] OR acute nephrocalcinosis[tw] OR acute nephrolithiasis[tw] OR acute nephropathies[tw] OR acute nephropathy[tw] OR acute nephroses[tw] OR acute nephrosis[tw] OR acute nephrotoxicities[tw] OR acute nephrotoxicity[tw] OR acute nephrotoxicosis[tw]) OR (acute glomerulitis[tw] OR acute glomerulonephritis[tw] OR acute glomerulopathy[tw]) OR acute dialysis[tw] OR (acute tubular[tw] OR acute tubulitis[tw] OR acute tubulonephritis[tw] OR acute tubulonephrosis[tw] OR acute tubulopathy[tw]) OR ″Acute Kidney Injury″[mh] OR (kidney injure[tiab] OR kidney injuries[tiab] OR kidney injury[tiab]) OR (renal injures[tiab] OR renal injuries[tiab] OR renal injury[tiab]) OR ″Kidney Diseases/chemically induced″[mh] OR tubular injury[tiab] OR tubular necrosis[tiab] OR (tubular damage[tiab] OR tubular damages[tiab]) OR tubule damage[tiab] OR (nephrotox[tiab] OR nephrotoxcic[tiab] OR nephrotoxcicity[tiab] OR nephrotoxciity[tiab] OR nephrotoxcity[tiab] OR nephrotoxi[tiab] OR nephrotoxic[tiab] OR nephrotoxicant[tiab] OR nephrotoxicants[tiab] OR nephrotoxication[tiab] OR nephrotoxicicity[tiab] OR nephrotoxicidad[tiab] OR nephrotoxicities[tiab] OR nephrotoxicitiy[tiab] OR nephrotoxicity[tiab] OR nephrotoxicity'[tiab] OR nephrotoxicitywas[tiab] OR nephrotoxiciy[tiab] OR nephrotoxicologic[tiab] OR nephrotoxicological[tiab] OR nephrotoxicology[tiab] OR nephrotoxicoses[tiab] OR nephrotoxicosis[tiab] OR nephrotoxicpenicillium[tiab] OR nephrotoxics[tiab] OR nephrotoxicty[tiab] OR nephrotoxicy[tiab] OR nephrotoxigenic[tiab] OR nephrotoxiicity[tiab] OR nephrotoxim[tiab] OR nephrotoxin[tiab] OR nephrotoxins[tiab] OR nephrotoxis[tiab] OR nephrotoxiticity[tiab] OR nephrotoxitity[tiab] OR nephrotoxitiy[tiab] OR nephrotoxity[tiab] OR nephrotoxocity[tiab] OR nephrotoxoic[tiab]) OR ″Nephritis, Interstitial″[mh:noexp] OR tubulointerstitial nephritis[tiab] OR interstitial nephritis[tiab] OR kidney ischemia[tiab] OR kidney ischaemia[tiab] OR renal ischemia[tiab] OR renal ischaemia[tiab] OR induced kidney[tiab] OR induced renal[tiab] OR (hemolytic uremia[tiab] OR hemolytic uremic[tiab] OR hemolytic uremiclike[tiab]) OR (haemolytic uraemia[tiab] OR haemolytic uraemic[tiab]) OR ″Hemolytic-Uremic Syndrome″[majr:noexp] OR aki[tiab] OR (oliguria[tw] OR oligurias[tw] OR oliguric[tw] OR oliguricanuric[tw] OR oligurics[tw] OR oligurie[tw]) OR (anuria[tw] OR anurian[tw] OR anuriaoliguria[tw] OR anurias[tw] OR anuric[tw] OR anuric'[tw] OR anurics[tw] OR anurid[tw] OR anurida[tw] OR anurie[tw] OR anurique[tw]) OR anti-glomerular[tw] OR antiglomerular[tw] OR ″Kidney Cortex Necrosis″[mh:noexp] OR pre-renal[tiab] OR prerenal[tiab] OR anti-gbm[tiab] OR (obstructed kidney[tiab] OR obstructed kidneys[tiab]) OR renal obstruction[tiab] OR obstructive nephropathy[tiab] OR

obstructive uropathy[tiab] OR hepatorenal syndrome[tw] OR "Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome"[majr:noexp] OR (thrombotic thrombocytopenia[tiab] OR thrombotic thrombocytopenic[tiab]) OR thrombotic microangiopathy[tiab] OR "Acidosis/chemically induced"[mh] OR renal hypoperfusion[tiab] OR (worsening[tiab] AND renal[tiab]) OR improved renal function[tiab] OR ((impair[tiab] OR impairation[tiab] OR impaird[tiab] OR impaire[tiab] OR impaired[tiab] OR impaired'[tiab] OR impaired''[tiab] OR impaired's[tiab] OR impaired1[tiab] OR impairedby[tiab] OR impairedcell[tiab] OR impairedfasting[tiab] OR impairedin[tiab] OR impairedphysical[tiab] OR impaireds[tiab] OR impairement[tiab] OR impairement'[tiab] OR impairements[tiab] OR impairent[tiab] OR impairer[tiab] OR impairers[tiab] OR impaires[tiab] OR impairign[tiab] OR impairiment[tiab] OR impairing[tiab] OR impairm[tiab] OR impairmant[tiab] OR impairme[tiab] OR impairmed[tiab] OR impairmement[tiab] OR impairmen[tiab] OR impairment[tiab] OR impairment'[tiab] OR impairment''[tiab] OR impairment's[tiab] OR impairmentand[tiab] OR impairmentc[tiab] OR impairmentfugl[tiab] OR impairmentin[tiab] OR impairmentof[tiab] OR impairments[tiab] OR impairments'[tiab] OR impairmets[tiab] OR impairmint[tiab] OR impairmnent[tiab] OR impairness[tiab] OR impairnment[tiab] OR impairred[tiab] OR impairrment[tiab] OR impairs[tiab] OR impairs'[tiab]) AND renal function[tiab]) OR (azotemia[tw] OR azotemia'[tw] OR azotemial[tw] OR azotemias[tw] OR azotemic[tw] OR azotemic'[tw] OR azotemicas[tw] OR azotemics[tw]) OR (azotaemia[tw] OR azotaemia'[tw] OR azotaemic[tw] OR azotaemics[tw]) OR (renal[tiab] AND thrombosis[tiab]) OR (("Reperfusion Injury"[mh:noexp] OR ischemic injury[tiab] OR ischemia injury[tiab] OR ischaemic injury[tiab] OR ischaemia injury[tiab] OR ischemic reperfusion[tiab] OR ischemia reperfusion[tiab] OR ischaemic reperfusion[tiab] OR ischaemia reperfusion[tiab] OR critical care[tw] OR critically ill[tw] OR ((critical[tw] OR critical'[tw] OR critical'role[tw] OR criticalanalysis[tw] OR criticalbehaviorofthet[tw] OR criticalcut[tw] OR criticalexamination[tw] OR criticalexperimental[tw] OR criticalfor[tw] OR criticalin[tw] OR criticalincidentreportingsystems[tw] OR criticalist[tw] OR criticalists[tw] OR criticalities[tw] OR criticality[tw] OR criticality'[tw] OR criticall[tw] OR criticallike[tw] OR criticallity[tw] OR criticallly[tw] OR criticallncident[tw] OR critically[tw] OR criticalmediators[tw] OR criticalmix[tw] OR criticalness[tw] OR criticalpath[tw] OR criticalrole[tw] OR criticalroles[tw] OR criticals[tw] OR criticalsorb[tw] OR criticaltemperature[tw] OR criticalvirulence[tw] OR criticaly[tw] OR criticalyl[tw]) AND illness[tw]) OR sepsis[tw] OR septic[tw] OR intensive care[tw] OR icu[tiab] OR (tubular cell[tiab] OR tubular celladenomas[tiab] OR tubular cells[tiab] OR tubular cellulose[tiab]) OR rhabdomyolysis[tw] OR (thrombocytopeni[tiab] OR thrombocytopenia[tiab] OR thrombocytopenia'[tiab] OR thrombocytopenia's[tiab] OR thrombocytopeniaabsent[tiab] OR thrombocytopeniae[tiab] OR thrombocytopenian[tiab] OR thrombocytopenias[tiab] OR thrombocytopenic[tiab] OR thrombocytopenica[tiab] OR thrombocytopenicpurpura[tiab] OR thrombocytopenics[tiab] OR thrombocytopenie[tiab] OR thrombocytopenisa[tiab]) OR life-threatening[tw] OR (vasculit[tw] OR vasculitc[tw] OR vasculite[tw] OR vasculiteles[tw] OR vasculites[tw] OR vasculiti[tw] OR vasculitic[tw] OR vasculitic'[tw] OR vasculitide[tw] OR vasculitides[tw] OR vasculitides'[tw] OR vasculitidic[tw] OR vasculitidies[tw] OR vasculitidis[tw] OR vasculitids[tw] OR vasculities[tw] OR vasculitiis[tw] OR vasculitique[tw] OR vasculitis[tw] OR vasculitis'[tw] OR vasculitisare[tw] OR vasculitisdagger[tw] OR vasculitise[tw] OR vasculitises[tw] OR vasculitislike[tw] OR vasculitities[tw] OR vasculititis[tw] OR vasculitits[tw] OR vasculitogenic[tw] OR vasculits[tw] OR vasculitude[tw] OR vasculitus[tw]) OR polyarteritis[tw] OR cardiogenic shock[tiab] OR

multiorgan dysfunction[tw] OR multi-organ dysfunction[tw] OR multiple organ dysfunction[tw] OR multiple organ failure[tw] OR multiorgan failure[tw] OR multi-organ failure[tw] OR polyangiitis[tw] OR ((wegener[tw] OR wegener'[tw] OR wegener'granulomatosis[tw] OR wegener's[tw] OR wegenera[tw] OR wegeneri[tw] OR wegeneris[tw] OR wegeners[tw] OR wegeners'[tw] OR wegeners's[tw]) AND granulomatosis[tw]) OR "Blood Urea Nitrogen"[mh:noexp]) AND (kidney[tw] OR renal[tw] OR dialysis[tw] OR (uremia[tiab] OR uremia'[tiab] OR uremiacreatinine[tiab] OR uremias[tiab] OR uremic[tiab] OR uremic'[tiab] OR uremic's[tiab] OR uremica[tiab] OR uremicecms[tiab] OR uremici[tiab] OR uremiclike[tiab] OR uremics[tiab] OR uremictoxin[tiab] OR uremidiab[tiab] OR uremie[tiab] OR uremigenic[tiab] OR uremigenous[tiab] OR uremina[tiab] OR uremiogenic[tiab] OR uremix[tiab] OR uremization[tiab]) OR (uraemia[tiab] OR uraemia'[tiab] OR uraemias[tiab] OR uraemic[tiab] OR uraemic'[tiab] OR uraemica[tiab] OR uraemically[tiab] OR uraemics[tiab] OR uraemie[tiab] OR uraemization[tiab]) OR (dehydratable[tw] OR dehydrataion[tw] OR dehydratant[tw] OR dehydratase[tw] OR dehydratase'[tw] OR dehydratase1[tw] OR dehydrataseless[tw] OR dehydratases[tw] OR dehydratated[tw] OR dehydratation[tw] OR dehydratative[tw] OR dehydrate[tw] OR dehydratease[tw] OR dehydrated[tw] OR dehydrated'[tw] OR dehydrates[tw] OR dehydrathasis[tw] OR dehydratic[tw] OR dehydratin[tw] OR dehydrating[tw] OR dehydration[tw] OR dehydration'[tw] OR dehydration''[tw] OR dehydration's[tw] OR dehydration1[tw] OR dehydration14[tw] OR dehydration19[tw] OR dehydration20[tw] OR dehydration21[tw] OR dehydration29a[tw] OR dehydrationagents[tw] OR dehydrational[tw] OR dehydrationcurrent[tw] OR dehydrationin[tw] OR dehydrations[tw] OR dehydrationstress[tw] OR dehydrationwe[tw] OR dehydratisation[tw] OR dehydrative[tw] OR dehydratively[tw] OR dehydratization[tw] OR dehydrator[tw] OR dehydrators[tw]) OR (creatinin[tw] OR creatinina[tw] OR creatininaemia[tw] OR creatininaemias[tw] OR creatininaemic[tw] OR creatininal[tw] OR creatininase[tw] OR creatininases[tw] OR creatininclearance[tw] OR creatininclearancethe[tw] OR creatinine[tw] OR creatinine'[tw] OR creatinine's[tw] OR creatinine2[tw] OR creatinine3[tw] OR creatinineamidohydrolase[tw] OR creatinineand[tw] OR creatininebasedmethods[tw] OR creatininecoefficient[tw] OR creatinineconcentration[tw] OR creatinineh[tw] OR creatininekinase[tw] OR creatininelevels[tw] OR creatininem[tw] OR creatininemia[tw] OR creatininemie[tw] OR creatininemy[tw] OR creatininephosphate[tw] OR creatininephosphokinase[tw] OR creatinines[tw] OR creatininex1[tw] OR creatininex2[tw] OR creatininex3[tw] OR creatininex30[tw] OR creatining[tw] OR creatinini[tw] OR creatininima[tw] OR creatininin[tw] OR creatininine[tw] OR creatininium[tw] OR creatininkinase[tw] OR creatininopathy[tw] OR creatininphosphate[tw] OR creatininphosphokinase[tw] OR creatininuria[tw] OR creatininury[tw]))) OR ((nephropath[tw] OR nephropathia[tw] OR nephropathias[tw] OR nephropathic[tw] OR nephropathica[tw] OR nephropathics[tw] OR nephropathie[tw] OR nephropathies[tw] OR nephropathies'[tw] OR nephropathies1[tw] OR nephropathis[tw] OR nephropatho[tw] OR nephropathogenesis[tw] OR nephropathogenic[tw] OR nephropathogenicity[tw] OR nephropathogenity[tw] OR nephropathol[tw] OR nephropathologic[tw] OR nephropathological[tw] OR nephropathologies[tw] OR nephropathologist[tw] OR nephropathologists[tw] OR nephropathology[tw] OR nephropathophysiology[tw] OR nephropaths[tw] OR nephropathtm[tw] OR nephropathwy[tw] OR nephropathy[tw] OR nephropathy'[tw] OR nephropathy's[tw] OR nephropathy1[tw] OR nephropathy2[tw] OR nephropathyand[tw] OR nephropathyin[tw] OR nephropathyk0[tw] OR nephropathymanifestations[tw] OR nephropathys[tw] OR nephropathywas[tw]) AND ((contrast media[tw]

OR contrast medias[tw] OR contrast mediated[tw] OR contrast medium[tw] OR contrast mediums[tw]) OR contrast induced[tw] OR (contrast agent[tw] OR contrast agents[tw]) OR (radiocontrast[tw] OR radiocontrastant[tw] OR radiocontrasting[tw] OR radiocontrasts[tw]) OR iodinated[tw] OR (crystal[tw] OR crystal'[tw] OR crystal's[tw] OR crystal03[tw] OR crystal06[tw] OR crystal09[tw] OR crystal14[tw] OR crystal4[tw] OR crystal95[tw] OR crystal98[tw] OR crystaland[tw] OR crystalaser[tw] OR crystalball[tw] OR crystalballing[tw] OR crystalbumin[tw] OR crystalcard[tw] OR crystalcards[tw] OR crystalchemical[tw] OR crystalcollagen[tw] OR crystalcored[tw] OR crystalcryoglobulin[tw] OR crystalcryoglobulinemia[tw] OR crystalcryoglobulins[tw] OR crystalcryoprotein[tw] OR crystaldelta[tw] OR crystaldirect[tw] OR crystaldock[tw] OR crystale[tw] OR crystalead[tw] OR crystalean[tw] OR crystalean'[tw] OR crystaled[tw] OR crystalens[tw] OR crystalepoxy[tw] OR crystaleye[tw] OR crystaleyes[tw] OR crystalff[tw] OR crystalgenic[tw] OR crystalglobulin[tw] OR crystalglobulinemia[tw] OR crystalgrowth[tw] OR crystalic[tw] OR crystalics[tw] OR crystalin[tw] OR crystaline[tw] OR crystalinity[tw] OR crystalins[tw] OR crystalisable[tw] OR crystalisation[tw] OR crystalisations[tw] OR crystalisatum[tw] OR crystalise[tw] OR crystalised[tw] OR crystalising[tw] OR crystalites[tw] OR crystality[tw] OR crystalizable[tw] OR crystalization[tw] OR crystalize[tw] OR crystalized[tw] OR crystalizer[tw] OR crystalizes[tw] OR crystalizetion[tw] OR crystalizing[tw] OR crystall[tw] OR crystallability[tw] OR crystallagraphic[tw] OR crystallaine[tw] OR crystallaline[tw] OR crystallanity[tw] OR crystallant[tw] OR crystallants[tw] OR crystallaria[tw] OR crystallation[tw] OR crystallene[tw] OR crystallex[tw] OR crystallgraphically[tw] OR crystalliana[tw] OR crystallianity[tw] OR crystalliation[tw] OR crystallic[tw] OR crystallichthys[tw] OR crystallid[tw] OR crystallie[tw] OR crystalliferous[tw] OR crystalliferum[tw] OR crystalliform[tw] OR crystalligena[tw] OR crystalligenum[tw] OR crystalligera[tw] OR crystalliity[tw] OR crystalliized[tw] OR crystallike[tw] OR crystallin[tw] OR crystallin'[tw] OR crystallin's[tw] OR crystallina[tw] OR crystallinae[tw] OR crystallinality[tw] OR crystallinba1[tw] OR crystallinbetaa1b[tw] OR crystallinbetaa2b[tw] OR crystallinbetaa3[tw] OR crystallinbetab2[tw] OR crystalline[tw] OR crystalline'[tw] OR crystalline's[tw] OR crystallinearray[tw] OR crystallinecellulose[tw] OR crystallined[tw] OR crystallinel[tw] OR crystallinelens[tw] OR crystallinelike[tw] OR crystallinelipoprotein[tw] OR crystallines[tw] OR crystalling[tw] OR crystallingamma[tw] OR crystallingene[tw] OR crystallinic[tw] OR crystallinie[tw] OR crystallinin[tw] OR crystallinities[tw] OR crystallinitiy[tw] OR crystallinity[tw] OR crystallinity'[tw] OR crystalliniy[tw] OR crystallinization[tw] OR crystallinlike[tw] OR crystallinopathies[tw] OR crystallinopathy[tw] OR crystallins[tw] OR crystallins'[tw] OR crystallinsand[tw] OR crystallinty[tw] OR crystallinum[tw] OR crystallinus[tw] OR crystalliod[tw] OR crystallisability[tw] OR crystallisable[tw] OR crystallisable'[tw] OR crystallisata[tw] OR crystallisation[tw] OR crystallisation'[tw] OR crystallisations[tw] OR crystallisator[tw] OR crystallise[tw] OR crystallised[tw] OR crystallised'[tw] OR crystalliser[tw] OR crystallisers[tw] OR crystallises[tw] OR crystallising[tw] OR crystallite[tw] OR crystallite'[tw] OR crystallite's[tw] OR crystallites[tw] OR crystallites'[tw] OR crystallitesis[tw] OR crystalliths[tw] OR crystallitic[tw] OR crystallities[tw] OR crystallity[tw] OR crystallium[tw] OR crystallizabilities[tw] OR crystallizability[tw] OR crystallizabillity[tw] OR crystallizable[tw] OR crystallizable'[tw] OR crystallizaion[tw] OR crystallizate[tw] OR crystallizates[tw] OR crystallization[tw] OR crystallization'[tw] OR crystallizationand[tw] OR crystallizationcrack[tw] OR crystallizations[tw] OR crystallizaton[tw] OR crystallizator[tw] OR crystallize[tw] OR crystallize'[tw] OR

crystallized[tw] OR crystallized'[tw] OR crystallizedat[tw] OR crystallizedbeta[tw] OR crystallizer[tw] OR crystallizers[tw] OR crystallizes[tw] OR crystallizing[tw] OR crystalliztion[tw] OR crystalllin[tw] OR crystalllinity[tw] OR crystalllize[tw] OR crystalllized[tw] OR crystalllizes[tw] OR crystallnity[tw] OR crystallo[tw] OR crystallo'[tw] OR crystallochemical[tw] OR crystallochemically[tw] OR crystallochemistry[tw] OR crystallochromy[tw] OR crystallocryoglobulinemia[tw] OR crystallofermentation[tw] OR crystallog[tw] OR crystallogen[tw] OR crystallogenes[tw] OR crystallogenesis[tw] OR crystallogenic[tw] OR crystallogeometric[tw] OR crystallogobius[tw] OR crystallogr[tw] OR crystallograaphic[tw] OR crystallografic[tw] OR crystallograhic[tw] OR crystallograhy[tw] OR crystallogral[tw] OR crystallogram[tw] OR crystallograms[tw] OR crystallograpaic[tw] OR crystallograph[tw] OR crystallographer[tw] OR crystallographer's[tw] OR crystallographers[tw] OR crystallographers'[tw] OR crystallographic[tw] OR crystallographic'[tw] OR crystallographica[tw] OR crystallographical[tw] OR crystallographically[tw] OR crystallographicaly[tw] OR crystallographicb[tw] OR crystallographicc[tw] OR crystallographiclly[tw] OR crystallographicus[tw] OR crystallographies[tw] OR crystallographio[tw] OR crystallographlic[tw] OR crystallographs[tw] OR crystallography[tw] OR crystallography'[tw] OR crystallography's[tw] OR crystallographyacta[tw] OR crystallographycally[tw] OR crystallograpic[tw] OR crystallograpically[tw] OR crystallograpnic[tw] OR crystallograpy[tw] OR crystallogrd57[tw] OR crystallohydrate[tw] OR crystallohydrates[tw] OR crystallohydrodynamic[tw] OR crystallohydrodynamics[tw] OR crystalloid[tw] OR crystalloid'[tw] OR crystalloid's[tw] OR crystalloidal[tw] OR crystalloideight[tw] OR crystalloides[tw] OR crystalloids[tw] OR crystalloids'[tw] OR crystalloidsalbumin[tw] OR crystalloidstorage[tw] OR crystalloluminescence[tw] OR crystallometry[tw] OR crystallomics[tw] OR crystallomitin[tw] OR crystallomycin[tw] OR crystallooptic[tw] OR crystallooptical[tw] OR crystallooptics[tw] OR crystallopathic[tw] OR crystallopathies[tw] OR crystallopathy[tw] OR crystallophores[tw] OR crystallophorias[tw] OR crystallophoric[tw] OR crystallophorous[tw] OR crystallophysic[tw] OR crystallopicrin[tw] OR crystallopietes[tw] OR crystallopoietes[tw] OR crystallopoieties[tw] OR crystallopoiets[tw] OR crystalloptic[tw] OR crystalloptical[tw] OR crystallorgaphic[tw] OR crystallorophias[tw] OR crystalloscopic[tw] OR crystalloscopically[tw] OR crystallosis[tw] OR crystallosolvate[tw] OR crystallosolvated[tw] OR crystallosolvates[tw] OR crystallospora[tw] OR crystalls[tw] OR crystallseater[tw] OR crystalltone[tw] OR crystallurea[tw] OR crystalluria[tw] OR crystalluriae[tw] OR crystallurias[tw] OR crystalluric[tw] OR crystallyn[tw] OR crystallyzed[tw] OR crystallyzing[tw] OR crystalmark[tw] OR crystalmatrix[tw] OR crystalmax[tw] OR crystalo[tw] OR crystalochemical[tw] OR crystalochemistry[tw] OR crystalogr[tw] OR crystalographic[tw] OR crystalographical[tw] OR crystalographically[tw] OR crystalography[tw] OR crystaloid[tw] OR crystaloids[tw] OR crystalon[tw] OR crystalopathies[tw] OR crystalopathy[tw] OR crystaloptical[tw] OR crystaloptimizer[tw] OR crystaloy[tw] OR crystalp[tw] OR crystalp2[tw] OR crystalp2's[tw] OR crystalpainter[tw] OR crystalpredictor[tw] OR crystalprotein[tw] OR crystalquasychemical[tw] OR crystalrich[tw] OR crystals[tw] OR crystals'[tw] OR crystals's[tw] OR crystalshaped[tw] OR crystalsp[tw] OR crystalstructure[tw] OR crystalsurfaces[tw] OR crystaltemplate[tw] OR crystaltm[tw] OR crystaluria[tw] OR crystalviolet[tw] OR crystalware[tw] OR crystalwort[tw] OR crystalysis[tw] OR crystalzyme[tw]) OR cast[tw])) OR ((glomerulonephritis[tw] OR (nephrit[tiab] OR

nephrite[tiab] OR nephrites[tiab] OR nephriti[tiab] OR nephritic[tiab] OR nephritic'[tiab] OR nephritica[tiab] OR nephritically[tiab] OR nephritics[tiab] OR nephriticum[tiab] OR nephriticus[tiab] OR nephritides[tiab] OR nephritidis[tiab] OR nephritie[tiab] OR nephritiogenic[tiab] OR nephritis[tiab] OR nephritis'[tiab] OR nephritis's[tiab] OR nephritises[tiab] OR nephritislike[tiab] OR nephritisshu[tiab] OR nephritities[tiab] OR nephrititis[tiab] OR nephrito[tiab] OR nephritogen[tiab] OR nephritogenecity[tiab] OR nephritogenesis[tiab] OR nephritogenic[tiab] OR nephritogenic'[tiab] OR nephritogenicity[tiab] OR nephritogenoside[tiab] OR nephritogens[tiab] OR nephritonephrotic[tiab] OR nephritos[tiab] OR nephritoxic[tiab] OR nephritris[tiab] OR nephrits[tiab] OR nephritus[tiab])) AND (crescentic[tw] OR (anca[tiab] OR anca'[tiab] OR anca's[tiab] OR anca3[tiab] OR ancaassociated[tiab] OR ancac[tiab] OR ancac's[tiab] OR ancacontaining[tiab] OR ancacybp[tiab] OR ancad[tiab] OR ancadualfit[tiab] OR ancafit[tiab] OR ancagn[tiab] OR ancak[tiab] OR ancala[tiab] OR ancalar[tiab] OR ancalochloris[tiab] OR ancalomicrobium[tiab] OR ancam[tiab] OR ancamine[tiab] OR ancan[tiab] OR ancanegative[tiab] OR ancanthinurus[tiab] OR ancanthocephalans[tiab] OR ancantholysis[tiab] OR ancanthophiinae[tiab] OR ancanthophis[tiab] OR ancao[tiab] OR ancap[tiab] OR ancar1[tiab] OR ancarano[tiab] OR ancarboxaldehyde[tiab] OR ancardiaceae[tiab] OR ancardium[tiab] OR ancare[tiab] OR ancares[tiab] OR ancas[tiab] OR ancas'[tiab] OR ancash[tiab] OR ancashensis[tiab] OR ancashi[tiab] OR ancaspase[tiab] OR ancassociated[tiab] OR ancaster[tiab] OR ancathia[tiab]) OR rapidly progressive[tiab] OR acute[tiab])) OR ((″Kidney Diseases″[mh:noexp] OR (renal insufficiencies[tw] OR renal insufficiency[tw] OR renal insufficiency,[tw]) OR renal failure[tw] OR renal function[tiab] OR renal impairment[tiab] OR glomerular filtration rate[tiab] OR ischemia-reperfusion injury[tiab]) AND (″Cardiovascular Surgical Procedures″[majr] OR ″Cardiovascular Diseases″[mh:noexp] OR ″Cardiovascular System/surgery″[majr] OR (cardiac surgeon[tw] OR cardiac surgeons[tw] OR cardiac surger[tw] OR cardiac surgeries[tw] OR cardiac surgery[tw] OR cardiac surgical[tw]) OR cardiopulmonary[tiab] OR ″Ischemia″[mh:noexp] OR ″diagnostic imaging″[majr] OR ″Contrast Media″[majr:noexp] OR ″chemically induced″[sh] OR (revers[tiab] OR revers'[tiab] OR reversa[tiab] OR reversability[tiab] OR reversable[tiab] OR reversably[tiab] OR reversacol[tiab] OR reversade[tiab] OR reversaible[tiab] OR reversal[tiab] OR reversal'[tiab] OR reversal's[tiab] OR reversaling[tiab] OR reversalis[tiab] OR reversality[tiab] OR reversally[tiab] OR reversalpotential[tiab] OR reversals[tiab] OR reversals'[tiab] OR reversan[tiab] OR reversant[tiab] OR reversants[tiab] OR reversati[tiab] OR reversbility[tiab] OR reversd[tiab] OR reverse[tiab] OR reverse'[tiab] OR reverse''[tiab] OR reversebly[tiab] OR reversecell[tiab] OR reversed[tiab] OR reversed'[tiab] OR reversedly[tiab] OR reversedorgans[tiab] OR reversedpattern[tiab] OR reversedphase[tiab] OR reversedwb[tiab] OR reversee[tiab] OR reverseflow[tiab] OR reversegenetic[tiab] OR reversely[tiab] OR reversely'[tiab] OR reverseosmosis[tiab] OR reversepassive[tiab] OR reversephase[tiab] OR reversephenomenon[tiab] OR reversepoled[tiab] OR reverseprotein[tiab] OR reverser[tiab] OR reversers[tiab] OR reversers'[tiab] OR reverses[tiab] OR reverses'[tiab] OR reversescreen[tiab] OR reversescreen2d[tiab] OR reversescreen3d[tiab] OR reverset[tiab] OR reverset3[tiab] OR reversetranscriptase[tiab] OR reversetranscription[tiab] OR reversetrendelenburg[tiab] OR reversetype[tiab] OR reversi[tiab] OR reversial[tiab] OR reversibe[tiab] OR reversibel[tiab] OR reversibile[tiab] OR reversibilities[tiab] OR reversibility[tiab] OR reversibility'[tiab] OR reversibilty[tiab] OR reversibily[tiab] OR reversibity[tiab] OR

reversibiy[tiab] OR reversibl[tiab] OR reversible[tiab] OR reversible'[tiab] OR reversibleglycosuria[tiab] OR reversibles[tiab] OR reversibleydroureteronephrosis[tiab] OR reversiblity[tiab] OR reversiblly[tiab] OR reversibly[tiab] OR reversiblyforming[tiab] OR reversiby[tiab] OR reversiin[tiab] OR reversilbe[tiab] OR reversilbility[tiab] OR reversin[tiab] OR reversin205[tiab] OR reversine[tiab] OR reversine's[tiab] OR reversing[tiab] OR reversing'[tiab] OR reversingheat[tiab] OR reversingly[tiab] OR reversins[tiab] OR reversiol[tiab] OR reversion[tiab] OR reversion'[tiab] OR reversional[tiab] OR reversionary[tiab] OR reversionless[tiab] OR reversionof[tiab] OR reversions[tiab] OR reversive[tiab] OR reversively[tiab] OR reversivi[tiab] OR reversl[tiab] OR reversla[tiab] OR reversly[tiab] OR reversmicroscope[tiab] OR reversome[tiab] OR reversor[tiab] OR reversors[tiab] OR reverspective[tiab] OR reverspective'[tiab] OR reverspectives[tiab] OR reverspectives'[tiab] OR reversphase[tiab] OR reverssible[tiab] OR reverst[tiab] OR reversterol[tiab] OR reverstranscriptase[tiab] OR reversus[tiab] OR reversus'[tiab]) OR (microangiopath[tiab] OR microangiopathia[tiab] OR microangiopathic[tiab] OR microangiopathically[tiab] OR microangiopathics[tiab] OR microangiopathie[tiab] OR microangiopathies[tiab] OR microangiopathies'[tiab] OR microangiopathis[tiab] OR microangiopathologic[tiab] OR microangiopathological[tiab] OR microangiopathologies[tiab] OR microangiopathology[tiab] OR microangiopathy[tiab] OR microangiopathy'[tiab] OR microangiopathy's[tiab] OR microangiopathyc[tiab]) OR cirrhosis[ti] OR "Substance-Related Disorders"[mh] OR "Neurologic Manifestations"[mh] OR (preoperative[tiab] OR preoperative'[tiab] OR preoperative's[tiab] OR preoperative18f[tiab] OR preoperativebronchial[tiab] OR preoperativeimaging[tiab] OR preoperativeiy[tiab] OR preoperativeley[tiab] OR preoperativelly[tiab] OR preoperatively[tiab] OR preoperatively'[tiab] OR preoperativemedial[tiab] OR preoperativeperiod[tiab] OR preoperativer[tiab] OR preoperatives[tiab] OR preoperativetace[tiab] OR preoperativethree[tiab] OR preoperativevely[tiab]) OR (pre operative[tiab] OR pre operative131[tiab] OR pre operatively[tiab] OR pre operativeplanning[tiab] OR pre operatives[tiab] OR pre operativevas[tiab]) OR (postoperative[tiab] OR postoperative'[tiab] OR postoperative4[tiab] OR postoperativecourse[tiab] OR postoperatived[tiab] OR postoperativeday[tiab] OR postoperativee[tiab] OR postoperativeinflammatory[tiab] OR postoperativeirradiation[tiab] OR postoperativeley[tiab] OR postoperativelly[tiab] OR postoperatively[tiab] OR postoperatively'[tiab] OR postoperativelyand[tiab] OR postoperativelyat[tiab] OR postoperativemortality[tiab] OR postoperativemotor[tiab] OR postoperativen[tiab] OR postoperativenodal[tiab] OR postoperativeobservations[tiab] OR postoperativepain[tiab] OR postoperativepancreatic[tiab] OR postoperativeperiod[tiab] OR postoperativeradiation[tiab] OR postoperativerecurrent[tiab] OR postoperativery[tiab] OR postoperatives[tiab] OR postoperativeweek[tiab] OR postoperativey[tiab]) OR (post operative[tiab] OR post operativecomplications[tiab] OR post operatively[tiab] OR post operatives[tiab]))) OR ((injury[tw] OR (ischemi[tw] OR ischemia[tw] OR ischemia'[tw] OR ischemia's[tw] OR ischemia3[tw] OR ischemiaactivated[tw] OR ischemiaassociated[tw] OR ischemiac[tw] OR ischemiae[tw] OR ischemiahypoxia[tw] OR ischemiai[tw] OR ischemiain[tw] OR ischemiainduced[tw] OR ischemiainducing[tw] OR ischemial[tw] OR ischemialesion[tw] OR ischemialike[tw] OR ischemiamimetic[tw] OR ischemiareoxygenation[tw] OR ischemiareperfusion[tw] OR ischemias[tw] OR ischemiasolidusreperfusion[tw] OR ischemiatio[tw] OR ischemiaxtime[tw] OR ischemic[tw] OR ischemic'[tw] OR ischemic''[tw] OR ischemic12322014[tw] OR ischemic1962715[tw] OR ischemica[tw] OR ischemical[tw] OR ischemically[tw] OR

ischemicaly[tw] OR ischemicanoxic[tw] OR ischemiccomplications[tw] OR ischemicdysfunction[tw] OR ischemicen[tw] OR ischemicgin[tw] OR ischemichally[tw] OR ischemicheart[tw] OR ischemichypoxic[tw] OR ischemicized[tw] OR ischemick[tw] OR ischemiclegs[tw] OR ischemiclike[tw] OR ischemiclleart[tw] OR ischemicmitral[tw] OR ischemicoptic[tw] OR ischemicproliferative[tw] OR ischemics[tw] OR ischemicstroke[tw] OR ischemie[tw] OR ischemied[tw] OR ischemihc[tw] OR ischemin[tw] OR ischemina[tw] OR ischeminc[tw] OR ischemique[tw] OR ischemiques[tw] OR ischemis[tw] OR ischemisation[tw] OR ischemised[tw] OR ischemization[tw] OR ischemized[tw] OR ischemizing[tw]) OR (ischaemi[tw] OR ischaemia[tw] OR ischaemia'[tw] OR ischaemia4[tw] OR ischaemiae[tw] OR ischaemial[tw] OR ischaemias[tw] OR ischaemic[tw] OR ischaemic'[tw] OR ischaemica[tw] OR ischaemical[tw] OR ischaemically[tw] OR ischaemich[tw] OR ischaemiclike[tw] OR ischaemicmyocardial[tw] OR ischaemicnecrosis[tw] OR ischaemics[tw] OR ischaemicus[tw] OR ischaemie[tw] OR ischaemioc[tw] OR ischaemis[tw] OR ischaemisation[tw] OR ischaemising[tw] OR ischaemismall[tw] OR ischaemization[tw] OR ischaemized[tw]) OR reperfusion[tw] OR (contrast media[tw] OR contrast medias[tw] OR contrast mediated[tw] OR contrast medium[tw] OR contrast mediums[tw])) AND ((renal tubular[tiab] OR renal tubule[tiab] OR renal tubules[tiab] OR renal tubuli[tiab] OR renal tubulin[tiab] OR renal tubulitis[tiab] OR renal tubulogenesis[tiab] OR renal tubulointerstitium[tiab] OR renal tubulointerstitum[tiab] OR renal tubulonecrosis[tiab] OR renal tubulopathies[tiab] OR renal tubulopathy[tiab] OR renal tubulotoxicity[tiab] OR renal tubulus[tiab]) OR tubular[tiab]))) AND ("Systemic Inflammatory Response Syndrome"[Mesh] OR "Systemic Inflammatory Response Syndrome"[TW] OR sepsis[TW] OR septic[TW])) AND ("dopamine"[MeSH Terms] OR "dopamine"[All Fields]) AND English[la]

②: ((((((((((""kidney""[MeSH Terms] OR ""kidney""[All Fields]) AND (""wounds and injuries""[MeSH Terms] OR (""wounds""[All Fields] AND ""injuries""[All Fields]) OR ""wounds and injuries""[All Fields] OR ""injury""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""kidney""[All Fields] AND ""failure""[All Fields]) OR ""kidney failure""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""renal""[All Fields] AND ""failure""[All Fields]) OR ""renal failure""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""renal""[All Fields] AND ""dysfunction""[All Fields]) OR ""renal dysfunction""[All Fields])) OR ((""kidney""[MeSH Terms] OR ""kidney""[All Fields]) AND (""injuries""[Subheading] OR ""injuries""[All Fields] OR ""wounds and injuries""[MeSH Terms] OR (""wounds""[All Fields] AND ""injuries""[All Fields]) OR ""wounds and injuries""[All Fields]))) OR (renal[All Fields] AND (""injuries""[Subheading] OR ""injuries""[All Fields] OR ""wounds and injuries""[MeSH Terms] OR (""wounds""[All Fields] AND ""injuries""[All Fields]) OR ""wounds and injuries""[All Fields]))) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""kidney""[All Fields] AND ""insufficiencies""[All Fields]) OR ""kidney insufficiencies""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""kidney""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""kidney insufficiency""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal

insufficiency""[All Fields] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiencies""[All Fields]) OR ""renal insufficiencies""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields])) OR (""kidney tubular necrosis, acute""[MeSH Terms] OR (""kidney""[All Fields] AND ""tubular""[All Fields] AND ""necrosis""[All Fields] AND ""acute""[All Fields]) OR ""acute kidney tubular necrosis""[All Fields] OR (""acute""[All Fields] AND ""tubular""[All Fields] AND ""necrosis""[All Fields]) OR ""acute tubular necrosis""[All Fields])) AND (""dopamine""[MeSH Terms] OR ""dopamine""[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp])AND hasabstract[tw]

①, ②の文献検索で共に KDIGO 診療ガイドライン以降の新規 RCT は存在しなかった。

★各 RCT の評価

死亡率, 腎機能回復

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=15809463

CQ 12-8: 敗血症性 AKI の予防・治療目的に心房性 Na 利尿ペプチド（ANP）の投与は行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

担当班から提案された原案は一つの CQ にループ利尿薬，ドパミン，心房性ナトリウム利尿ペプチドの 3 つを入れたものであったが，分かりにくいとのことで 3 分割された。議論の経過でそれ以外に特別な変更はなかった。

★文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

①；((((((((((((natriuretic*[tw] AND (peptide*[tw] OR factor*[tw])))))) OR (((natriuretic*[tw] AND (peptide*[tw] OR factor*[tw])))))) OR atriopeptin*) OR anaritide*) OR urodilatin*) OR ((atrial natriuretic peptide*[tw] or ANP[tw] or ANF[tw]))) OR Atrial Natriuretic Factor[mh])) AND (((((″acute kidney injury″[MeSH Terms] OR (acute kidney failure[tw] OR acute renal failure[tw])) OR ((acute kidney injure[tw] OR acute kidney injuries[tw] OR acute kidney injury[tw] OR acute kidney injury,[tw]) OR (acute renal injuries[tw] OR acute renal injury[tw]))) OR ((acute kidney insufficiencies[tw] OR acute kidney insufficiency[tw]) OR (acute renal insufficiencies[tw] OR acute renal insufficiency[tw]))) OR acute tubular necrosis[tw]) OR (ARI[tw] OR AKI[tw] OR ARF[tw] OR AKF[tw] OR ATN[tw]))) AND (Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB])

②；((((((((((((""kidney""[MeSH Terms] OR ""kidney""[All Fields]) AND (""wounds and injuries""[MeSH Terms] OR (""wounds""[All Fields] AND ""injuries""[All Fields]) OR ""wounds and injuries""[All Fields] OR ""injury""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""kidney""[All Fields] AND ""failure""[All Fields]) OR ""kidney failure""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""renal""[All Fields] AND ""failure""[All Fields]) OR ""renal failure""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""renal""[All Fields] AND ""dysfunction""[All Fields]) OR ""renal dysfunction""[All Fields])) OR ((""kidney""[MeSH Terms] OR ""kidney""[All Fields]) AND (""injuries""[Subheading] OR ""injuries""[All Fields] OR ""wounds and injuries""[MeSH Terms] OR (""wounds""[All Fields] AND ""injuries""[All Fields]) OR ""wounds and injuries""[All Fields]))) OR (renal[All Fields] AND (""injuries""[Subheading] OR ""injuries""[All Fields] OR ""wounds and injuries""[MeSH Terms] OR (""wounds""[All Fields] AND ""injuries""[All Fields]) OR ""wounds and injuries""[All Fields]))) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""kidney""[All Fields] AND ""insufficiencies""[All Fields]) OR ""kidney insufficiencies""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""kidney""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""kidney insufficiency""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields] OR (""renal""[All Fields] AND ""insufficiencies""[All Fields]) OR ""renal insufficiencies""[All Fields])) OR (""renal insufficiency""[MeSH Terms] OR (""renal""[All Fields] AND

""insufficiency""[All Fields]) OR ""renal insufficiency""[All Fields])) OR (""kidney tubular necrosis, acute""[MeSH Terms] OR (""kidney""[All Fields] AND ""tubular""[All Fields] AND ""necrosis""[All Fields] AND ""acute""[All Fields]) OR ""acute kidney tubular necrosis""[All Fields] OR (""acute""[All Fields] AND ""tubular""[All Fields] AND ""necrosis""[All Fields]) OR ""acute tubular necrosis""[All Fields])) AND (""atrial natriuretic factor""[MeSH Terms] OR (""atrial""[All Fields] AND ""natriuretic""[All Fields] AND ""factor""[All Fields]) OR ""atrial natriuretic factor""[All Fields] OR (""atrial""[All Fields] AND ""natriuretic""[All Fields] AND ""peptide""[All Fields]) OR ""atrial natriuretic peptide""[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp])

①, ②の文献検索で共に KDIGO 診療ガイドライン以降の新規 RCT は存在しなかった。

★各 RCT の評価

死亡率, 透析必要性, 低血圧

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19821351

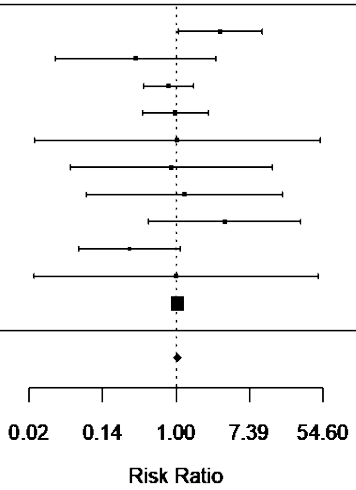
CQ 13-1: 栄養投与ルートは、経腸と経静脈のどちらを優先するべきか?

★文献検索式(相互査読されていれば、その文献検索式も記載)

((parenteral nutrition) AND (enteral nutrition) AND (randomized OR randomized OR randomly) OR (critically ill) OR (intensive care) OR (ICU) OR (sepsis)) OR (GI surgery) OR (abdominal surgery) OR (postoperative)

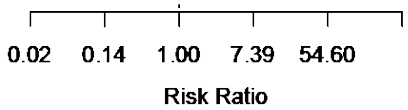
死亡率

Author	TPN Total	TPN Mortality	EN Total	EN Mortality	Risk Ratio [95%CI]
Rapp RP	20	3	18	9	3.33 [1.07 , 10.43]
Adams S	23	3	23	1	0.33 [0.04 , 2.97]
Young B	23	10	28	10	0.82 [0.42 , 1.62]
Cerra FB	37	8	33	7	0.98 [0.40 , 2.41]
Moore FA	30	0	29	0	1.03 [0.02 , 50.42]
Kudsk K	45	1	51	1	0.88 [0.06 , 13.70]
Dunham CM	15	1	12	1	1.25 [0.09 , 17.98]
Borzotta AP	21	1	28	5	3.75 [0.47 , 29.75]
Hadfield RJ	11	6	13	2	0.28 [0.07 , 1.13]
McClave SA	16	0	16	0	1.00 [0.02 , 47.55]
Harvey SE	1191	431	1197	450	1.04 [0.94 , 1.15]
RE Model IV	z=0.67 Q=10.43	p=0.50059 p=0.40347	tau^2=0 I^2 =0		1.04 [0.94 , 1.15]



感染症発症率

Author	TPN Total	TPN Infection	EN Total	EN Infection	Risk Ratio [95%CI]
Young B	23	4	28	5	1.03 [0.31 , 3.39]
Peterson VM	25	8	21	2	0.30 [0.07 , 1.25]
Cerra FB	37	0	33	0	1.12 [0.02 , 54.80]
Moore FA	30	11	29	5	0.47 [0.19 , 1.19]
Kudsk K	45	20	51	12	0.53 [0.29 , 0.96]
Dunham CM	15	0	12	0	1.23 [0.03 , 57.90]
McClave SA	16	2	16	2	1.00 [0.16 , 6.25]
RE Model IV	z=-2.67 Q=2.57	p=0.00749 p=0.86038	tau^2=0 I^2 =0		0.56 [0.37 , 0.86]



		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他				非直接性＊				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	不完全アウトカムデータ	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ
Rapp RP	RCT	−1	−1	−1	0	−1	−1	0	0	0	−1	−2	0	0	0	−1
Adams S	RCT	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−1	0	0
Young B	RCT	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	−1	−1	0	−1	0	−1
Peterson VM	RCT	0	−1	−1	0	−1	−1	0	0	0	−1	0	−1	0	−1	−1
Cerra FB	RCT	0	−1	−1	−1	−1	−1	0	0	0	−1	0	−1	0	−1	0
Moore FA	RCT	0	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kudsk K	RCT	0	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dunham CM	RCT	0	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	−1
Borzotta AP	RCT	0	−1	−1	0	0	0	0	0	0	−1	−1	0	0	0	−1
Hadfield RJ	RCT	0	−1	−1	0	0	0	0	0	0	−1	−1	0	0	0	−1
McClave SA	RCT	−1	−1	−1	0	−1	0	0	−1	0	0	−1	0	0	0	0
Harvey SE	RCT	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	0

CQ13-2: 経腸栄養の開始時期はいつが望ましいか?

CQ-PICO 決定に至る経緯

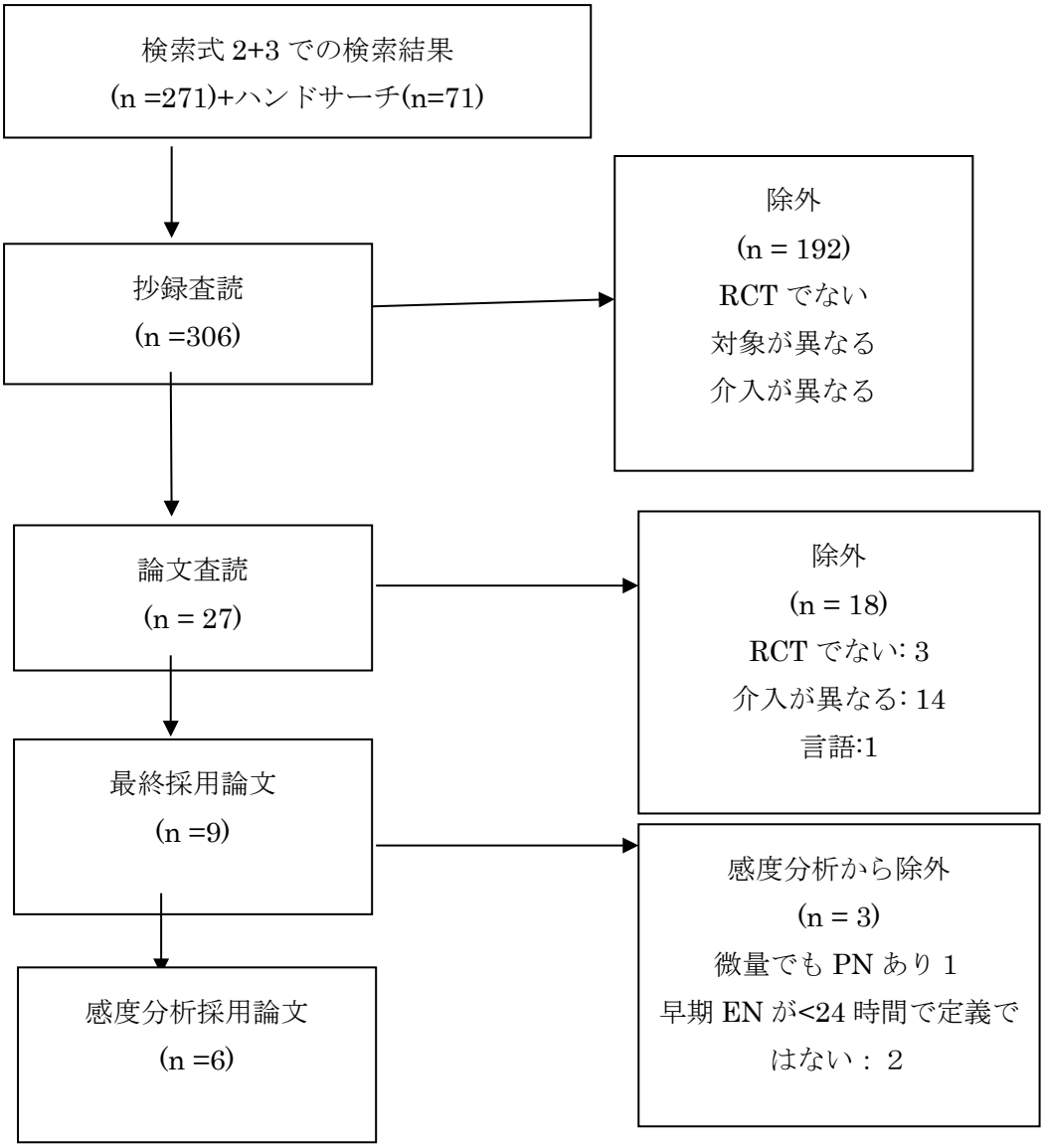
文献検索式

1((early enteral nutrition) and (sepsis or critically ill or intensive care))

2(early or immediate) and (nutrition or feeding) and (enteral or jejunostomy) and (randomized or randomised) and (ICU or (intensive care) or (critically ill) or sepsis or septic)

3((((enteral feeding) OR enteral nutrition)) AND (((intensive) OR critically) OR critical)) AND (randomized OR randomised OR randomly)

★文献選択のフロー



Medline、コクランレビューにて検索した。271 編の RCT,及びハンドサーチによって 71 編の RCT が検索の結果対象としてあげられ、1次スクリーニングにて306編の RCT のうち 27 編の RCT が full text による評価の結果、9

編の RCT が対象としてあげられた。除外理由は、RCT でない(3 編),PN が使用されている(7 編)EN と栄養投与無しの比較(7 編)、言語が英語でも日本語でもでない(1 編)であった。追加検索として、2015 年 4 月 1 日から 2016 年 4 月 30 日まで、同じ検索式によって再検索を行ったが対象とするべき研究は見つけられなかった。9 研究を対象とし、メタ解析を行った。

各 Outcome のフォレストプロットおよび各研究の Risk of bias を以下に提示する。

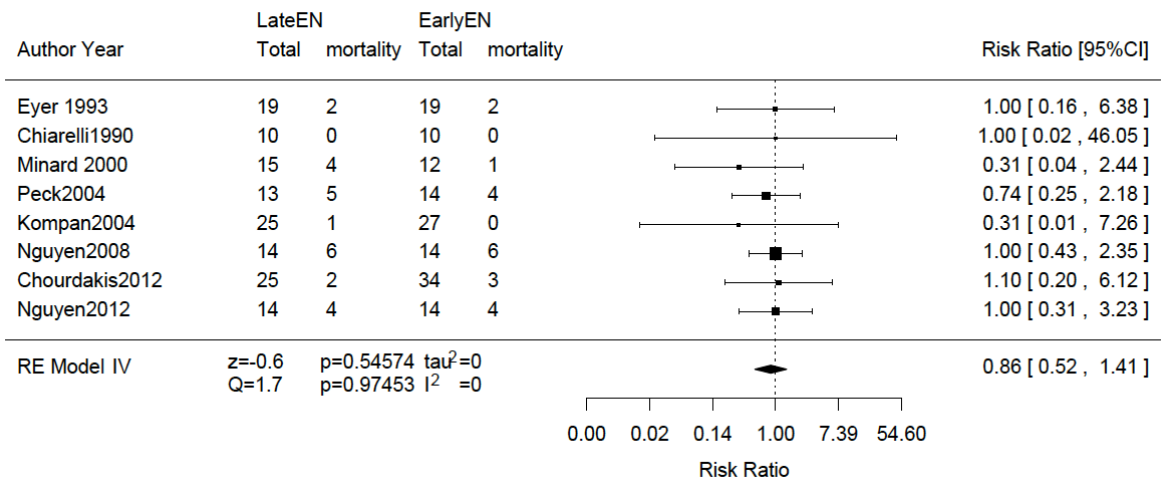
死亡率

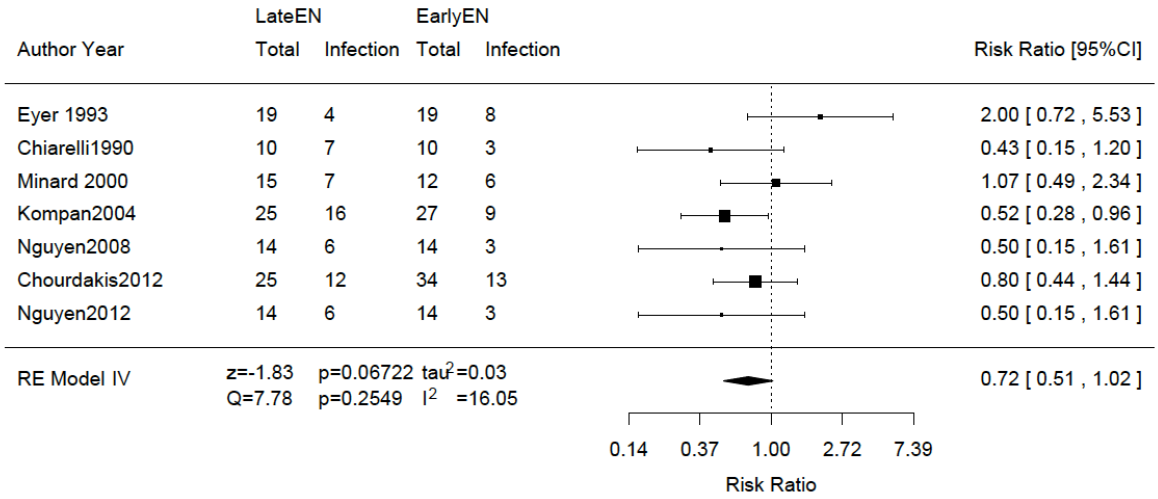
感染症発症

ICU 滞在日数

在院日数

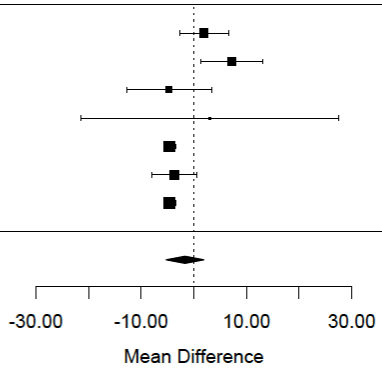
人工呼吸日数





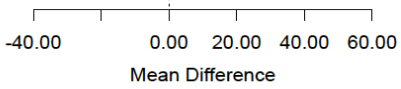
Author Year	Late EN No	Late EN Mean	Late EN SD	Early EN No	Early EN Mean	Early EN SD	Mean Difference [95%CI]
Eyer 1993	19	9.9	6.7	19	11.8	7.9	1.90 [-2.76 , 6.56]
Minard 2000	15	11.3	6.1	12	18.5	8.8	7.20 [1.34 , 13.06]
Kompan2004 (125)	25	20.6	18.5	27	15.9	9.7	-4.70 [-12.82 , 3.42]
Peck2004	13	37	33	14	40	32	3.00 [-21.55 , 27.55]
Nguyen2008	14	15.9	1.9	14	11.3	0.8	-4.60 [-5.68 , -3.52]
Chourdakis2012	25	28.5	8.9	34	24.8	7.6	-3.70 [-8.02 , 0.62]
Nguyen2012	14	15.9	1.9	14	11.3	0.8	-4.60 [-5.68 , -3.52]
RE Model IV	z=-0.93 p=0.35377 tau^2=15.39 Q=22.58 p=0.00095 I^2 =91.31						-1.69 [-5.25 , 1.88]

Outcome: ICU Days



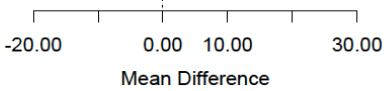
Author Year	Late EN No	Late EN Mean	Late EN SD	Early EN No	Early EN Mean	Early EN SD	Mean Difference [95%CI]
Chiarelli1990	10	89	18.9	10	69.2	10.4	-19.80 [-33.17 , -6.43]
Minard 2000	15	21.3	13.7	12	30	14.7	8.70 [-2.13 , 19.53]
Dvorak 2004	10	37.9	14.6	7	53	34.4	15.10 [-11.94 , 42.14]
Peck2004	13	60	38	14	60	44	0.00 [-30.95 , 30.95]
RE Model IV	z=-0.04 p=0.9701 tau^2=192.86 Q=12.04 p=0.00724 I^2 =71.31						-0.32 [-17.18 , 16.53]

Outcome: Days in hospital



Author Year	Late EN No	Late EN Mean	Late EN SD	Early EN No	Early EN Mean	Early EN SD	Mean Difference [95%CI]
Eyer 1993	19	8.1	6.8	19	10.2	8.1	2.10 [-2.66 , 6.86]
Minard 2000	15	10.4	6.1	12	15.1	7.5	4.70 [-0.55 , 9.95]
Kompan2004	25	15.6	16.1	27	12.9	8.1	-2.70 [-9.71 , 4.31]
Peck2004	13	23	26	14	32	27	9.00 [-10.99 , 28.99]
Nguyen2008	14	13.7	1.9	14	9.2	0.9	-4.50 [-5.60 , -3.40]
Nguyen2012	14	13.7	1.9	14	9.2	0.9	-4.50 [-5.60 , -3.40]
RE Model IV	z=-0.62 p=0.53336 tau^2=13.74 Q=20.15 p=0.00117 I^2 =91.14						-1.16 [-4.82 , 2.49]

Outcome: Venti-Days



		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他				非直接性＊				
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	不完全アウトカムデータ	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ
Eyer 1993	RCT	0	−1	−1	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	0
Chiarelli1990	RCT	−1	−1	−1	0	−1	−1	0	0	0	−1	−1	0	−1	0	−1
Minard 2000	RCT	0	−1	−1	0	−1	−1	0	−1	0	−1	−1	−1	−1	0	−1
Peck2004	RCT	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	−1	−1	−1	−1	0	−1
Kompan2004	RCT	−1	−1	−1	0	−1	−1	0	0	0	−1	−1	−1	0	0	−1
Dvorak 2004	RCT	0	−1	−1	−1	−1	0	0	0	0	0	−1	−1	0	0	−1
Nguyen2008	RCT	−1	−1	−1	0	−1	0	0	0	0	−1	−1	0	−1	−1	−1
Chourdakis2012	RCT	−1	−1	−1	0	0	0	−1	0	0	−1	−1	−1	−1	−1	−1
Nguyen2012	RCT	−1	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	−1	0	−1	0	0

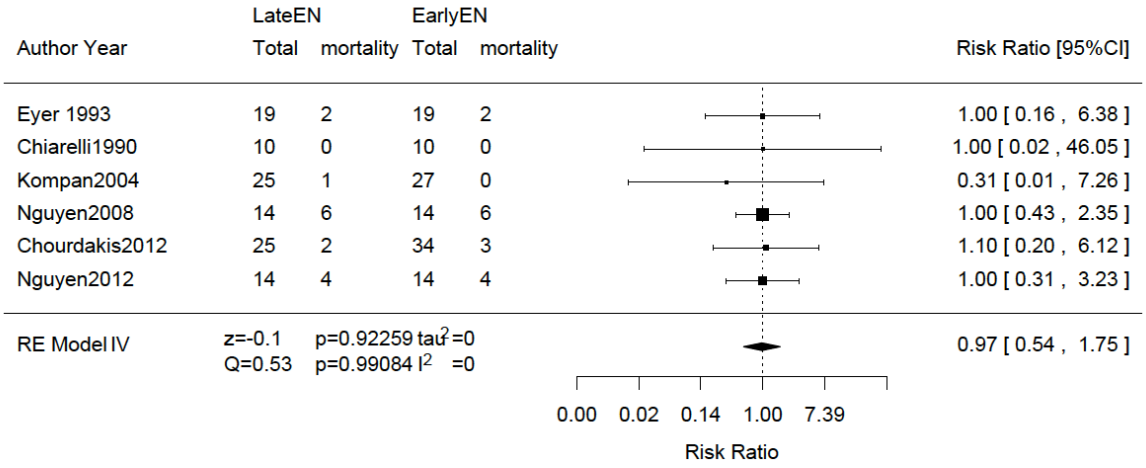
感度分析の各 outcome のフォレストプロット

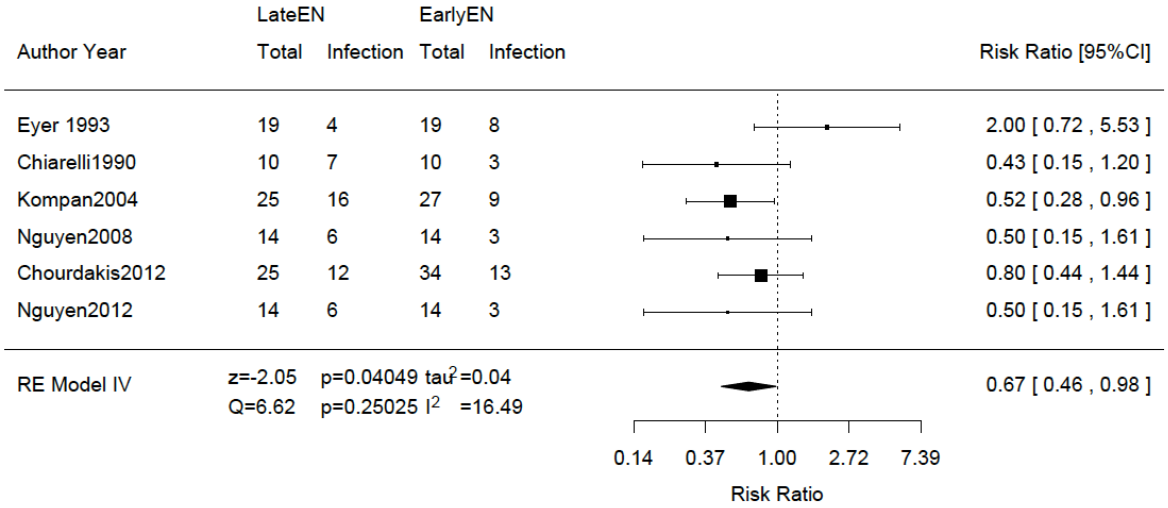
死亡率

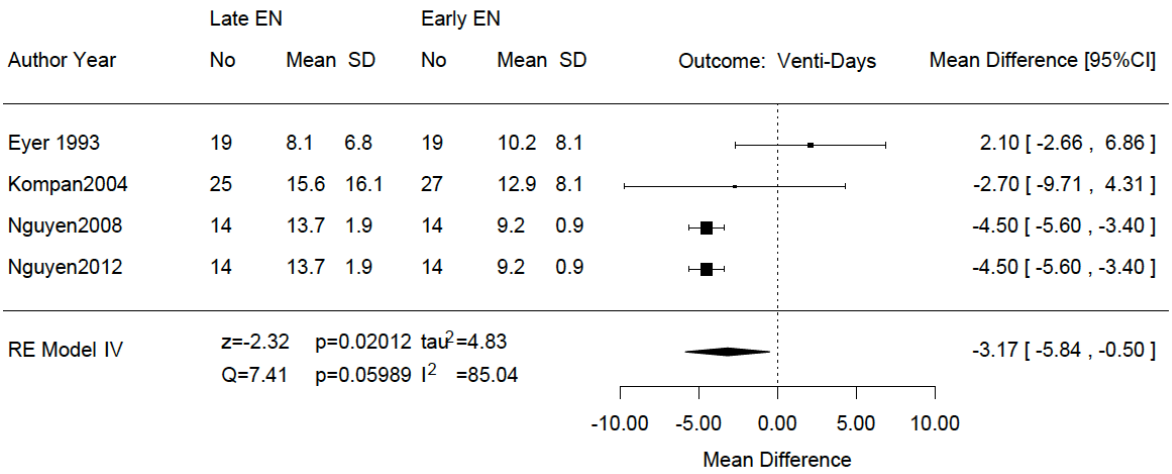
感染症発症率

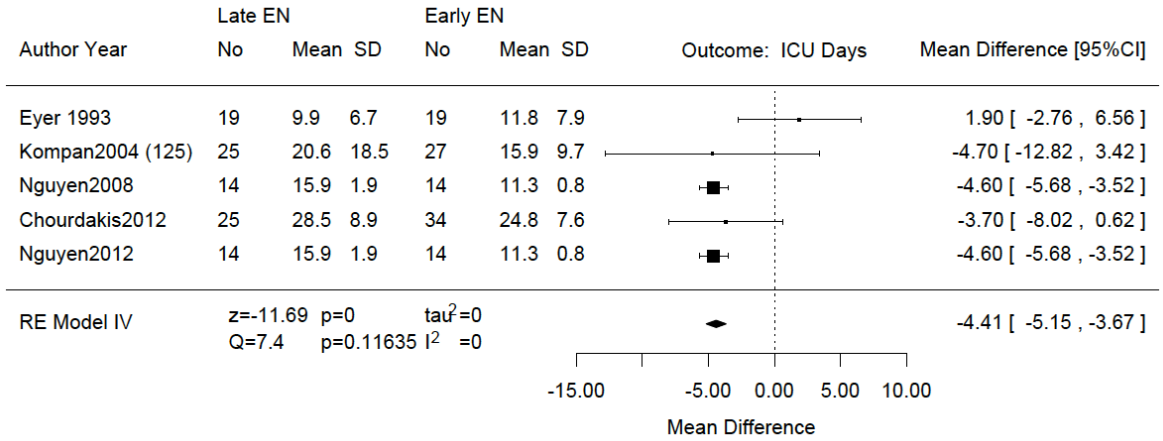
人工呼吸日数

ICU 滞在日数






Late EN
Early EN
Author Year
No
Mean
SD
No
Mean
SD
Outcome: Venti-Days
Mean Difference [95%CI]
Eyer 1993 19 8.1 6.8 19 10.2 8.1 2.10 [-2.66 , 6.86]
Kompan2004 25 15.6 16.1 27 12.9 8.1 -2.70 [-9.71 , 4.31]
Nguyen2008 14 13.7 1.9 14 9.2 0.9 -4.50 [-5.60 , -3.40]
Nguyen2012 14 13.7 1.9 14 9.2 0.9 -4.50 [-5.60 , -3.40]
RE Model IV
z=-2.32 p=0.02012 tau2=4.83
Q=7.41 p=0.05989 I2 =85.04
-3.17 [-5.84 , -0.50]
-10.00
-5.00
0.00
5.00
10.00
Mean Difference


Late EN
Early EN
Author Year
No
Mean
SD
No
Mean
SD
Outcome: ICU Days
Mean Difference [95%CI]
Eyer 1993 19 9.9 6.7 19 11.8 7.9 1.90 [-2.76 , 6.56]
Kompan2004 (125) 25 20.6 18.5 27 15.9 9.7 -4.70 [-12.82 , 3.42]
Nguyen2008 14 15.9 1.9 14 11.3 0.8 -4.60 [-5.68 , -3.52]
Chourdakis2012 25 28.5 8.9 34 24.8 7.6 -3.70 [-8.02 , 0.62]
Nguyen2012 14 15.9 1.9 14 11.3 0.8 -4.60 [-5.68 , -3.52]
RE Model IV
z=-11.69 p=0 tau2=0
Q=7.4 p=0.11635 I2 =0
-4.41 [-5.15 , -3.67]
-15.00
-5.00
0.00
5.00
10.00
Mean Difference

CQ 13-3:

★CQ—PICO 決定に至る経緯

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン作成に当たり抽出された6RCTに敗血症患者に特化した論文は認めなかったため、P を重症患者とし、その 6RCT に対してメタ分析を行った。また、2014/04/01 から 2016/04/30 までの期間に発表された研究を対象に追加検索を行い、2つの研究がフルテキストのチェックの対象になった。McClave らの研究 1)は投与量の違いは結果であって介入ではなく、また症例数も大きくなく、全体への影響は低いこと、また Doig らの研究 2)は、経静脈栄養も混ざっている事、平均投与エネルギー不明であり、追加するべき新しい研究は認めなかった。

1)JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015;39:707-12

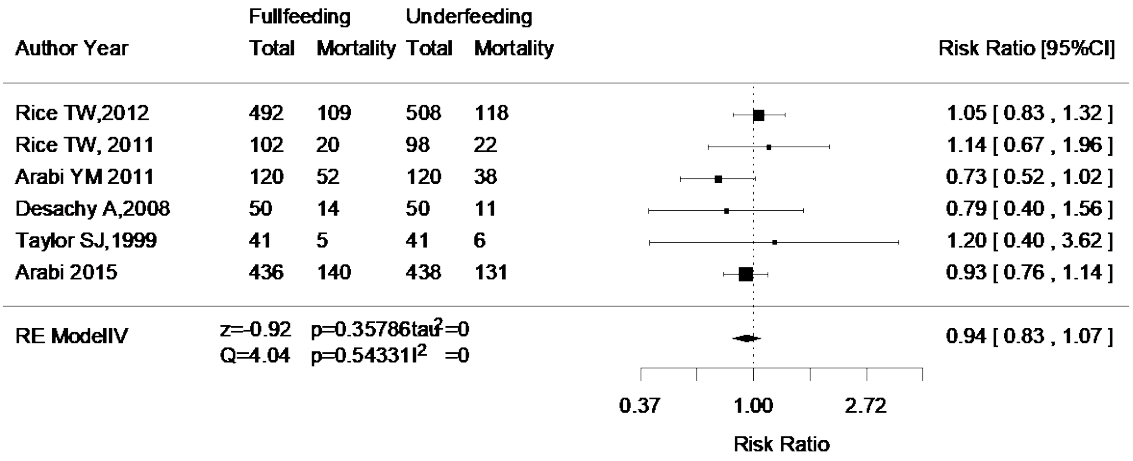
2) Lancet Respir Med. 2015 Dec;3(12):943-52.

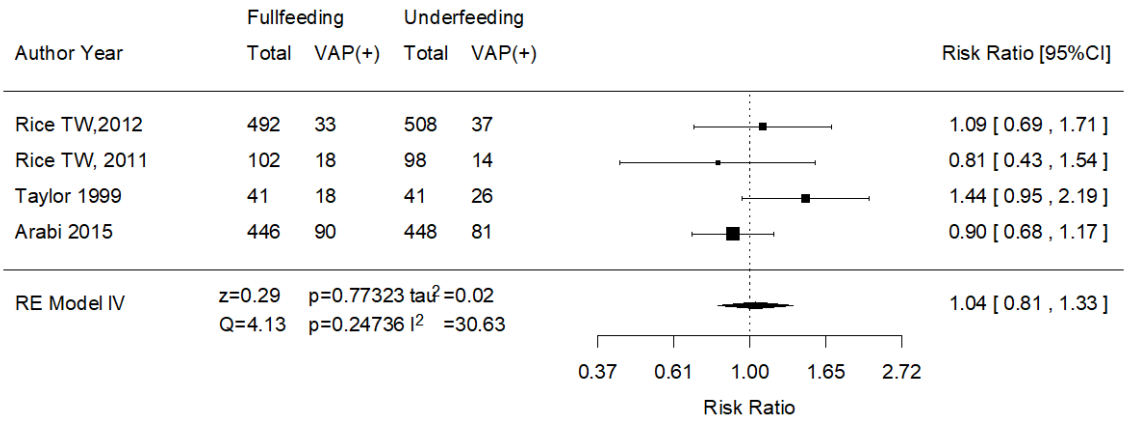
★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

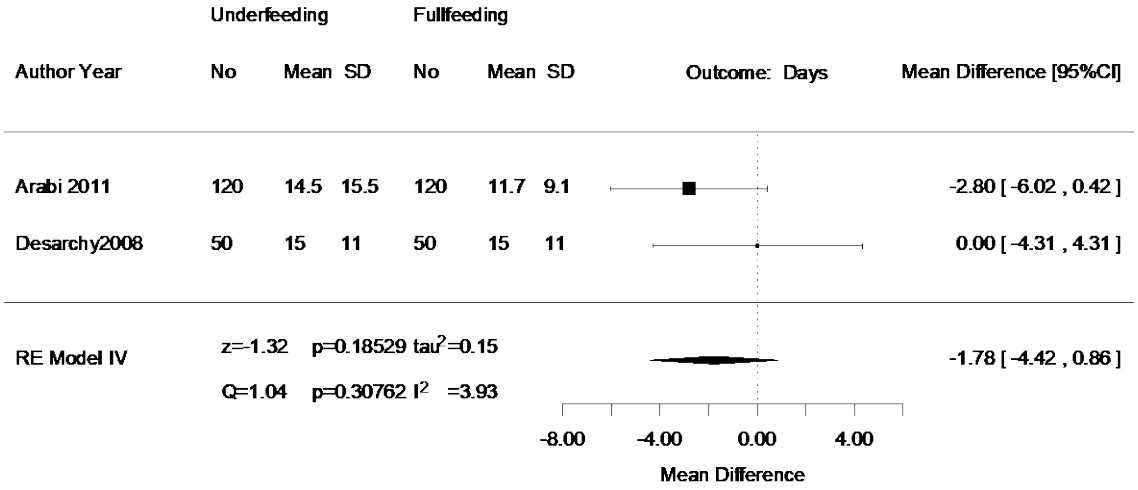
″critically ill″もしくは intensive care “および ″enteral nutrition”

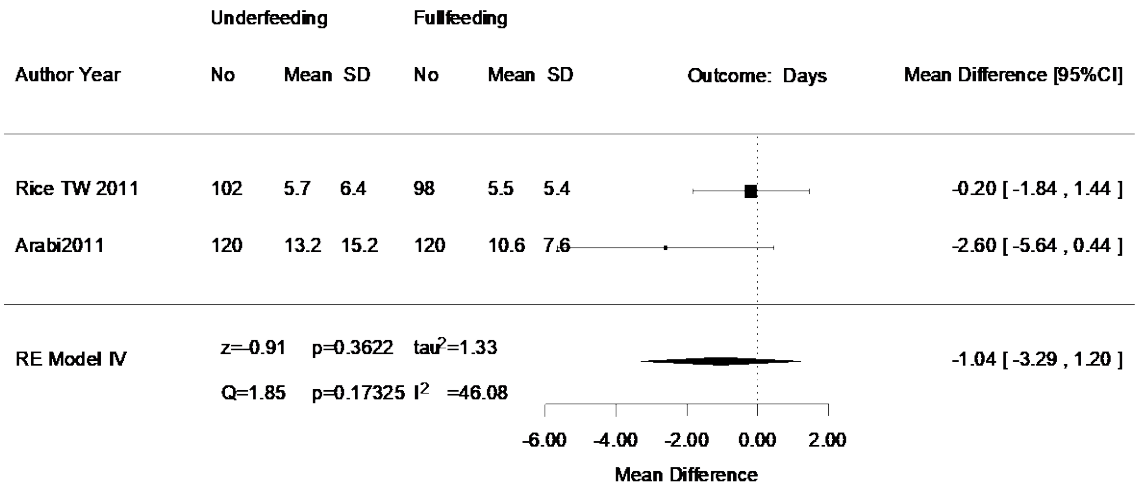
★ 各 RCT の評価

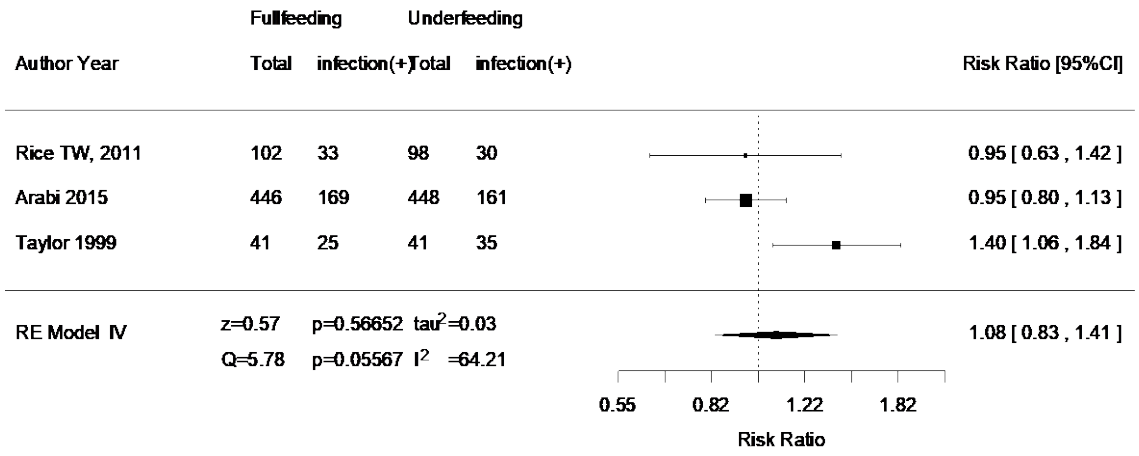
★ 以下、死亡率、VAP 発症率、入院日数、ICU 在室日数、人工呼吸期間、感染症発症率、持続腎代替え療法を要する確率に関するフォレストプロット、また各研究の Risk of bias を提示する。

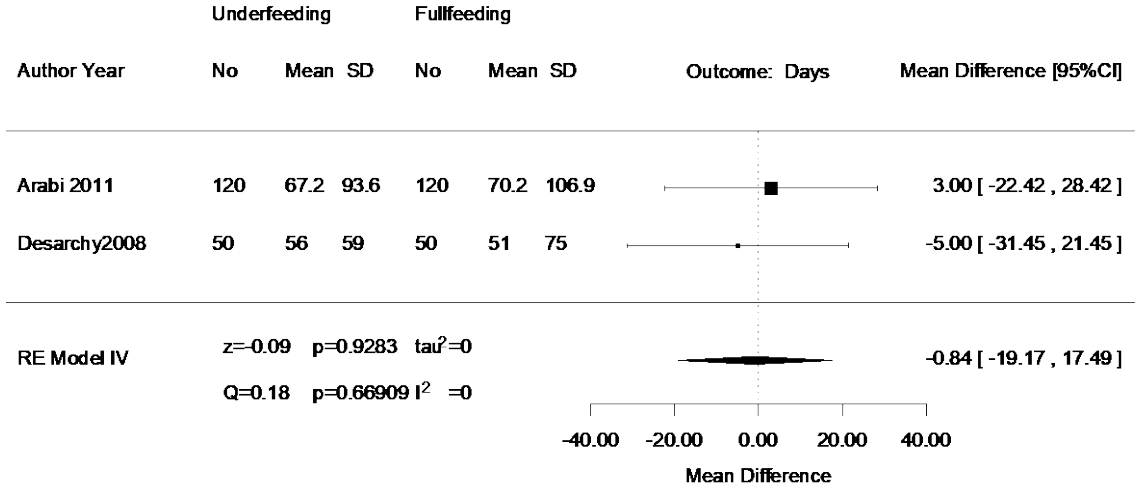


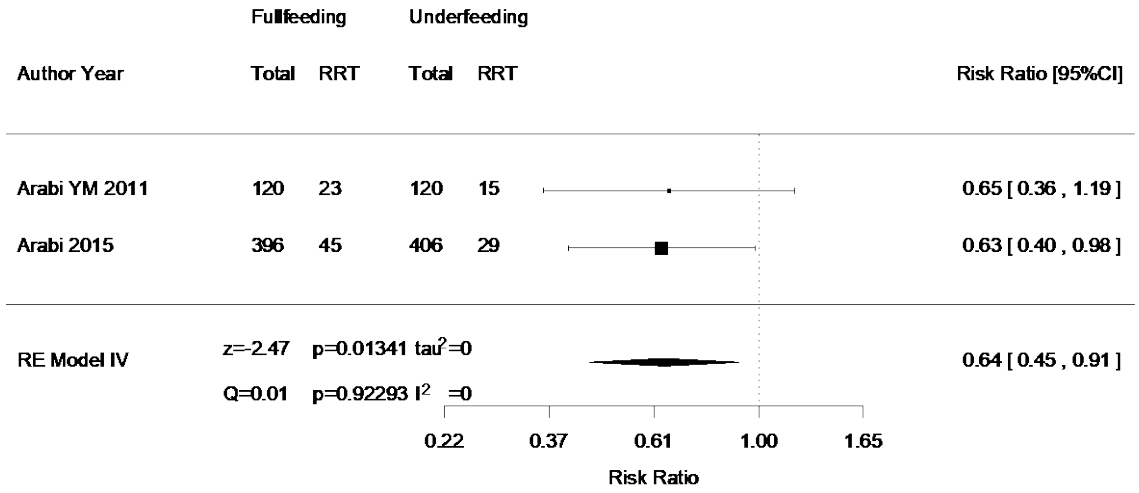

Fullfeeding
Underfeeding
Author Year
Total VAP(+) Total VAP(+)
Risk Ratio [95%CI]
Rice TW,2012 492 33 508 37 1.09 [0.69 , 1.71]
Rice TW, 2011 102 18 98 14 0.81 [0.43 , 1.54]
Taylor 1999 41 18 41 26 1.44 [0.95 , 2.19]
Arabi 2015 446 90 448 81 0.90 [0.68 , 1.17]
RE Model IV z=0.29 p=0.77323 tau2=0.02 1.04 [0.81 , 1.33]
Q=4.13 p=0.24736 I2 =30.63
0.37 0.61 1.00 1.65 2.72
Risk Ratio


Underfeeding
Fullfeeding
Author Year
No Mean SD No Mean SD
Outcome: Days
Mean Difference [95%CI]
Arabi 2011 120 14.5 15.5 120 11.7 9.1 -2.80 [-6.02 , 0.42]
Desarchy2008 50 15 11 50 15 11 0.00 [-4.31 , 4.31]
RE Model IV z=-1.32 p=0.18529 tau2=0.15 -1.78 [-4.42 , 0.86]
Q=1.04 p=0.30762 I2 =3.93
-8.00 -4.00 0.00 4.00
Mean Difference


Underfeeding
Fullfeeding
Author Year
No Mean SD No Mean SD
Outcome: Days
Mean Difference [95%CI]
Rice TW 2011 102 5.7 6.4 98 5.5 5.4 -0.20 [-1.84 , 1.44]
Arabi2011 120 13.2 15.2 120 10.6 7.6 -2.60 [-5.64 , 0.44]
RE Model IV z=-0.91 p=0.3622 tau2=1.33 -1.04 [-3.29 , 1.20]
Q=1.85 p=0.17325 I2 =46.08
-6.00 -4.00 -2.00 0.00 2.00
Mean Difference


Fullfeeding
Underfeeding
Author Year
Total
infection(+)
Total
infection(+)
Risk Ratio [95%CI]
Rice TW, 2011 102 33 98 30 0.95 [0.63 , 1.42]
Arabi 2015 446 169 448 161 0.95 [0.80 , 1.13]
Taylor 1999 41 25 41 35 1.40 [1.06 , 1.84]
RE Model IV z=0.57 p=0.56652 tau2=0.03 1.08 [0.83 , 1.41]
Q=5.78 p=0.05567 I2 =64.21
0.55
0.82
1.22
1.82
Risk Ratio


Underfeeding
Fullfeeding
Author Year
No
Mean
SD
No
Mean
SD
Outcome: Days
Mean Difference [95%CI]
Arabi 2011 120 67.2 93.6 120 70.2 106.9 3.00 [-22.42 , 28.42]
Desarchy2008 50 56 59 50 51 75 -5.00 [-31.45 , 21.45]
RE Model IV z=-0.09 p=0.9283 tau2=0 -0.84 [-19.17 , 17.49]
Q=0.18 p=0.66909 I2 =0
-40.00
-20.00
0.00
20.00
40.00
Mean Difference


Fullfeeding
Underfeeding
Author Year
Total
RRT
Total
RRT
Risk Ratio [95%CI]
Arabi YM 2011 120 23 120 15 0.65 [0.36 , 1.19]
Arabi 2015 396 45 406 29 0.63 [0.40 , 0.98]
RE Model IV z=-2.47 p=0.01341 tau2=0 0.64 [0.45 , 0.91]
Q=0.01 p=0.92293 I2 =0
0.22
0.37
0.61
1.00
1.65
Risk Ratio

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*				
		選択バイアス		実行バ	検出バ	症例減少バイアス		その他								
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ
Arabi2015	RCT	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	−1
EDEN2012	RCT	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	−1	−1	0	0	0	−1
EDENpahse2	RCT	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	−1	−1	0	0	0	−1
Arabi2011	RCT	0	−1	−1	0	0	0	0	0	−1	−1	0	0	0	0	0
Desachy	RCT	0	0	−1	0	0	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	0
Taylor1999	RCT	0	−1	−1	0	0	0	0	0	−1	−1	−1	0	0	0	0

CQ 13-4: 経静脈栄養をいつ始めるか?

★CQ—PICO 決定に至る経緯

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン作成に当たり抽出された6RCT に敗血症患者に特化した論文は認めなかったため、P を重症患者とし、その 6RCT に対してメタ分析を行った。

★文献検索式(相互査読されていれば、その文献検索式も記載)

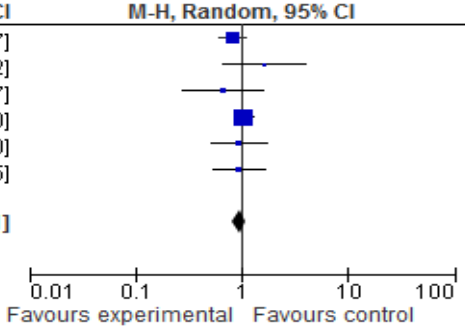
((Parenteral) AND (randomized OR randomised) AND ((acute AND (ill OR illness)) OR (critically ill) OR (ICU) OR (sepsis) OR (intensive care))

★各 RCT の評価

死亡率

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
JAMA. 2013	81	678	100	680	32.0%	0.81 [0.62, 1.07]
J Clin E M. 2013	12	129	7	123	2.9%	1.63 [0.67, 4.02]
Lancet. 2013;	8	153	12	152	3.2%	0.66 [0.28, 1.57]
N Engl J Med. 2011	146	2312	141	2328	47.4%	1.04 [0.83, 1.30]
Intensive Care Med. 2011	16	65	17	65	6.8%	0.94 [0.52, 1.70]
Intensive Care Med. 2000	17	60	18	60	7.7%	0.94 [0.54, 1.65]
Total (95% CI)		**3397**		**3408**	**100.0%**	**0.95 [0.81, 1.11]**
Total events	280		295			

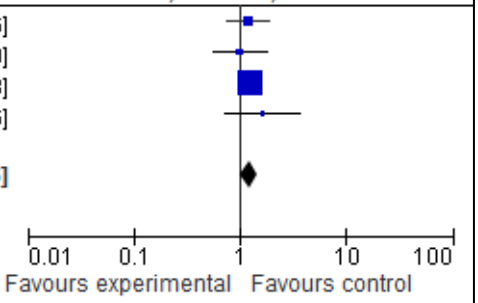
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.99, df = 5 (P = 0.55); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.49)



血流感染

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
JAMA. 2013	39	681	33	682	15.8%	1.18 [0.75, 1.86]
Lancet 2013	19	153	19	152	9.1%	0.99 [0.55, 1.80]
N Engl J Med. 2011	174	2312	142	2328	70.2%	1.23 [1.00, 1.53]
Intensive Care Med. 2011	13	65	8	65	4.9%	1.63 [0.72, 3.66]
Total (95% CI)		**3211**		**3227**	**100.0%**	**1.22 [1.02, 1.46]**
Total events	245		202			

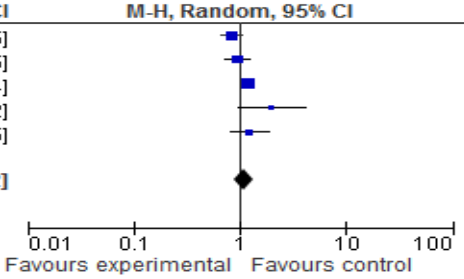
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.97, df = 3 (P = 0.81); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.16 (P = 0.03)



呼吸器感染

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
JAMA. 2013	101	681	123	682	24.5%	0.82 [0.65, 1.05]
Lancet 2013	57	153	60	152	21.7%	0.94 [0.71, 1.25]
N Engl J Med. 2011	447	2312	381	2328	32.1%	1.18 [1.04, 1.34]
Intensive Care Med. 2011	18	65	9	65	6.8%	2.00 [0.97, 4.12]
Intensive Care Med. 2000	28	60	23	60	14.8%	1.22 [0.80, 1.85]
Total (95% CI)		**3271**		**3287**	**100.0%**	**1.07 [0.87, 1.32]**
Total events	651		596			

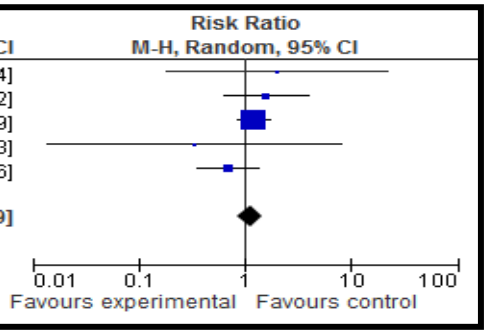
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 10.84, df = 4 (P = 0.03); I² = 63%
Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.52)



尿路感染

Study or Subgroup	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
JAMA. 2013	2	681	1	682	1.4%	2.00 [0.18, 22.04]
Lancet 2013	11	153	7	152	9.5%	1.56 [0.62, 3.92]
N Engl J Med. 2011	72	2312	60	2328	70.8%	1.21 [0.86, 1.69]
Intensive Care Med. 2011	0	65	1	65	0.8%	0.33 [0.01, 8.03]
Intensive Care Med. 2000	11	60	16	60	17.5%	0.69 [0.35, 1.36]
Total (95% CI)		**3271**		**3287**	**100.0%**	**1.12 [0.84, 1.49]**
Total events	96		85			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.47, df = 4 (P = 0.48); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)



CQ 14-1: 敗血症患者の目標血糖値はいくつにするか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

1) P について：敗血症患者のみを対象とした研究は少ないため、対象患者を「敗血症患者あるいは ICU 患者」とした。

2) C/I について： 本領域の研究では血糖値 180 mg/dL 以上の高血糖群に対して様々な血糖域を目標とした血糖管理が比較されている。このためコントロールを目標血糖値 180 mg/dL 以上とし、介入（I）を目標血糖値 110 mg/dL 以下, 110-144 mg/dL, 144-180 mg/dL とした。

3) O について： 予測される血糖管理の益は院内死亡率の低下と感染発症率の低下である。その一方，害として，低血糖発生率がある。このため病院死亡率，感染症発生率，低血糖発生率をアウトカムと設定した。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

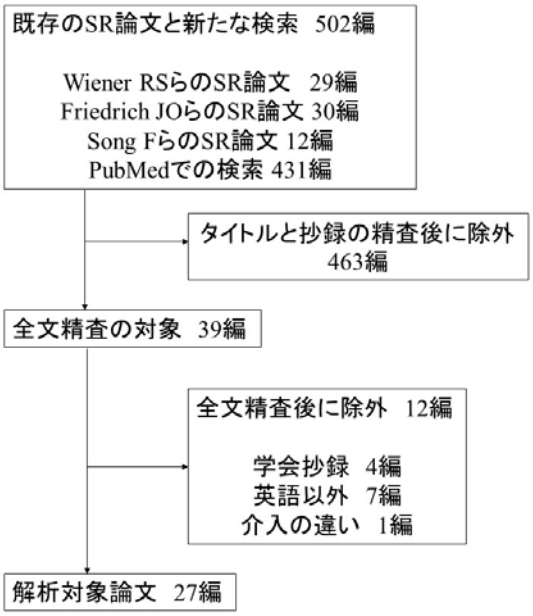
①；(((critically ill OR ICU OR intensive care OR sepsis OR septic)) AND (glucose OR insulin)) AND (randomized OR randomised)

②；(((glucose) OR (insulin)) AND ((critically ill) OR (ICU) OR (intensive care) OR (sepsis))) AND randomized

③；glucose AND ((critically ill) OR (ICU) OR (intensive care)) AND randomized controlled trial[pt] AND humans[mh] AND (english[la] OR japanese[la]) AND hasabstract[tw]

★文献選択のフロー

Wiener RS らの SR 論文：



Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA 2008;300:933-44.

Friedrich JO らの SR 論文：

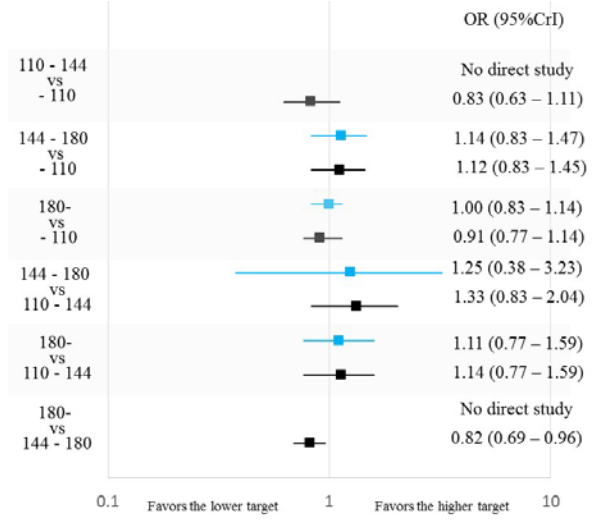
Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK. Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. Crit Care 2010;14:324.

Song F らの SR 論文：

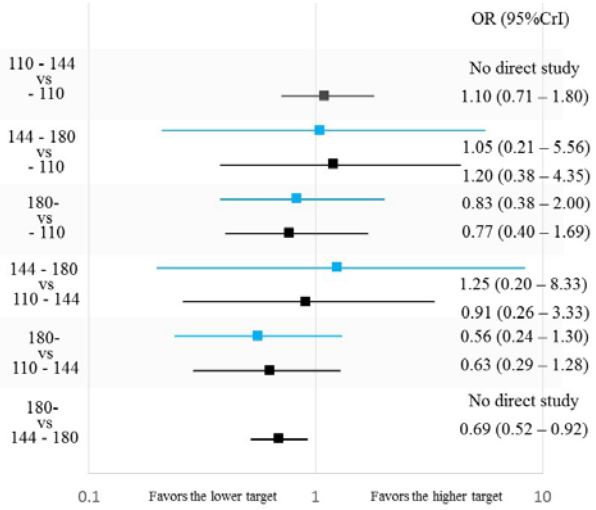
Song F, Zhong LJ, Han L, et al. Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Biomed Res Int 2014:698265.

PubMed での検索は Wiener RS らの SR 論文以降（2008 年 6 月 6 日から 2016 年 2 月 25 日）を対象とし，同様の検索語である“blood glucose” or “insulin” (administration and dosage, adverse effects, therapeutic use, therapy) AND “intensive care unit” or “critical care” or “critical illness” or “postoperative care” or “sepsis” or “myocardial infarction” or “stroke” or “cardiovascular surgical

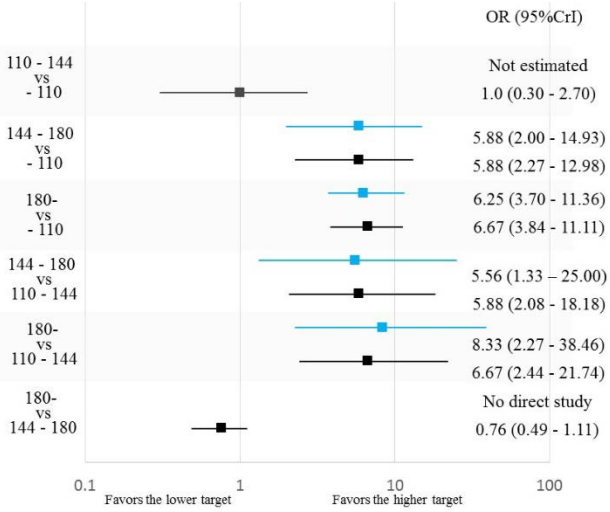
procedures” or “wounds and injuries”を用いて行った。



Outcome 1:病院死亡率 （青は直接比較，黒は間接比較を示す）



Outcome 2:感染症発生率（青は直接比較，黒は間接比較を示す）



Outcome 3:低血糖発生率（青は直接比較，黒は間接比較を示す）

CQ 14-2: 敗血症患者の血糖測定はどのような機器を用いて行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

1) P について： 対象患者を「敗血症患者あるいは ICU 患者」とした。

2) C/I について：簡易血糖測定器の不正確性が過去に報告されているため、簡易血糖測定器（毛細管血），簡易血糖測定器（動脈血）を用いた血糖測定をコントロールとし、簡易血糖測定器（動脈血）/血液ガス分析器（動脈血），血液ガス分析器（動脈血）を用いた血糖測定を介入とした。

3) O について：本 CQ では，中央検査室で測定した血糖値を標準検査法とし，各サンプルおよび血糖測定法における ISO 基準および Error Grid 法で Zone A, B を満たしていないものを外れ値として，その誤差発生率をアウトカムと設定した。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①；(sepsis OR septic OR intensive care OR critical care) AND (glucose OR sugar OR glycemic OR insulin) AND (bland altman OR agreement OR validation OR reliability OR accuracy correlation clarke grid OR bias)

②；(sepsis OR critically ill) AND (blood glucose measurements OR blood glucose estimation OR blood glucose analysis) AND (randomized controlled trial[pt]) AND (english[la] OR japanese[la]) AND hasabstract[tw]

③；((Bland Altman) OR agreement OR validation OR reliability OR accuracy OR correlation OR (Clarke grid) OR bias)) AND (glucose OR sugar OR glycemic OR insulin) AND ((sepsis OR septic OR (intensive care) OR (critical care))

Comparison 1；簡易血糖測定器（毛細血）vs 血液ガス分析器（動脈血）

Comparison 2；簡易血糖測定器（毛細血）vs 簡易血糖測定器（動脈血）

Comparison 3；簡易血糖測定器（動脈血）vs 血液ガス分析器（動脈血）

（上記のforest plot： http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23506841）

CQ 15-1: 発熱した敗血症患者を解熱するか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

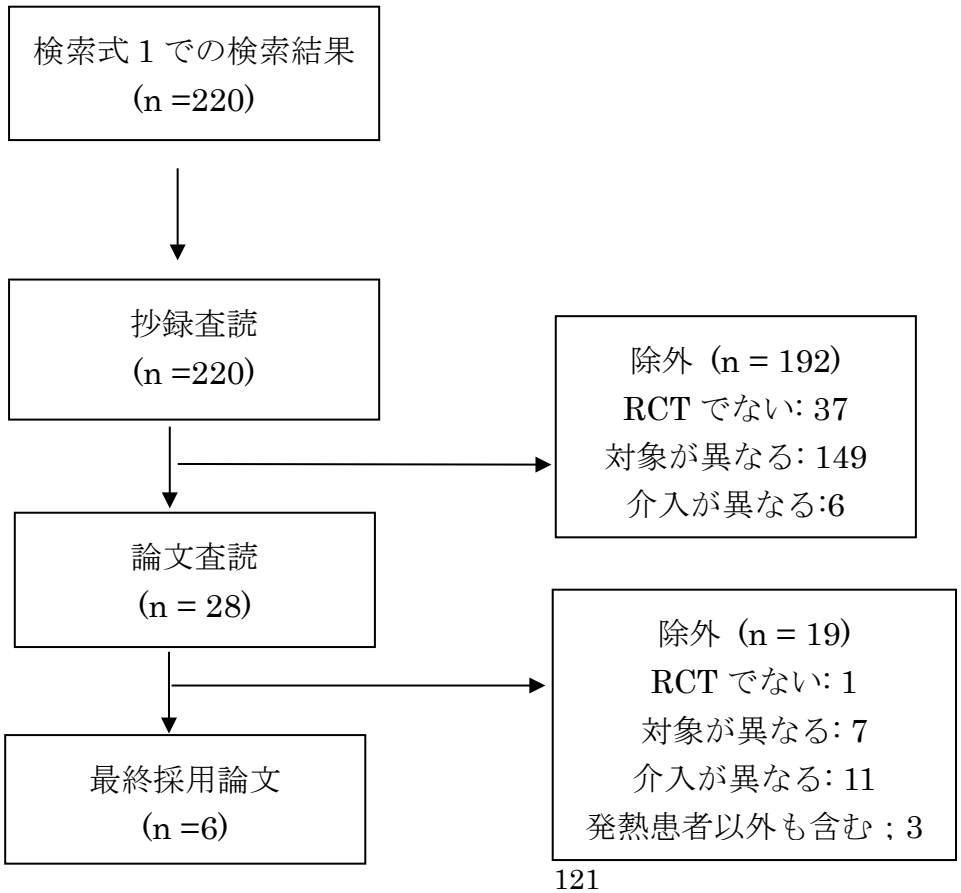
担当班では当初“敗血症患者の発熱に対し、薬物解熱を行うか？”“敗血症患者の発熱に対し、クーリングを行うか？”の2つの CQ が提案された。しかし、実際の臨床では単一の方法で解熱療法を行うことは少なく、かつ薬物解熱とクーリングそれぞれで解析を行いうるほど多くの研究が存在しないため、“発熱した敗血症患者を解熱するか？”という一つの CQ に集約した。

アウトカムは、死亡率・ICU 滞在日数を提案していた。相互査読担当者より急性腎不全（AKI）の発生率も含めることが提案されたが、AKI 発生は死亡率増加や ICU 滞在期間増加に強く関係するので、AKI に特化した SR およびメタ解析は行わないこととした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①;((Intensive care) or (critically ill) or (sepsis) or (critical care) or (ICU)) and (Randomized or randomised or randomly) and ((Cooling) or (antipyretic) or (ibuprofen) or (anti-pyretic) or (lornoxicam) or (cyclooxygenase) or (diclofenac) or (metamizol) or (propacetamol) or (paracetamol) or (acetaminophen)) AND (fever or febrile or temperature)

★文献選択のフロー



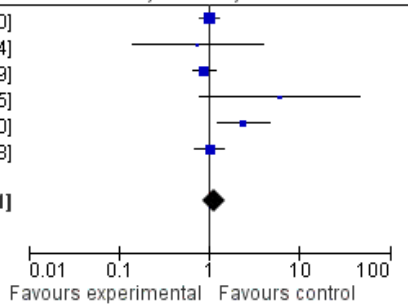
★各 RCT の評価

“CQ15-1 RCT の評価 For Public Comments”を参照。

Outcome 1; 死亡率

Study or Subgroup	antipyretics Events	antipyretics Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Bernard1997	70	200	74	211	29.7%	1.00 [0.77, 1.30]
Gozzoli2001	2	18	3	20	2.9%	0.74 [0.14, 3.94]
Schortgen2012	43	101	48	99	27.6%	0.88 [0.65, 1.19]
Schulman2005	7	44	1	38	2.0%	6.05 [0.78, 46.95]
Yang2013	21	34	8	31	13.6%	2.39 [1.25, 4.60]
Young2015	48	346	47	344	24.1%	1.02 [0.70, 1.48]
Total (95% CI)		**743**		**743**	**100.0%**	**1.12 [0.83, 1.51]**
Total events	191		181			

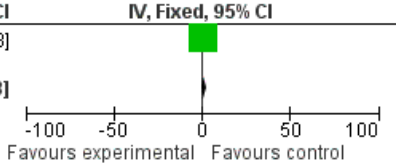
Heterogeneity: Tau² = 0.06; Chi² = 10.66, df = 5 (P = 0.06); I² = 53%
Test for overall effect: Z = 0.74 (P = 0.46)



Outcome 2; ICU-free survival days

Study or Subgroup	Antipyretics Mean	Antipyretics SD	Antipyretics Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
Young 2015	23	9.6	347	22	8.9	344	100.0%	1.00 [-0.38, 2.38]
Total (95% CI)			**347**			**344**	**100.0%**	**1.00 [-0.38, 2.38]**

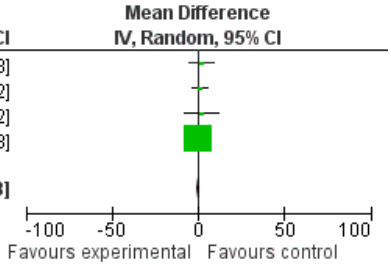
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.42 (P = 0.16)



Outcome 3; ICU 滞在期間

Study or Subgroup	anttipyretics Mean	anttipyretics SD	anttipyretics Total	control Mean	control SD	control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Gozzoli 2001	11	13	18	9	10	20	0.9%	2.00 [-5.43, 9.43]
Schortgen 2012	17	14	101	16	17	99	2.8%	1.00 [-3.32, 5.32]
Schulman 2005	22	30	44	20	14	38	0.5%	2.00 [-7.92, 11.92]
Young 2015	4.1	4.6	347	4.2	5.2	344	95.8%	-0.10 [-0.83, 0.63]
Total (95% CI)			**510**			**501**	**100.0%**	**-0.04 [-0.76, 0.68]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.70, df = 3 (P = 0.87); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.91)



Outcome4；感染性合併症発生率（Free Text）

Schortgen 2012	無作為化後 14 日間の感染症発生頻度　　クーリング群；32.6/1,000 ICU days (95% CI, 32.3-32.9)，コントロール群；23.8/1,000 ICU days (95% CI, 23.4-24.1)，(OR, 1.37; 95% CI, 0.80-2.36)
Schulman 2005	各患者あたりの感染発生頻度；解熱群；4±6 回/患者，コントロール群；3±2 回/患者，p＝0.26

CQ 15-2: 低体温の敗血症患者を復温させるか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

体温管理に関する CQ は、敗血症患者の発熱に対する解熱療法の是非に関して作成された。しかし、CQ 相互査読担当者より解熱の是非ではなく、目標とする体温の提示が必要でないかとの意見が出された。本意見に関し班内で検討し、高体温を下げるか否かの一方向ではなく、低体温を復温すべきか否かの CQ も必要ではないかとの結論に至った。

敗血症患者では低体温も発生するため、その対処に関しては序文で記載する予定であったが、“新たに低体温の敗血症患者を復温させるか？”という CQ を作成するに至った。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①;(((((critically ill) OR severe illness)) OR ((intensive care) OR critical care))) AND (hypothermia and rewarming)

②;((sepsis or septic) and (hypothermia or rewarming) and (″clinical trial″ OR ″controlled trial″ OR randomized))

③;(sepsis) AND hypothermia

上記の検索式で文献検索を行ったが、本 CQ の PICO に合致する無作為化比較試験を検索することができなかった。

CQ 16-1: 敗血症性 DIC の診断を急性期 DIC 診断基準で行なうことは有用か？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

現在、DIC の診断に用いられている主な診断基準としては「厚生労働省 DIC 診断基準（以下、厚生労働省基準）」[2)]と国際血栓止血学会（ISTH)が作成した「ISTH overt-DIC 診断基準（以下、ISTH 基準）」[1)]、および救急医学会が作成した「急性期 DIC 診断基準（以下急性期基準）」[3)]の 3 つがある。敗血症診療において、これら 3 つの基準のどれを用いるべきかを示すために本 CQ を作成した。介入は「急性期 DIC 診断基準を用いて DIC の診断を行う」、対照は「急性期 DIC 診断基準を用いて DIC の診断を行わない」として、アウトカムを「急性期 DIC 診断基準に基づいた治療的介入による生命予後」とした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①; JAAM DIC

★文献選択のフロー

該当なし。

★各 RCT の評価

該当なし。

CQ 16-2: 敗血症性 DIC にリコンビナント・トロンボモジュリン投与を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

現在、本邦におけるリコンビナント・トロンボモジュリン製剤の保険適応は DIC 症例である。また、これまでに実施されている多くの臨床知見は DIC 症例を対象とした研究から得られている。そのため、本 CQ の『P』は敗血症性 DIC とすることで決定した。『O』については、臨床において重要と考えられる患者主体アウトカムである 28 日死亡、出血性合併症、および DIC 離脱を設定した。それぞれのアウトカムの重要度については DIC 対策班内で投票を行い決定した。その詳細は 8 人中 5 人が投票（有効回答率 62.5%）し、28 日死亡は 9（重大、中央値 9）、出血性合併症は 7（重大、中央値7）、DIC 離脱（重要、中央値 4）であった。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

“Disseminated intravascular coagulation” AND “random*” 検索日 2015.10.31

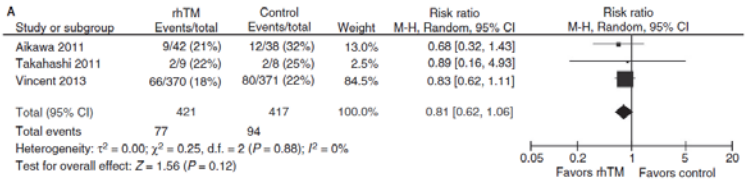
今回採用したシステマティックレビュー論文（J Thromb Haemost 2015）の論文検索日時は、2013 年 11 月と記載されている。本 CQ においては、既存システマティックレビューを流用した推奨設定を行うため、その後に採用すべき RCT が公開されていないことを上記の検索式を用いて 2 名の担当者が独立して評価した。その結果、該当する新規 RCT は確認されず、既存システマティックレビュー論文に含まれる RCT3 報によるシステマティックレビュー作業を行うこととなった。

★文献選択のフロー

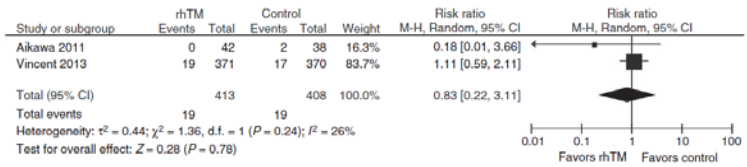
該当なし

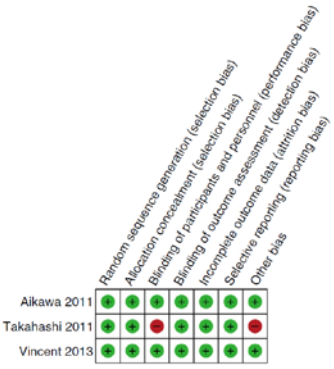
★各 RCT の評価

28日死亡

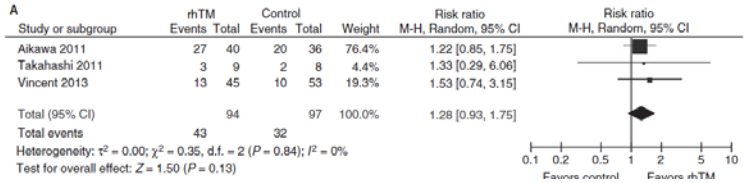


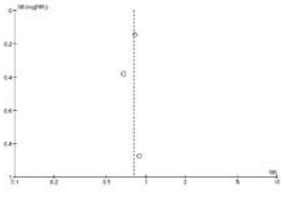
出血性合併症





DIC離脱率





CQ16-2 推奨設定過程（委員会投票時）における委員からの主な反対コメントとDIC 対策班からの回答（第 2 次投票前資料として提出）

委員コメント①　　トロンボモジュリン投与の益に関する強く十分なデータがあるとはいいがたく，益と害が拮抗しているか不確かであると考え．投与しない弱い推奨が妥当とした。

DIC 班回答：

今回、DIC 対策班で行ったシステマティックレビューの結果では、益に関するエビデンスの質は B（中等度）と判定しました。中等度のエビデンスの質の定義は、『効果の推定値に中程度の確信がある』（Minds 診療ガイドライン作成マニュアル）であり、我々の判定では益に関する十分なデータが存在すると考えます。

また、益と害のバランスについても拮抗しているという評価については DIC 対策班では『おそらく益が害を上回る』と判定しました。その根拠は、死亡（益のアウトカム）および出血性合併症（害のアウトカム）のシステマティックレビュー結果です。すなわち、死亡に対するトロンボモジュリン治療介入の効果推定値 RR 0.81 (95%CI, 0.62-1.06)と、出血性合併症に対する効果推定値は、RR 0.83 (95%CI, 0.22-3.11)を比較検討し、害に関してはトロンボモジュリン治療介入により増加する可能性は非常に低いと判定、一方で益に関しては有益である可能性が十分に高いと判定するのが妥当と考えました。

本 CQ16-2 は、システマティックレビューパターン A として既存のシステマティックレビュー論文を基に推奨を設定しています。論文中では、RR による相対リスク指標のみではなく、1000 人あたりの人数という絶対指標においてもその害と益が評価されています。その評価結果について、今回 DIC 対策班では独自に再評価を行い、ベースラインリスク（どの程度の予測死亡率の患者層を対象とするか）別のトロンボモジュリン投与の死亡率改善効果について、絶対リスクで評価しました（結果を示すエビデンスプロファイルを下に添付）。その結果では、予測死亡率 40%の比較的重症度の高い敗血症性 DIC 患者に投与した場合、1000 人あたり 76 人の死亡を回避することができる計算になります。一方で、予測死亡率 25%の中等度の敗血症性 DIC 患者に対しては 47 人/1000 人、予測死亡率 10%の比較的軽症な敗血症性 DIC 患者

Question: Should recombinant human thrombomodulin be used for sepsis-induced DIC?

Bibliography: Matsushima A, Sakamoto S, Yamakawa K and DIC control party. rhTM for sepsis-induced DIC.

Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With Control	With Recombinant human thrombomodulin		Risk with Control	Risk difference with Recombinant human thrombomodulin (95% CI)
All-cause mortality (CRITICAL OUTCOME)											
838 (3 studies)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	94/417 (22.5%)	77/421 (18.3%)	RR 0.81 (0.62-1.06)	Low	
										100 per 1000	19 fewer per 1000 (from 38 fewer to 6 more)
										Moderate	
										250 per 1000	47 fewer per 1000 (from 95 fewer to 15 more)
										High	
										400 per 1000	76 fewer per 1000 (from 152 fewer to 24 more)
Serious bleeding events (CRITICAL OUTCOME)											
821 (2 studies)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	19/408 (4.7%)	19/413 (4.6%)	RR 0.83 (0.22-3.11)	47 per 1000	8 fewer per 1000 (from 36 fewer to 98 more)
DIC resolution (IMPORTANT OUTCOME)											
191 (3 studies)	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE	32/97 (33%)	43/94 (45.7%)	RR 1.28 (0.93-1.75)	330 per 1000	92 more per 1000 (from 23 fewer to 247 more)

に対してはその効果は 19 人/1000 人と、軽症になるにつれその効果は減弱します。ここで重要な『益と害のバランス』についてですが、敗血症患者に対する抗凝固療法に有用性を検討した過去の報告では重症度に寄らず総じて 5%程度の出血性合併症がコントロール群で発生しています。そのため、出血性合併症に対するベースラインリスクを 5%として評価をいたしました。その結果、1000 人あたり 8 人の出血性合併症を減らすという結果でした。害と益のバランスを検討する際には、このように相対リスク指標のみではなく絶対リスク指標を重視することが求められています。今回の結果はベースラインリスクとして 10%～45%の中のどのような重症度の患者を対象とした場合であっても、益が害を上回るという結果がでています。（仮に大きな害がある治療介入の場合、ある一定の重症度で害が益を上回ることもあります。）DIC 対策班ではこのように 1000 あたりの人数や、NNT も考慮した上で、害と益のバランスを評価いたしました。

以上の二点によりまして、我々は今回のトロンボモジュリン投与に対する推奨を推奨 2B と判定いたしました。

委員コメント②　　システマティックレビュー+メタアナリシスによるポジティブなシグナルが得られたことは、有望仮説であることを証明したにすぎない。大規模 RCT のための十分な動機付けにはなるが、高価であること、潜在的に出血のリスクがあることを考慮すると、大規模 RCT によって有効性が証明されるまでは投与しないというのが今日の一般的な考え方であると思う。

DIC 班回答：

Minds 診療ガイドライン作成マニュアルによりますと、診療ガイドラインとは『診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書』と定義されています。すなわち、治療介入の推奨を決定する際には、必ずしも大規模 RCT により有効性が証明されている必要はなく、現状得られるエビデンスをシステマティックレビューという手法を用いて公平に評価することが求められています。

コストに関しての評価は、現状の当 CQ16-2 におきましてはトロンボモジュリン投与に関する医療経済的視点からのエビデンスが不足しており、十分には行えていません。治療介入に伴うコストバランスの評価については、介入自体に発生する医療費以外にも治療効果による入院全体のコスト減や患者の生存期間延長に伴う経済的利益など、さまざまな要因を含める必要があるとされています。そのため、Minds 診療ガイドライン作成マニュアルでも『コストに関する領域については、検討課題が多く残っている』と記されており、簡単には推奨設定過程に反映することはできません。

上記のコストに関する内容につきまして、推奨文草案のコストの項に以下の文章を追記いたしました。

『これまでにトロンボモジュリン療法に関する質の高い費用対効果研究は報告されていない。』

潜在的な出血リスクについても同様にシステマティックレビューを用いて評価を行いました。DIC 対策班で行いました詳細な害と益のバランスの評価過程につきましてはコメント①で記載しておりますので、そちらをご参照ください。

以上の理由によりまして、我々は今回のトロンボモジュリン投与に対する推奨を推奨 2B と判定いたしました。ご理解の程、よろしくお願いいたします。

委員コメント③　　28 日死亡に差がない。

DIC 班回答：

有意差がない状況でのエビデンスの質をどのように評価するかについてはこれまでにもアカデミック班・DIC 対策班でたびたび議論になっている点です。Minds2014 方式でシステマティックレビューから推奨を導く過程におきまして、有意

差の有無を考慮すべきタイミングは 2 か所あります。一つ目は、エビデンスの質を評価する際のダウングレード 5 要因のうちの不精確さの評価、の時点です。二つ目として、推奨度（推奨の強さ）を決定する際に 4 要素を検討しますが、そのうちの益と害のバランスを評価する際に、考慮いたします。この場合は、有意差があるかないかというよりも、95%信頼区間がどの程度のところにあるかを考えるといった方が適切かもしれません。

今回の CQ16-2 におきましては、死亡アウトカムに有意差がないことから、『不精確さ』でダウングレードを行い、エビデンスの質はその他のダウングレード要因が一つもないにも関わらず中等度（B）と下げて判定しています。また、通常エビデンスの質が B と判定された場合には、推奨の強さは強（1）と判定することもありますがが、今回 DIC 対策班ではメインとなる死亡アウトカムに有意差がないことを重要視し、保守的に弱（2）と判定しております。

今回の益と害のバランスの評価結果では、害をほとんど考慮する必要のないシステマティックレビュー結果であった以上、益が優るとする評価は変えがたく、推奨の方向性（推奨するか？しないか？）については、「推奨する」が妥当と考えています。この点につきましてはコメント①に対する返答でも詳細に記載しておりますので、そちらもご参照ください。

以下に、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 142 ページで提示されている一例をお示しします。

診療ガイドライン	虚血性脳卒中に対するアルテプラーゼ
対象	虚血性脳卒中（79歳までの成人）
介入	6時間以内のアルテプラーゼ0.6mg/kg静注
対照	プラセボ

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート。
*各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
**エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
***重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク	非一貫性	不精確	非直接性	その他（出版バイアスなど）	上昇要因（観察研究）	リスク人数（アウトカム率） 対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	効果指標（種類）	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ	重要性	コメント
6カ月後の総死亡	RCT/3	0	0	0	-1	0		1960	456	0.233	1976	464	0.23	RR	1.0101	0.905-1.139	A	9	差がない。
6カ月後の依存性（mRS0-2）	RCT/3	0	0	0	-1	0		1960	1226	0.626	1976	1176	0.6	RR	0.9231	0.827-1.041	B	7	mRS0-2がアウトカム
1週間以内の脳出血	RCT/3	0	0	0	-1	0		1961	29.5	0.015	1977	145	0.07	RR	4.4371	2.013-9.777	A	9	脳出血例のほとんどが死亡

この Minds 作成の一例では、6 か月後の依存性というアウトカムの効果推定値は RR 0.92（0.83-1.04）で有意差はありません。しかしながら、この一例ではこの RR0.92 ということで益があると判定しており、さらにエビデンスの質はご覧頂いた通り中等度（B）と評定しています。その後に示される推奨文草案の記入例（Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 162 ページ）では、以下のように記載されています。

『脳出血は増加するが、死亡率はほとんど差がなく、ADL 保持も僅かに改善する。これは、アルテプラーゼ投与によって改善する患者もいることを示している。』

このような評価結果を受けまして、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル第 5 章では同介入法にポジティブな方向での推奨 2B を付与しています。あくまで Minds の示す一例ではありますが、本 CQ11-2 の状況に非常に近いと考えられます。

今回の日本版敗血症ガイドラインでは、その推奨設定方法として Minds2014 方式を採用することになっております。同ガイドライン作成方針で提示されている方法論に完全に準拠して作業を行いました DIC 対策班の評価結果につきまして、有意差はないもののポジティブな推奨に至ったということを、ご理解頂けますと幸いです。

上記の内容を推奨文草案の草案決定理由に反映し、その項を大幅に変更しました。

『エビデンスの質は比較的高く（B）、益が害を上回る可能性が高いと判断した。
しかしながら、益のアウトカムとしての 28 死亡にはその効果推定値に有意差が示されておらず、推奨の強さを設定する際にはその点に十分に留意し判断する必要があると考えた。さらに、出血に対する評価は不確実性が高く、介入自体に掛かるコストも高いため、介入をするかどうかの判断は医療者によって分かれることが想定される。
以上の要因を総合的に判断し、推奨の強さについては保守的に評価し、介入を支持する方向で、弱（2）と判断した。』

委員コメント④　　選択された3RCT の内、2RCT はヘパリンを対象としており、Placebo　Control は Vincent の RCT のみである。ヘパリンをコントロールとした場合には rTM の出血性合併症は減少するが、これは、ヘパリンの作用であるか、rTM の効果であるかは分からない。Vincent の RCT では、死亡率の低下の可能性、出血合併症の増加の可能性および DIC 離脱率の増加の可能性を示唆している。出血性合併症と死亡率に関する確信性は1RCT のみで低い。上記を考慮すると"益と害のバランス"とコスト（約45万円）とのバランスが良いかどうか分からない。

DIC 班回答：

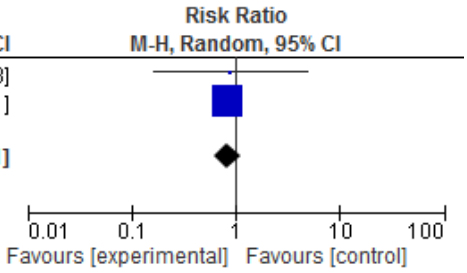
ご指摘頂きました通り、出血性合併症の評価に関してはその対照群によって大きく影響を受ける可能性を当初より DIC 対策班でも議論して参りました。今回対象となった 3RCT のうち、ヘパリン対照とした研究は Aikawa 論文のみです。残り 2 論文は、プラセボ対照あるいは非投与群ですので、これら 2RCT に対象論文を限定したうえで、死亡および出血性合併症に関して再度の解析・評価を行いました。

その結果をお示しします。

28 日死亡（Aikawa 論文抜きの 2 論文）

Study or Subgroup	rhTM Events	rhTM Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Takahashi 2011	2	9	2	8	2.8%	0.89 [0.16, 4.93]
Vincent 2013	66	370	80	371	97.2%	0.83 [0.62, 1.11]
Total (95% CI)		**379**		**379**	**100.0%**	**0.83 [0.62, 1.11]**
Total events	68		82			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.94); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)



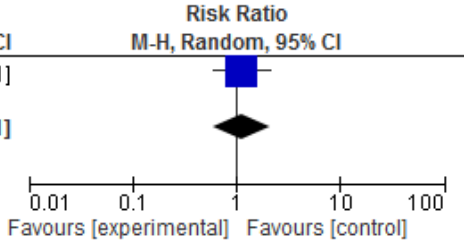
3 論文解析　　RR 0.81 (0.62−1.06)

Aikawa 論文抜き　　RR 0.83 (0.62−1.11)

出血性合併症（Aikawa 論文抜きの 2 論文）

Study or Subgroup	rhTM Events	rhTM Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Vincent 2013	19	371	17	370	100.0%	1.11 [0.59, 2.11]
Total (95% CI)		**371**		**370**	**100.0%**	**1.11 [0.59, 2.11]**
Total events	19		17			

Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.33 (P = 0.74)



3 論文解析　　RR 0.83 (0.22−3.11)

Aikawa 論文抜き　　RR 1.11 (0.59−2.11)

総体エビデンス評価シート（従来の 3 論文）

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
28日死亡	RCT/3	0	0	−1	0	0		417	94	22.5	421	77	18.3	RR	0.81	0.62−1.06	中(B)	9	
出血性合併症	RCT/2	0	0	−2	0	0		408	19	4.7	413	19	4.6	RR	0.83	0.22−3.11	中(B)	7	

総体エビデンス評価シート(Aikawa 論文抜きの 2 論文)

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
28日死亡	RCT/2	0	0	−1	0	0		379	82	21.6	379	68	17.9	RR	0.83	0.62−1.11	中(B)	9	
出血性合併症	RCT/1	0		−2	0			370	17	4.6	371	19	5.1	RR	1.11	0.59−2.11	非常に弱(D)	7	

再解析の結果、ヘパリン対照である Aikawa 論文を除いた場合、死亡アウトカムに対する効果推定値およびそのエビデンスの質は大きくは変動ありませんでした。一方で、出血性合併症に関してはこれまでの介入を支持する方向から支持しない方向へと変わりました。まさにご指摘頂きました通り、ヘパリン投与を対照群に設定している Aikawa 論文の影響がでていると考えます。また解析対象が 1 論文となったことにより、出血性合併症に対するエビデンスの質は非常に弱(D)と変更になりました。

この再解析結果と基にしまして、推奨度の設定についても再度検討をいたしました。全体的なエビデンスの質は死亡アウトカムが最も重要なアウトカムであると評価するため、中等度(B)と評価しました。また、益と害のバランスについてはこれまでとは害のアウトカムの方向性が変わりますのでより慎重に評価を行いました。しかしながら、RR を基にした相対指標比較、NNT・NNH を基にした絶対指標比較のいずれにおきましても、依然として益が害を上回る可能性が高いと判断しました。よって、最終的な推奨度は介入を支持する方向で弱(2)としました。

以上、再解析の結果を踏まえまして、DIC 対策班ではこれまでの推奨評価に変更は必要ないと判断しました。

そして推奨文草案の害と益のバランスの項に以下を追記いたしました。

『一方で、ヘパリン対照で比較した Aikawa 論文はトロンボモジュリン療法の出血性合併症を評価する際には適切でない可能性があるため、同論文を除いた解析も並行して行った。その結果は RR 1.11 (0.59−2.11)であり、わずかに出血性合併症が増える可能性も否定できないというものであった。総合的に判断すると、トロンボモジュリン療法による出血性合併症増加の可能性は否定できないものの、上記の益とのバランスを考えると、益が上回る可能性が高いと評価した。』

この評価結果については、今後作成する解説文においても触れる予定にしております。

第 3 次投票申請の理由と内容

トロンボモジュリン投与のエビデンスレベルは弱く、信頼区間は 1 をまたいでいるものの、Minds においてより重要視すべきとされている点推定値については当該薬剤による介入が有用であることを示しており、さらに比較的小さな NNT も有益

である可能性を支持する結果である。一方、有害性については明確なリスク増加は示されておらず、出血リスクと生命予後の改善を比較すれば臨床的には有用と考えられるため、DIC 対策班では“推奨に値する”と判断した。

16-2	敗血症性 DIC にリコンビナント・トロンボモジュリン投与を行うか？	敗血症性 DIC 患者に対してリコンビナント・トロンボモジュリン製剤を投与することを弱く推奨する（推奨 2B）

第 3 次投票結果

推奨に対する投票結果

実施しないことを推奨する（強い推奨）	実施しないことを提案する（弱い推奨）	実施することを提案する（弱い推奨）	実施することを推奨する（強い推奨）	全ての（P）に対し（I）を行う（強い意見）	患者の状態に応じて対処は異なる	全ての（P）に対し（I）を行なわない（強い意見）
0%	31.6%	52.6%	0%	0%	10.5%	0%

1 名（5.3%）；明確な推奨はできない。

推奨に関する主な反対意見

① 標準的な治療として推奨するにはエビデンスが少ない。

② 高価な薬剤であり、現在、有効性評価のための大規模 RCT も進行中であるため、その結果を待つべきである。

③ 益は RR, 信頼区間より有意とは言えない。

④ Minds では、統計学的に confidence interval が 1 をまたいでいても、臨床的に意義がある場合は推奨するとしているが、1 をまたぐ結果を示す治療法が本当に有効なのかは、更なる検討を要する。

⑤ 出血の可能性が否定できない中、現時点でのエビデンスレベルで弱くでも推奨してしまうのは大変危険と思われる.

⑥ 対象論文数が少なく、統合推定値に与える比重のほとんどを単一試験（Vincent 2013 論文）が占めている。絶対リスクで益と害のバランスを評価すると、死亡の可能性が少ない患者では本製剤投与は害が益を上回ることになる。医療経済に与える影響を考えれば、使用しないことを弱く推奨し、本文において臨床の現場における判断で使用することを妨げないとすることが現在のエビデンスに沿った判断ではないかと考える。

CQ 16-3: 敗血症性 DIC にアンチトロンビンの補充を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

Severe sepsis を対象としたアンチトロンビン大量投与の大規模 RCT は存在するが、敗血症性 DIC を対象とし、日本の保険適応量を用いた補充量の有用性を検討した RCT は Gando (Crit Care 2014)らの一報のみである。海外と日本において敗血症 DIC 患者に対するアンチトロンビン投与において評価はわかれており、重要な CQ であると考え採用した。

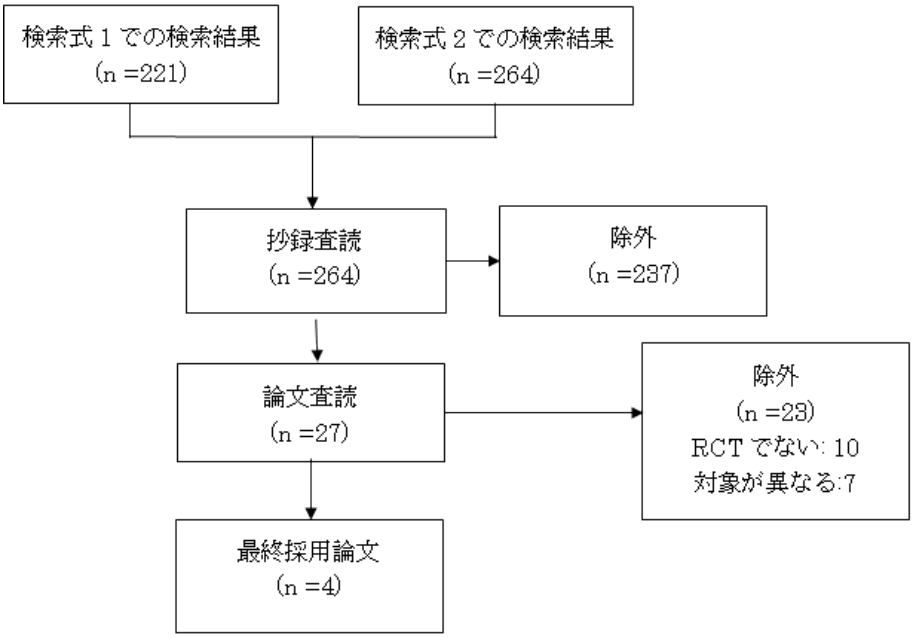
PICO に関しては、対象は今回の検討では敗血症 DIC と明記されている文献にしぼり、アウトカムは臨床において重要と考えられる 28 日死亡、出血性合併症、DIC 離脱とした。なお DIC ワーキンググループ内の投票でそれぞれのアウトカムの重要度を決定した。その詳細は 8 人中 5 人が投票（有効回答率 62.5%）し、28 日死亡は 9（重大、中央値 9）、出血性合併症は 7（重大、中央値7）、DIC 離脱（重要、中央値 4）であった。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①;(Disseminated intravascular coagulation) AND (randomized or randomised)　検索日　2015.2.12

②;"dissemianted intravascular coagulation" AND "random"　検索日　2015.10.31

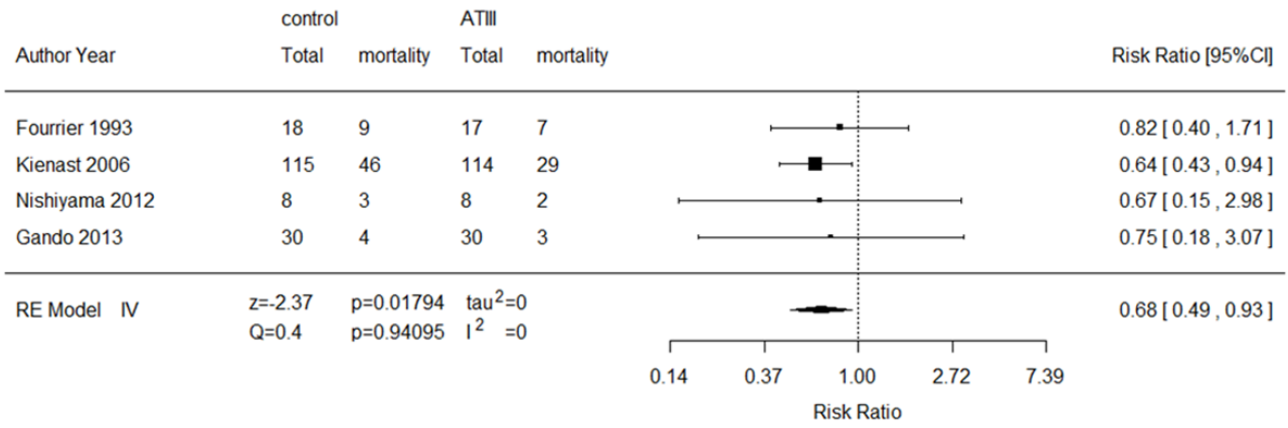
★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

Outcome 1; 28日死亡

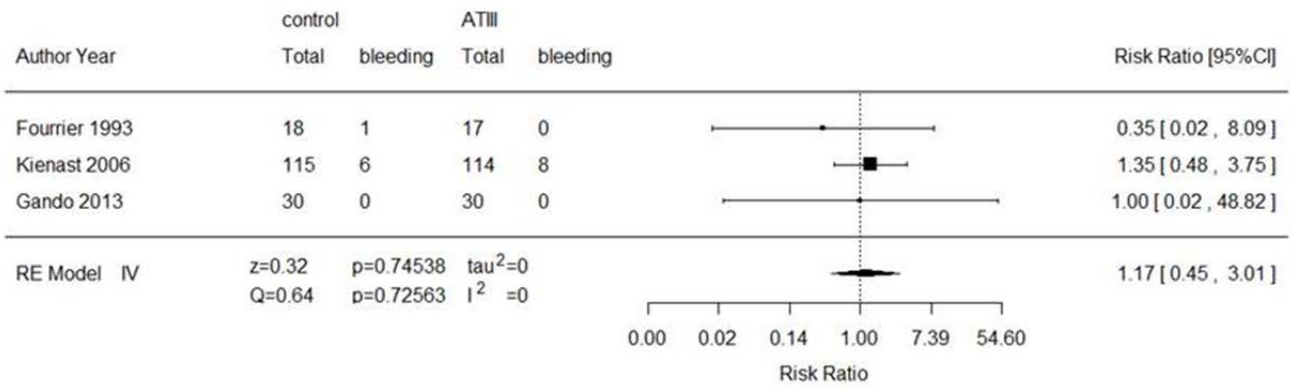
アウトカム		28日死亡																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Fourrier 1993	RCT	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	−1	−1	0	0	−1	18	9	50	17	7	41.2	RR	0.82	0.40−1.71
Kienast 2006	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	−2	−2	0	−1	0	0	−1	115	46	40	114	29	25.4	RR	0.64	0.43−0.94
Nishiyama 2012	RCT	0	−1	−2	0	−1	0	0	−1	0	−2	0	0	−1	0	−1	8	3	37.5	8	2	25	RR	0.67	0.15−2.98
Gando 2013	RCT	−1	0	−2	0	0	0	0	−1	0	−2	0	0	0	0	0	30	4	13.3	30	3	10	RR	0.75	0.18−3.07



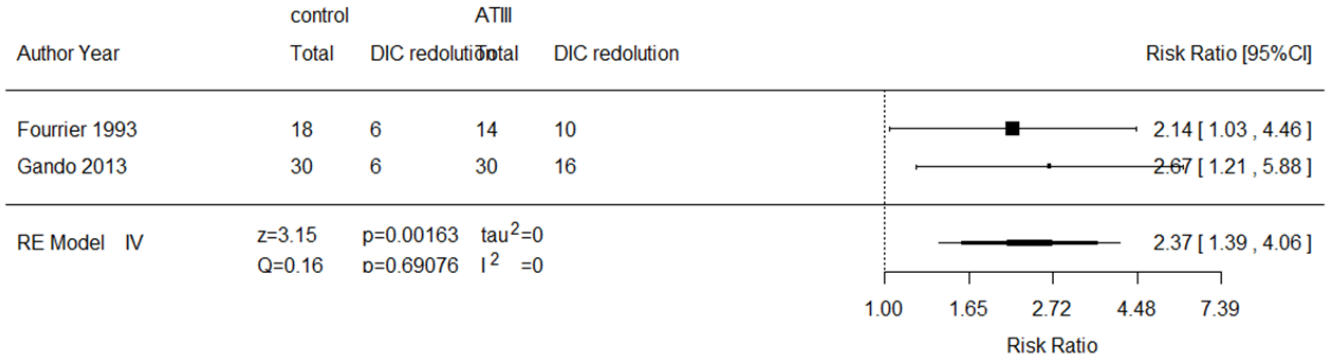
Outcome 2; 出血性合併症

アウトカム		出血性合併症																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Fourrier 1993	RCT	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	−1	−1	0	0	−1	18	1	5.6	17	0	0	RR	0.35	0.02−8.09
Kienast 2006	RCT	0	0	0	−1	0	0	0	0	−2	−2	0	−1	0	0	−1	115	6	5.2	114	8	7	RR	1.35	0.48−3.75
Nishiyama 2012	RCT																								
Gando 2013	RCT	−1	0	−2	−1	0	0	0	−1	0	−2	0	0	0	0	0	30	0	0	30	0	0	RR	1	0.02−48.82

Outcome 3; DIC離脱率



アウトカム		DIC離脱																								
個別研究		バイアスリスク*															リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他				非直接性*													
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Fourrier 1993	RCT	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	-1	18	6	33.3	14	10	71.4	RR	2.14	1.03-4.46
Kienast 2006	RCT																								
Nishiyama 2012	RCT																								
Gando 2013	RCT	-1	0	-2	-1	0	0	0	-1	0	-2	0	0	0	0	0	30	6	20	30	16	53.3	RR	2.67	1.21-5.88



CQ16-3 Kienast 2006 論文の扱いに関する委員会内での議論内容

本 CQ における採用研究のひとつである Kienast 2006 論文は、多施設共同大規模 RCT である KyberSept 試験のサブグループ解析論文である。Kienast 2006 論文は、対象症例を DIC 症例に限定したサブグループ解析だが、その解析計画は事前規定されたものではなかった。そのため、同試験をその他の RCT と同列に解析対象とすることができるか否かについては委員会内で綿密に検討を行い、その扱いを決定した。

まず、Minds 担当者へ問い合わせを行い、以下の返答を頂いた。

サブグループ解析について予めプロトコルで解析の実施が計画されていない場合は、探索的に分析を行ない、都合のよところだけが切り出されて報告されている可能性があります。そのような場合には、「観察研究」として評価するか検討する必要があります。RCT として評価する場合にも、 サブグループ解析が実施された2群において割り付けの結果に差があり、それがアウトカムに影響を与えることが想定される場合はバイアスリスクがあると考えられます。その場合は、「選択バイアス」の「ランダム化」を、バイアスの影響が大きければ「-2」、大きいとはいえない、もしくは割り付けの結果が不明であれば「-1」と評価します

この返答をもとに、DIC 対策班、およびアカデミック班内で Kienast 2006 論文を含むサブグループ解析論文の扱い全般についての議論を行った。

まず事前設定のない RCT のサブグループ解析をすべて観察研究として不採用にするか、あるいは個々の事例に応じて RCT として採用する可能性を残すか議論をした結果、すべてのサブグループ解析論文を観察研究扱いとして採択しないことは、ベストエビデンスを利用したガイドライン作成としてはむしろ適切ではないとの結論に至った。

続いて当該研究に関しては、サブグループ解析が実施された2群で、転帰に関わる項目について割り付けに差がないことが確認されたが、バイアスが存在する可能性を慎重に考慮し、「-2」の減点を行った。

以上、当委員会の基本方針として、RCT のサブグループ解析については内容に応じて非直接性などでダウングレードすることで対応が可能な場合は、それを許容して採用することで委員会における合意がみられた。

CQ 16-4: 敗血症性 DIC にタンパク分解酵素阻害薬の投与を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

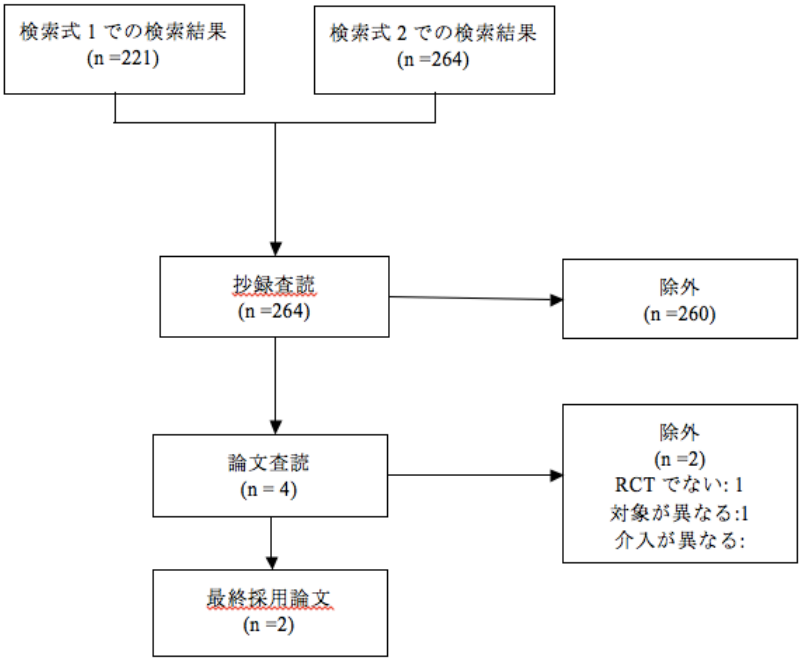
Severe sepsis を対象としたタンパク分解酵素阻害薬の RCT は 3 本存在するが，敗血症性 DIC を対象とした文献は Hsu JT 2004[1)], Nishiyama T 2012[2)]は 2 本のみであった．PICO に関しては，対象は敗血症性 DIC と明記されている文献にしぼり，アウトカムは臨床において重要と考えられる 28 日死亡，出血性合併症，DIC 離脱とした．しかし，採用した 2 本の文献では出血性合併症，DIC 離脱率の記載はなく，28 日死亡のみ検討した．

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①;(Disseminated intravascular coagulation) AND (randomized or randomised)　検索日　2015.2.12

②;"dissemianted intravascular coagulation" AND "random"　検索日　2015.10.31

★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

Outcome 1; 28日死亡

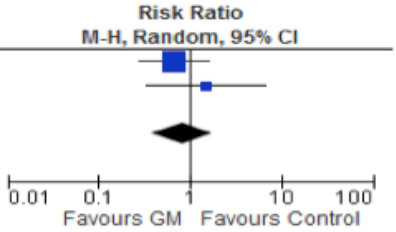
アウトカム		28日死亡																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間
Hsu 2004	RCT	−1	−1	−2	0	−1	0	0	−1	0	−1	0	0	0	0	0	25	9	36	25	6	24	RR	0.67	0.28−1.59
Nishiyama 2012	RCT	0	−1	−2	0	−1	0	0	−1	0	−1	0	0	−1	0	−1	8	2	25	8	3	37.5	RR	1.5	0.34−6.70

コメント（該当するセルに記入）

28日死亡	カルテ番号	カルテ番号	非盲検	死亡には	ITTの記載			目標症例				GM	GM非投与											
28日死亡	封筒	記載なし	一重盲検	死亡には	ITTの記載			試験期間				GM	AT											

Study or Subgroup	GM Events	GM Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Hsu 2004	6	25	9	25	74.7%	0.67 [0.28, 1.59]	2004
Nishiyama 2012	3	8	2	8	25.3%	1.50 [0.34, 6.70]	2012
Total (95% CI)		**33**		**33**	**100.0%**	**0.82 [0.39, 1.74]**	
Total events	9		11				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.84, df = 1 (P = 0.36); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.52 (P = 0.60)



Outcome 2; 出血性合併症：評価なし

Outcome 3; DIC離脱率：評価なし

CQ 16-5: 敗血症性 DIC にヘパリン、ヘパリン類の投与を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症性 DIC に対する抗凝固療法の効果を明らかにするため、対象患者(P)は敗血症性 DIC 患者に限定した。また、本邦で使用可能な抗凝固薬として、介入(I)はヘパリン、ヘパリン類を採用した。アウトカム(O)は臨床において重要と考えられる 28 日死亡，出血性合併症，DIC 離脱とした。

★文献検索式(相互査読されていれば、その文献検索式も記載)

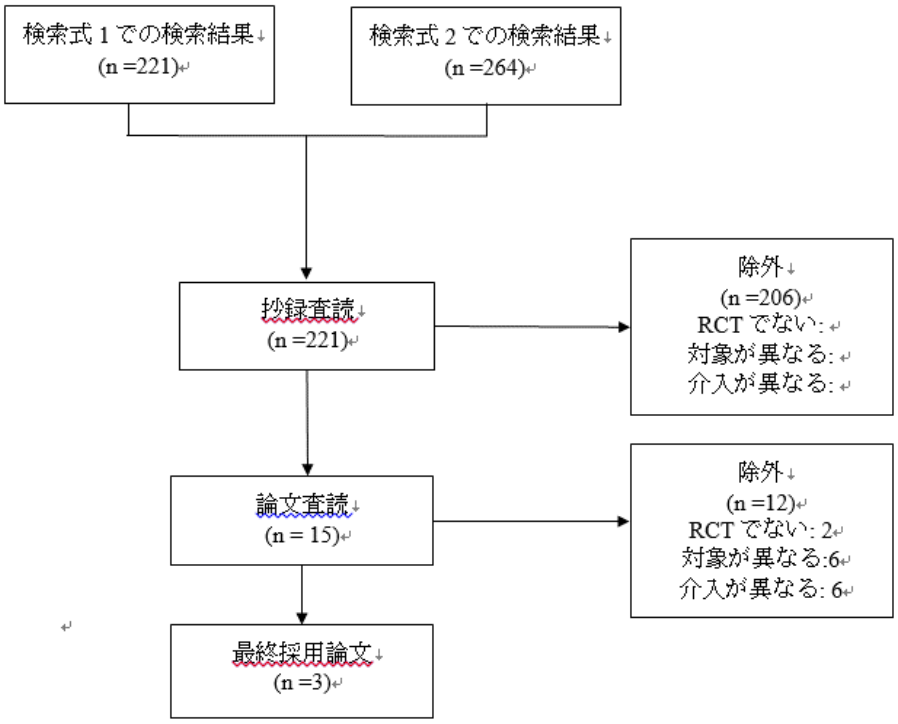
検索式 1 (Disseminated intravascular coagulation) AND (randomized or randomised)

検索日　2016.5.1

検索式 2　″dissemianted intravascular coagulation″ AND ″random*″

検索日　2016.5.1

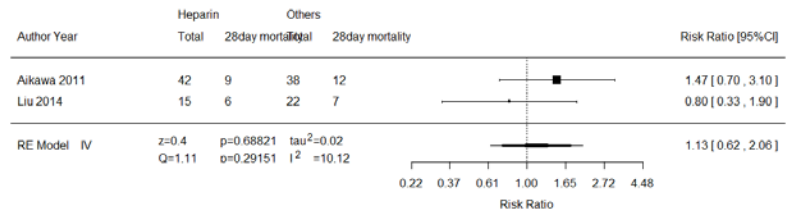
★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

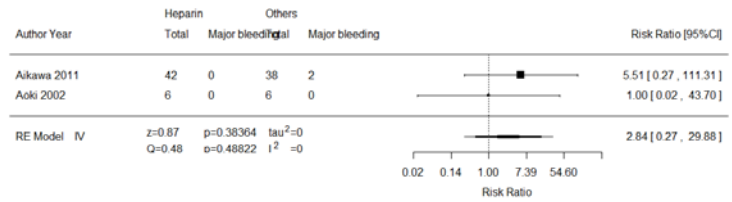
Outcome 1; 28日死亡

アウトカム		28日死亡																								
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Aikawa 2011	RCT	−1	−1	0	0	−1	0	0	0	−1	−1	−1	0	−1	0	−1	42	9	21.43	38	12	31.58	RR	1.47	0.70−3.10
Liu 2014	RCT	−1	−1	0	0	−1	0	0	0	0	−1	−2	0	0	0	−2	15	6	40	22	7	31.82	RR	0.8	0.33−1.90



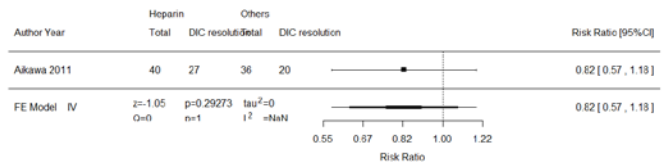
Outcome 2; 出血性合併症

アウトカム		出血性合併症(重篤)																								
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Aikawa 2011	RCT	−1	−1	0	0	−1	0	0	0	−1	−1	−1	0	−1	0	−1	42	0	0	38	2	5.263	RR	5.51	0.27−111.31
Aoki 2002	RCT	−1	−1	0	−1	−2	0	0	0	0	−2	−1	0	−1	0	−1	6	0	0	6	0	0	RR	1	0.02−43.7



Outcome 3; DIC離脱率

アウトカム		DIC離脱																								
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Aikawa2011	RCT	−1	−1	0	−1	−1	0	0	0	−1	−1	−1	0	−1	0	−1	40	27	67.5	36	20	55.56	RR	0.82	0.57−1.18



CQ 17-1: 敗血症における深部静脈血栓症の予防として抗凝固療法、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症患者に限定した DVT の予防法とその効果を明らかにするため、対象患者(P)は敗血症に限定した。また、本邦で広く行われている DVT の予防方法として、介入（I）はヘパリン・ヘパリン類、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫を採用した。アウトカム（O）は臨床において重要と考えられる DVT 発症率、PE 発症率、合併症発症率とした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

(sepsis OR septic shock OR infection OR critical care OR intensive care OR acute ill) AND (venous thromboembolism OR deep venous thrombosis OR pulmonary embolism)

検索日 2016 年 5 月 1 日

★文献選択のフロー

PICO に合致する文献なし。

★各 RCT の評価

該当する RCT なし。

CQ 17-2: 敗血症における深部静脈血栓症の診断はどのように行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症患者に適切な DVT の診断法を明らかにするため、対象患者(P)は敗血症に限定した。また、介入（I）はある特定の診断法（臨床症状、D-dimer、画像診断）で DVT 診断を行う、対照（C）はある特定の診断法（臨床症状、D-dimer、画像診断）で DVT 診断を行わないとして、アウトカム（O）は診断・介入することによる死亡率、PE 発症率とした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

(sepsis OR septic shock OR infection OR critical care OR intensive care OR acute ill) AND (venous thromboembolism OR deep venous thrombosis OR pulmonary embolism)

検索日 2016 年 5 月 1 日

★文献選択のフロー

PICO に合致する文献なし。

★各 RCT の評価

該当する RCT なし。

CQ 18-1: ICU-AW の予防に電気筋刺激を行うか？

PICO 決定に至る経緯

1) P について：この領域で敗血症患者に限定した研究はほとんど存在しないため、対象患者を「敗血症患者あるいは集中治療患者」とした。
2) C/I について：ICU-AW に対する質の高い介入研究はほとんど行われていないが、電気筋刺激は ICU-AW 発症率をアウトカムとした RCT が報告されており、介入（I）を電気筋刺激群、対照（C）を非施行群とした。
3) O について：電気筋刺激により ICU-AW を予防できるかは重要な問題であり、Primary outcome を ICU-AW 発症率とした。MRC 合計スコア測定ではなく、筋肉量を調べている研究もあり、筋肉量もアウトカムに追加した。また、ICU-AW 発症により人工呼吸期間や ICU 滞在日数が延長すると考えられており、それらもアウトカムに追加した。

★ 各 RCT の評価

ICU-AW 発症率

（http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006832.pub3/epdf）

筋肉量

（http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.12234/epdf）

CQ 18-2: PICS の予防に早期リハビリテーションを行うか？（ICU-AW 含む）

★CQ—PICO 決定に至る経緯

P について：敗血症を対象とした研究が存在しない。よって、その対象と集中治療患者とした。

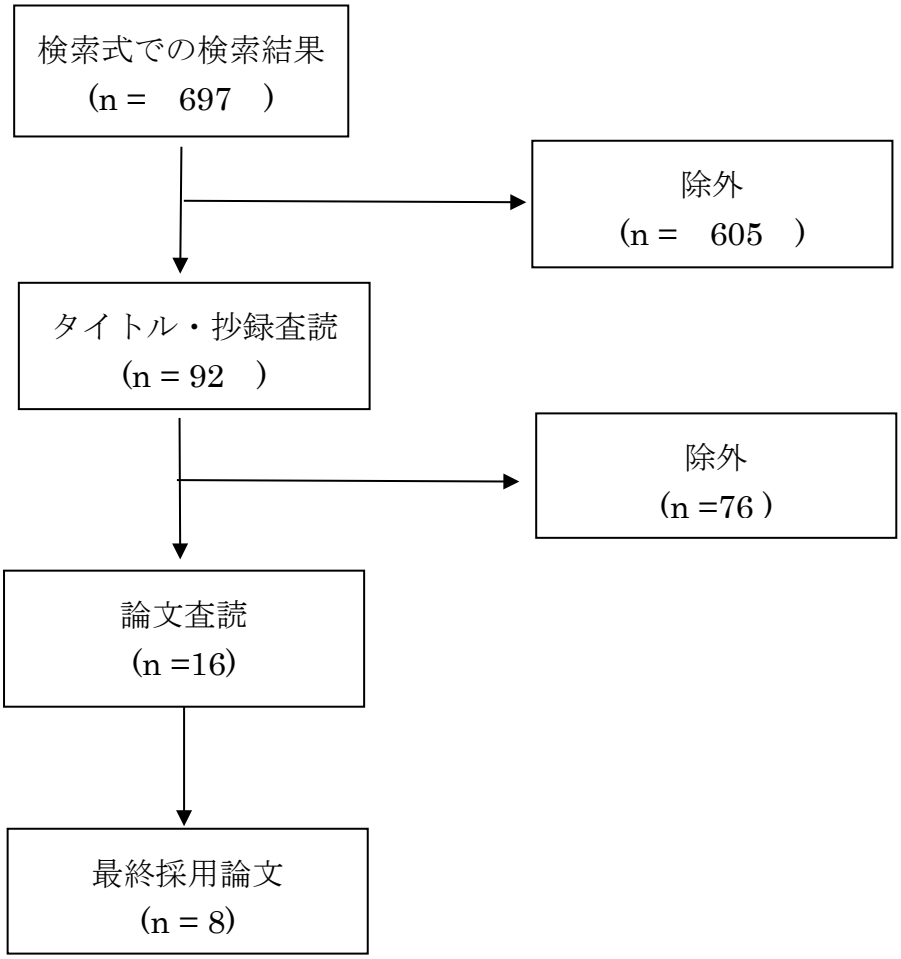
I/C について：PICS に対する予防・治療ケアの介入は多岐にわたるが、RCT で評価されている介入は鎮静やリハビリテーション以外ではほぼない状況にあり、早期リハビリテーションを介入項目として選定した（鎮静については他の CQ で取り扱う）。

O：PICS に関連する項目（ICU-AW 関連指標、QOL 関連指標、挿管・人工呼吸器期間）をアウトカムとした。

★文献検索式（相互査読されていれば、その文献検索式も記載）

①；(((((((((″critical ill″[tw] OR ″critical illness″[tw] OR ″critical care″[tw] OR ″intensive care″[tw] OR ″mechanical ventilation″[tw] OR ″mechanical ventilated″[tw] OR ″Postoperative care″[tw] OR sepsis OR ″septic shock″ OR ″critical illness″ OR infection)))) AND (((rehabilitation[tw] OR ″physical therapy″[tw] OR physiotherapy[tw] OR exercise[tw] OR mobilization[tw] OR ″mobility intervention″[tw] OR ″Rehabilitation Nursing″[Mesh] OR ″Physical and Rehabilitation Medicine″[Mesh] OR ″Critical Illness/rehabilitation″[MAJR] OR ″Activities of Daily Living″[Mesh] OR ″Quality of Life″[tw] OR ″Electrical muscle stimulation″[tw] OR ″Stress Disorders, Post-Traumatic/prevention and control″[MAJR] OR fast-track[tw] OR ″muscle training″[tw]))))) AND (″ICU-acquired weakness″ OR ″post-intensive care syndrome″ OR ″motor function″ OR ″Physical Functioning″ OR ″functional status″ OR ″physical function″ OR ″ventilator days″ OR ″quality of life″ OR (walking OR walk) OR muscle OR psychological OR polyneuromyopathy' OR (″length of stay″ OR ″length of ICU stay″ OR ″length of hospital stay″ OR ″intubation period″ OR ″duration of mechanical ventilation″) OR re-admission OR ″functional outcome″ OR dyspnea OR oxygenation OR ″ventilator-associated pneumonia″ AND (((randomized OR randomised OR randomly OR ″Controlled Clinical Trial″[pt])))) AND (((english[la] OR japanese[la])))) AND adult) NOT (((Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Trials[jo] OR Animals OR case reports[ptyp])))

★文献選択のフロー



★各 RCT の評価

ICU-AW 発症率

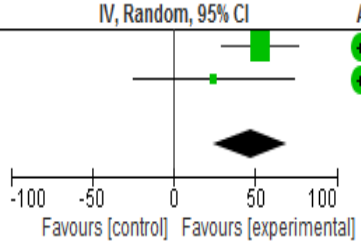
（http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD006832.pub3/asset/CD006832.pdf?v=1&t=i82ulw5r&s=5cfda1ff840b71158f403b6d4956ce08787e28ae）

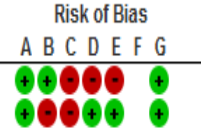
運動機能、人工呼吸器期間、生活の質　（http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528802）

6WMD

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Burtin CCM 2009	196	50.8	31	143	47.3	36	79.7%	53.00 [29.37, 76.63]
Denehy CC 2012	433.8	150.7	74	409.6	158.5	76	20.3%	24.20 [-25.28, 73.68]
Total (95% CI)			**105**			**112**	**100.0%**	**47.14 [24.42, 69.86]**

Heterogeneity: Tau² = 23.30; Chi² = 1.06, df = 1 (P = 0.30); I² = 6%
Test for overall effect: Z = 4.07 (P < 0.0001)



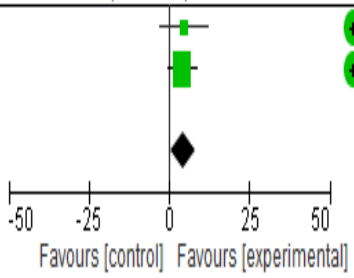


Risk of bias legend
(A) Random sequence generation (selection bias)
(B) Allocation concealment (selection bias)
(C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
(D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
(E) Incomplete outcome data (attrition bias)
(F) Selective reporting (reporting bias)
(G) Other bias

MRC

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Kayamb ICM 2015	51.9	10.5	23	47.3	13.6	19	26.5%	4.60 [-2.87, 12.07]
Schweickert Lancet 2009	52	8.3	49	48	14.5	55	73.5%	4.00 [-0.48, 8.48]
Total (95% CI)			**72**			**74**	**100.0%**	**4.16 [0.32, 8.00]**

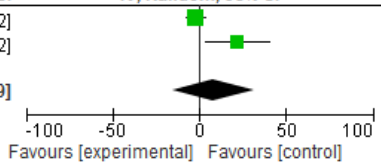
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.02, df = 1 (P = 0.89); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.12 (P = 0.03)



SF36−PF

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Denehy CC 2012	39.9	14.4	39	42.3	12	45	57.0%	-2.40 [-8.12, 3.32]
Kayamb ICM 2015	81.8	22.2	11	60	29.4	19	43.0%	21.80 [3.18, 40.42]
Total (95% CI)			**50**			**64**	**100.0%**	**8.01 [-15.47, 31.49]**

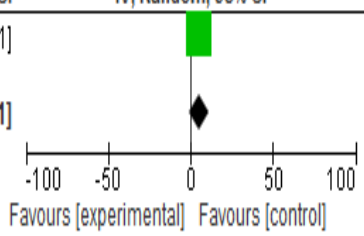
Heterogeneity: Tau² = 243.41; Chi² = 5.93, df = 1 (P = 0.01); I² = 83%
Test for overall effect: Z = 0.67 (P = 0.50)



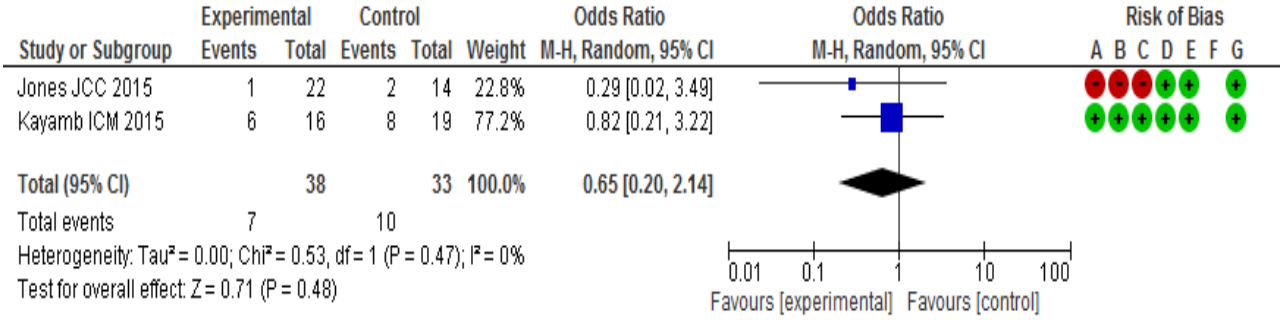
EQ5D

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Brummel 2014	80	7.9	14	75	7.2	12	100.0%	5.00 [-0.81, 10.81]
Total (95% CI)			**14**			**12**	**100.0%**	**5.00 [-0.81, 10.81]**

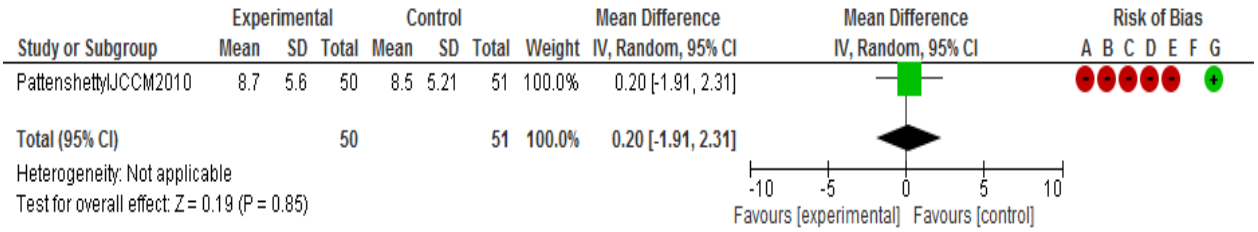
Heterogeneity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.69 (P = 0.09)



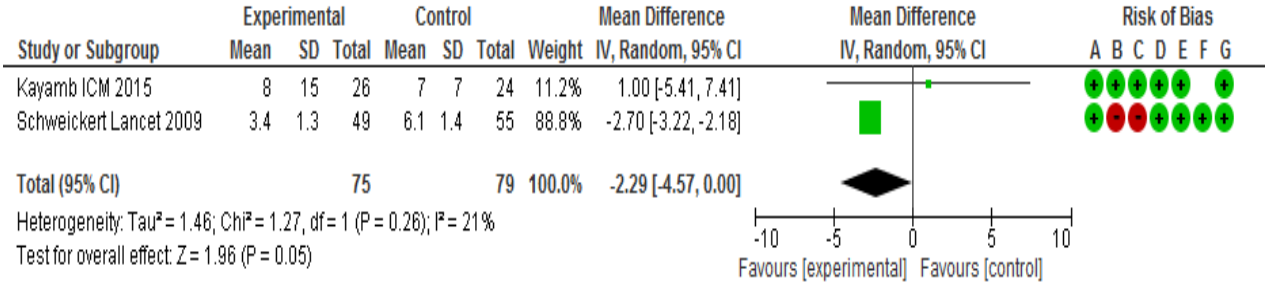
HADS



挿管期間



人工呼吸器期間

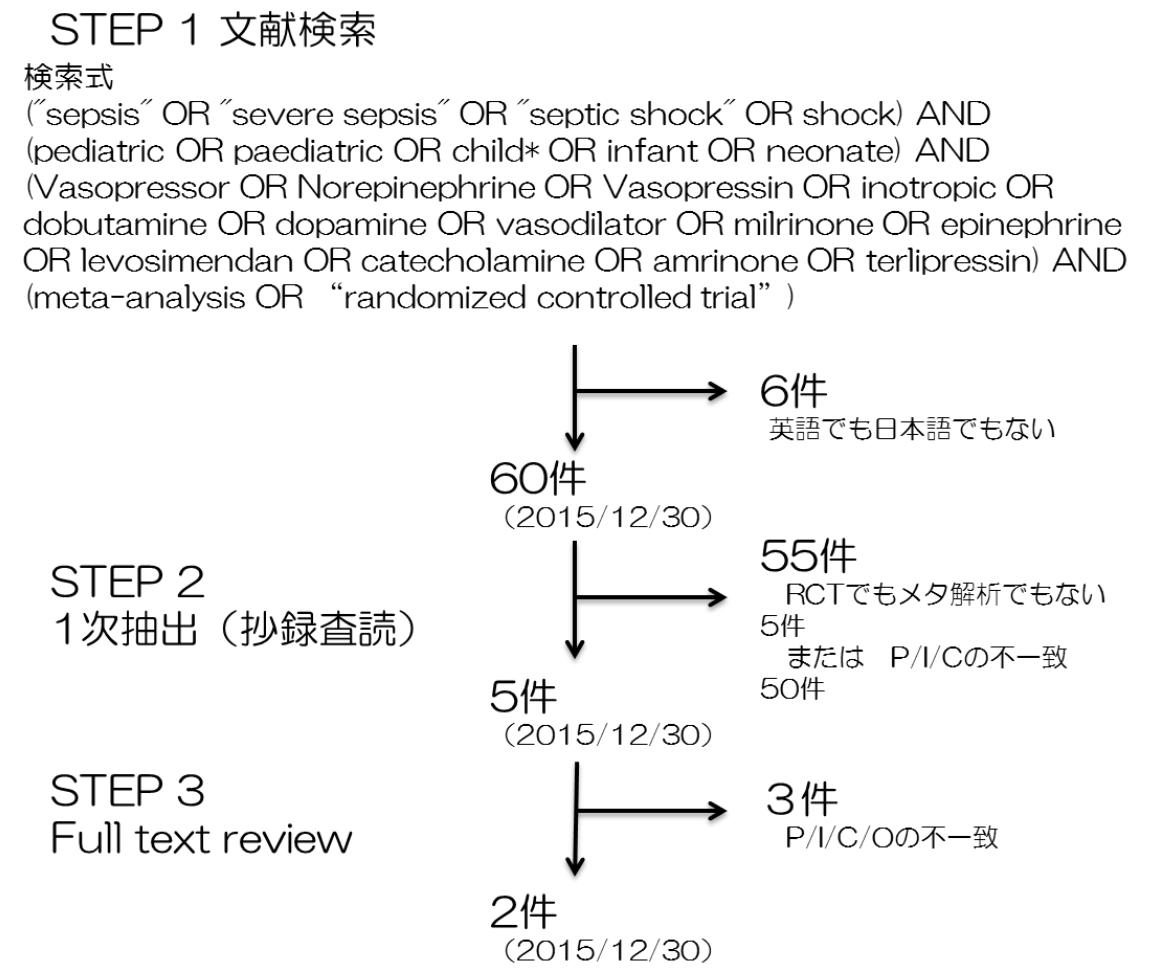


CQ 19-6: 小児敗血症性ショックに対する循環作動薬は，どのようにするか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

敗血症性ショック小児における循環作動薬の選択は日常診療でよく遭遇する状況であり，ある特定の循環作動薬が，それ以外の循環作動薬に対して，有効かどうかを知ることは重要であり，「小児でも，敗血症性ショックの低血圧に対する第一選択はノルアドレナリンでよいのか？」という CQ を作成したところ，審議によりノルアドレナリンに限定せず，「小児敗血症性ショックに対する循環作動薬は，どのようにするか？」という CQ となった．

★文献選択のフロー



特定の薬剤の効果を調査したRCTが2件あるが、この2件はVPとPlaceboを比較したものと、ADとDOAを比較したものであり、SRは不可能。

CQ 19-7: 小児敗血症の循環管理の指標として capillary refill time を用いるか？

CQ作成の段階における文献検索から，CRTを単独で敗血症の循環蘇生の指標に用いるシステマティックレビュー，特にアウトカムを死亡率とするシステマティックレビューは困難と考えられたが，循環蘇生の指標についての，もう一つのCQ（$ScvO_2$）と整合性を取る形でアウトカムを設定した．また，CRTの測定による害（患者の負担）は考えにくいため，害のアウトカムは設定されなかった．担当班内の議論および相互査読において，この方針は了承された．

CQ 19-8: 小児敗血症の循環管理の指標として $ScvO_2$ または乳酸値を用いるか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

CQ として，乳酸値 vs $ScvO_2$，乳酸値 vs no 乳酸値，$ScvO_2$ vs no $ScvO_2$ 等も検討されたが，質の高い研究が存在せず，システマティックレビューの実現可能性を残すために乳酸値 or $ScvO_2$ vs その他の治療を選択した．アウトカムも同様に，システマティックレビュー実現可能性を残すため，死亡率に加えて先行論文で報告されたアウトカムと類似の臓器障害を選択した．また急性期指標である臓器障害には，どの時間で臓器障害を測定するかの指標が必要と考えられ 24 時間と設定した．害のアウトカムとして，中心静脈確保時の機械的合併症や CRBSI も検討されたが，検索の時点で明らかにシステマティックレビュー困難と考えられたため，今回の PICO には含めなかった．

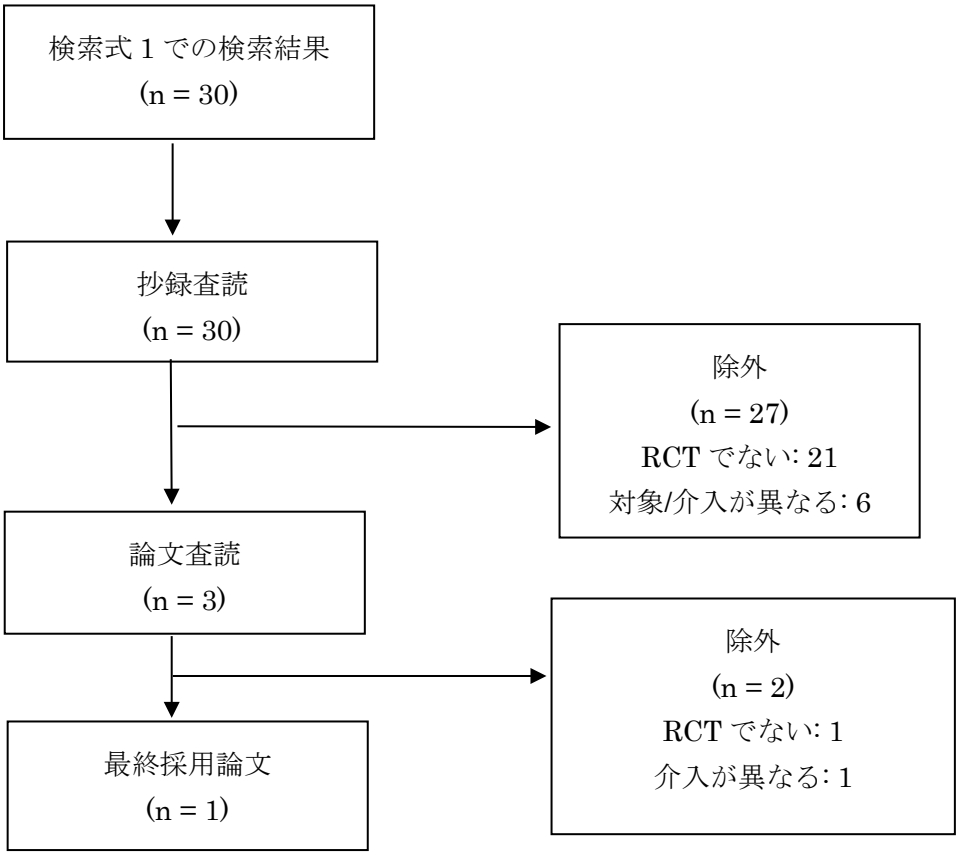
★ 文献検索式

1. sepsis AND (pediatric OR children) AND (lactate OR “lactic acid” OR $ScvO_2$ OR ″central venous saturation″ OR ″central venous oxygen saturation″) AND (randomized OR randomised OR randomly OR review OR meta-analysis)
2. 相互査読検索式

   ⅰ)(severe sepsis OR septic shock) AND ($ScvO_2$ OR central venous oxygen saturation OR lactate) AND (child OR pediatric) AND (meta-analysis OR review OR clinical) AND (english[la] OR japanese[la])

   ⅱ)(sepsis OR septic shock) AND (child OR children OR pediatric) AND ($ScvO_2$ OR central venous oxygen saturation OR central venous saturation OR venous saturation OR lactate) AND randomized controlled trial[pt] AND (meta-analysis[pt] OR systematic[sb] OR review[pt]) AND humans[mh] AND (english[la] OR japanese[la]) AND hasabstract[tw]

★文献選択のフロー


検索式 1 での検索結果
(n = 30)
抄録査読
(n = 30)
除外
(n = 27)
RCT でない: 21
対象/介入が異なる: 6
論文査読
(n = 3)
除外
(n = 2)
RCT でない: 1
介入が異なる: 1
最終採用論文
(n = 1)

CQ 19-10: 小児敗血症に対してステロイド投与を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

小児敗血症を対象としたステロイド投与の是非を検討した臨床研究は，古い時代のデング熱ショックに特化したものがほとんどである．また，その他の研究も RCT の体裁を取っているものは途上国で行われたものしかない．本来は成人での CQ と同様に，「ステロイド多め vs. 少なめ」や，投与タイミング，種類なども検討したいが，徒労に終わる可能性がほぼ確実であり，シンプルに「投与あり vs. 投与なし」のみの PICO とした．

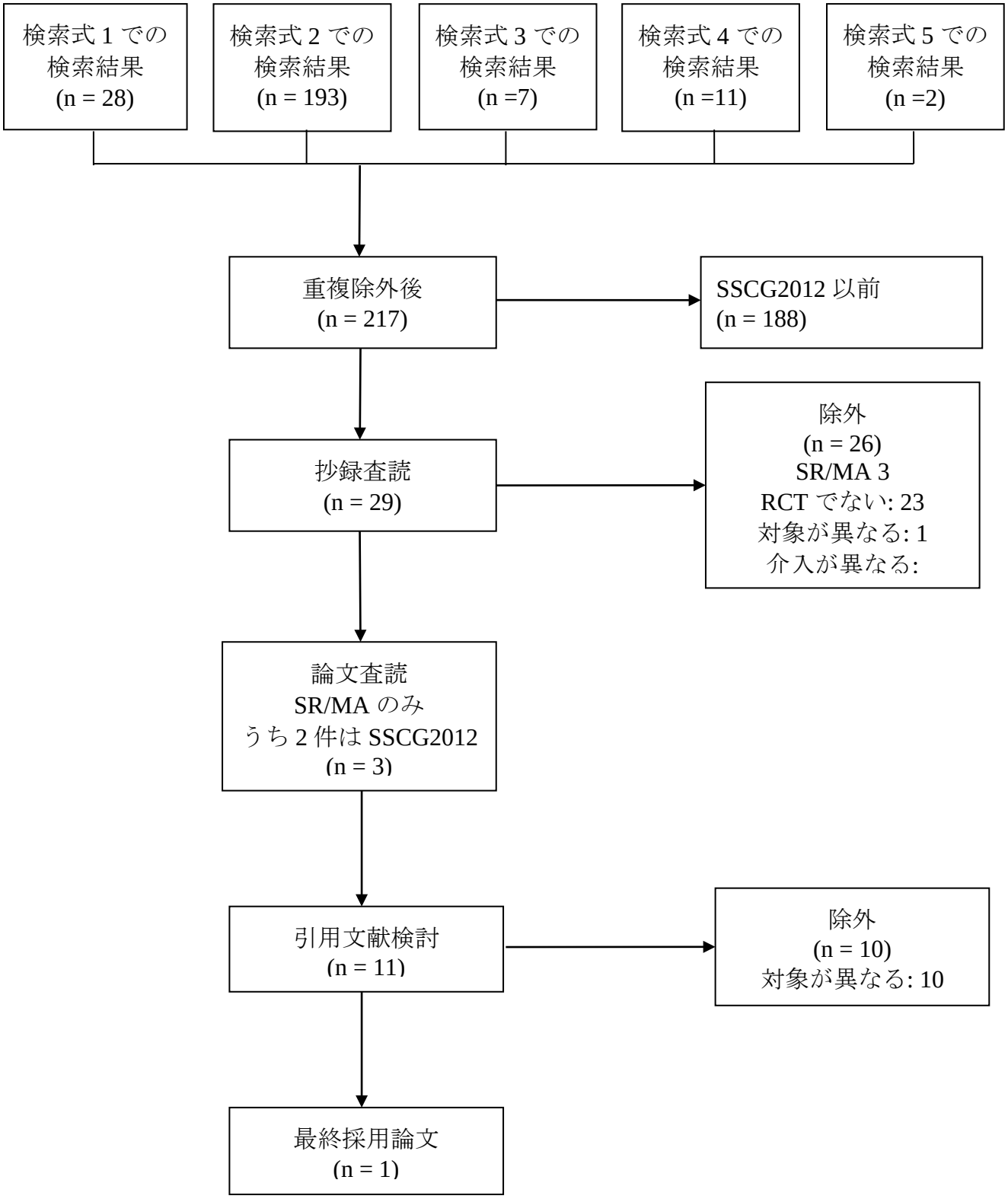
★文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

① ((("severe sepsis") OR "septic shock")) AND (((pediatric) OR child*) OR infant) ((((((steroid) OR corticosteroid) OR glucocorticoid) OR hydrocortisone) OR prednisolone) OR methylprednisolone) OR dexamethasone meta-analysis or systematic review or practice guideline or RCT, English or Japanese, Human, 5years

② ((((((sepsis) OR septic shock)) AND ((steroid) OR corticosteroid)) AND ((pediatric) OR neonate)) AND (((meta-analytic) OR systematic) OR review)) AND ((english) OR japanese)

③ ((((("severe sepsis") OR "septic shock")) AND (((pediatric) OR child*) OR infant))) AND ((((((steroid) OR corticosteroid) OR glucocorticoid) OR hydrocortisone) OR prednisolone) OR methylprednisolone) OR dexamethasone, Filters: Randomized Controlled Trial

★文献選択のフロー


検索式 1 での
検索結果
(n = 28)
検索式 2 での
検索結果
(n = 193)
検索式 3 での
検索結果
(n =7)
検索式 4 での
検索結果
(n =11)
検索式 5 での
検索結果
(n =2)
重複除外後
(n = 217)
SSCG2012 以前
(n = 188)
抄録査読
(n = 29)
除外
(n = 26)
SR/MA 3
RCT でない: 23
対象が異なる: 1
介入が異なる:
論文査読
SR/MA のみ
うち 2 件は SSCG2012
(n = 3)
引用文献検討
(n = 11)
除外
(n = 10)
対象が異なる: 10
最終採用論文
(n = 1)

★各 RCT の評価

Outcome 1; 死亡率

アウトカム		死亡率																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
19057445	RCT	0	−1	−2	0	−1	0	−2	−1	−2	−2	−1	0	0	0	−1	19	6	32	19	7	37	RR	1.17	0.48−2.83

コメント(該当するセルに記入)

		割付け封	生食プラ		具体的な		表中の死	パイロット	サンプル		途上国の						本文中に			本文中に				

Outcome 2; ショックからの離脱

アウトカム		ショック離脱時間																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	Mean	SD	介入群分母	Mean	SD	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
19057445	RCT	0	−1	−2	0	−1	0	0	−1	−2	−2	−1	0	0	0	−1	19	70	12−26	19	49.5	26−144			

コメント(該当するセルに記入)

																		median	5%−95%til		median	5%−95%til			Mann−Whitney U 検定P=0.65

Outcome 3; 合併症

アウトカム		合併症(二次感染症、上部消化管出血)																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
19057445	RCT	0	−1	−2	0	−1	0	0	−1	−2	−2	−1	0	0	0	−1	19	1	5	19	2	11	RR	2	0.20−20.2

コメント(該当するセルに記入)

		割付け封	生食プラ		具体的な			パイロット	サンプル		途上国の													

CQ 19-12: 小児敗血症に対して免疫グロブリン療法を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

当初担当班内の議論では，海外で検討されている 1～2 g/kg の投与量と，日本の保険適用量である 50～150 mg/kg×3 日とを比較するために，本 CQ の I と C に関して，「投与あり vs. なし」，および「0.5 ないしは 1 g/kg 以上，vs. それ未満」という 2 つの検討を追求していた.

しかし，CQ 作成段階の文献検索によって，投与量の比較研究が皆無であることが判明したことから，推奨作成は不可能であろうと考え，「投与あり vs. なし」のみを PICO として設定し検討することに決定した.

★文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

①; ((("severe sepsis") OR "septic shock")) AND (((pediatric) OR child*) OR infant) ((immunoglobulin) OR immune globulin) OR gamma globulin , meta-analysis or systematic review or practice guideline or RCT, English or Japanese, Human, 5 years

②; (((((("severe sepsis") OR "septic shock")) AND (((pediatric) OR child*) OR infant))) AND (((immunoglobulin) OR immune globulin) OR gamma globulin)

③; (("sepsis"[MeSH Terms] OR "sepsis"[All Fields]) OR "severe sepsis"[All Fields] OR "septic shock"[All Fields]) AND (("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields] OR child*) OR ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields]) OR neonatal[All Fields])) AND (immune[All Fields] OR ("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "immunoglobulin"[All Fields]) OR ("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields]) OR ("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR ("immune"[All Fields] AND "globulin"[All Fields]) OR "immune globulin"[All Fields]) OR (immuno[All Fields] AND ("globulins"[MeSH Terms] OR "globulins"[All Fields])) OR ("gamma-globulins"[MeSH Terms] OR "gamma-globulins"[All Fields] OR ("gamma"[All Fields] AND "globulin"[All Fields]) OR "gamma globulin"[All Fields]) OR "gamma globulin"[All Fields] OR ("gamma-globulins"[MeSH Terms] OR "gamma-globulins"[All Fields] OR ("gamma"[All Fields] AND "globulins"[All Fields]) OR "gamma globulins"[All Fields]) OR "gamma globulins"[All Fields]) AND ((meta-analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR randomized controlled trial[ptyp]) AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

CQ 19-13: 小児敗血症患者に厳密な血糖管理を行うか？

★CQ—PICO 決定に至る経緯

本 CQ の PICO 設定に当たっては，対象(P)を小児敗血症に特化した臨床研究が存在しない一方で，広く小児重症患者を対象(P)とした大規模 RCT が複数存在することを利用して推奨を作成することとした．I と C についても目標血糖値の層別化による検討が望まれたが，研究毎にその値が異なりメタ解析が困難であることから，厳密血糖管理を「実施する vs. 実施しない」という比較での PICO を設定した．

★文献検索式（相互査読されていれば，その文献検索式も記載）

①; (((((″severe sepsis″) OR ″septic shock″)) AND (((pediatric) OR child*) OR infant))) OR (((((″critically ill″) OR ″critical care″) OR ″intensive care″)) AND (((pediatric) OR child*) OR infant)) (″intensive insulin therapy″) OR ″tight glycemic control″ meta-analysis or systematic review or practice guideline or RCT English or Japanese Human 5years

②; (″intensive insulin therapy″ OR ″tight glycemic control″ OR ″glucose control″) AND (pediatric OR child OR infant)

③; (severe sepsis OR septic shock OR critically ill OR critical care OR intensive care) AND (pediatric OR child OR infant) AND (tight glycemic control OR intensive insulin therapy) AND (meta-analysis[pt] OR randomized controlled trial[pt] OR guideline[pt] OR systematic[sb]) AND humans[mh] AND (english[la] OR japanese[la]) AND hasabstract[tw]

★各 RCT の評価

Outcome 1; 30 日死亡率

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783254 の Fig. 3.

Outcome 2; 低血糖発生率

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783254 のFig. 5.

Outcome 3; 二次感染症合併率

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24783254 のFig. 4

パブリックコメントと委員会の回答

パブリックコメントは、CQ 案公開時に 1 回、推奨案作成時に 2 回の合計 3 回募集をした。
原則記名方式とした。また、推奨案作成時には、意見をくださる方の COI の開示を求めた。ここに取り上げたご意見と回答は、ご意見を受けて対応し、ガイドラインに盛り込んだものは省かれている。また、意見をくださった方の勘違いと思われる内容やその他の理由で委員会として対応する必要のないと判断したご意見は掲載しなかった。

CQ 案公開時に頂いたパブリックコメントと回答

ご意見 1:「エンドオブライフ」に関するクリニカルクエスチョンが含まれても良かったと思いますがいかがでしょうか？
回答:頂いたコメントを考慮し、討議いたしました。詳細は、日本集中治療医学会、日本救急医学会、日本循環器学会の 3 学会合同の「救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン ～3 学会からの提言～」をご参照ください。

ご意見 2:「搬送」に関する項目を取り上げてはいかがしょうか？
回答:頂いたコメントを考慮し、討議いたしましたが、搬送に関する内容は、本 GL では取り上げないことと致しました。次回以降のガイドラインの改訂際に検討させて頂きたいと思います。

推奨案公開時に頂いたパブリックコメントと回答

ご意見 3: CQ1-3 について、エビデンス総体のその他（出版バイアス）の中で、プロカルシトニンが-1、プレセプシンが 0 となっているのはなぜでしょうか？
回答:プロカルシトニンで出版バイアスが－1となった理由は、Deeks ファンネルプロット（付録）において有意な出版バイアスを認めたためであり、エビデンス総体にも記載しています。

ご意見 4:CQ1-3 について、エビデンス総体のその他（出版バイアス）の中で、プレセプシンとプロカルシトニンの評価論文の対象患者の重症度が異なっていることがエビデンスの質の差に影響を及ぼしている可能性があるのでしょうか？ガイドラインの対象患者群と同様な患者を対象とした研究のみを集計しシステマティックレビューを行うべきと思いますがいかがでしょうか？
回答:今回の診断システマティックレビューは、診断精度研究における GRADE システムに沿って行いました。システマティックレビューの対象患者を厳密に限定すべきというご指摘については、次回改訂の際により慎重な対応を検討させていただきます。

ご意見 5：CQ1-3 について、「①ICU などの重症患者」、「②救急外来や一般病棟などの非重症患者」について検討しているが、敗血症の診療ガイドラインであるなら、①だけで良いのではないでしょうか？ PCT は FDA からも承認され、国内でも多くの実績があるので、記載順は、PCT または P-SEP とするべきであると考えます。

回答：①と②の表現が誤解を与えた可能性がありますが、①重症患者の割合が多い状況、②重症患者の割合が少ない状況とご理解いただければと思います。本ガイドラインは、広く臨床医を対象としており、②の状況でも使用される可能性が考えられ、上記2つの状況に分けて検討することが委員会でも採択されました。
ご指摘のように、PCT のほうが使用実績はありますが、本ガイドラインでは、SR の結果を重視した順位記載としました。
また、評価対象論文については、今後も新たな論文が加わることが予想され、注釈で”今後 SR 結果が変わる可能性”にも言及しています。

ご意見 6：CQ12-5 について、平均血圧の上昇幅は、平均血圧のベースライン値（治療前値）が影響をすると思われます。エビデンスの要約内で述べられている Vincent 2005 の論文ではベースライン値や循環作動薬の使用量は不明であり、検討に入れない方がよいのではないでしょうか？

回答：Vincent 2005 の論文では、本文中に投与カテコラミン量について、Day1、Day2 の時点において 2 群間で有意差はない、との記載があります。また治療前の血圧は提示されていませんが、SOFA スコアの Shock の項目で差がないことが table 1 で示されています。このため、両群間の治療前の血圧に大きな差があるとは考えにくいと判断し、エビデンス総体で減点する対応を取りました。ご理解いただければ幸いです。

ご意見 7：小児の定義はどうなっているのでしょうか？新生児期以降でしょうか？

回答：新生児を除外することは記載済みです。小児の年齢層の上限定義は、国ごと、研究ごとに様々です。“小児”はある年齢を境として突然“成人”になるわけではなく、出生してから十年余の歳月をかけて緩やかに“成人”と同じ解剖・生理を獲得します。よって、年齢上限を明確に定義すること自体が困難なのです。どこまで、“小児”、の項目に記載された内容を適用するかは、各医療従事者の常識に基づき、判断されればよいと思います。

ご意見 8：小児において、血圧や脈拍など各基準値で使用される数値の上限を決めたほうがよいのではないでしょうか？

回答：各医療従事者の常識に基づき、判断されればよいと思います。そもそも、各基準値の閾値は、十分な検証を経たものではありませんので、絶対視すべきものではありません。また、成人閾値を超える数値設定が不自然であることは、常識として理解して頂けるはずです。

発行および追記・訂正年月日

2016 年 12 月 27 日　初版公開
2017 年 4 月 18 日　追記（CQ7-11 未掲載のため追記）
2017 年 9 月 7 日　訂正（CQ5-6 本編訂正に伴う訂正）