

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

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Higher BP	Lower BP	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
All-cause mortality (follow up: closest to 28 days)												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	645/1678 (38.4%)	669/1698 (39.4%)	RR 0.97 (0.89 to 1.06)	12 fewer per 1,000 (から 43 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
Serious adverse events												
3	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	151/1729 (8.7%)	121/1747 (6.9%)	RR 1.23 (0.92 to 1.63)	16 more per 1,000 (から 6 fewer to 44 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Renal replacement therapy												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	432/1606 (26.9%)	445/1627 (27.4%)	RR 0.98 (0.88 to 1.10)	5 fewer per 1,000 (から 33 fewer to 27 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

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

疑問

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

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

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

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

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい	短期死亡に関しては3件のRCT (n=3376) (2-4)を、腎代替療法に関しては2件のRCT (n=3233) (2, 4)を評価した。 短期死亡は1000人あたり8人減少 (95%CI: 28人減少~15人増加)、腎代替療法は1000人あたり5人減少 (95%CI: 33人減少~	今回のメタアナリシスに含まれた3件のRCTにおいて、短期死亡に関する比較対照群のイベント発生率 (CER)は39.4%である。一方で過去

<input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>27人増加)であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として1000人あたり29人の増加(95%CI:72人の減少~117人増加)であった。</p> <p>したがって、望ましい効果は「わずか」と判断した。</p>	<p>の研究(5-8)からは、国内における敗血症性ショック患者の死亡率はより低いものであることが予想された。そのため過去の研究を参考に25%と設定し効果推定値を算出した。</p>
---	---	---

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

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

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

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

基準 5. 価値観

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

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

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

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照が優れている ○ 比較対照がおそらく優れている ● 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ おそらく介入が優れている ○ 介入が優れている ○ さまざま ○ 分からない 	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）は、有害効果として 1000 人あたり 3 人増加（95%CI: 83 人減少～89 人増加）であった。したがって、効果のバランスは「介入も比較対照もいずれも支持しない」と判断した。	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照の費用対効果がよい ● 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効果がよい ○ さまざま ○ 採用研究なし 	今回のシステマティックレビュー（SR）でメタ解析に含まれなかった 1 つの RCT（n=2456）(9)で費用対効果を評価していた。この RCT はメタ解析に含まれた 3 つの報告のうち、Lamontagne らの報告(4)と同じ研究で報告された費用対効果研究である。90 日時点での生存年数および質調整生存年（quality-adjusted life year; QALY）の増加は低血圧許容群（本 SR での比較群）に認められ、純金銭便益（net monetary benefit: NMB）の増加はプラスであったが、統計的不確実性が高かった（378 ポンド、95%信頼区間-1347 ポンドから 2103 ポンド）。低血圧許容群（本 SR での比較群）は 90 日の時点で 1QALY 当たり 2 万ポンドを閾値とした場合に 70%の確率で費用対効果に優れているが、1 年の場合には確率は 40%まで低下するとしている(9)。	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

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

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>通常血管収縮薬は集中治療室において一般的に使用されている。ノルアドレナリン 1 アンプル 1mg あたりの薬価は 94 円、体重 60kg の患者が 0.2μg 使用した場合、1 日当たりの薬価は約 1600 円であり、集中治療室においてであれば介入による新規の負担は少ない。乳酸リンゲル液であれば 500ml につき 250 円程度、酢酸リンゲル液であれば 500ml につき 190 円程度と同様に集中治療室においてであれば介入による新規の負担は少ない。血圧を維持するために輸液量や血管収縮薬の投与量が増える可能性はある。</p>	

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

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

判断の要約

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

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

推奨のタイプ^o

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

結論

推奨

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

正当性

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

サブグループに関する検討事項

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

実施に関わる検討事項

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

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

監視と評価

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

研究上の優先事項

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

文献の要約

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Crit Care Med. 2021;49(11):e1063-e143.
2. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. N Engl J Med. 2014;370(17):1583-93.
3. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC, Asfar P, Lauzier F, Seely AJE, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. Intensive Care Med. 2016;42(4):542-50.
4. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A

Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;323(10):938-49.

5. Ogura H, Gando S, Saitoh D, Takeyama N, Kushimoto S, Fujishima S, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: A prospective multicenter study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2014;20(3):157-62.
6. Abe T, Ogura H, Shiraishi A, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al. Characteristics, management, and in-hospital mortality among patients with severe sepsis in intensive care units in Japan: the FORECAST study. *Critical Care*. 2018;22(1):322.
7. Abe T, Yamakawa K, Ogura H, Kushimoto S, Saitoh D, Fujishima S, et al. Epidemiology of sepsis and septic shock in intensive care units between sepsis-2 and sepsis-3 populations: sepsis prognostication in intensive care unit and emergency room (SPICE-ICU). *Journal of Intensive Care*. 2020;8(1):44.
8. Imaeda T, Nakada T-a, Takahashi N, Yamao Y, Nakagawa S, Ogura H, et al. Trends in the incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database-the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group. *Critical Care*. 2021;25(1):338.
9. Mouncey PR, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Reduced exposure to vasopressors through permissive hypotension to reduce mortality in critically ill people aged 65 and over: the 65 RCT. *Health Technol Assess*. 2021;25(14):1-90.
10. Yoshimoto H, Fukui S, Higashio K, Endo A, Takasu A, Yamakawa K. Optimal target blood pressure in critically ill adult patients with vasodilatory shock: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol*. 2022;13:962670.
11. Richards-Belle A, Hylands M, Muttalib F, Taran S, Rochwerg B, Day A, et al. Lower Versus Higher Exposure to Vasopressor Therapy in Vasodilatory Hypotension: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2022.

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

CCQ3-4 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

1. 調整晶質液

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Balanced Crystalloids	Saline	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
短期死亡												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	1791/9550 (18.8%)	1875/9574 (19.6%)	RR 0.96 (0.91 to 1.02)	8 fewer per 1,000 (から 18 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
RRT の使用												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	767/9689 (7.9%)	812/9708 (8.4%)	RR 0.95 (0.86 to 1.04)	4 fewer per 1,000 (から 12 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
高 K 血症												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	6/2035 (0.3%)	8/1996 (0.4%)	RR 0.73 (0.25 to 2.10)	1 fewer per 1,000 (から 3 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
人工呼吸器の使用												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	207/303 (68.3%)	197/292 (67.5%)	RR 1.01 (0.91 to 1.13)	7 more per 1,000 (から 61 fewer to 88 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
Vasopressors の使用												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^b	なし	2121/2468 (85.9%)	2137/2467 (86.6%)	RR 1.09 (0.69 to 1.74)	78 more per 1,000 (から 269 fewer to 641 more)	⊕○○○ 非常に低	重要
AKI 発症												
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	1339/7576 (17.7%)	1368/7483 (18.3%)	RR 0.97 (0.90 to 1.03)	5 fewer per 1,000 (から 18 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要
ICU 滞在日数												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	5002	5085	-	MD 0.11 より高 (0.39 より低 to 0.62 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

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

疑問

CQ 3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

SR1: 調整等張晶質液

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

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

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

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>8つの文献（7研究、1レポート）を組み入れた(1-8)。敗血症のみを対象とした研究は1件のみであったため(8)、敗血症を一部含む研究を対象にした。クラスターRCTを含む7つのRCT（n=34822）を評価した。</p> <p>短期死亡は1000人あたり8人減少（95%CI: 18人減少～4人増加）、腎代替療法の使用は1000人あたり4人減少（95%CI: 12人減少～3人増加）、高カリウム血症は1000人あたり1人減少（95%CI: 3人減少～4人増加）であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として1000人あたり33人増加（95%CI: 3人減少～69人増加）であった。したがって、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>	

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

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

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

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

基準 5. 価値観

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

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

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 26 人の増加(95%CI:57 人の減少~109 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

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

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
----	-----------	-------

<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>すでに通常診療で調整晶質液は使用されており、必要資源量は無視できるほどの増加や減少と思われる。</p>	
---	--	--

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

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

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

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

判断の要約

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

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

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	------------------------------------

結論

推奨

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

付帯事項

正当性

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

サブグループに関する検討事項

本ガイドラインではサブグループに関する検討は行っていない。

実施に関わる検討事項

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

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

監視と評価

なし

研究上の優先事項

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

文献の要約

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

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

CG3-4 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

2. 4-5%アルブミン

Certainty assessment							N 患者の		効果		Certainty	重要性
N 研究の	研究デザインの	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	4-5%Albumin	Crystalloids	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

短期死亡

4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	283/804 (35.2%)	305/815 (37.4%)	RR 0.97 (0.75 to 1.26)	11 fewer per 1,000 (から 94 fewer to 97 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------------	-----------------	------------------------	---	-----------	----

重篤な合併症（肺水腫）

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

重篤な合併症（肺障害スコア：LIS）

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

ICU 在室日数

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

非人工呼吸器装着日数

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	180	180	-	MD 4.7 より低 (7.12 より低 to 2.28 より低)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	-----------------------------------	-----------	----

非昇圧薬使用日数

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^h	なし	180	180	-	MD 4.6 より低 (6.87 より低 to 2.33 より低)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	-----------------------------------	-----------	----

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

- a. OIS の基準を満たしているが、95%CI が、臨床決断の益の閾値 (RR 0.75) と害の閾値 (RR 1.25) の双方を含む
- b. ランダム化がハイリスクである
- c. 95%CI が臨床決断の益の閾値 (RR 0.75) を含む
- d. ランダム化のプロセスとアウトカムの収集に懸念点がある
- e. OIS の基準を満たしていない
- f. 信頼区間は重なっているが、異質性 (I²=74%, p=0.005) は高く、方向性が異なる

疑問

CQ 3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

SR2: 等張アルブミン製剤(4-5%)

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

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症/敗血症性ショックにおいて、急性期の臓器灌流を保つために初期蘇生輸液は重要な位置を占めている。しかし、初期蘇生輸液に用いる輸液製剤として何が優れているか、一定の見解がない。このため、アルブミン製剤の初期蘇生輸液における有用性を探索することは、臨床現場において重要な課題である。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい	4 件の RCT ¹⁻⁴ を評価した (n=1619)。 短期死亡 (4RCT, n=1619 ¹⁻⁴) は 1000 人あたり 11 人減少 (95%CI : 94 人減少~97 人増加)、重篤な合併症 (肺水腫) (1RCT, n =18) ¹ は 1000 人あたり 584 人減少 (95%CI : 724	

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>人減少～86 人減少) であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 601 人の増加(95%CI : 60 人減少～865 人増加)であった。</p> <p>したがって、望ましい効果は「大きい」と判断した。</p>	
---	---	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない 	<p>対象となる RCT において、該当するアウトカムはなかった。したがって、望ましくない効果は「分からない」と判断した。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし 	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Likely net benefit であり、対応する確実性は moderate である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「重篤な合併症 (肺水腫)」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は moderate である。</p> <p>さらに、重篤な合併症 (肺水腫) の相対的価値を 1 から 1.5 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性 (アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性) は、moderate からダウングレードせず moderate とした。</p>	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり 	<p>敗血症患者の初期蘇生輸液に対するアルブミン投与において、採用された 2 つの重大なアウトカム (死亡と重篤な合併症 (肺水腫)) に対する患者・家族の価値観に関するエビデンスはない。一</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし 	<p>一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	
--	---	--

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照が優れている ○ 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ おそらく介入が優れている ● 介入が優れている ○ さまざま ○ 分からない 	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 601 人の増加(95%CI : 60 人の減少～865 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照の費用対効果がよい ○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効果がよい ○ さまざま ● 採用研究なし 	<p>費用対効果に関する検討を行っている研究がないため、「採用研究なし」とした。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 大きな増加 ○ 中等度の増加 ● 無視できるほどの増加や減少 ○ 中等度の減少 ○ 大きな減少 ○ さまざま ○ 分からない 	<p>等張アルブミンは多くの病院で一般的に用いられている薬剤であり、資源に対する影響はほとんどないと考えられる。</p>	<p>アルブミン製剤のコストは約 4,000～5,000 円/250mL/瓶はと高額となる。一方で、生理食塩水 500ml (193～212 円)、乳酸リンゲル液 (182～215 円) と安価である。</p>

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	有害事象のリスクは低い可能性が高い。介入に伴うコストは約40,000円（5%アルブミン製剤 250ml = 薬価約 4000円を初期輸液で10本投与した場合 ⁴⁾ ）である。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。また、アルブミン投与に伴う医療者の仕事量増加はわずかであると考えられる。	

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

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

判断の要約

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

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

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	------------------------------------

結論

推奨

敗血症に対して、晶質液を用いた標準治療に反応せず大量の晶質液を必要とする場合には、初期輸液に等張アルブミン製剤（4-5%）の投与を行うことを弱く推奨する（GRADE 2B）。

正当性

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

サブグループに関する検討事項

なし。

実施に関わる検討事項

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

監視と評価

なし

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

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

文献の要約

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

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

CQ3-4 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

3. HES

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザインの	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	HES	晶質液のみ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Short term mortality												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	409/1293 (31.6%)	400/1293 (30.9%)	RR 1.03 (0.92 to 1.15)	9 more per 1,000 (から 25 fewer to 46 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
ICU-LOS												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻。	なし	109	105	-	MD 1.27 より高 (3.63 より低 to 6.18 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重要
Use of RRT												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻。	深刻。	なし	112/519 (21.6%)	83/515 (16.1%)	RR 1.34 (1.03 to 1.73)	55 more per 1,000 (から 5 more to 118 more)	⊕⊕○○ 低	重大
Severe bleeding												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻。	深刻。	なし	77/519 (14.8%)	50/515 (9.7%)	RR 1.50 (1.09 to 2.07)	49 more per 1,000 (から 9 more to 104 more)	⊕⊕○○ 低	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

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

疑問

CQ 3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか？

SR3: 人工膠質液

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

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

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

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか	対象となる RCT からは、該当するアウトカムはなかった。	

<input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	したがって、望ましい効果は「分からない」と判断した。	
---	----------------------------	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

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

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

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

基準 5. 価値観

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

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

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

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照が優れている ● 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ おそらく介入が優れている ○ 介入が優れている ○ さまざま ○ 分からない 	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 131 人の減少(95%CI:261 人の減少~1 人減少)であった。したがって、効果のバランスは「比較対照がおそらく優れている」と判断した。	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照の費用対効果がよい ○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効果がよい ○ さまざま ● 採用研究なし 	費用対効果を調査した研究はなかった。	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 大きな増加 ○ 中等度の増加 ● 無視できるほどの増加や減少 ○ 中等度の減少 ○ 大きな減少 ○ さまざま ○ 分からない 	通常、人工膠質液は特に手術室を中心に一般的に使用されており介入による新規の負担は少ない。集団の視点からは医療費が急速に増加している環境では、人工膠質液の使用・評価にはコストを考慮する必要がある。	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	人工膠質液（本邦ではボルベン®のみ使用可能）（約 900 円 / 500mL）のほうが、晶質液（約 150 円 / 500mL）よりも高価であるが、いずれも医療経済に与える負担は大きくはない。医療従事者への負担はどちらの輸液を投与しても変わりはない。ただし、2023 年 1 月時点で、添付文書では重症の敗血症の患者には「患者の状態を悪化させるおそれがある。」として禁忌となっており、介入は容認されない可能性がある。	

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

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

判断の要約

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

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

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
---	---	---	---------------------------------------	------------------------------------

結論

推奨

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

正当性

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

サブグループに関する検討事項

なし。

実施に関わる検討事項

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

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

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

文献の要約

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

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

CQ3-6 敗血症の初期蘇生において、早期に血管収縮薬を使用するか？

研究数	研究デザイン	確実性の評価					イベント数 / 患者数		効果		エビデンスの確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	早期血管収縮薬	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

短期死亡 (28 日死亡)

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{ab}	なし	27/204 (13.2%)	35/204 (17.2%)	RR 0.95 (0.30 to 3.02)	1000 人あたり 9 人 少ない (120 人 少ない ~ 347 人 多い)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	---------------------	----	----------------	----------------	---------------------------	--	-----------	----

死亡 (2 RCTs 28 日死亡, 1 RCT 90 日死亡, 1 RCT 院内死亡)

4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	152/1043 (14.6%)	175/1029 (17.0%)	RR 0.76 (0.53 to 1.10)	1000 人あたり 41 人 少ない (80 人 少ない ~ 17 人 多い)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	------------------	------------------	---------------------------	---	-----------	----

肺水腫

3	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	23/987 (2.3%)	47/985 (4.8%)	RR 0.51 (0.32 to 0.79)	1000 人あたり 23 人 少ない (32 人 少ない ~ 10 人 少ない)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	---------------	---------------	---------------------------	--	-----------	----

Acute kidney injury (報告がない場合は、腎代替療法の施行)

4	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	83/1000 (8.3%)	86/986 (8.7%)	RR 0.88 (0.68 to 1.14)	1000 人あたり 10 人 少ない (28 人 少ない ~ 12 人 多い)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	----------------	---------------	---------------------------	---	-----------	----

臓器虚血

3	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{ab}	なし	10/987 (1.0%)	6/985 (0.6%)	RR 1.65 (0.61 to 4.50)	1000 人あたり 4 人 少ない (2 人 少ない ~ 21 人 多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	---------------------	----	---------------	--------------	---------------------------	---	--------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

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

疑問

CQ 3-6: 敗血症の初期蘇生において、早期に血管収縮薬を使用するか？

集団	低血圧を伴う敗血症 / 敗血症性ショック患者
介入	早期に血管収縮薬を開始する
比較対照	早期に血管収縮薬を開始しない
主要なアウトカム	短期死亡, 肺水腫, AKI, 虚血性臓器障害
セッティング	ER/ICU
視点	個人
背景	敗血症 / 敗血症性ショックにおいて、急性期の臓器灌流を保つために初期蘇生輸液は重要な位置を占めている。初期蘇生輸液のみで臓器灌流圧を維持できない場合は、血管収縮薬の投与が必要である。しかし、どのタイミングから血管収縮薬を開始すべきかについては、一定の見解が得られていない。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)では、循環動態の維持が困難な敗血症 / 敗血症性ショック患者に対して、初期蘇生輸液と同時または早期 (3 時間以内) に血管収縮薬を投与することを弱く推奨した ^{1),2)} 。過剰輸液は肺水腫などの合併症を増やし、死亡とも関連している。早期に血管収縮薬を投与することで、過剰輸液を減らし予後を改善する可能性があるため、この疑問を明らかにすることは重要である。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	早期に血管収縮薬を投与することで、過剰輸液を減らし予後を改善する可能性があるが、一方で、虚血性臓器障害など有害事象が増加する可能性もある。近年、いくつかの RCT が報告されており、今後、標準治療になる可能性もあるため、この問題は優先事項であるといえる。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中	4 件の RCT (n=2,072) を評価した ³⁻⁶⁾ 。 死亡 (RCT 4 件, n=2,072) は 1,000 人あたり 41 人減少 (95%CI : 80 人減少~17 人増加), 28 日死亡 (RCT 2 件, n=408) は 1,000	RCT 2 件で、28-30 日死亡の報告がなく死亡には院内死亡や 90 日死亡が含まれている。ネットエフェクト

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>人あたり 9 人減少 (95%CI: 120 人減少~347 人増加), 肺水腫 (RCT 3 件, n=1,972) は 1,000 人あたり 24 人減少 (95%CI: 33 人減少~10 人減少), AKI (RCT 4 件, n=1,986) は 1,000 人あたり 11 人減少 (95%CI: 28 人減少~12 人増加) であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値 (死亡は 3 倍, 肺水腫と AKI は 1 倍) を考慮すると, 正味の効果推定値は有益効果として 1,000 人あたり 62 人の増加 (95%CI: 639 人の減少~763 人増加) であった。したがって, 望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>	<p>の算出には, 短期死亡 (28-30 日) を採用した。</p> <p>AKI は, Stage 2 以上と定義したが, 報告がない場合は RRT を採用した。</p> <p>また, Elbouhy 2019 は AKI (Stage 1 以上) となっている。</p>
--	---	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか?

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

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か?

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

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能	<p>敗血症患者管理における早期血管収縮薬の投与に対する価値観のデータはない。</p>	

<p>性あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし 	<p>一般的に死亡に対しておく相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	
---	---	--

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照が優れている ○ 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ● おそらく介入が優れている ○ 介入が優れている ○ さまざま ○ 分からない 	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1,000 人あたり 58 人の増加 (95%CI: 643 人の減少～759 人増加) であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照の費用対効果がよい ○ 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効果がよい ○ さまざま ● 採用研究なし 	<p>費用対効果に関する検討を行っている研究がないため、「採用研究なし」とした。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 大きな増加 ○ 中等度の増加 ● 無視できるほどの増加や減少 ○ 中等度の減少 ○ 大きな減少 ○ さまざま ○ 分からない 	<p>血管収縮薬として一般的なノルアドレナリンは、1mg 94 円である。体重 50-70kg の患者に 0.20 μg/kg/min で投与した場合、14.4-20.2 mg/day 投与となり、1 日あたり 1,354-1,899 円である。必要資源量は「無視できるほどの増加や減少」とした。</p>	<p>COVID-19 流行時に供給不安定となる時があったが、平時であれば特に問題がないと思われる。</p>

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

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

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

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

判断の要約

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

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

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	------------------------------------

結論

推奨

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

正当性

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

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

サブグループに関する検討事項

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

実施に関わる検討事項

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

SSCG2021 においては、平均動脈圧を維持するために、中心静脈路確保をされるまで血管収縮薬の投与を遅らせるのではなく、末梢静脈路から開始することが提案されている⁷⁾。CLOVERS 研究では、組み入れ患者のおよそ 32%において、末梢静脈路から血管収縮薬が投与されていたが、血管外漏出を起こした患者は 0.6%だった⁶⁾。末梢静脈路から投与された患者の 3.4% (95%CI 2.5–4.7%) で、血管外漏出の発生が報告されているが、組織壊死または四肢虚血のリスクは明らかではない⁸⁾。血管収縮薬を投与する場合は、遅れを避けるために末梢静脈路から開始しても良いが、血管外漏出がないか注意深く観察する。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

至適な開始時期、開始量、投与経路について、さらなる検討が必要である。

文献の要約

- 1) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本救急医学会雑誌 2021;32:S1-411.
- 2) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本集中治療医学会雑誌 2020;28:S1-411.
- 3) Elbouhy MA, Soliman M, Gaber A, et al. Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early. Arch Med Res 2019;50:325-32.
- 4) Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. Intensive Care Med 2018;44:2070-8.
- 5) Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. Am J Respir Crit Care Med 2019;199:1097-105.
- 6) Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. N Engl J Med 2023;388:499-510.
- 7) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181-247.
- 8) Tian DH, Smyth C, Keijzers G, et al. Safety of peripheral administration of vasopressor medications: A systematic review. Emerg Med Australas 2020;32:220-7.

CG3-7 敗血症性ショックに対して、血管収縮薬をどのように使用するか？

1. ノルアドレナリン

Certainty assessment							№ 患者の		効果		Certainty	重要性
№ 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	ノルアドレナリン	ドパミン	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
短期死亡(28日,30日,院内を含む)												
4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	352/706 (49.9%)	403/760 (53.0%)	RR 0.96 (0.81 to 1.13)	21 fewer per 1,000 (から 101 fewer to 69 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
不整脈												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	112/1009 (11.1%)	239/1060 (22.5%)	RR 0.45 (0.22 to 0.95)	124 fewer per 1,000 (から 176 fewer to 11 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
腎代替療法の使用												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	61/821 (7.4%)	63/858 (7.3%)	RR 1.01 (0.72 to 1.42)	1 more per 1,000 (から 21 fewer to 31 more)	⊕⊕○○ 低	重大
臓器虚血(四肢、腸管)												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	20/821 (2.4%)	23/858 (2.7%)	RR 0.91 (0.50 to 1.64)	2 fewer per 1,000 (から 13 fewer to 17 more)	⊕⊕○○ 低	重大
目標血圧達成時間												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	821	858	-	MD 1.5 day より高 (0.34 より高 to 2.66 より高)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
ICU 滞在日数												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	939	992	-	MD 0.5 days より高 (0.35 より高 to 0.65 より高)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

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

疑問

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

SR1: ノルアドレナリン

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

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

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

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>4 件のランダム化比較試験(RCT)⁴⁻⁷⁾を評価した。</p> <p>短期死亡は 1000 人当たり 21 人減少 (95%CI: 101 人減少~69 人増加)、不整脈は 1000 人当たり 124 人減少 (95%CI: 176 人減少~11 人減少)、臓器虚血 (四肢・腸管) は 1000 人あたり 2 人減少 (14 人減少~17 人増加) であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、有益効果は 1000 人当たり 313 人の増加 (95%CI: 9 人増加~617 人増加) であった。</p> <p>したがって望ましい効果は「大きい」と判断した。</p>	

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

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

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

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

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり	<p>短期死亡に対する価値観にばらつきはないと考えられる。不整脈</p>	

<p>○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</p> <p>● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</p> <p>○ 重要な不確実性またはばらつきはなし</p>	<p>は心房性または心室性、一過性または持続性という重症度の価値観のばらつきは存在するがおそらく大きくないと考えられる。また腎代替療法の使用に関しても治療に伴う侵襲という点から価値観のばらつきはないと考えられる。臓器虚血、特に腸管虚血は頻度が少ないものの致死的な合併症であり価値観のばらつきはないと考えられる。</p>	
---	---	--

基準 6. 効果のバランス

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

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

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

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

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

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

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

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

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

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

判断の要約

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

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

推奨のタイプ

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

結論

推奨

敗血症に対する血管収縮薬の第一選択薬として、ノルアドレナリンを使用することを弱く推奨する（GRADE 2D）。

正当性

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

値観に影響する要素があると考えられる。

サブグループに関する検討事項

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

実施に関わる検討事項

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

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

監視と評価

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

研究上の優先事項

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

文献の要約

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

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

CQ3-7 敗血症性ショックに対して、血管収縮薬をどのように使用するか？

2. AVP

Certainty assessment							№患者の		効果		Certainty	重要性
№研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	SR_CQ3-7_SR2	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
Short-term Mortality												
5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	218/673 (32.4%)	225/656 (34.3%)	RR 0.94 (0.81 to 1.09)	21 fewer per 1,000 (から 65 fewer to 31 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
ACS												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	16/614 (2.6%)	10/596 (1.7%)	RR 1.45 (0.65 to 3.24)	8 more per 1,000 (から 6 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
Mesenteric Ischemia												
2	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	14/601 (2.3%)	18/586 (3.1%)	RR 0.76 (0.38 to 1.51)	7 fewer per 1,000 (から 19 fewer to 16 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
RRT												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	58/265 (21.9%)	87/264 (33.0%)	RR 0.65 (0.42 to 1.00)	115 fewer per 1,000 (から 191 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕ ○ 中	重大
Arrhythmia												
3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	11/616 (1.8%)	14/601 (2.3%)	RR 0.77 (0.33 to 1.81)	5 fewer per 1,000 (から 16 fewer to 19 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重要
AKI												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	87/205 (42.4%)	97/204 (47.5%)	RR 0.89 (0.72 to 1.11)	52 fewer per 1,000 (から 133 fewer to 52 more)	⊕⊕⊕ ○ 中	重要
Shock free days												
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	なし	396	382	-	MD 0.6 より高 (1.92 より低 to 3.12 より高)	⊕○○○ ○ 非常に低	重要

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

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

疑問

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

SR2: ノルアドレナリン+バソプレシン

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

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

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

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中	5 件の RCT (n=673) (1-5)を評価した。 短期死亡 (5RCT, n=673) (1-5)は1000人あたり21人減少 (95%CI: 65人減少~31人増加)、腸管虚血の発生 (2RCT, n=601) (1,5)	

<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>は 1000 人あたり 7 人減少 (95%CI : 19 人減少~16 人増加)、 RRT の使用 (3RCT, n=265) (1,2,3)は 1000 人あたり 116 人減少 (95%CI : 191 人減少~0 人増加) であった。 それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 186 人増加 (95%CI: 12 人増加~360 人増加) であった。 したがって、望ましい効果は「中」と判断した。</p>	
--	--	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

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

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

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

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能	<p>一般的に死亡や重篤な副作用に対する相対的価値は高くばらつきは少ないと予想される。RRT の使用に関しても治療に伴う身体的</p>	

<p>性あり</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし 	<p>負担から、相対的価値は高くばらつきは少ないと予想される。</p>	
---	-------------------------------------	--

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照が優れている ○ 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ● おそらく介入が優れている ○ 介入が優れている ○ さまざま ○ 分からない 	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 178 人の増加(95%CI:3 人の増加~353 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

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

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 大きな増加 ○ 中等度の増加 ● 無視できるほどの増加や減少 ○ 中等度の減少 ○ 大きな減少 ○ さまざま ○ 分からない 	<p>バソプレシン (商品名:ピトレシン) は、581 円 (1 管) と高価ではない。また、通常バソプレシンは集中治療室において一般的に使用されており、集中治療室においてであれば介入による新規の負担は少ない。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

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

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	本邦の集中治療施設であれば、介入は問題なく実行可能であり、実行可能性は「はい」とした。	

判断の要約

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

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

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	------------------------------------

結論

推奨

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

正当性

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

サブグループに関する検討事項

サブグループに関する検討は行っていない。

実施に関わる検討事項

バソプレシンの使用にあたっては、使用による臓器虚血の発生など、その有害性に十分注意して使用すること。バソプレシンの有益な効果が得られやすいサブグループ、有害な効果が得られやすいサブグループの解析に関して、本ガイドラインでは検討を行っていない。特に心収縮力の低下に伴う敗血症性ショックの患者に対してのバソプレシンの有効性の検討は行っていない。2021年のSSCGガイドラインの推奨では、「成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第二選択としてバソプレシンを使用することを弱く推奨する（エビデンスの確実性＝非常に低）」であった。今回、2021年のSSCGガイドライン発表後に公表された1件のRCTを追加し(3)、Net benefit approachにて再評価したところ、推奨の方向性、強さに関しては変わらないものの、確実性が変更となった。

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

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

監視と評価

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

研究上の優先事項

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

バソプレシンを開始するならば、第一選択薬であるノルアドレナリンの使用量が少ないうちから始める方が良いとも報告されているが(5)、投与のタイミングや投与量については、さらなる検討が必要である。

文献の要約

- 1) Barzegar E, Ahmadi A, Mousavi S, et al: The therapeutic role of vasopressin on improving lactate clearance during and after vasogenic shock: Microcirculation, Is it the black box? Acta Med Iran. 2016; 54: 15-23.
- 2) Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al: Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. JAMA. 2016; 316: 509-18.
- 3) Hussien RM, El-Gendy HA, Elsaidy MI, et al: Comparison Between Norepinephrine Alone Versus Norepinephrine/Vasopressin Combination for Resuscitation in Septic Shock. The Egyptian Journal of Critical Care Medicine. 2021; 8: 58-65.
- 4) Lauzier F, Lévy B, Lamerre P, et al: Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. Intensive Care Med. 2006; 32: 1782-9.
- 5) Russell JA, Walley KR, Singer J, et al: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med. 2008; 358: 877-87.

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

CQ3-8 敗血症性ショックに対して、ステロイドを投与するか？

確実性の評価							イベント数 / 患者数		効果		エビデンスの 確実性	重要性
研究 数	研究デザイン	バイアスの リスク	非一貫 性	非直接 性	不精確	その他の 検討	ステロイド	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

短期死亡

9	ランダム化 試験	深刻でない	深刻で ない	深刻で ない	深刻でな い	なし	917/3207 (28.6%)	982/3216 (30.5%)	RR 0.96 (0.87 to 1.06)	1000人あたり12人少 ない (40人少ない～18人 多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-------------	-------	-----------	-----------	-----------	----	---------------------	---------------------	------------------------------	--	-----------	----

ショック離脱

6	ランダム化 試験	深刻でない	深刻で ない	深刻で ない	深刻でな い	なし	474/592 (80.1%)	439/590 (74.4%)	RR 1.08 (0.96 to 1.22)	1000人あたり60人多 い (30人少ない～164人 多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-------------	-------	-----------	-----------	-----------	----	--------------------	--------------------	------------------------------	--	-----------	----

ショック離脱期間 (days)

4	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻でな い	なし	2313	2332	-	平均差 1.6日短い (2.79日短い～0.41日短い)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-------------	-----------------	-----------	-----------	-----------	----	------	------	---	---------------------------------	-----------	----

重篤な有害事象

5	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻 ^c	なし	407/2840 (14.3%)	431/2847 (15.1%)	RR 1.06 (0.83 to 1.36)	1000人あたり9人多 い (26人少ない～54人 多い)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-------------	-----------------	-----------	-----------	-----------------	----	---------------------	---------------------	------------------------------	--	-----------	----

新規の感染症

7	ランダム化 試験	深刻 ^a	深刻で ない	深刻で ない	深刻でな い	なし	584/2914 (20.0%)	559/2911 (19.2%)	RR 1.05 (0.95 to 1.16)	1000人あたり10人多 い (10人少ない～31人 多い)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	-------------	-----------------	-----------	-----------	-----------	----	---------------------	---------------------	------------------------------	---	-----------	----

消化管出血

6	ランダム化 試験	深刻でない	深刻で ない	深刻で ない	非常に深 刻 ^d	なし	80/1079 (7.4%)	73/1082 (6.7%)	RR 1.18 (0.76 to 1.81)	1000人あたり12人多 い (16人少ない～55人 多い)	⊕⊕○○ 低	重大
---	-------------	-------	-----------	-----------	------------------------	----	-------------------	-------------------	------------------------------	---	-----------	----

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

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

疑問

CQ 3-8: 敗血症性ショックに対して、ステロイドを投与するか？

集団	18 歳以上の初期輸液と血管収縮薬に反応しない敗血症性ショック患者
介入	ヒドロコルチゾン投与
比較対照	ヒドロコルチゾン非投与
主要なアウトカム	短期死亡 (28 日もしくは 30 日死亡), ショック離脱, ショック離脱までの期間, あらゆる重篤な有害事象, 新規の感染症, 消化管出血
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	初期輸液と血管収縮薬に反応しない敗血症性ショック患者では, 相対的副腎不全がショックの遷延に関与している可能性がある。ステロイド投与は相対的副腎不全の改善, 抗炎症作用, 血管収縮作用, 血管収縮薬への反応性改善などの作用により, ショックからの離脱が期待される。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)では, ショックからの離脱を目的として, 低用量ステロイド (ヒドロコルチゾン) を投与することを弱く推奨した ¹⁾²⁾ 。一方で, 免疫機能を抑制し, 感染症, 消化管出血, 高血糖などの合併症を増加させる可能性がある。以上により, 初期輸液と血管収縮薬に反応しない敗血症性ショック患者に対するステロイド投与の是非は, 敗血症ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題であると考えた。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

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

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい	11 件の RCT (n=6,504) を評価した ³⁻¹³⁾ 。 短期死亡 (RCT 9 件, n=6,423) は 1,000 人あたり 12 人減少	ショック離脱とショック離脱期間間は競合するため, ショック離脱期間を

<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>(95%CI: 40 人減少~18 人増加), ショック離脱 (RCT 6 件, n=1,182) は 1,000 人あたり 60 人増加 (95%CI: 30 人減少~164 人増加), ショック離脱期間 (RCT 4 件, n=4,645) は平均 1.60 日短い (2.79 日短い~0.41 日短い) であった。</p> <p>「ショック離脱期間」を除いたアウトカムの相対的価値 (短期死亡は 3 倍) を考慮した正味の効果推定値は, 有益効果として 36 人の増加 (95%CI: 54 人の減少~120 人増加) である。ショック離脱期間の効果推定値は, 平均 1.6 日短い (2.79 日短い~0.41 日短い) である。以上より, 望ましい効果は「中」と判断した。</p>	<p>用いて望ましい効果の評価した。</p>
--	---	------------------------

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>8 件の RCT (n=6,234) を評価した^{3-7,9,12,13}。</p> <p>重篤有害事象 (RCT 5 件, n=5,687) に関する効果推定値は 1,000 人あたり 9 人増加 (95%CI: 26 人減少~54 人増加), 新規の感染症 (RCT 7 件, n=5,825) は 1,000 人あたり 10 人増加 (95%CI: 10 人減少~31 人増加), 消化管出血 (RCT 6 件, n=2,161) は 1,000 人あたり 12 人増加 (95%CI: 16 人減少~55 人増加) であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値 (新規の感染症、消化管出血いずれも 1 倍) を考慮すると, 正味の効果推定値は有害効果として 1,000 人あたり 22 人の増加 (95%CI: 19 人の減少~44 人増加) であった。したがって, 望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	<p>重篤有害事象は研究ごとに定義が異なっており相対価値が一定していないため, net harm の評価には新規の感染症, 消化管出血を用いた。</p>

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし 	<p>今回採用したアウトカムで異なる方向性を示していたため, 最も低いエビデンスの確実性である「低」を採用した。</p>	<p>今回採用したアウトカムには連続変数が含まれており, ネットエフェクトを用いた確実性の評価は行わなかった。</p>

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし 	<p>敗血症性ショック患者に対するステロイド（ヒドロコルチン）投与において、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	
---	--	--

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、ショック離脱期間以外の正味の効果推定値は、有益効果として 1,000 人当たり 14 人の増加（95%CI: 82 人の減少～110 人増加）であった。また、ショック離脱期間に関する効果推定値は、平均 1.6 日短い（95%CI: 2.79 日短い～0.41 日短い）であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし 	<p>費用対効果に関する検討を行っている研究がないため、「採用研究なし」とした。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症性ショックに対するステロイド投与は保険適応である。一般的に用いられているヒドロコルチゾン は 100mg 製剤 1 瓶あたり 347 円、500mg 製剤 1 瓶あたり 1,560 円である。200-300 mg/day を投与する場合、1 日あたり 694-1,041 円となる。以上により、「無視できるほどの増加や減少」とした。	
---	---	--

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましくない効果はわずかであり、ステロイド（ヒドロコルチゾン）投与に伴う費用は投与量・投与期間により異なるものの、高額ではない。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点から容認できるだろう。道義的・倫理的な観点からも許容されるものとする。	

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

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

判断の要約

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

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

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	------------------------------------

結論

推奨

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

正当性

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

サブグループに関する検討事項

サブグループ解析は行っていない。

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

実施に関わる検討事項

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

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

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

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

文献の要約

- 1) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本救急医学会雑誌 2021;32:S1-411.
- 2) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本集中治療医学会雑誌 2020;28:S1-411.
- 3) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862-71.
- 4) Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. N Engl J Med 2018;378:809-18.
- 5) Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. CMAJ 2010;182:1971-7.
- 6) Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 1998;26:645-50.
- 7) Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. Crit Care Med 1999;27:723-32.
- 8) Gordon AC, Mason AJ, Perkins GD, et al. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: a pilot randomized controlled trial. Crit Care Med 2014;42:1325-33.
- 9) Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;316:509-18.
- 10) Lv QQ, Gu XH, Chen QH, et al. Early initiation of low-dose hydrocortisone treatment for septic shock in adults: A randomized clinical trial. Am J Emerg Med 2017;35:1810-4.
- 11) Opper M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic

shock. Crit Care Med 2005;33:2457-64.

12) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008;358:111-24.

13) Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. N Engl J Med 2018;378:797-808.

14) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181-247.

15) Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J, et al. Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial. Crit Care 2007;11:R21.

16) Tilouche N, Jaoued O, Ali HBS, et al. Comparison Between Continuous and Intermittent Administration of Hydrocortisone During Septic Shock: A Randomized Controlled Clinical Trial. Shock 2019;52:481-6.15) Tilouche N, Jaoued O, Ali HBS, et al. Comparison Between Continuous and Intermittent Administration of Hydrocortisone During Septic Shock: A Randomized Controlled Clinical Trial. Shock 2019;52:481-6.

CG3-9 敗血症性ショックに対する初期蘇生において、赤血球輸血を行うヘモグロビン値の閾値は？

研究数	確実性の評価						イベント数 / 患者数		効果		エビデンスの確実性	重要性
	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	高めの閾値	低めの閾値	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

短期死亡 (28 日死亡)

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

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

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

虚血性臓器障害

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

輸血関連有害事象

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

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 組み入れた研究はハイリスクであり、懸念がある。
- b. 95%信頼区間が広く、臨床決断の閾値を跨いでいる。
- c. I² 統計量が大きいの。
- d. OIS 基準を満たさない。

疑問

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

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

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p><input type="radio"/> いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらく、いいえ</p> <p><input type="radio"/> おそらく、はい</p> <p><input checked="" type="radio"/> はい</p> <p><input type="radio"/> さまざま</p> <p><input type="radio"/> 分からない</p>	<p>酸素供給量を増やす目的で赤血球輸血を行うことがある。輸血を開始する時期について、J-SSCG2020 および SSCG2021 では、敗血症性ショックの初期蘇生において、ヘモグロビン値 7g/dL 未満で赤血球輸血を開始することを推奨している¹⁻³⁾。</p> <p>一方で、高めのヘモグロビン値は酸素含有量を増加させ、組織低酸素や虚血性臓器障害を改善しうる。したがって、敗血症性ショックにおける輸血開始のヘモグロビン閾値について検討することは優先すべき臨床課題である。</p>	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
----	-----------	-------

<p>○ わずか</p> <p>● 小さい</p> <p>○ 中</p> <p>○ 大きい</p> <p>○ さまざま</p> <p>○ 分からない</p>	<p>3 件の RCT (n=1,344) を評価した^{4,6)}。</p> <p>死亡は 1,000 人あたり 20 人減少 (95%CI: 99 人減少~69 人増加) であった。</p> <p>アウトカムの相対的価値 (死亡は 3 倍) を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として 1,000 人あたり 60 人の増加 (95%CI: 207 人の減少~297 人増加) であった。</p> <p>したがって、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>	<p>短期死亡 (28 日死亡) を報告した研究が 1 件のみであり、それぞれの研究で最長期間の死亡を採用した。</p>
--	---	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

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

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

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

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<ul style="list-style-type: none"> ○ 重要な不確実性またはばらつきあり ○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし 	<p>輸血に対する考え方は個人によりさまざまであり、宗教上などの理由により輸血を拒む患者・家族もいる。</p> <p>敗血症性ショックにおける輸血における各アウトカムの価値観に関する報告はないが、今回採用した主要なアウトカムに対する価値観のばらつきはあまりないと思われる。</p>	
--	--	--

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照が優れている ○ 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ● おそらく介入が優れている ○ 介入が優れている ○ さまざま ○ 分からない 	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1,000 人あたり 56 人の増加 (95%CI: 207 人の減少～318 人増加) であった。したがって、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照の費用対効果がよい ● 比較対照の費用対効果がおそらくよい ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ 介入の費用対効果がおそらくよい ○ 介入の費用対効果がよい ○ さまざま ○ 採用研究なし 	<p>費用対効果に関する検討を行っている研究がないため、「採用研究なし」とした。</p>	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

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

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましい効果は「小さい」であり、エビデンスの確実性も低い。費用や医療資源、医療従事者の仕事量の増加が見込まれるため、高めのヘモグロビン閾値を採用することは妥当とは言い難い。	

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	初期蘇生の間で速やかに赤血球輸血を行うためには、供給体制の整備が必要であるが、ほとんどのICUにおいて実行可能であると考えられる。	

判断の要約

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

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

推奨のタイプ

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

結論

推奨

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

正当性

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

サブグループに関する検討事項

本 CQ では行わなかった。

実施に関わる検討事項

SSCG2021 では、制限的な輸血戦略を用いることが推奨されている³⁾。また、ESICM の「出血していない重症患者に対する輸血戦略のガイドライン」でも、同様の内容が条件付きで推奨されている⁷⁾。全ての敗血症性ショック患者に対する初期蘇生において、Hb 7 g/dL よりも高めの赤血球輸血閾値を支持する根拠はないが、慢性的な低酸素血症による高ヘモグロビン血症の既往、併発する出血性ショック、併発する臓器虚血（心筋梗塞など）、外科的処置などにより出血が予想される場合など、患者の状況によっては高めの赤血球輸血閾値を選択することがあるかもしれない。

敗血症性ショック患者に対する初期蘇生中の評価として、血液ガス分析を採取することが多いと思われ、Hb 濃度の繰り返し測定も可能である。輸血する場合には、輸血関連有害事象（溶血性副作用、アナフィラキシー、輸血関連急性肺障害、輸血関連循環過負荷など）が生じないかどうか、慎重に経過観察を行う。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

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

文献の要約

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

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

研究数	研究デザイン	確実性の評価					イベント数/患者数		効果		エビデンスの確実性	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	β遮断薬	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

短期死亡

4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	65/200 (32.5%)	127/234 (54.3%)	RR 0.62 (0.50 to 0.76)	1000人あたり206人少ない (271人少ない~130人少ない)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	----------------	-----------------	------------------------	--------------------------------------	-----------	----

不整脈

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	7/75 (9.3%)	19/75 (25.3%)	RR 0.37 (0.16 to 0.82)	1000人あたり160人少ない (213人少ない~46人少ない)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-------------	---------------	------------------------	-------------------------------------	-----------	----

有害事象

3	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^b	非常に深刻 ^{ac}	なし	14/125 (11.2%)	15/156 (9.6%)	RR 1.03 (0.36 to 2.91)	1000人あたり3人多い (62人少ない~184人多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-----------------	---------------------	----	----------------	---------------	------------------------	---------------------------------	--------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

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

疑問

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

集団	18 歳以上で、初期蘇生後も頻脈を有する敗血症/敗血症性ショックの患者
介入	心拍数の管理目的の β 1 受容体遮断薬を投与する
比較対照	従来治療（標準治療）
主要なアウトカム	短期死亡（28 日死亡あるいは 30 日死亡）、あらゆる重篤な有害事象（徐脈、低血圧、臓器障害の進行）、不整脈
セッティング	入院患者
視点	個人の視点
背景	敗血症性ショックにおける従来治療戦略は主に初期輸液とカテコラミンを含む血管収縮薬、強心薬の投与であった。しかし、敗血症性ショックの頻拍に対して心拍数のコントロールを目的に β 1 受容体遮断薬投与の効果を検討した複数の研究があり、初期蘇生における循環動態の改善や必要輸液量の減少、短期死亡の減少などの報告がある。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)では、敗血症/敗血症性ショック患者に対して、初期蘇生輸液などの標準治療でコントロールできない頻拍（頻脈）の管理目的に、短時間作用型 β 1 受容体遮断薬をモニター監視下で投与することを弱く推奨した ^{1),2)} 。 β 1 受容体遮断薬の投与は、従来治療戦略を見直すきっかけとなり、将来の標準治療になりうるため、重要臨床課題であるといえる。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症性ショックの循環管理として、従来から推奨のある蘇生輸液・血管収縮薬・強心薬に加え、敗血症性の頻拍に対して心拍数のコントロールを目的に β 1 受容体遮断薬が検討されるようになった。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020)では、敗血症/敗血症性ショック患者に対して、初期蘇生輸液などの標準治療でコントロールできない頻拍（頻脈）の管理目的に、短時間作用型 β 1 受容体遮断薬をモニター監視下で投与することを弱く推奨した ^{1),2)} 。その後もエビデンスの蓄積があり、将来の標準治療になりうるため、優先事項であるといえる。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
----	-----------	-------

<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>4 件の RCT (n=434) を評価した³⁻⁶⁾。</p> <p>短期死亡 (RCT 4 件, n=434) は 1000 人あたり 206 人減少 (95%CI: 272 人減少~130 人減少), 不整脈 (RCT 1 件, n=150) は 1000 人あたり 159 人減少 (95%CI: 213 人減少~46 人減少であった)。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値 (短期死亡は 3 倍, 不整脈は 1 倍) を考慮すると, 正味の効果推定値は有益効果として 1,000 人あたり 777 人増加 (95%CI: 436 人増加~1,000 人増加) であった。したがって, 望ましい効果は「大きい」と判断した。</p>	
--	--	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

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

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

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

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	一般的に死亡に対しておく相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。	
---	--	--

基準 6. 効果のバランス

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

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

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

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

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>日本において使用可能なβ遮断薬であるランジオロールの薬価は4,730円/50mg、エスモロールの薬価は3,368円/100mgである。今回採用になったRCTのうち、ランジオロールを検討したものは、平均94.5時間で1526.2mg投与され、14万円超に相当する。</p>	<p>プロプラノロールはβ1選択性ではなく、薬価は83円/2mgである。</p>
---	--	--

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>敗血症における頻拍の管理に対する価値観のデータはない。エスモロールは敗血症患者に対する心拍数コントロールの保険適用はないが、ランジオロールは敗血症に伴う頻脈性不整脈に対する保険適応を取得している。望ましくない効果もわずかであり、容認性は高いと考える。</p> <p>敗血症はある程度の期間の入院となり高額療養費制度が適用となると考えられる。従って、当該介入を行うことでの自己負担額の増加はないと考えられる。</p>	

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>ICUであれば心拍数のモニタリングを行っており、問題なく実行できる。</p>	

判断の要約

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

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

推奨のタイプ

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

結論

推奨

初期蘇生後の頻脈に対して、心拍数の管理目的にβ1受容体遮断薬を投与することを弱く推奨する（GRADE 2C）。

正当性

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

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

サブグループに関する検討事項

本 CQ ではサブグループ解析を行っていない。

実施に関わる検討事項

SSCG2021 にはβ遮断薬に対する推奨はない⁷⁾。4 つのうち 1 つの RCT がエスモロールとミルリノンを併用していたが⁶⁾、いずれの RCT においてもβ受容体遮断薬投与群で死亡が減少していた³⁻⁶⁾。ただし、推奨作成後に、頻拍を有する敗血症性ショック患者に対するランジオロールの効果を検討した RCT が出版された⁸⁾。本 RCT は死亡リスクが増加する懸念から早期中止となり、ランジオロールの投与により 28 日死亡率が上昇する可能性が示唆された (37.1% vs 25.4%, p=0.16)。ランジオロール投与群で、ノルアドレナリン投与量は 0.1 µg/kg/min 程度多く、投与期間は約 1 日間長かった。β受容体遮断薬の投与は、心拍出量・血圧の低下や低灌流所見の悪化をきたし、予後を悪化させる可能性がある。頻拍を有する敗血症患者にβ1受容体遮断薬を投与する際は、漫然と投与するのではなく、標準的な初期蘇生の治療戦略を十分に行なった後に、ICU で循環管理に熟練した医師のもとで、循環動態をモニターしながら慎重に投与することが望ましい。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

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

文献の要約

- 1) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本救急医学会雑誌 2021;32:S1-411.
- 2) 江木 盛時, 小倉 裕司, 矢田部 智昭, 他. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本集中治療医学会雑誌 2020;28:S1-411.
- 3) Cocchi MN, Dargin J, Chase M, et al. Esmolol to Treat the Hemodynamic Effects of Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. Shock 2022;57:508-17.
- 4) Kakihana Y, Nishida O, Taniguchi T, et al. Efficacy and safety of landiolol, an ultra-short-acting β1-selective antagonist, for treatment of sepsis-related tachyarrhythmia (J-Land 3S): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2020;8:863-72.
- 5) Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. Jama 2013;310:1683-91.
- 6) Wang Z, Wu Q, Nie X, et al. Combination therapy with milrinone and esmolol for heart protection in patients with severe sepsis: a prospective, randomized trial. Clin Drug Investig 2015;35:707-16.
- 7) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181-247.
- 8) Whitehouse T, Hossain A, Perkins GD, et al. Landiolol and Organ Failure in Patients With Septic Shock: The STRESS-L Randomized Clinical Trial. JAMA 2023.

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

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

短期死亡 (28 日もしくは 30 日死亡)

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

少なくとも 1 つ以上の新規の臓器不全

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

腎代替療法 (RRT) の使用

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

血管収縮薬使用日数

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

Vasopressor-free days

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

ICU 入室期間

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

治療介入が必要な電解質異常

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

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

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

疑問

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

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

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

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

	のみを対象とした。したがってこの問題の優先度は高い。	
--	----------------------------	--

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

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

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

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

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<ul style="list-style-type: none"> ○ 非常に低い ● 低 ○ 中 ○ 強 ○ 採用研究なし 	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Net benefit であり、対応する確実性は high である。</p> <p>そして、その net effect に重要なアウトカムは「短期死亡 (28 日もしくは 30 日死亡)」であり、精確性以外の確実性は low である。したがって、net effect の確実性は low である。</p> <p>また、死亡の相対的価値を 1 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は、low からダウングレードせず low とした。</p>	
--	--	--

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 重要な不確実性またはばらつきあり ○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし 	<p>価値観を調査した研究は少ないが、主要アウトカム（死亡）に対する相対的価値は高く、ばらつきは小さいと思われる。</p>	

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照が優れている ○ 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ おそらく介入が優れている ● 介入が優れている ○ さまざま ○ 分からない 	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 492 人の増加(95%CI:178 人の増加～806 人増加)であった。</p> <p>したがって、効果のバランスは「介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

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

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

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

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

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

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

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

○ さまざま		
○ 分からない		

判断の要約

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

推奨のタイプ

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

結論

推奨

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

付帯事項

正当性

望ましい効果、望ましくない効果それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、効果のバランスは介入が優れており、アウトカム全般にわたるエビデンスの確実性は「低」である。望ましい効果と望ましくない効果のバランス、医療コストを勘案して総合的に判断し、上記の推奨とした。

サブグループに関する検討事項

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

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

実施に関わる検討事項

本 CQ は呼吸性アシドーシスの患者を対象としたものではなく、メタ解析に含めた RCT²⁾でも呼吸性アシドーシス患者は除外していることに注意が必要である。

2021 年の SSCG ガイドラインの推奨¹⁾では、「敗血症性ショックと低灌流による乳酸アシドーシスを有する成人に対して、血行動態の改善や血管収縮薬の必要量を減らすために重炭酸ナトリウムを投与しないことを提案する (GRADE 2C、弱い推奨/低の確実性のエビデンス)」と、2016 年のガイドラインの推奨⁶⁾から基本的に変更されていない一方で、「敗血症性ショック、重度の代謝性アシドーシス ($\text{pH} \leq 7.2$)、AKI (AKIN ステージ 2 または 3) の成人に対しては、重炭酸ナトリウムを投与することを推奨する (GRADE 2C、弱い推奨/低の確実性のエビデンス)」と BICAR-ICU²⁾の結果を考慮した推奨が追加されている。臨床の現場では敗血症性ショック、重度の代謝性アシドーシス、AKI を有する患者のサブグループを考慮しながら、重炭酸ナトリウムの投与を検討する必要がある。

監視と評価

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

研究上の優先事項

BICAR-ICU²⁾では、重炭酸ナトリウム投与群では 4.4%の重炭酸ナトリウム (1 回 125-250mL) が投与されたが、計算式を用いて塩基欠損を計算し適切な重炭酸ナトリウム投与量を決定していない。よって異なる投与量、タイミング、投与期間に関する検討も必要である⁷⁾。

敗血症患者および腎障害を伴う重症患者を対象とした研究が必要である。AKI 患者に限定した RCT は以下の 2 件の RCT が進行中である (NCT04010630[BICAR-ICU2]、ISRCTN14027629) ^{8,9)}。

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

文献の要約

- 1) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med 2021;47:1181–247. PMID 34599691
- 2) Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. Lancet 2018;392:31–40. PMID 29910040
- 3) Bendiab E, Garnier F, Soler M, et al. Long-Term Outcome of Severe Metabolic Acidemia in ICU Patients, a BICAR-ICU Trial Post Hoc Analysis. Crit Care Med 2023;51:e1–12. PMID 36351174
- 4) Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. Crit Care Med 1991;19:1352–6. PMID 1935152
- 5) Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. Ann Intern Med 1990;112:492–8. PMID 2156475
- 6) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 2017;43:304–77. PMID 28101605
- 7) Fujii T, Udy A, Licari E, et al. Sodium bicarbonate therapy for critically ill patients with metabolic acidosis: A scoping and a systematic review. J Crit Care 2019;51:184–91. PMID 30852347
- 8) U.S. National library of Medicine. ClinicalTrials.gov. 2022 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04010630>.
- 9) World Health Organization. ICTRP Search Portal. 2022 [cited 2023 May 5]. Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14027629>.

CG3-12 循環動態が安定した敗血症に対して制限的輸液管理を行うか？

確実性の評価							N _e 患者の		効果		エビデンスの確 実性	重要性
研究 数	研究デ ザイン	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	Fluid restriction	control	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

90 日死亡

5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	473/1730 (27.3%)	494/1747 (28.3%)	RR 0.98 (0.88 to 1.08)	6 少ない per 1,000 (から 34 少 ない to 23 多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	---------------------	---------------------------	---	-----------	----

AKI or RRT の施行 (AKI がない場合は RRT で代用)

8	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	273/1776 (15.4%)	306/1802 (17.0%)	RR 0.89 (0.78 to 1.03)	19 少ない per 1,000 (から 37 少 ない to 5 多 い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	---------------------	---------------------------	--	-----------	----

Ventilator-free days

5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻	なし	932	930	-	MD 0.47 日 長い (0.54 日短 い to 1.48 日長い)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	----	----	-----	-----	---	--	-----------	----

重篤な有害事象

5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	254/1712 (14.8%)	274/1732 (15.8%)	RR 0.95 (0.82 to 1.10)	8 少ない per 1,000 (から 28 少 ない to 16 多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	---------------------	---------------------	---------------------------	---	-----------	----

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

- a. 95%信頼区間が広く、臨床決断の閾値を跨いでいる
- b. I²統計量が大きいの。

疑問

CQ 3-12: 循環動態が安定した敗血症に対して制限的輸液管理を行うか？

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

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

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

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

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

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>は有益効果として 1,000 人あたり 19 人増加 (95%CI : 5 人減少～37 人増加), 重篤な有害事象 (RCT 5 件, n=3,444) に関する効果推定値は有益効果として 1,000 人あたり 8 人の増加 (95%CI: 16 人の減少～28 人増加) であった。</p> <p>それぞれのアウトカムの相対的価値 (90 日死亡は 3 倍, AKI または RRT の使用は 1 倍, 重篤な有害事象は 1 倍) を考慮すると, 正味の効果推定値は有益効果として 1,000 人あたり 45 人の増加 (95%CI:46 人の減少～136 人増加) であった。したがって, 望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>	<p>に 2 値変数のアウトカムのみを採用した。</p>
---	---	------------------------------

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>重篤な有害事象を害のアウトカムとして, SR を行った。しかし, メタ解析の結果, 輸液制限を行うことにより重篤な有害事象のリスクは低下したため, 望ましくない効果はなかった。したがって, 「わずか」と判断した。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 非常に低 <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし 	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Possible net benefit であり, 対応する確実性は low である。そして, その net effect の評価に重要なアウトカムは「90 日死亡」であり, 精確性以外の確実性は high である。したがって, net effect の確実性は low である。</p> <p>また, 90 日死亡の相対的価値を 3 から 5 倍まで変動させ感度解析を行ったところ, net effect の精確性は変動しなかったため, net effect の確実性 (アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性) は, low からダウングレードを行わず very low とした。</p>	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり 	<p>敗血症性患者における輸液制限における各アウトカムの価値観に</p>	

<p>○ 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</p> <p>● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</p> <p>○ 重要な不確実性またはばらつきはなし</p>	<p>関する報告はないが、今回採用した主要なアウトカムに対する価値観のばらつきはあまりないと思われる。</p>	
---	---	--

基準 6. 効果のバランス

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

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

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

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

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

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

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

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

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	ICU や ER であれば実行可能であるが、輸液制限を判断する指標については更なる検討が必要であろう。	

判断の要約

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

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

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨 <input type="radio"/>	当該介入に反対する条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨 <input type="radio"/>	当該介入の条件付きの推奨 <input checked="" type="radio"/>	当該介入の強い推奨 <input type="radio"/>
--	---	---	--	------------------------------------

結論

推奨

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

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

正当性

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

サブグループに関する検討事項

本 CQ では行わなかった。

実施に関わる検討事項

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

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

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

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

文献の要約

- 1) Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 2017;43:625-32.
- 2) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-247.
- 3) Chen C, Kollef MH. Targeted Fluid Minimization Following Initial Resuscitation in Septic Shock: A Pilot Study. *Chest* 2015;148:1462-9.
- 4) Corl KA, Prodromou M, Merchant RC, et al. The Restrictive IV Fluid Trial in Severe Sepsis and Septic Shock (RIFTS): A Randomized Pilot Study. *Crit Care Med* 2019;47:951-9.
- 5) Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med* 2016;42:1695-705.
- 6) Jessen MK, Andersen LW, Thomsen MH, et al. Restrictive fluids versus standard care in adults with sepsis in the emergency department (REFACED): A multicenter, randomized feasibility trial. *Acad Emerg Med* 2022;29:1172-84.
- 7) Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2018;44:2070-8.
- 8) Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, et al. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2022;386:2459-70.
- 9) Semler MW, Janz DR, Casey JD, et al. Conservative Fluid Management After Sepsis Resuscitation: A Pilot Randomized Trial. *J Intensive Care Med* 2020;35:1374-82.
- 10) Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, et al. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med* 2023;388:499-510.
- 11) Sivapalan P, Ellekjaer KL, Jessen MK, et al. Lower vs Higher Fluid Volumes in Adult Patients With Sepsis: An Updated Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Chest* 2023; S0012-3692.