





CQ4-1 敗血症に対して PMX-DHP を行うか？

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	PMX	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
死亡												
4	RCT	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	なし	140/406 (34.5%)	130/389 (33.4%)	RR 0.89 (0.60 to 1.33)	1000人あたり37人少ない (134人少ない～110人多い)		重大
臓器障害												
2	RCT	深刻 ^c	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	なし	258	256	-	SMD0.49 低い (1.2 低い～0.21 高い)		重大
合併症												
3	RCT	深刻 ^e	深刻 ^f	深刻でない	非常に深刻 ^g	なし	110/365 (30.1%)	87/363 (24.0%)	RR 1.90 (0.62 to 5.75)	1000人あたり216人多い (91人少ない～1,000人多い)		重大
vasopressor-free days												
1	RCT	深刻 ^h	深刻でない	深刻でない	深刻 ⁱ	なし	119	113	-	MD 1.8 より低 (4.14 低い～0.54 高い)		重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; SMD:標準化平均差

説明

- I^2 値が70%と高い。
- 95%信頼区間が、効果なし (RR 1.0) と臨床的な害の閾値 (RR 1.25) を含む。
- 2件のRCTでアウトカム評価者の非盲検化による影響を考慮し懸念点があると判断された。
- I^2 値が85%と高い。
- 3件のRCTでアウトカム評価者の非盲検化による影響を考慮し懸念点があると判断された。
- I^2 値が71%と高い。
- 95%信頼区間が、臨床的な益の閾値 (RR 0.75) と害の閾値 (RR 1.25) の双方を含む。
- アウトカム評価者の非盲検化による影響を考慮し懸念点があると判断された。
- 信頼区間が広い。

疑問

CQ 4-1: 敗血症に対して PMX-DHP を行うか？

集団	敗血症の患者
介入	ポリミキシン B 固定化カラムを用いた直接血液灌流法 (PMX-DHP)
比較対照	PMX-DHP なし、standard care
主要なアウトカム	死亡、合併症、臓器障害、vasopressor-free days
セッティング	18 歳以上
視点	個人の視点
背景	敗血症に対してエンドトキシンの吸着を目的として PMX-DHP が行われることがある。本治療法は、我が国で開発された技術であるため、諸外国に比して注目度・浸透度は高い。しかし、不要な介入を行うことは患者を合併症のリスクに余計にさらしたり、不要なコストを増加させる可能性も孕んでいる。

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	PMX-DHP は、敗血症性ショックに対して保険適応を有する治療法である。しかしながら、実際に効果があるか否かは賛否両論があり、臨床課題として重要と考えられる。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	2 件の RCT を評価した ¹⁻⁴⁾ 。 臓器障害スコア (2RCT, n = 514) は標準化平均差 0.49 低い(95% CI : 1.2 低い~0.21 高い)であり、望ましい効果は限定的であった。 したがって、望ましい効果は「わずか」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
<ul style="list-style-type: none"><input checked="" 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 type="radio"/> 分からない	<p>4 件の RCT を評価した¹⁻⁴⁾。</p> <p>死亡 (4RCT, n = 795) は 1000 人あたり 37 人増加(95% CI : 110 人減少~134 人増加)、RCT で定められた合併症 (n = 728) は 1000 人あたり 216 人増加(95% CI : 91 人減少~1000 人増加)、Vasopressor-free days (1RCT, n = 232) は平均差 1.8 日短い(95% CI : 4.14 日短い~0.54 日長い)であった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「大きい」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 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>今回採用された 4 つのアウトカムにおいて、エビデンスの確実性は「低」~「非常に低」であった。また、その効果推定値は異なる方向を示しているため、全体としてのエビデンスの確実性は「非常に低」とした。</p>	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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>患者および家族の価値観に関するデータはないが、死亡という重大なアウトカムにおいては個々人の価値観のばらつきは小さいと考えられる。</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>4 件のランダム化比較試験¹⁻⁴⁾を用いたメタアナリシスを行った。PMX-DHP による望ましい効果は、臓器障害スコアにおいても効果は限定的であった。したがって、望ましい効果は「わずか」と判断した。一方、望ましくない効果は、死亡においては 1000 人あたり 37 人増加、合併症において 1000 人あたり 216 人増加、vasopressor-free days において平均差 1.8 日短い、であり、望ましくない効果は「大きい」と判断した。</p> <p>以上より、効果のバランスとしては、「比較対照が優れている」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>採用した 4 件のランダム化比較試験を含めて、費用対効果に関する研究はない。</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
<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>必要資源に関するリサーチエビデンスはない。しかし PMX-DHP を施行するための物的資源が必要となるため、「中等度の増加」と判断した。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ いいえ ● おそらく、いいえ 	<p>吸着式血液浄化法（1 日につき）の診療報酬は 2000 点（令和 4 年）で、吸着カラムの価格 約 30 万円/本と比較的高額な医療に分類され</p>	

<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	<p>る。</p> <p>そのため、容認性について「おそらく、いいえ」と判断した。</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>敗血症性ショックの患者診療にあたる施設では、血液浄化装置を配備していることが想定される。PMX-DHP 施行は十分可能であると思われる、実行可能性は「おそらく、はい」と判断した。</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	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

	判断						
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 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 PMX-DHP を行わないことを弱く推奨する（GRADE 2D）。

正当性

望ましい効果は、「わずか」で、望ましくない効果は、「大きい」であり、効果のバランスは「比較対照が優れている」となった。アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は、「非常に低」という結果であった。費用対効果や必要資源量の観点からは、PMX-DHP の施行は、必ずしも望ましいとは言えなかった。以上より、PMX-DHP を行わないことを弱く推奨することとした。ただし、現在進行している RCT などの結果により効果のバランスや大きさが変わる可能性がある。

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

J-SSCG 2020⁵⁾と SSCG 2021⁶⁾では共に、成人の敗血症あるいは敗血症性ショックに対して PMX-DHP を施行しないことが弱く推奨されている。しかし、現在進行している RCT⁷⁾などの結果により効果のバランスや大きさが変わる可能性はある。ただし、日本における 18 歳以上の患者での保険適用条件は、「エンドトキシン血症が強く疑われる状態」であることに留意する必要がある。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

現在進行している RCT (TIGRIS trial) ⁷⁾の結果を含めた解析が今後望まれる。

文献の要約

- 1) Nakamura T, Ebihara I, Shoji H, et al. Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock. *Inflamm Res.* 1999;48:171-175.
- 2) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early Use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301:2445-2452.
- 3) Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 2015;41:975-984.
- 4) Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320:1455-1463.
- 5) Egi, M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG2020). *J Intensive Care.* 2021;9:53.
- 6) 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;47:1181-1247.
- 7) Safety and Efficacy of Polymyxin B Hemoperfusion (PMX) for Endotoxemic Septic Shock in Randomized, Open-Label Study (TIGRIS). (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03901807, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901807>).

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

CG4-2 敗血症性 AKI に対して早期の腎代替療法を行うか？

Certainty assessment							患者数		効果		Certainty	重要性
研究数	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確性	その他の検討	Satge 2 または 3 で 12 時間以内	古典的絶対適応	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

短期死亡 / short-term mortality

4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	794/2070 (38.4%)	778/2064 (37.7%)	RR 1.02 (0.94 to 1.10)	1000 人あたり 8 人 多い (23 人少ない~38 人 多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	---	-----------	----

透折依存 (最長観察期間) / KRT dependence (longest observation period)

4	RCT	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	90/1102 (8.2%)	62/1113 (5.6%)	RR 0.79 (0.28 to 2.25)	1000 人あたり 12 人 少ない (40 人少ない~70 人 多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-------	-----------------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	------------------------	---	--------------	----

死亡または透折依存 (最長観察期間) / mortality or KRT dependence (longest observation period)

4	RCT	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	1039/2055 (50.6%)	1001/2052 (48.8%)	RR 1.04 (0.97 to 1.10)	1000 人あたり 20 人 多い (15 人少ない~49 人 多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	-----	-------	-------	-------	-------	----	-------------------	-------------------	------------------------	--	-----------	----

合併症 (出血) / adverse event (hemorrhage)

4	RCT	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	50/2108 (2.4%)	59/2091 (2.8%)	RR 0.84 (0.56 to 1.27)	1000 人あたり 5 人 少ない (12 人少ない~8 人 多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	-----	-----------------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	------------------------	---	--------------	----

RCT: ランダム化比較試験; CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 異質性が高い (I² = 59%)
- b. 95%CI が臨床的に意味のある益と害の閾値 (RR = 0.75 および 1.25) の双方をまたぐ
- c. アウトカム評価者の非盲検化による確信性への影響を考慮しダウングレード

疑問

CQ 4-2: 敗血症性 AKI に対して早期の腎代替療法を行うか？

集団	敗血症性 AKI
介入	RIFLE / AKIN / KDIGO Stage 2 または Stage 3 で 12 時間以内に腎代替療法 (renal replacement therapy ; RRT) を施行
比較対照	古典的絶対適応 で RRT を施行
主要なアウトカム	死亡, 透析依存, 死亡または透析依存 (複合アウトカム), 合併症 (出血)
セッティング	「敗血症患者 OR 重症患者 (ただし心臓外科患者がエントリー基準になっている RCT は除く) OR 入院患者 (ただし化学療法・肺炎など非敗血症の特定の疾患に限定した RCT は除く)」として、その後敗血症のサブグループ解析をすることで、敗血症に限った効果を検討するか、敗血症に限った効果検証がされていない場合には一般論として推奨を出す
視点	個人の視点
背景	AKI を合併した敗血症患者に対して、どのタイミングで腎代替療法を開始すべきかについて明らかな基準はない。敗血症性 AKI に対する適切な腎代替療法の開始基準の設定は、重要な臨床課題である。また、不要な介入を行うことは患者を合併症のリスクにさらす可能性も孕んでいる。

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 AKI に対する腎代替療法の開始時期は、施設や症例において個別的な判断がなされており、その臨床判断の幅は大きいと思われる。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 checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい	4 件の RCT を評価した ¹⁻⁴⁾ 。 透析依存 (4 RCT, n = 2215) は 1000 人あたり 12 人減少 (95%CI: 40 人減少~70 人増加)、合併症 (出血, n = 4199) は 1000 人あたり 4 人減少 (95%CI: 12 人減少~8 人増加) であった。	

<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、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 28 人の増加 (95%CI: 148 人減少～92 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>	
---	--	--

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 RCT を評価した¹⁻⁴⁾。</p> <p>死亡 (4 RCT, n = 4134) は 1000 人あたり 8 人増加 (95%CI: 23 人減少～38 人増加) であった。</p> <p>そして、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 24 人増加 (95%CI: 69 人減少～114 人増加) であった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低い <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 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 に重要なアウトカムは「透析依存」であり、不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。また、透析依存の相対的価値を 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かった。そこで、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は、low とした。</p>	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>患者および家族の価値観に関するデータはない。しかし、死亡という重大なアウトカムにおいては個々人の価値観のばらつきは小さいと考えられる。</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 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 checked="" type="radio"/> 分からない	4 件の RCT ¹⁻⁴⁾ を用いたメタアナリシスを行った。それぞれのアウトカム（死亡、透析依存、合併症）の相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる net effect estimate は、早期の腎代替療法による有益効果として 1000 人あたり 4 人の増加(95% CI:139 人の減少~147 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「分からない」と判断した。	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"><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研究はない。	

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"><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	必要資源に関するリサーチエビデンスはない。しかし、RRT を早期施行することによって RRT の総回数が増加し、それに伴い物的資源が必要となる。よって、患者の自己負担を考慮したうえで「中等度の増加」と判断した。	

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 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	RRT という介入の費用負担は施行しない場合と比較すると高くなる。しかし、日本における保険診療において RRT は広く用いられている治療であり、患者・家族の視点からは費用負担は容認できる範囲と考えられ「おそらく、はい」と判断した。	
--	---	--

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 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	RRT の早期開始の妨げとなる要因として設備および人的資源が挙げられる。しかし、敗血症性 AKI の診療にあたる施設においてはある程度の患者増加には対応可能であると考えられるため、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

	判断						
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 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

敗血症性 AKI に対して早期の腎代替療法を行わない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) から、効果のバランスは「分からない」となった。また、必要資源量を考慮すると早期の腎代替療法を行うという結論は得られないことから上記推奨となった。

サブグループに関する検討事項

事前に設定した敗血症性 AKI に限定したサブグループ解析は実施できなかった。

実施に関わる検討事項

J-SSCG2020⁵⁾では、敗血症性 AKI に対する腎代替療法の開始について、Stage 2 と Stage 3 に分けて推奨が提示された。Stage 2 での早期の腎代替療法を行うか否かについては推奨を提示しない、Stage 3 での早期の腎代替療法は行わないことを弱く推奨する (GRADE2D、エビデンスの確実性 = 「非常に低」)、であった。SSCG2021⁶⁾においても、成人の敗血症や敗血症性ショックによる AKI では、腎代替療法の絶対適応がなければ腎代替療法を行わないことが提案されている (弱い非推奨、エビデンスの確実性 = 中)。今回は、「早期の腎代替療法」の定義について、AKI Stage (2 or 3) と腎代替療法開始までの時間を 12 時間以内と定義して検討を行った。その結果、敗血症性 AKI では早期の腎代替療法 (AKI Stage 2 あるいは 3 診断後

12 時間以内での開始) を行わないことを弱く推奨する, との提示となった。

なお、今回の推奨は、敗血症性 AKI 以外の症例も含んだ解析結果であることに留意する必要がある。

また、実際の腎代替療法のタイミングについては、医学的な面だけでなく、施設ごとの設備状況や人的資源が影響することがあり、また早期の腎代替療法を行うにせよ、患者には適切な説明と同意が必須である。そのため、医療資源や倫理面など総合的な見地からいつ導入を行うか検討することが望まれる。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

敗血症性 AKI に限定した解析。

費用対効果における検討。

文献の要約

- 1) Wald R, Adhikari NK, Smith OM, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015;88:897-904.2) Gaudry S,Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Eng J Med.* 2016;375:122-133.
- 3) Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Eng J Med.* 2018;379:1431-1442.
- 4) The STARRT-AKI Investigators, Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Eng J Med.* 2020;383:240-251.
- 5) Egi, M, Ogura H, Yatabe T, et al.The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG2020). *J Intensive Care.* 2021;9:53.
- 6) 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;47:1181-1247.

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

CC4-3 敗血症性 AKI に対する腎代替療法では持続的治療を行うか？

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	CRRT	IRRT	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

死亡

5	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	287/503 (57.1%)	272/501 (54.3%)	RR 1.07 (0.91 to 1.25)	38 more per 1,000 (から 49 fewer to 136 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	------------------------	---	-----------	----

透析依存

3	ランダム化試験	非常に深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	非常に深刻 ^e	なし	9/127 (7.1%)	10/146 (6.8%)	RR 1.06 (0.44 to 2.55)	4 more per 1,000 (から 38 fewer to 106 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	--------------------	-------	-----------------	--------------------	----	--------------	---------------	------------------------	--	--------------	----

透析依存と死亡 (複合アウトカム)

2	ランダム化試験	深刻 ^f	深刻 ^g	深刻 ^h	深刻 ⁱ	なし	93/154 (60.4%)	71/137 (51.8%)	RR 1.14 (0.78 to 1.69)	73 more per 1,000 (から 114 fewer to 358 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	----	----------------	----------------	------------------------	--	--------------	----

合併症 出血

2	ランダム化試験	非常に深刻 ^j	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^k	なし	16/297 (5.4%)	18/312 (5.8%)	RR 0.94 (0.49 to 1.80)	3 fewer per 1,000 (から 29 fewer to 46 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	--------------------	-------	-------	--------------------	----	---------------	---------------	------------------------	--	--------------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. バイアス全体のうち 3/5 に懸念点があり, 2/5 がハイリスクのため
- b. RR 1 と 1.25 を共に含むので 1 ランクダウン
- c. バイアス全体のうち 3/3 がハイリスクのため
- d. Mehta(2001) sepsis 不明, Uehlinger(2005) sepsis 60/126, Vinsonneau(2006) sepsis [low prevalence との記載のみ]
- e. RR 0.75, 1 と 1.25 を全て含むので 2 ランクダウン
- f. バイアス全体のうち 2/2 がハイリスクのため
- g. I²=70% で大きい非一貫性あり 点推定のばらつきあり
- h. Uehlinger(2005) sepsis 60/126, Vinsonneau(2006) sepsis [low prevalence との記載のみ]
- i. RR 1 と 1.25 を共に含むので 1 ランクダウン
- j. バイアス全体のうち 2/2 がハイリスクのため
- k. RR 0.75, 1 と 1.25 を共に含むので 2 ランクダウン

疑問

CQ 4-3: 敗血症性 AKI に対する腎代替療法では持続的治療を行うか？

集団	敗血症性 AKI
介入	持続的腎代替療法(continuous renal replacement therapy; CRRT)
比較対照	間欠的腎代替療法(intermittent renal replacement therapy; IRRT)
主要なアウトカム	死亡、透析依存、両者の複合アウトカム、合併症（出血）
セッティング	「敗血症患者 OR 重症患者（ただし心臓外科患者がエントリー基準になっている RCT は除く） OR 入院患者（ただし化学療法・肺炎など非敗血症の特定の疾患に限定した RCT は除く）」として、その後敗血症のサブグループ解析をすることで、敗血症に限った効果を検討するか、敗血症に限った効果検証がされていない場合には一般論として推奨を出す。
視点	個人の視点
背景	敗血症性 AKI が高度に進展した場合の生命維持において腎代替療法は必要不可欠な治療方法である。治療時間に関する分類として持続的腎代替療法(continuous renal replacement therapy; CRRT)あるいは間欠的腎代替療法(intermittent renal replacement therapy; IRRT)があるが、どちらを敗血症性 AKI に対して用いるのか判断することは、病態のみならず治療施設における経験や診療体制にも依存するため、意見が分かれることが多い。したがって本 CQ は、臨床的に重要な課題である。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症性 AKI を合併すると予後不良であることが知られており、AKI が重症化した場合にどの腎代替療法を選択するかは、生命維持に向けて重要な課題であると言える。	

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 checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい	2 件の RCT [4,5] (n=609) を評価した。出血性合併症 (RCT 2 件; n=609) は 1000 人あたり 3 人減少 (95%CI: 30 人減少~46 人増加) であった。 採用されたアウトカムは 1 つのみであるため、正味の効果推定値	

<input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>は同じである。</p> <p>したがって、望ましい効果は「わずか」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 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>5 件の RCT [1-5] (n=1004) を評価した。</p> <p>死亡 (RCT5 件; n=1004) は 1000 人あたり 38 人増加 (95%CI: 49 人減少~136 人増加) であった。透析依存は (RCT 3 件; n=273) は 1000 人あたり 4 人増加 (95%CI:38 人減少~105 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 122 人増加 (95%CI: 223 人減少~618 人増加) 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 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>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。そして、その net effect の評価に重要なアウトカムは「透析依存」であり、精確性以外の確実性は very low である。したがって、net effect の確実性は very low である。また、透析依存の相対的価値を 1 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動するため、net effect の確実性 (アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性) は、very low のままとした。</p>	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>患者および家族の価値観に関するデータはなく、死亡や透析依存などの重大なアウトカムにおいては個々人の価値観のばらつきは小さいと考えられる。</p>	

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	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 119 人の減少(95%CI:433 人の減少～195 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「比較対照がおそらく優れている」と判断した。	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	CRRT と IRRT の費用対効果を検討した研究は存在せず「採用研究なし」と判断した。	

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 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	必要資源量としては、IRRT と比較すると CRRT は 24 時間にわたって監視を必要とするため、人的資源の必要量は増すと考えられる。また、IRRT の施行時は、多くの場合で慢性維持透析患者と同じ透析装置が用いられるが、CRRT では専用の透析装置を必要とする。よって必要資源量は介入群で「中等度の増加」と判断した。	

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	<p>本邦の保険診療において、CRRT と IRRT はともに承認された治療であり、患者・家族の視点からは容認できる範囲であると思われる。一方で、昇圧剤投与を必要とする敗血症性 AKI に対して IRRT を行うことは、血行動態をさらに悪化させるリスクがあり、IRRT 施行に伴って予後を悪化させることは容認されるものではない。そのため、血行動態が不安定な症例では、腎代替療法として CRRT の選択は妥当である。以上より、全体の容認性としては「はい」と判断した。</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>本邦における急性期病院での観察研究の結果からは、集中治療室において CRRT を行うことはほぼ可能であると考えられる。血行動態が不安定な症例に対する IRRT の施行は困難であると考えられる。したがって、実行可能性としては「はい」と判断した。</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	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

	判断						
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

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

結論

推奨

敗血症性 AKI に対する腎代替療法は、持続的治療・間欠的治療のどちらを選択しても構わない (GRADE 2D)。ただし、循環動態が不安定な症例については持続的治療を選択する (Good Practice Statement)。

正当性

望ましい効果は「わずか」、望ましくない効果は「中」で、効果のバランスとしては「比較対象がおそらく優れている」と判断される。しかしながら、血行動態が不安定な敗血症性 AKI に対して、IRRT と CRRT のいずれが望ましいかを RCT で検証することは難しいことから、いずれかの治療方法を推奨することは見合わせた。なお、血行動態が不安定な敗血症性 AKI に対しては、血行動態をさらに悪化させるリスクを避けるために CRRT が実施されてきたことを考慮し、Good Practice Statement として記載した。

サブグループに関する検討事項

血行動態が安定・不安定な患者、敗血症性 AKI・非敗血症性 AKI に分けたサブグループ解析を事前に設定したが該当研究が無く実施できなかった。

実施に関わる検討事項

循環動態が不安定な症例においては CRRT を選択することが望ましいと考えられる。観察研究においても循環動態が不安定な症例では、CRRT が選択されていることが報告されており、すでに標準治療となっていると思われる。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

循環が不安定な患者に限定した検討と敗血症性 AKI に限定した検討、費用対効果について検討した研究が期待される。

文献の要約

- 1) Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int.* 2001; 60: 1154-63.
- 2) Gasparović V, Filipović-Grcić I, Merkle M, et al: Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD) --what is the procedure of choice in critically ill patients?. *Ren Fail.* 2003; 25: 855-62.
- 3) Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2005; 20: 1630-7.
- 4) Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2006; 368: 379-85.
- 5) Scheffold JC, von Haehling S, Pischowski R, et al: The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care.* 2014; 18: R11.

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

CQ4-4 敗血症性 AKI に対する腎代替療法において血液浄化量の増加を行うか？

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

死亡率

3	ランダム化試験	深刻でない ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	630/1385 (45.5%)	603/1404 (42.9%)	RR 1.06 (0.98 to 1.15)	26 more per 1,000 (から 9 fewer to 64 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	---------	--------------------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	---	-----------	----

死亡または透析依存

3	ランダム化試験	深刻でない ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	896/1381 (64.9%)	887/1404 (63.2%)	RR 1.02 (0.97 to 1.06)	13 more per 1,000 (から 19 fewer to 38 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	---------	--------------------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	--	-----------	----

透析依存

3	ランダム化試験	深刻でない ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	457/988 (46.3%)	429/1006 (42.6%)	RR 1.16 (0.88 to 1.53)	68 more per 1,000 (から 51 fewer to 226 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	--------------------	-------	-------	-----------------	----	-----------------	------------------	------------------------	---	-----------	----

合併症 (低リン血症)

2	ランダム化試験	深刻でない ^a	深刻でない ^c	深刻でない	深刻でない	なし	560/1271 (44.1%)	457/1294 (35.3%)	RR 1.35 (1.01 to 1.81)	124 more per 1,000 (から 4 more to 286 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	---------	--------------------	--------------------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- a. 一部懸念点があるものの、ほとんどのバイアスのリスクが低リスクである
- b. RR1 と 1.25 を共に含むので 1 ランクダウン
- c. I2=73% と異質性は高いが、点推定値は同じ方向である

疑問

CQ 4-4: 敗血症性 AKI に対する腎代替療法において血液浄化量の増加を行うか？

集団	敗血症性 AKI
介入	高用量での腎代替療法 (Renal replacement therapy ; RRT)
比較対照	標準量での RRT
主要なアウトカム	死亡、透析依存、両者の複合アウトカム、合併症 (低リン血症) の有無
セッティング	「敗血症患者 OR 重症患者 (ただし心臓外科患者がエントリー基準になっている RCT は除く) OR 入院患者 (ただし化学療法・肺炎など非敗血症の特定の疾患に限定した RCT は除く)」として、その後敗血症のサブグループ解析をすることで、敗血症に限った効果を検討するか、敗血症に限った効果検証がされていない場合には一般論として推奨を出す
視点	個人の視点
背景	敗血症性 AKI 患者に RRT を施行する際に、クリアランスを上げることで予後が改善することを期待し、透析量・濾過量を増やすことが検討される。日本の保険診療では 15mL/kg/hr 程度の処方量が標準とされているが、国外では 25mL/kg/hr 程度が標準的な処方量とされている。敗血症性 AKI に対して最も治療効果の高い処方量を設定することは予後改善に向けて重要な課題である。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症性 AKI に対する腎代替療法の浄化量は、日本における保険診療の制限があるものの、施設や症例において個別的な判断がなされている。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 type="radio"/> 大きい	対象となる RCT からは、該当するアウトカムのデータは得られなかった。 したがって、望ましい効果は「分からない」と判断した。	

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

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ● 大きい ○ 中 ○ 小さい ○ わずか ○ さまざま ○ 分からない 	<p>3RCT⁽¹⁻³⁾ (n=2789) を評価した。</p> <p>死亡 (3RCT⁽¹⁻³⁾, n=2789) は 1000 人あたり 26 人増加 (95%CI: 9 人減少~64 人増加)、透析依存 (3RCT, n=1994) は 1000 人あたり 68 人増加 (95%CI : 51 人減少~226 人増加)、合併症 (低リン血症、2RCT, n=2562) は 1000 人あたり 124 人の増加 (95%CI : 4 人増加~286 人増加) であった。</p> <p>それぞれの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有害効果として 1000 人あたり 338 人の増加 (95%CI: 8 人増加~668 人増加) であった。</p> <p>したがって、望ましくない効果は「大きい」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"> ○ 非常に低 ○ 低 ○ 中 ● 高 ○ 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。</p> <p>そして、その net effect estimate の評価に重要なアウトカムは「合併症 (低リン血症)」であり、精確性以外の確実性は high である。したがって、net effect estimate の確実性は high である。</p> <p>また、合併症 (低リン血症) 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 estimate 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、high からダウングレードせず「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
<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 	<p>患者および家族の価値観に関するデータはなく、死亡という重大なアウトカムにおいては個々人の価値観のばらつきは小さいと考えられる。</p>	

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

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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 338 人の減少（95%CI:668 人の減少～8 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文献はなく、「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>高用量の RRT によって透析液および置換液量は増加し、仮に保険診療範囲から逸脱すると、病院側での経済負担は増加する。</p> <p>また、高用量 RRT の妨げとして、血液濾過量の増加に伴うフィルター凝固、透析液量と抗凝固量の増加があげられる。頻回の回路交換、抗凝固薬および透析液バッグの交換が増加することは、医療従事者の労力増加にはつながる。</p> <p>以上より、高用量 RRT により必要資源量は、「中等度の増加」と考えた。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	高用量 RRT 介入の費用は標準量 RRT よりも当然高いが、保険診療であるため、個人負担額に大きな差は生じないと考えられ、患者・家族の視点からは容認できる範囲であると思われる。	

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	高用量 RRT の妨げとなる主な要因としては、血液濾過量の増加に伴うフィルター凝固があげられるが、フィルターの選択と抗凝固薬の増量などでもある程度は対応可能であると考えられる。そのため、実行可能性は「おそらく、はい」とした。なお、高用量 RRT は ICU に準じた環境以外では管理は困難と思われる。	

判断の要約

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

	判断						
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

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

結論

推奨

敗血症性 AKI に対して血液浄化量を国際的な標準量（20-25ml/kg/hr）よりも増やさないことを強く推奨する（GRADE 1A）。

正当性

望ましい効果分からない、望ましくない効果が高であり、効果のバランスは「比較対照が優れている」と評価された。アウトカム全般における確実性は「高」であり、腎代替療法の血液浄化量を必要以上に増やすことは有害である可能性が高いと考えられた。

サブグループに関する検討事項

事前に設定した敗血症性 AKI に限定した解析が実施できなかった。

実施に関わる検討事項

海外における血液浄化量の標準量は 20~25ml/kg/hr であるが、日本における保険適用量は 10~15ml/kg/hr と血液浄化量に乖離があり、RCT で採用された標準量は日本の保険適応量よりも大きい。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

標準量に対する日本国外での差異をうめるような介入研究や費用対効果における検討が必要であると考えられる。
低リン血症を合併しなかった群での解析が必要である。

文献の要約

- 1) Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1233-1238.
- 2) Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361:1627-1638.
- 3) Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008;359:7-20.

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

CQ5-3. 敗血症性 DIC にアンチトロンビンの投与を行うか？

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

死亡

5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^c	なし	62/198 (31.3%)	86/193 (44.6%)	RR 0.67 (0.52 to 0.85)	147 fewer per 1,000 (から 214 fewer to 67 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	----------------	----------------	------------------------	--	-----------	----

出血性合併症

3	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	8/158 (5.1%)	7/163 (4.3%)	RR 1.18 (0.45 to 3.08)	8 more per 1,000 (から 24 fewer to 89 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	--------------	--------------	------------------------	---	-----------	----

DIC 離脱

3	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	32/51 (62.7%)	8/55 (14.5%)	RR 4.08 (2.11 to 7.87)	448 more per 1,000 (から 161 more to 999 more)	⊕⊕○○ 低	重要
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	---------------	--------------	------------------------	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- 全体のバイアスのうち 1/3 がハイリスクであり、1/3 に懸念があると評価された
- 介入方法の差が大きく結果に影響している可能性あり
- 相対リスク減少を 20~30%とした場合の最適情報量 (OIS) 基準を満たさないが、信頼区間が効果なし (RR=1) を含まない
- 相対リスク減少を 20~30%とした場合の最適情報量 (OIS) 基準を満たさず、また信頼区間が効果なし (RR=1) を含み、かつ重要な利益 (RR=0.80) と重要な害 (RR=1.20) の双方を含む

疑問

CQ 5-3: 敗血症性 DIC にアンチトロンビンの投与を行うか？

集団	成人の敗血症性 DIC
介入	アンチトロンビン投与
比較対照	プラセボ投与あるいはアンチトロンビン非投与
主要なアウトカム	死亡、出血性合併症、DIC 離脱
セッティング	集中治療室
視点	個人の視点
背景	アンチトロンビンは主にトロンビンと活性化第 X 因子を阻害し抗凝固作用を有するだけでなく、抗炎症作用を有することから敗血症性 DIC への効果が期待される。本邦の「感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス」では抗凝固療法の第一選択薬の一つとしてアンチトロンビンが挙げられており、臨床現場でも幅広く使われている抗凝固薬である。過去のメタアナリシスでは、敗血症性 DIC の予後を改善させるという報告と予後改善に寄与しないという相反する結果が公表されており、明確なエビデンスが確立されていない。そのような背景から、敗血症性 DIC に対する AT の評価を改めて行うことを目的に CQ を設定した。

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、特に敗血症性 DIC に対する治療戦略における薬剤の選択肢は限られている。中でもアンチトロンビンは敗血症性 DIC に対する効果が検証されている数少ない薬剤であり、そのエビデンスは確立しつつある。したがって、敗血症性 DIC に対してアンチトロンビンを投与することは優先事項であると判断した。	

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	死亡 (5RCT ¹⁻⁵ , n=391) は 1000 人あたり 147 人減少 (95%CI:214 人減少~67 人減少) であった。DIC からの離脱 (3RCT ²⁻⁴ , n=106) は 1000 人あたり 448 人の増加 (95%CI:161 人増加~999 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	

<input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	定値は有益効果として 1000 人あたり 964 人の増加 (95%CI:539 人増加~1000 人増加) であった。したがって、望ましい効果は「大きい」と判断した。	
---	--	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	出血性合併症 (3RCT ^{2, 3, 5} , n =321) は 1000 人あたり 8 人の増加 (95%CI:24 人減少~89 人増加)であった。 したがって、望ましくない効果は「わずか」と判断した。	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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	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「死亡」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は moderate である。また、死亡の相対的価値を 2 から 10 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性 (アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性) は、moderate からダウングレードをせず moderate とした。	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	敗血症に対するアンチトロンビン投与において、採用された 2 つの重大なアウトカム (死亡と出血性合併症) の、患者・家族から見た価値観 (相対的重要性) に関しては質の高いエビデンスはない。一般的に、出血アウトカムに対して死亡アウトカムの相対的重要性は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。	

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 type="radio"/> おそらく介入が優れている<input checked="" type="radio"/> 介入が優れている<input type="radio"/> さまざま<input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 956 人の増加 (95%CI:527 人増加~1000 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
<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>今回、費用対効果については検討をしていないが、今後、費用対効果に関する検討も行う必要がある。</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"><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>アンチトロンビン投与に伴うコストは投与量にもよるが、約 18~49 万円である。薬価は高価ではあるが、敗血症性 DIC により集中治療を受けている患者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少ないと考えられる。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

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

<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>アンチトロンビン投与に伴う医療者の仕事量の増加はわずかである。治療の侵襲はほとんどなく、利益と害のバランスを患者・家族の個人の視点から考えると、おそらく許容できると考えられる。</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 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>アンチトロンビンの投与は本邦の多くの医療機関において実行可能である。ただし、敗血症発生の絶対数が少ない地域では在庫の維持が困難で、その実行可能性は高くない可能性がある。</p>	

判断の要約

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

	判断						
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

敗血症性 DIC に対して、アンチトロンビンの投与を行うことを弱く推奨する (GRADE 2B)。

正当性

重大なアウトカムの「死亡」と「出血性合併症」は相反する方向性を示し、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。このため上記推奨とする

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

日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG)2016 は、活性値が 70%以下に低下した敗血症性 DIC に対してアンチトロンビン補充療法を行うことを弱く推奨したが、「活性値 70%以下」に明確な科学的根拠がないため、2020 ではこの文言が削除され 2024 でもそれを踏襲した。投与量、目標活性値、投与中止基準などは今後の研究で明らかにされるべき課題であり、明確なエビデンスがない現行の実臨床では患者の全身状態などに応じた個別の判断を要する。また、リコンビナント製剤と血漿由来製剤との比較も重要な臨床課題である。

敗血症における出血性合併症の頻度とそれによるリスクは、病態や手術治療の有無によって大きく異なる。特に出血リスクの高いと判断される症例に対する使用方法は注意を要する。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

なし

文献の要約

- 1) Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al: Antithrombin III (AT III) replacement therapy in patients with sepsis and / or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med.* 1998; 24: 336-42.
- 2) Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, et al: Double-blind, placebocontrolled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest.* 1993; 104: 882-8. 3)
- 3) Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al: A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care.* 2013; 17: R297.
- 4) Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, et al: Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock.* 1997; 8: 328-34.
- 5) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al: Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 90-7.

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

CQ5-4. 敗血症性 DIC にリコンビナント・トロンボモジュリンの投与を行うか？

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	rTM	placebo	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

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	163/753 (21.6%)	199/774 (25.7%)	RR 0.85 (0.71 to 1.01)	39 fewer per 1,000 (から 75 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	------------------------	--	-----------	----

出血性合併症

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	44/842 (5.2%)	34/851 (4.0%)	RR 1.31 (0.84 to 2.02)	12 more per 1,000 (から 6 fewer to 41 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	---------------	---------------	------------------------	---	-----------	----

DIC 離脱

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	61/122 (50.0%)	46/126 (36.5%)	RR 1.33 (1.01 to 1.75)	120 more per 1,000 (から 4 more to 274 more)	⊕⊕⊕○ 中	重要
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	----------------	----------------	------------------------	--	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

a. 元研究における結果の信頼区間が広く、また統合データの信頼区間も臨床決断の閾値をまたいでいる

疑問

CQ 5-4: 敗血症性 DIC にリコンビナント・トロンボモジュリンの投与を行うか？

集団	成人の敗血症性 DIC
介入	リコンビナント・トロンボモジュリン投与
比較対照	プラセボ、あるいはリコンビナント・トロンボモジュリン非投与
主要なアウトカム	死亡、出血性合併症、DIC 離脱
セッティング	集中治療室
視点	個人の視点
背景	リコンビナント・トロンボモジュリンは、トロンピンに結合しプロテイン C を活性化することで抗凝固作用を有するだけでなく、そのレクチン様ドメインを介した抗炎症作用も有することから、敗血症性 DIC の病態を制御できる可能性が期待されている。また、本邦の臨床現場でも幅広く使われている。しかしながら、現時点でリコンビナント・トロンボモジュリンに関するエビデンスは十分とはいえず、その有用性についての十分な結論は出ていない。2019 年に多国間第Ⅲ相試験 (SCARLET trial) の結果も公表されたが Limitation もあり、リコンビナント・トロンボモジュリンの効果に関して新しい RCT も発表されたため今一度 SR で再評価することとした。

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	敗血症性 DIC に対する抗凝固療法に関しては国内外問わず未だ十分な結論は出ていない。ただ、2008 年に上市されたリコンビナント・トロンボモジュリン製剤は、敗血症性 DIC に対して広く使用されている抗凝固薬の 1 つであり、徐々にエビデンスとしても確立されつつある。そのため、敗血症性 DIC へのリコンビナント・トロンボモジュリン投与のエビデンスを明確化することは優先事項である。	

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	※備考
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい	死亡 (4RCT ¹⁻⁴ , n=1527) は 1000 人あたり 39 人減少 (95%CI : 75 人減少~3 人増加) であった。DIC の離脱 (3RCT ^{1,2,4} , n=248) は 1000 人あたり 120 人増加 (95%CI : 4 人増加~274 人増加) であった。	

<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、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 255 人増加（95%CI：13 人減少～512 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	※備考
<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>出血合併症（4RCT¹⁻⁴, n=1693）は 1000 人あたり 12 人の増加（95%CI: 6 人減少～41 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	※備考
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>アウトカム全体にわたる正味の効果推定値（net effect estimate）の精確性分類は Net benefit であり、対応する確実性は high である。そして、その net effect の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 high である。したがって、net effect の確実性は high である。また、死亡の相対的価値を 0.5 から 5 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動するため、net effect の確実性(アウトカム全体にわたる確実性) は、high からダウングレードをした moderate とした。</p>	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>敗血症性 DIC に対するリコンビナント・トロンボモジュリン投与において、採用された 2 つの重大なアウトカム（死亡と出血性合併症）に対する患者・家族から見た価値観（相対的重要性）に関して質の高いエビデンスはない。一般的に、出血アウトカムに対して死亡アウトカムの相対的重要性は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	※備考
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 243 人の増加 (95%CI : 35 人増加~451 人増加) であった。したがって、効果のバランスは「介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>費用対効果に関しては現時点で質の高い研究は報告されておらず、今回は検討していない。</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>リコンビナント・トロンボモジュリン投与に伴うコストは、投与量にもよるが、約 236,400 円 (製剤 12,800 単位の薬価約 39,400 円を 6 日間投与の場合) である。薬価は高価ではあるが、敗血症性 DIC により集中治療を受けている患者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少ないと考えられる。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ	<p>リコンビナント・トロンボモジュリン投与に伴う医療者の仕事量</p>	

<input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>の増加はわずかであり、許容されうると考えられる。また、死亡を回避するという患者・家族が最も重視する利益と、費用や害のバランスを考えるとおそらく許容できると考えられる。製剤自体は高価であるが、高額療養費制度などを考慮すると本邦において患者負担はほとんど増加しないと考えられる。</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 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>リコンビナント・トロンボモジュリン投与は、本邦の多くの医療機関において実行可能である。ただし、敗血症患者数が少ない地域や医療機関では在庫の維持が困難で、その実行可能性は高い可能性がある。</p>	

判断の要約

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

	判断						
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 DIC に対して、リコンビナント・トロンボモジュリンの投与を行うことを弱く推奨する（GRADE 2B）。

正当性

重大なアウトカムの「死亡」と「出血性合併症」は相反する方向性を示すが、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。このため上記推奨とする。

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

敗血症性 DIC においてリコンビナント・トロンボモジュリンの投与のための基準は様々な意見があり、投与終了時期についても同様に意見が分かれており、今後の研究で明らかにされるべき課題である。明確なエビデンスがない現行の実臨床では患者の全身状態などに応じた個別の判断を要する。また、敗血症 DIC における出血性合併症の頻度とそれによるリスクは、病態や手術など侵襲的治療の有無によって大きく異なる。特に、出血リスクの高いと判断される症例に対する使用方法は注意を要する。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

リコンビナント・トロンボモジュリンの投与開始基準や投与終了時期、費用対効果については今後の研究で明らかにされるべき課題である。

文献の要約

- 1) Hagiwara A, Tanaka N, Uemura T, et al. Can recombinant human thrombomodulin increase survival among patients with severe septic-induced disseminated intravascular coagulation: a single-centre, open-label, randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016;6:e012850.
- 2) Mori S, Ai T, Sera T, et al. Human Soluble Recombinant Thrombomodulin, ART-123, Resolved Early Phase Coagulopathies, but Did Not Significantly Alter the 28 Day Outcome in the Treatment of DIC Associated with Infectious Systemic Inflammatory Response Syndromes. *J Clin Med*. 2019;8:1553.
- 3) Vincent JL, Francois B, Zabolotskikh I, et al. Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321:1993-2002.
- 4) Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2013;41:2069-2079.

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

CQ6-1 敗血症に対して免疫グロブリン (IVIG) 投与を行うか？

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	IVIG	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
短期死亡												
3	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^b	なし	133/381 (34.9%)	123/364 (33.8%)	RR 1.04 (0.85 to 1.26)	1000人あたり14人 多い (51人少ない～88人 多い)	⊕⊕○○ 低	重大
短期死亡 (Low RoB)												
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 ^a	なし	7/60 (11.7%)	10/61 (16.4%)	RR 0.70 (0.23 to 2.18)	1000人あたり49人 少ない (126人少ない～193 人多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
長期死亡												
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 ^a	なし	13/60 (21.7%)	18/61 (29.5%)	RR 0.74 (0.40 to 1.37)	1000人あたり77人 少ない (177人少ない～109 人多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
長期死亡 (Low RoB)												
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 ^a	なし	13/60 (21.7%)	18/61 (29.5%)	RR 0.74 (0.40 to 1.37)	1000人あたり77人 少ない (177人少ない～109 人多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
重篤な副作用												
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 ^a	なし	15/371 (4.0%)	15/353 (4.2%)	RR 0.97 (0.45 to 2.08)	1000人あたり1人 少ない (23人少ない～46人 多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
重篤な副作用 (Low RoB)												
1	ランダム 化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	非常に深刻 ^a	なし	8/50 (16.0%)	11/50 (22.0%)	RR 0.73 (0.32 to 1.65)	1000人あたり59人 少ない (150人少ない～143 人多い)	⊕○○○ 非常に低	重大

CI: 信頼区間; RR: リスク比

Explanations

- a. 3研究のうち2研究は壊死性軟部組織感染症およびSTSS(ともに特殊な敗血症)を対象とし、残りの1研究は敗血症診療ガイドラインが制定される前(1991-1995年)の研究であるため。また、投与されたIVIGは日本の投与量を大幅に上回る(大量投与)ため。
- b. CIが"効果なし(RR=1)"を含み、さらに1.25を含むため。
- c. 2研究ともそれぞれ壊死性軟部組織感染症とSTSS(特殊な敗血症)を対象としていることに加え、投与されたIVIGは日本の投与量を大幅に上回る(大量投与)ため。
- d. CIが"効果なし(RR=1)"を含み、さらに0.75と1.25も含むため。
- e. 2研究のうち1研究は壊死性軟部組織感染症(特殊な敗血症)を対象としていることに加え、投与されたIVIGは日本の投与量を大幅に上回る(大量投与)ため。
- f. 壊死性軟部組織感染症(特殊な敗血症)を対象としていることに加え、投与されたIVIGは日本の投与量を大幅に上回る(大量投与)ため。

疑問

CQ 6-1: 敗血症に対して免疫グロブリン（IVIG）投与を行うか？

集団	敗血症あるいは敗血症性ショック（ただし COVID-19 患者は除く）
介入	あらゆる投与量の polyclonal IVIG 投与
比較対照	プラセボ投与あるいは IVIG 非投与
主要なアウトカム	長期死亡(60 日以上)；短期死亡(28 または 30 日死亡)；病院死亡；あらゆる重篤な副作用
セッティング	ICU 患者を含む入院患者
視点	個人の視点
背景	免疫グロブリン（IVIG）には種々の細菌や毒素、ウイルスに対する特異抗体が含まれ、病原微生物・毒素の中和作用、補体活性化による貪食・溶菌促進作用、オプソニン効果、抗体依存性細胞障害作用、非特異的抗炎症作用、炎症性サイトカイン産生抑制作用などがある。敗血症患者では、産生抑制や漏出・消耗により発症早期から血清 IgG は低値となり、ショック発症率や死亡率は有意に増加するが、適切な全身管理と抗菌薬の早期投与とともに、IVIG 投与により予後が改善する可能性がある。

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	敗血症患者の致死率は依然として高く、治療成績を向上させる介入法の確立は急務である。現状では、IVIG 投与の有効性・有害性の評価は定まっておらず、臨床現場でもその投与判断については多様性がある。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま	2 件の RCT (n=724) ^{2,3} を解析した。 あらゆる重篤な副作用の効果推定値は、1000 人あたり 1 人の減少 (95%CI: 23 人減少～45 人増加) であった。 したがって、望ましい効果は「わずか」と判断した。	

○ 分からない		
---------	--	--

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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>3 件の RCT (n=745) ¹⁻³ を解析した。</p> <p>28 日または 30 日死亡の効果推定値は、1000 人あたり 14 人増加 (95%CI: 51 人減少~88 人増加) であった。</p> <p>相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有害効果として 1000 人あたり 42 人増加 (95%CI: 153 人減少~264 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>	<p>今回、死亡アウトカムに関しては「全 RCT 対象解析」とサブグループ解析の「Low RoB 限定解析」を行い、最もエビデンスの確実性が高いものを採用することを事前設定した。結果、「全 RCT 対象解析の短期死亡」を死亡アウトカムとして採用した。</p>

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低い <input checked="" type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 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「28 または 30 日死亡」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は low である。</p> <p>また、28 または 30 日死亡の相対的価値を 3 から 1 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せず low とした。</p>	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>敗血症患者に対する IVIG 投与における、各アウトカムに置く患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	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 41 人増加 (95%CI: 176 人減少~309 人増加) であった。したがって、効果のバランスは「比較対照がおそらく優れている」と判断した。	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

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

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	IVIG 投与に特別な設備、機器、技術は不要である。	

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	有害事象はリスクが低い可能性が高い。介入に伴うコストは約	

<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	111,000 円（IVIG 5g=平均的な薬価約 37000 円を 3 日間投与の場合）である。その個人負担額を考えると、患者・家族の個人の視点からおそらく許容できるだろう。ただし、今回採用された RCT における IVIG 使用量は、体重 50kg 換算で日本の重症感染症に対する用量用法 5g/day×3 日間=15g の約 3 倍～7 倍の量であった。 また、IVIG 投与に伴う医療者の仕事量増加はわずかであると考えられる。	
---	--	--

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	本邦で用いられている薬剤を用いた治療であり、多くの医療施設で実行可能性は高いといえる。	

判断の要約

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

	判断						
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

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

結論

推奨

敗血症に対して、IVIG 投与を行わないことを弱く推奨する (GRADE 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いであり、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。

サブグループに関する検討事項

死亡アウトカムに関しては「全 RCT 対象解析」とサブグループ解析の「Low RoB 限定解析」を行ったが、結果と方向性は概ね一致していた。

実施に関わる検討事項

今回採用された RCT における IVIG 使用量は、体重 50kg 換算で日本の重症感染症に対する用量用法 5g/day×3 日間 = 15g の約 3 倍～7 倍の量であった。保険承認用量を超えて投与する場合には、各施設が定める院内手続きを適正に踏んだ上で実施する必要がある。

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。

- ・低 IgG 血症を呈する敗血症に対する有効性の検証⁴
- ・壊死性軟部組織感染症、STSS、TSS などの特殊な感染症に対する有効性の検証

文献の要約

1. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2003;37:333-40.
2. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med.* 2007;35:2693-2701.
3. Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB, et al. Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2017;43:1585-1593.
4. Akatsuka M, Masuda Y, Tatsumi H, et al. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Patients With Sepsis and Low Immunoglobulin G Levels: A Single-Center Retrospective Study. *Clin Ther.* 2022;44:295-303.

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

CQ6-2 敗血症に対して大量ビタミンC療法を行うか？

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	Vit C	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

短期死亡

15	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	468/1526 (30.7%)	486/1523 (31.9%)	RR 0.92 (0.81 to 1.06)	1000人あたり26人少ない (61人少ない~19人多い)	⊕⊕⊕ ○ 中	重大
----	---------	-----------------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	----------------------------------	---------------	----

長期死亡

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	434/1072 (40.5%)	410/1076 (38.1%)	RR 1.06 (0.96 to 1.18)	1000人あたり23人多い (15人少ない~69人多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	---------------------------------	-----------	----

院内死亡

9	ランダム化試験	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	202/686 (29.4%)	200/686 (29.2%)	RR 1.02 (0.87 to 1.20)	1000人あたり6人多い (38人少ない~58人多い)	⊕⊕⊕ ○ 中	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-------	----	-----------------	-----------------	------------------------	--------------------------------	---------------	----

急性腎障害

6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	深刻 ^d	なし	209/919 (22.7%)	197/927 (21.3%)	RR 1.12 (0.84 to 1.49)	1000人あたり26人多い (34人少ない~104人多い)	⊕⊕○ ○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-----------------	----	-----------------	-----------------	------------------------	----------------------------------	---------------	----

副作用

11	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 ^e	なし	7/1117 (0.6%)	4/1113 (0.4%)	RR 1.80 (0.49 to 6.59)	1000人あたり3人多い (2人少ない~20人多い)	⊕⊕○ ○ 低	重要でない
----	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	---------------	---------------	------------------------	-------------------------------	---------------	-------

短期死亡 (Low RoB)

12	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	420/1389 (30.2%)	430/1386 (31.0%)	RR 0.92 (0.78 to 1.09)	1000人あたり25人少ない (68人少ない~28人多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
----	---------	-------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	----------------------------------	-----------	----

長期死亡 (Low RoB)

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	434/1072 (40.5%)	410/1076 (38.1%)	RR 1.06 (0.96 to 1.18)	1000人あたり23人多い (15人少ない~69人多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	---------------------------------	-----------	----

院内死亡 (Low RoB)

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 ^d	なし	159/562 (28.3%)	146/562 (26.0%)	RR 1.09 (0.90 to 1.31)	1000人あたり23人多い (26人少ない~81人多い)	⊕⊕⊕ ○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	------------------------	---------------------------------	---------------	----

急性腎障害 (Low RoB)

4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	深刻でない	なし	198/819 (24.2%)	193/827 (23.3%)	RR 1.03 (0.88 to 1.20)	1000人あたり7人多い (28人少ない~47人多い)	⊕⊕⊕ ○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-----------------	-------	----	-----------------	-----------------	------------------------	--------------------------------	---------------	----

副作用 (Low RoB)

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	Vit C	対照	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
9	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻。	なし	7/1043 (0.7%)	4/1039 (0.4%)	RR 1.80 (0.49 to 6.59)	1000人あたり3人多い (2人少ない~22人多い)	⊕⊕○ ○ 低	重要でない

短期死亡 (Vit C 単独)

7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	なし	215/664 (32.4%)	234/664 (35.2%)	RR 0.73 (0.52 to 1.02)	1000人あたり95人少ない (169人少ない~7人多い)	⊕⊕⊕ ○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	---------------------------	----------------------------------	---------------	----

長期死亡 (Vit C 単独)

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	199/449 (44.3%)	192/454 (42.3%)	RR 1.05 (0.90 to 1.22)	1000人あたり21人多い (42人少ない~93人多い)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	-----------------	-----------------	---------------------------	---------------------------------	-----------	----

院内死亡 (Vit C 単独)

1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻。	なし	7/20 (35.0%)	7/20 (35.0%)	RR 1.00 (0.43 to 2.33)	1000人あたり0人少ない (200人少ない~465人多い)	⊕⊕○ ○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------	----	--------------	--------------	---------------------------	-----------------------------------	---------------	----

急性腎障害 (Vit C 単独)

2	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^g	深刻 ^g	非常に深刻。	なし	172/489 (35.2%)	166/494 (33.6%)	RR 1.89 (0.40 to 8.95)	1000人あたり299人多い (202人少ない~1000人多い)	⊕○○○ ○ 非常に低	重大
---	---------	-------	-----------------	-----------------	--------	----	-----------------	-----------------	---------------------------	-------------------------------------	-------------------	----

副作用 (Vit C 単独)

5	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻。	なし	4/563 (0.7%)	1/559 (0.2%)	RR 4.05 (0.45 to 36.06)	1000人あたり5人多い (1人少ない~63人多い)	⊕⊕○ ○ 低	重要でない
---	---------	-------	-------	-------	--------	----	--------------	--------------	----------------------------	-------------------------------	---------------	-------

CI: 信頼区間; RR: リスク比

Explanations

- High RoB 研究が2つあるが寄与率が低いため。
- 1件の High RoB 研究があるものの寄与率 25%以下であるため。
- 介入後に生じた急性腎障害なのか明らかでない研究も含む上に、急性腎障害の定義も研究によって異なるため。
- CI が"効果なし (RR=1)"を含み、さらに 1.25 を含むため。
- CI が"効果なし (RR=1)"を含み、さらに 0.75 と 1.25 も含むため。
- CI が"効果なし (RR=1)"を含み、さらに 0.75 も含むため。
- I² 78% のため。

疑問

CQ 6-2: 敗血症に対して大量ビタミン C 療法を行うか？

集団	敗血症患者
介入	ビタミン C の投与(経静脈投与)
比較対照	プラセボまたは非投与
主要なアウトカム	短期死亡(28 または 30 日死亡)、長期死亡(60 日以上)、急性腎障害
セッティング	集中治療患者
視点	個人の視点
背景	ビタミン C は、水溶性ビタミンに分類され、生体内で合成できない。近年、敗血症患者において大量のビタミン C を投与することで生存率を改善できる可能性が報告され、注目されている。

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	ビタミン C は、水溶性ビタミンに分類され、生体内で合成できない。近年、敗血症患者において大量のビタミン C を投与することで、生存率を改善できる可能性が報告され、その後多くのランダム化比較試験が実施されている。一方で、大量のビタミン C 投与による腎障害の発生も懸念される。以上により、ビタミン C の投与の敗血症患者における益と害のバランスを明らかにすることは、敗血症診療ガイドラインに取り上げるべき重要臨床課題である。考 え た。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

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

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	長期死亡 (6RCT, n=2148 ¹⁻⁶) は 1000 人あたり 23 人増加 (95%CI: 15 人減少~69 人増加)、急性腎障害 (6RCT, n=1846) ^{2,3,6-9} は 1000 人あたり 26 人増加 (95%CI: 34 人減少~104 人増加) であった。それぞれの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有害効果として 1000 人あたり 107 人増加 (95%CI: 87 人減少~346 人増加) であった。 したがって、望ましくない効果は「中」と判断した。	今回、死亡アウトカムに関しては「全 RCT 対象解析」とサブグループ解析の「Low RoB 限定解析」を行い、最もエビデンスの確実性が高いものを採用することを事前設定した。「全 RCT 対象解析の長期死亡」とサブグループ解析の「Low RoB 限定解析の短期死亡」がともにエビデンスの確実性が「high」であったが、主解析であり、かつ長期的転帰を示した「全 RCT 解析の長期死亡」を死亡アウトカムとして採用した。

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	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 harm であり、対応する確実性は moderate である。そして、その net effect に重要なアウトカムは「長期死亡」であり、精確性以外の確実性は high である。したがって、net effect の確実性は moderate である。また、長期死亡の相対的価値を 3.5 から 1 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性 (アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性) は、moderate からダウングレードをせず moderate とした。	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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	大量ビタミン C 投与におけるアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。	

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値(net effect estimate)は、有益効果として 1000 人あたり 107 人の減少(95%CI:346 人の減少～87 人増加)であった。したがって効果のバランスは「比較対照がおそらく優れている」と判断した。	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

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

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	ビタミンC投与に特別な設備、機器、技術は不要である。	

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 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>ビタミンC(アスコルビン酸) 2g1 アンプルは、約 85 円である。多くの RCT で採用している 6g/日×4 日間で計算すると総コストは約 1020 円である。(ビタミンCに加え、チアミン、ハイドロコルチゾンを併用した場合(HAT 療法)には、上記にこれらの薬剤のコストが追加される。) 6g/日投与しても4日間投与で総コストは約 1020 円であり、患者・家族の個人の視点からは容認されると考えられる。</p> <p>また、ビタミンC投与に伴う医療者の仕事量増加はわずかであると考えられる。</p>	<p>ビタミンCを経静脈的に投与した場合、本邦の承認量の上限は 2g/日である。</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>6g/日投与する場合は、添付文書上の用法用量を上回り、保険適用外使用となる。患者説明ならびに各施設における承認が必要となるが、安価で副作用もわずかであるため、おそらく実行可能であると考えられる。</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
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

	判断						
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

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

結論

推奨

敗血症に大量ビタミンC療法を行わないことを弱く推奨する (GRADE 2B)

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であり、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。このため上記推奨とする。

サブグループに関する検討事項

ビタミンC単独投与のサブグループ解析を行ったが、主要な重大アウトカムにおいて「全RCT解析」「Low ROB 限定解析」の結果と方向性は変わらなかった。

実施に関わる検討事項

メタアナリシスに採用したRCTの大部分は、本邦の承認量の上限である2g/日の3倍となる6g/日程度が投与されていた。保険診療上の適応疾患は、消耗性疾患などでビタミンCの需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給であることにも十分に留意する必要がある。各施設で適応外使用と判断される場合や保険承認用量を超えて投与する場合には、倫理委員会の承認など各施設が定める院内手続きを適正に踏んだ上で実施する必要がある。また、本推奨は、敗血症患者に対し生命予後の改善を期待したビタミンC投与(大量)に関するものであり、一般的な栄養療法としてのビタミンC投与(通常量)を否定するものではない。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

なし

文献の要約

1. Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: The VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323:423-431.
2. Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med*. 2020;46:2015-2025.
3. Lamontagne F, Masse MH, Menard J, et al. Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2022;386:2387-2398.
4. Lyu QQ, Zheng RQ, Chen QH, et al. Early administration of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine in adult patients with septic shock: a randomized controlled clinical trial. *Crit Care*. 2022;26:295.
5. Rosengrave P, Spencer E, Williman J, et al. Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial. *Crit Care*. 2022;26:26.
6. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325:742-750.
7. Chang P, Liao Y, Guan J, et al. Combined treatment with hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for sepsis and septic shock: A randomized controlled trial. *Chest*. 2020;158:174-182.
8. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al. Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ Injury in septic shock: The ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(7):642-650.
9. Wacker DA, Burton SL, Berger JP, et al. Evaluating vitamin C in septic shock: A randomized controlled trial of vitamin C monotherapy. *Crit Care Med*. 2022;50:e458-e467.

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

CQ6-3 敗血症の目標血糖値はいくつにするか？

1. 病院死亡

総研究数: 総患者数:	相対効果 (95% CI)**	予測される絶対効果 (95% CI)***			エビデンスの確実性	順位**** (SUCRA)	結果の解釈
		比較 (参照)	介入	差異			
4 >180 (9 RCT; 4,722 人)	1.14 (0.90 - 1.42)	269 / 1000	296 / 1000	27 多い / 1000 (20 少ない ~ 74 多い)	⊕○○○ 非常に低 1	4 (13.7)	-
3 144-180 (5 RCT; 3,963 人)	0.92 (0.63 - 1.21)	259 / 1000	243 / 1000	16 少ない / 1000 (79 少ない ~ 38 多い)	⊕○○○ 非常に低 1	1 (71.7)	-
2 110-144 (直接比較なし)	0.93 (0.54 - 1.57)	265 / 1000 ^x	251 / 1000	14 少ない / 1000 (102 少ない ~ 96 多い)	⊕○○○ 非常に低 2	2 (63.4)	-
1 <110	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	3 (51.3)	-
>180 (5 RCT; 384 人)	1.23 (0.74 - 2.02)	257 / 1000	298 / 1000	41 多い / 1000 (53 少ない ~ 154 多い)	⊕⊕○○ 低 ³	-	-
144-180 (2 RCT; 89 人)	0.99 (0.53 - 1.71)	261 / 1000	259 / 1000	2 少ない / 1000 (103 少ない ~ 116 多い)	⊕⊕○○ 低 ⁴	-	-
110-144	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-
>180 (1 RCT; 212 人)	1.23 (0.88 - 1.90)	10 / 1000	12 / 1000	2 多い / 1000 (1 少ない ~ 9 多い)	⊕○○○ 非常に低 5	-	-
144-180	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-

SUCRA, surface under the cumulative ranking

NMA-SoF table の定義

* 直線は直接比較を表す

** 効果推定値はリスク比と 95%信頼区間として報告される

*** 予測される絶対効果は介入群と対照群のリスク差を計算することで2つのリスクを比較する

**** 順位を示す：順位統計は、ネットワークメタ解析に含まれる治療のうち、ある治療が最も

有効である確率として定義され、最も低い治療まで続く
GRADE Working Group grades によるエビデンスのグレード 高: 真の効果が効果推定値に近いことに大きな確信がある。 中: 効果推定値に対して中程度の確信がある。つまり、真の効果は効果推定値に近いと考えられるが、大きく異なる可能性も否めない。 低: 効果推定値に対する確信性には限界がある。真の効果は効果推定値とは大きく異なるかもしれない。 非常に低: 効果推定値に対し、ほとんど確信がもてない。真の効果は、効果推定値とは大きく異なるものと考えられる。
説明 X: >180, 144-180 との比較における<110 の対照群イベント発生率 (1146/4329) を代用した。 1: 直接エビデンス、間接エビデンスは低であり、開始は低より評価。整合性に懸念があり1段階ダウングレードした。 2: 間接エビデンスの低より評価開始。不精確性において相当の益/害を含むため 1 段階ダウングレードした。 3: 直接エビデンスは低、間接エビデンスは中であり、開始は中より評価。不精確性において相当の益/害を含むため1段階ダウングレードした。 4: 直接エビデンス、間接エビデンスは中であり、開始は中より評価。不精確性において相当の益/害を含むため1段階ダウングレードした。 5: 直接エビデンスは中、間接エビデンスは低であり、開始は中より評価。整合性に懸念があり、不精確性においても相当の益/害を含むため2段階ダウングレードした。

CQ6-3 敗血症の目標血糖値はいくつにするか？

2. 28 or 30 日死亡

総研究数: 総患者数:	相対効果 (95% CI)**	予測される絶対効果 (95% CI)***			エビデンスの 確実性	順位**** (SUCRA)	結果 の解 釈
		比較 (参 照)	介入	差異			
4 >180 (6 RCT; 2,999 人)	1.02 (0.85 - 1.25)	312 / 1000	316 / 1000	4 多い / 1000 (34 少ない ~ 50 多い)	⊕⊕○○ 低 ¹	3 (43.1)	-
3 144-180 (4 RCT; 9,811 人)	0.94 (0.78 - 1.11)	224 / 1000	213 / 1000	11 少ない / 1000 (40 少ない ~ 19 多い)	⊕⊕○○ 低 ²	1 (78.3)	-
2 110-144 (1 RCT; 90 人)	1.19 (0.65 - 2.27)	333 / 1000	373 / 1000	40 多い / 1000 (88 少ない ~ 198 多い)	⊕⊕○○ 低 ³	4 (28.9)	-
1 <110	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	2 (49.7)	-

>180 (2 RCT; 198 人)	0.86 (0.46 - 1.59)	263 / 1000	235 / 1000	28 少ない/ 1000 (122 少ない ~ 99 多い)	⊕⊕○○ 低 ⁴	-	-
144-180 (直接比 較なし)	0.79 (0.41 - 1.48)	263 / 1000 ^x	220 / 1000	43 少ない/ 1000 (135 少ない ~ 83 多い)	⊕○○○ 非常に低 ⁵		
110-144	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-
>180 (1 RCT; 212 人)	1.09 (0.86 - 1.43)	10 / 1000	11 / 1000	1 多い/ 1000 (1 少ない ~ 4 多い)	⊕○○○ 非常に低 ⁶		
144-180	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-

SUCRA, surface under the cumulative ranking

NMA-SoF table の定義

* 直線は直接比較を表す

** 効果推定値はリスク比と 95%信頼区間として報告される

*** 予測される絶対効果は介入群と対照群のリスク差を計算することで2つのリスクを比較する

**** 順位を示す：順位統計は、ネットワークメタ解析に含まれる治療のうち、ある治療が最も有効である確率として定義され、最も低い治療まで続く

GRADE Working Group grades によるエビデンスのグレード

高: 真の効果が効果推定値に近いことに大きな確信がある。

中: 効果推定値に対して中程度の確信がある。つまり、真の効果は効果推定値に近いと考えられるが、大きく異なる可能性も否めない。

低: 効果推定値に対する確信性には限界がある。真の効果は効果推定値とは大きく異なるかもしれない。

非常に低: 効果推定値に対し、ほとんど確信がもてない。真の効果は、効果推定値とは大きく異なるものと考えられる。

説明

X: >180 との比較における 110-144 の対照群イベント発生率 (25/95) を代用した。

1: 直接エビデンスは中、間接エビデンスは低であり、開始は中より評価。整合性に懸念があり1段階ダウングレードした。

2: 直接エビデンスは低、間接エビデンスは中であり、開始は中より評価。整合性に懸念があり1段階ダウングレードした。

3: 直接エビデンスは中、間接エビデンスは低であり、開始は中より評価。不精確性において相当の益/害を含むため1段階ダウングレードした。

4: 直接エビデンスは低、間接エビデンスは中であり、開始は中より評価。不精確性において相当の

益/害を含むため1段階ダウングレードした。

5: 間接エビデンスの低より評価開始。不精確性において相当の益/害を含むため1段階ダウングレードした。

6: 直接エビデンスは中、間接エビデンスは低であり、開始は中より評価。整合性に懸念があり、不精確性においても相当の益/害を含むため2段階ダウングレードした。

CQ6-3 敗血症の目標血糖値はいくつにするか？

3. 長期死亡

総研究数: 総患者数:	相対効果 (95% CI)**	予測される絶対効果 (95% CI)***			エビデ ンスの確実 性	順位**** (SUCRA)	結果 の解 釈
		比較 (参 照)	介入	差異			
4 >180 (8 RCT; 3,210 人)	1.02 (0.86 - 1.21)	383 / 1000	388 / 1000	5 多い / 1000 (35 少ない ~ 46 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	4 (34.5)	-
3 144-180 (4 RCT; 8,830 人)	0.93 (0.76 - 1.10)	291 / 1000	276 / 1000	15 少ない / 1000 (53 少ない ~ 20 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ²	1 (72.1)	-
2 110-144 (直接比較な し)	0.96 (0.40 - 2.31)	315 / 1000 ^x	306 / 1000	9 少ない / 1000 (160 少ない ~ 200 多い)	⊕⊕○○ 低 ³	2 (52.1)	-
1 <110	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	3 (41.3)	-
>180 (3 RCT; 221 人)	1.06 (0.45 - 2.52)	109 / 1000	115 / 1000	6 多い / 1000 (57 少ない ~ 127 多い)	⊕⊕○○ 低 ⁴	-	-
144-180 (直接比較な し)	0.97 (0.40 - 2.45)	109 / 1000 ^{xx}	106 / 1000	3 少ない / 1000 (135 少ない ~ 83 多い)	⊕⊕○○ 低 ³	-	-
110-144	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-
>180 (1 RCT; 419 participants)	1.10 (0.88 - 1.40)	249 / 1000	267 / 1000	18 多い / 1000 (23 少ない ~ 68 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ⁵	-	-
144-180	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-

SUCRA, surface under the cumulative ranking

NMA-SoF table の定義

* 直線は直接比較を表す

** 効果推定値はリスク比と 95%信頼区間として報告される

*** 予測される絶対効果は介入群と対照群のリスク差を計算することで2つのリスクを比較する

**** 順位を示す：順位統計は、ネットワークメタ解析に含まれる治療のうち、ある治療が最も有効である確率として定義され、最も低い治療まで続く

GRADE Working Group grades によるエビデンスのグレード

高: 真の効果が効果推定値に近いことに大きな確信がある。

中: 効果推定値に対して中程度の確信がある。つまり、真の効果は効果推定値に近いと考えられるが、大きく異なる可能性も否めない。

低: 効果推定値に対する確信性には限界がある。真の効果は効果推定値とは大きく異なるかもしれない。

非常に低: 効果推定値に対し、ほとんど確信がもてない。真の効果は、効果推定値とは大きく異なるものと考えられる。

説明

X: >180, 144-180 との比較における-110 の対照群イベント発生率 (1893/6011) を代用した。

XX: >180 との比較における 110-144 の対照群イベント発生率 (13/119) を代用した。

1: 直接エビデンスは中、間接エビデンスは低であり、開始は中より評価。不精確性、整合性でのダウングレードはなし。

2: 直接エビデンスは低、間接エビデンスは中であり、開始は中より評価。不精確性、整合性でのダウングレードはなし。

3: 間接エビデンスの中より評価開始。不精確性において相当の益/害を含むため1段階ダウングレードした。

4: 直接エビデンスの中より評価開始。不精確性において相当の益/害を含むため1段階ダウングレードした。

5: 直接エビデンスは高、間接エビデンスは低であり、開始は高より評価。不精確性において相当の益/害を含むため1段階ダウングレードした。

CQ6-3 敗血症の目標血糖値はいくつにするか？

4. 感染

総研究数: 総患者数:	相対効果 (95% CI)**	予測される絶対効果 (95% CI)***			エビデンスの 確実性	順位**** (SUCRA)	結果 の解 釈
		比較 (参 照)	介入	差異			
4 >180 (8 RCT; 3,935 人)	1.35 (1.05 - 1.72)	162 / 1000	207 / 1000	45 多い / 1000 (7 多い ~ 88 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	4 (0.9)	-

3	144-180 (4 RCT; 8,831 人)	0.91 (0.66 - 1.17)	139 / 1000	128 / 1000	11 少ない/ 1000 (43 少ない ~ 20 多い)	⊕⊕○○ 低 ²	2 (69.5)	-
2	110-144 (直接比 較なし)	0.82 (0.51 - 1.23)	146 / 1000 ^x	123 / 1000	23 少ない/ 1000 (66 少ない ~ 28 多い)	⊕○○○○ 非常に低 ³	1 (85.0)	
1	<110	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	3 (44.6)	-
	>180 (5 RCT; 485 人)	1.66 (1.12 - 2.56)	269 / 1000	379 / 1000	110 多い/ 1000 (23 多い ~ 216 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ¹	-	-
	144-180 (2 RCT; 357 人)	1.11 (0.72 - 1.75)	274 / 1000	295 / 1000	21 多い/ 1000 (60 少ない ~ 124 多い)	⊕⊕○○ 低 ²		
	110-144	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-
	>180 (2 RCT; 631 人)	1.49 (1.09 - 2.11)	67 / 1000	97 / 1000	30 多い/ 1000 (6 多い ~ 65 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ⁴		
	144-180	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-
SUCRA, surface under the cumulative ranking								
NMA-SoF table の定義								
* 直線は直接比較を表す								
** 効果推定値はリスク比と 95%信頼区間として報告される								
*** 予測される絶対効果は介入群と対照群のリスク差を計算することで2つのリスクを比較する								
**** 順位を示す：順位統計は、ネットワークメタ解析に含まれる治療のうち、ある治療が最も有効である確率として定義され、最も低い治療まで続く								
GRADE Working Group grades によるエビデンスのグレード								
高: 真の効果が効果推定値に近いことに大きな確信がある。								
中: 効果推定値に対して中程度の確信がある。つまり、真の効果は効果推定値に近いと考えられるが、大きく異なる可能性も否めない。								
低: 効果推定値に対する確信性には限界がある。真の効果は効果推定値とは大きく異なるかもしれない。								
非常に低: 効果推定値に対し、ほとんど確信がもてない。真の効果は、効果推定値とは大きく異なるものと考えられる。								
説明								

X: >180, 144-180 との比較における<110 の対照群イベント発生率 (933/6398) を代用した。

1: 直接エビデンスは低、間接エビデンスは中であり、開始は中より評価。不精確性、整合性でのダウングレードはなし。

2: 直接エビデンスは中、間接エビデンスは低であり、開始は中より評価。不精確性において相当の益/害を含むため1段階ダウングレードした。

3: 間接エビデンスの低より評価開始。不精確性において相当の益/害を含むため1段階ダウングレードした。

4: 直接エビデンスは中、間接エビデンスは低であり、開始は中より評価。不精確性、整合性でのダウングレードはなし。

CQ6-3 敗血症の目標血糖値はいくつにするか？

5. 低血糖

総研究数: 総患者数:	相対効果 (95% CI)**	予測される絶対効果 (95% CI)***			エビデ ンスの確実 性	順位**** (SUCRA)	結果 の解 釈
		比較 (参 照)	介入	差異			
4 >180 (10 RCT; 5,213 人)	0.16 (0.09 - 0.28)	149 / 1000	27 / 1000	122 少ない/ 1000 (133 少ない ~ 102 少な い)	⊕⊕○○ 低 ¹	1 (87.1)	-
3 144-180 (6 RCT; 9,932 人)	0.19 (0.08 - 0.39)	87 / 1000	18 / 1000	69 少ない/ 1000 (79 少ない ~ 51 少ない)	⊕⊕○○ 低 ¹	2 (77.6)	-
2 110-144 (1 RCT; 90 人)	0.82 (0.15 - 4.26)	108 / 1000 ^x	90 / 1000	18 少ない/ 1000 (90 少ない ~ 232 多い)	⊕⊕○○ 低 ²	3 (21.9)	-
1 <110	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	4 (13.5)	-
>180 (1 RCT; 112 人)	0.20 (0.04 - 1.07)	36 / 1000	7 / 1000	29 少ない/ 1000 (35 少ない ~ 2 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ³	-	-
144-180 (2 RCT; 639 人)	0.23 (0.05 - 1.07)	85 / 1000	21 / 1000	64 少ない/ 1000 (80 少ない ~ 5 多い)	⊕⊕○○ 低 ²	-	-
110-144	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-

>180 (1 RCT; 419 人)	0.86 (0.35 - 2.12)	10 / 1000	9 / 1000	1 少ない / 1000 (6 少ない ~ 11 多い)	⊕⊕⊕○ 中 ³		
144-180	比較参照	No estimable	No estimable	No estimable	-	-	-

SUCRA, surface under the cumulative ranking

NMA-SoF table の定義

* 直線は直接比較を表す

** 効果推定値はリスク比と 95%信頼区間として報告される

*** 予測される絶対効果は介入群と対照群のリスク差を計算することで2つのリスクを比較する

**** 順位を示す：順位統計は、ネットワークメタ解析に含まれる治療のうち、ある治療が最も有効である確率として定義され、最も低い治療まで続く

GRADE Working Group grades によるエビデンスのグレード

高: 真の効果が効果推定値に近いことに大きな確信がある。

中: 効果推定値に対して中程度の確信がある。つまり、真の効果は効果推定値に近いと考えられるが、大きく異なる可能性も否めない。

低: 効果推定値に対する確信性には限界がある。真の効果は効果推定値とは大きく異なるかもしれない。

非常に低: 効果推定値に対し、ほとんど確信がもてない。真の効果は、効果推定値とは大きく異なるものと考えられる。

説明

X: >180, 144-180 との比較における<110 の対照群イベント発生率 (817/7559) を代用した。

1: 直接エビデンス、間接エビデンスは低であり、開始は低より評価。不精確性、整合性でのダウングレードはなし。

2: 直接エビデンスは中、間接エビデンスは低であり、開始は中より評価。不精確性において相当の益/害を含むため1段階ダウングレードした。

3: 直接エビデンスは高、間接エビデンスは低であり、開始は高より評価。不精確性において相当の益を含むため1段階ダウングレードした。

疑問

CQ 6-3: 敗血症の目標血糖値はいくつにするか？

集団	敗血症患者
介入	血糖目標値 <110, 110-144, 144-180, >180 のいずれか
比較対照	介入群の血糖目標値以外のいずれか
主要なアウトカム	死亡、感染症発生、低血糖
セッティング	院内
視点	個人の視点
背景	<p>高血糖は感染症の増加などから予後の悪化につながる可能性がある。一方で、高血糖を是正するためにインスリンを使用した場合、鎮静下の患者では低血糖の発見が難しく、不可逆的な神経障害を招く危険がある。そのため、強化インスリン療法で提唱された 110mg/dL 未満の低い血糖値帯と、180mg/dL 以上の高い血糖値帯を避けることが推奨されてきた。しかし、110mg/dL に近い血糖値と 180mg/dL に近い血糖値では特に、低血糖の発生率に差があるのではないかという疑問が生じる。より正確に血糖管理の益と害のバランスを検討するために、本 CQ ではこの領域における最大の RCT である NICE-SUGAR 研究を元に 110-180mg/dL を 110-144mg/dL、144-180mg/dL の 2 群に分けることとした。つまり、110mg/dL 未満、110-144mg/dL、144-180mg/dL、180mg/dL 以上の 4 つの血糖値帯に分けて検討した。しかし、一部の血糖値帯間では直接比較したランダム化比較試験が存在しない、あるいは少ないためネットワークメタ解析を行うことでこの 4 群間の益と害のバランスを評価することとした。</p>

評価

基準 1. 問題

この問題は優先事項か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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>高血糖は感染症の増加などから予後の悪化につながる可能性がある。一方で、高血糖を是正するためにインスリンを使用した場合、鎮静下の患者では低血糖の発見が難しく、不可逆的な神経障害を招く危険がある。そのため、低血糖の危険を回避して、感染症の低下などの益を得るための適切な血糖目標値はいくらかということは重要な臨床課題である。</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><input type="radio"/> わずか</p>	<p>死亡に関する効果推定値は、</p>	<p>死亡に関してはエビデンスの確実性</p>

<p>○ 小さい ○ 中 ○ 大きい</p> <p>● さまざま ○ 分からない</p>	<p>110 未満に対して</p> <p>110-144 [直接比較なし] RD 9 少ない/1,000 (95% CI: 160 少ない~ 200 多い)</p> <p>144-180 [4RCT, 8830 名] RD 15 少ない/1,000 (95% CI: 53 少ない~ 20 多い)</p> <p>180 以上 [8RCT, 3210 名] RD 5 多い/1,000 (95% CI: 35 少ない~ 46 多い)</p> <p>110-144 に対して</p> <p>144-180 [直接比較なし] RD 3 少ない/1,000 (95% CI: 135 少ない~ 83 多い)</p> <p>180 以上 [3RCT, 221 名] RD 6 多い/1,000 (95% CI: 57 少ない~ 127 多い)</p> <p>144-180 に対して</p> <p>180 以上 [1RCT, 419 名] RD 18 多い/1,000 (95% CI: 23 少ない~ 68 多い)</p> <p>であり, 感染症に関する効果推定値は,</p> <p>110 未満に対して</p> <p>110-144 [直接比較なし] RD 23 少ない/1,000 (95% CI: 66 少ない~ 28 多い)</p> <p>144-180 [4RCT, 8831 名] RD 11 少ない/1,000 (95% CI: 43 少ない~ 20 多い)</p> <p>180 以上 [8RCT, 3935 名] RD 45 多い/1,000 (95% CI: 7 多い~ 88 多い)</p> <p>110-144 に対して</p> <p>144-180 [2RCT, 357 名] RD 21 少ない/1,000 (95% CI: 60 少ない~ 124 多い)</p> <p>180 以上 [5RCT, 485 名] RD 110 多い/1,000 (95% CI: 23 多い~ 216 多い)</p> <p>144-180 に対して</p> <p>180 以上 [2RCT, 631 名] RD 30 多い/1,000 (95% CI: 6 多い~ 65 多い)</p> <p>である。</p>	<p>の最も高いものを採用するという事前設定に基づき、「長期死亡」を採用した。「28or30 日死亡」「病院死亡」においても結果の方向性は変わらなかった。</p>
--	---	---

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

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

<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 checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない 	<p>低血糖に関する効果推定値は、</p> <p>110未満に対して</p> <p>110-144 [1RCT, 90名] RD 18 少ない/1,000 (95% CI: 90 少ない～ 232 多い)</p> <p>144-180 [6RCT, 9932名] RD 69 少ない/1,000 (95% CI: 79 少ない～ 51 少ない)</p> <p>180以上 [10RCT, 5213名] RD 122 少ない/1,000 (95% CI: 133 少ない～ 102 少ない)</p> <p>110-144 に対して</p> <p>144-180 [2RCT, 639名] RD 64 少ない/1,000 (95% CI: 80 少ない～ 5 多い)</p> <p>180以上 [1RCT, 112名] RD 29 少ない/1,000 (95% CI: 35 少ない～ 2 多い)</p> <p>144-180 に対して</p> <p>180以上 [1RCT, 419名] RD 1 少ない/1,000 (95% CI: 6 少ない～ 11 多い)</p> <p>である。</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>各アウトカムが益と害の異なる方向性を示している群間もあり、重大なアウトカムに関するエビデンスの確実性の中でも最も低いグレードを採用するため「低」とした。</p>	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<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 	<p>血糖管理のアウトカムに関する、価値観についてのデータはない。一般的に死亡に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

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

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input 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 checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>各群間の効果のバランスは以下のようである。</p> <p>110 未満に対して 110-144, 144-180, 180 以上のいずれも優位</p> <p>110-144 に対して 144-180 は優位, 180 以上は優位ではない</p> <p>144-180 に対して 180 以上は優位ではない</p> <p>以上をまとめると 144-180 が最も優位であるといえる。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

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

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>血糖測定に必要な血液ガス分析装置や簡易血糖測定器、インスリンの持続投与に必要なシリンジポンプは、集中治療室であれば利用可能であると考えられ、新たに特別な機器を必要とすることはない。また、血糖管理はどの病棟においても行われている一般的な医療行為であり、特殊なスキルを有した人材の確保も不要である。しかし、後述の容認性にも関わるが、血糖測定の回数が増えなくなった場合の労働負担は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	敗血症で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。インスリンの薬価は1週間で約800-1000円程度でありコストに関するように容認性は高いと思われる。血糖測定が頻回になった場合、看護師の労力は増加する。	なお、インスリンの薬価は約250-300円/100単位であり、2単位/時で7日間持続投与した場合に、本介入にかかる総コストは800-1000円程度である。

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 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	一般的な薬剤を用いた治療であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。	

判断の要約

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

	判断						
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨 <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

敗血症の目標血糖値を 144-180mg/dl とすることを弱く推奨する (GRADE 2C)。

正当性

望ましい効果と望ましくない効果は群間によっては異なる方向を示しており、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。その効果のバランスは 4 群間の中で 144-180mg/dl が最も優位であった。こ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

「28or30 日死亡」「病院死亡」でも方向性は同じであった。

実施に関わる検討事項

インスリンによる低血糖を防ぐために、インスリン持続投与中は適切な間隔で血糖測定を行うこと。適切な血糖測定間隔について本ガイドラインでは検討を行っていない。Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG) 2021 においては、血糖測定間隔に関しては言及されていない。SSCG2016 では、血糖値とインスリン投与量が安定するまでは 1-2 時間毎、安定した後は 4 時間毎の血糖測定を Best Practice Statement として推奨していた¹⁾。また、European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)のガイドラインでは、Good Practice Points として入室 48 時間は少なくとも 4 時間毎の血糖測定を推奨し、患者の状態によってはより頻回の測定を必要とすることがある旨を解説で述べている²⁾。

急性期における血糖測定の方法としては、毛細管血を利用した簡易血糖測定は測定誤差が大きく、低血糖を見過ごすリスクがあるために避けることが望ましい^{3,4)}。しかし、観血的動脈圧ラインを留置している ICU 患者では容易に実施可能であるが、一般病棟では毛細管血を利用しないことは看護師の負担の増加や患者の採血に伴う苦痛の増加につながる可能性がある。さらに毛細管血を利用した簡易血糖測定の測定誤差に関する検討は集中治療患者を対象としたものである。そのため、一般病棟での血糖測定に関してはこの限りではない。

監視と評価

なし。

研究上の優先事項

今後、糖尿病患者における最適な血糖値帯や持続血糖モニタリング装置あるいは Closed-loop 方式の血糖管理装置を使用した場合の最適な血糖値帯に関する研究が望まれる。また、インスリン自体は安価ではあるが労働負担なども加味した費用対効果に関する研究も必要であると考えられる。

文献の要約

- 1) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-377.
- 2) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38:48-79.
- 3) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care.* 2021;9:53.
- 4) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *Acute Med Surg.* 2021;8:e659.

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

CQ6-4 発熱を伴う敗血症に解熱療法を行うか？

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	解熱療法	非介入/プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

28 or 30 日死亡

4	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	155/618 (25.1%)	149/618 (24.1%)	RR 1.18 (0.80 to 1.72)	1000人あたり43人多い (48人少ない～174人多い)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-----------------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	------------------------	----------------------------------	-----------	----

長期死亡 (60日以上)

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	55/346 (15.9%)	57/344 (16.6%)	RR 0.96 (0.68 to 1.35)	1000人あたり7人少ない (53人少ない～58人多い)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	------------------------	---------------------------------	-----------	----

病院死亡

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 ^c	なし	53/183 (29.0%)	56/174 (32.2%)	RR 0.99 (0.54 to 1.85)	1000人あたり3人少ない (148人少ない～274人多い)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	------------------------	-----------------------------------	-----------	----

あらゆる重篤な副作用

4	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻 ^a	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	53/654 (8.1%)	57/658 (8.7%)	RR 1.01 (0.55 to 1.85)	1000人あたり1人多い (39人少ない～74人多い)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-----------------	-------	--------------------	----	---------------	---------------	------------------------	--------------------------------	--------------	----

感染性合併症

3	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	21/254 (8.3%)	29/256 (11.3%)	RR 0.75 (0.38 to 1.48)	1000人あたり28人少ない (70人少ない～54人多い)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	---------------	----------------	------------------------	----------------------------------	-----------	----

CI: 信頼区間; RR: リスク比

Explanations

- a. 深刻な非一貫性のため1段階ダウングレード (中等度の統計学的異質性のため)
- b. 深刻な不精確性のため1段階ダウングレード (信頼区間が相当な害を含むため)
- c. 深刻な不精確性のため2段階ダウングレード (信頼区間が相当な益と害を含むため)
- d. 深刻なバイアスリスクのため1段階ダウングレード (1つの研究が高いバイアスリスク)

疑問

CQ 6-4: 発熱を伴う敗血症に解熱療法を行うか?

集団	感染症、敗血症あるいは敗血症性ショック
介入	あらゆる種類および投与量の解熱薬投与 体表クーリングデバイスの使用
比較対照	プラセボ投与あるいは非介入
主要なアウトカム	28 または 30 日死亡；長期死亡（60 日以上）；病院死亡；あらゆる重篤な副作用；感染性合併症
セッティング	ICU 患者を含む成人患者（16 歳以上含む）
視点	個人の視点
背景	敗血症患者では発熱は頻繁に生じる。発熱は、その原因検索のための診断や治療法の変更へとつながる徴候とともに、患者不快感、呼吸および心筋を含む全身の酸素需要増大、中枢神経障害などを生じる。一方、抗体産生増加、T 細胞活性化、サイトカイン合成促進、好中球およびマクロファージの活性化を惹起させ、病原微生物の除去促進にも関連する防御反応でもある。解熱療法は不快感、酸素需要増大の軽減、中枢神経障害予防を目的に頻繁に施行されているが、解熱療法により前記防御反応が抑制される可能性もある。

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	臨床頻度の高い発熱に対する解熱療法の是非について、有効性・有害性の評価は定まっていない。発熱を伴う感染症患者に対する解熱療法の益と害のバランスを明らかにすることは、敗血症診療ガイドラインで検討すべき重要臨床課題であると考えた。	

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	「感染性合併症」(RCT3 件、n=510) ⁽¹⁻³⁾ の効果推定値は、1000 人あたり 28 人減少 (95%CI: 70 人減少~54 人増加) であった。したがって、望ましい効果は「わずか」と判断した。	

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

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 大きい ● 中 ○ 小さい ○ わずか ○ さまざま ○ 分からない	28 または 30 日死亡 (4RCT, n=1236) ⁽²⁻⁵⁾ の効果推定値は 1000 人あたり 43 人増加 (95%CI: 48 人減少~174 人増加)、あらゆる重篤な副作用 (4RCT, n=1312) ^(2, 5-7) は 1 人増加 (95%CI: 39 人減少~54 人増加) であった。 それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有害効果として 1000 人あたり 130 人の増加 (95%CI: 183 人減少~596 人増加) であった。 したがって、望ましくない効果は「中」と判断した。	

基準 4. エビデンスの確実性

効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 非常に低 ● 低 ○ 中 ○ 高 ○ 採用研究なし	アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) の精確性分類は Possible net harm であり、対応する確実性は low である。そして、その net effect に重要なアウトカムは「28 or 30 日死亡」であり、精確性以外の確実性は moderate である。したがって、net effect の確実性は low である。また、28 or 30 日死亡の相対的価値を 1 から 3 倍まで変動させ感度解析を行ったところ、net effect の精確性は変動しないため、net effect の確実性 (アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性) は、low からダウングレードをせず low とした。	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
○ 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	発熱を伴う敗血症患者に対する解熱療法における、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。死亡アウトカムに対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。	

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 102 人の減少(95%CI:445 人の減少~241 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「比較対照がおそらく優れている」と判断した。	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

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

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	アセトアミノフェンは様々な剤形がどの施設でも使用可能であり、追加で要する人的・物的資源はほぼ無いと考えられる。	体表クーリングデバイスとして頻用されるウォーターパッド体温管理用ジェルパッドは高額（約 10 万円：再使用禁止）である。また、感染症・敗血症患者への保険適応も現状ない事から、一般病棟での導入は限定的であると考えられる。

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

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

<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>アセトアミノフェン静注薬（1000 mg）は薬価 310 円と費用負担は少なく、患者・家族の視点からは容認されと考えられる。</p> <p>また、薬物療法の仕事量は軽微であり、通常の臨床業務範囲内と考えられる。ウォーターパッド体温管理装置を含む体表クーリングデバイス使用により看護師の作業量は増加するが、集中治療室においては通常の診療業務範囲内であると考えられる。</p>	
--	---	--

基準 10. 実行可能性

その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>解熱薬投与、体表クーリングは多くの医療施設において実行可能性は高いと考えられる。</p>	

判断の要約

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

	判断						
必要資源量	大きな増加	中程度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

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

結論

推奨

発熱を伴う敗血症に対して、解熱療法を行わない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中であり、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。

サブグループに関する検討事項

体表クーリングを除外した「薬物療法のみによる解熱療法の解析」でサブグループ解析を行ったが、主要な重大アウトカムにおいて結果と方向性は変わらなかった。「中枢神経感染患者を含む場合、含まない場合での解析」、「感染症基準もしくは敗血症基準での解析」については採用研究が無く、実施できなかった。

実施に関わる検討事項

発熱を伴う敗血症全例に対して解熱療法を行わないことを弱く推奨する。しかし、必要資源量、容認性、実行可能性に大きな問題がないことから、著しい高体温への対応や発熱に伴う症状改善のために解熱療法の実施を制限するものではない。

また、アセトアミノフェン投与後の血圧低下のリスクを考慮し、投与後特に 30 分間は血圧の慎重な観察が必要と考えられる。アセトアミノフェンの静脈内投与によって集中治療患者の 50%において投与後中央値 30 分（95%信頼区間 15-71 分）で平均血圧が 15%以上低下したという前向き観察研究がある⁽⁸⁾。同様の他の研究などを元に、特にアセトアミノフェン投与前の循環動態が不安定な患者では嚴重なモニタリングの必要性が示唆されている⁽⁹⁾。

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。

- ・中枢神経感染患者を含む場合、含まない場合での解析
- ・感染症基準もしくは敗血症基準での解析
- ・解熱方法（薬物療法と体表クーリングなどの物理的冷却方法との差違）
- ・解熱療法の適応（開始時体温など）、開始時期、治療期間、維持の設定温度

文献の要約

1. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group. *Critical care medicine*. 1991;19(11):1339-47.
2. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *The New England journal of medicine*. 1997;336(13):912-8.
3. Niven DJ, Stelfox HT, Leger C, Kubes P, Laupland KB. Assessment of the safety and feasibility of administering antipyretic therapy in critically ill adults: a pilot randomized clinical trial. *Journal of critical care*. 2013;28(3):296-302.
4. Yang YL, Liu DW, Wang XT, Long Y, Zhou X, Chai WZ. Body temperature control in patients with refractory septic shock: too much may be harmful. *Chinese medical journal*. 2013;126(10):1809-13.
5. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F, et al. Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *The New England journal of medicine*. 2015;373(23):2215-24.
6. Janz DR, Bastarache JA, Rice TW, Bernard GR, Warren MA, Wickersham N, et al. Randomized, placebo-controlled trial of acetaminophen for the reduction of oxidative injury in severe sepsis: the Acetaminophen for the Reduction of Oxidative Injury in Severe Sepsis trial. *Critical care medicine*. 2015;43(3):534-41.
7. Vasikasin V, Rojduongrattana T, Chuerboonchai W, Siritiwattana T, Thongtaeparak W, Niyasom S, et al. Effect of standard dose paracetamol versus placebo as antipyretic therapy on liver injury in adult dengue infection: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Global health*. 2019;7(5):e664 - e70.
8. Cantais A, Schnell D, Vincent F, Hammouda Z, Perinel S, Balichard S, et al. Acetaminophen-Induced Changes in Systemic Blood Pressure in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. *Critical care medicine*. 2016;44(12):2192-8.

9. Maxwell EN, Johnson B, Cammilleri J, Ferreira JA. Intravenous Acetaminophen-Induced Hypotension: A Review of the Current Literature. *Ann Pharmacother.* 2019;53(10):1033-41.

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

CQ6-5 敗血症に消化管出血の予防を目的とした抗潰瘍薬の投与を行うか？

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	抗潰瘍薬	プラセボ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

消化管出血

30	ランダム化試験	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	292/3735 (7.8%)	433/3131 (13.8%)	RR 0.52 (0.39 to 0.69)	66 fewer per 1,000 (から 84 fewer to 43 fewer)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
----	---------	-----------------	-----------------	-------	-------	----	-----------------	------------------	------------------------	--	-----------	----------

死亡率

14	ランダム化試験	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	684/2668 (25.6%)	614/2397 (25.6%)	RR 1.04 (0.95 to 1.14)	10 more per 1,000 (から 13 more to 36 more)	⊕⊕⊕○ 中	CRITICAL
----	---------	-----------------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	---	-----------	----------

肺炎

15	ランダム化試験	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	432/2755 (15.7%)	368/2391 (15.4%)	RR 1.05 (0.92 to 1.19)	8 more per 1,000 (から 12 fewer to 29 more)	⊕⊕⊕○ 中	CRITICAL
----	---------	-----------------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	---	-----------	----------

重篤な副作用

7	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	84/2156 (3.9%)	72/1987 (3.6%)	RR 1.13 (0.83 to 1.54)	5 more per 1,000 (から 6 fewer to 20 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	----------------	----------------	------------------------	--	-----------	----------

クロストリジウム感染症

3	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	21/1807 (1.2%)	28/1800 (1.6%)	RR 0.75 (0.42 to 1.31)	4 fewer per 1,000 (から 9 fewer to 5 more)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
---	---------	-------	-------	-------	--------------------	----	----------------	----------------	------------------------	--	-----------	----------

消化管出血 (Low RoB)

12	ランダム化試験	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^f	なし	184/2463 (7.5%)	288/2228 (12.9%)	RR 0.55 (0.36 to 0.85)	58 fewer per 1,000 (から 83 fewer to 19 fewer)	⊕⊕○○ 低	CRITICAL
----	---------	-------	-----------------	-------	-----------------	----	-----------------	------------------	------------------------	--	-----------	----------

死亡率 (Low RoB)

7	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	602/2139 (28.1%)	559/2030 (27.5%)	RR 1.03 (0.94 to 1.14)	8 more per 1,000 (から 17 fewer to 39 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	CRITICAL
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	---	-----------	----------

肺炎 (Low RoB)

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	269/1764 (15.2%)	267/1765 (15.1%)	RR 1.01 (0.86 to 1.18)	2 more per 1,000 (から 21 fewer to 27 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	CRITICAL
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	------------------------	---	-----------	----------

CI: 信頼区間; RR: リスク比

説明

- 深刻なバイアスのリスクがあるとして1段階引き下げた (全体的にバイアスのリスクが高い研究 9件)。
- 深刻な矛盾があるとして1段階格下げ (中程度の統計的異質性がある)
- 深刻なバイアスのリスクがあるとして1段階格下げ (全体的にバイアスのリスクが高い研究が5件ある)

- d. 深刻なバイアスのリスクがあるとして1段階格下げ（全体的にバイアスのリスクが高い研究が3件）。
- e. 深刻な不正確さがあるとして2段階格下げ（CIの上限が判定閾値を超えた）。
- f. 深刻な不正確さがあるとして1段階格下げ（信頼区間の上限が判定閾値を超えた）。



疑問

CQ 6-5: 敗血症に消化管出血の予防を目的とした抗潰瘍薬の投与を行うか?

集団	集中治療患者
介入	あらゆる抗潰瘍薬の投与
比較対照	プラセボ投与または抗潰瘍薬非投与
主要なアウトカム	消化管出血、死亡、肺炎、重篤な副作用、クロストリジウム感染症
セッティング	集中治療患者
視点	個人の視点
背景	集中治療患者においては、ストレス潰瘍から消化管出血をきたす可能性がある。これを予防するため日常診療上抗潰瘍薬を予防的に投与することが行われている。

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 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	集中治療患者は重篤で非常にストレスのかかる状態であることから、ストレス潰瘍から消化管出血をきたす可能性がある。そのため日常診療上、抗潰瘍薬を予防的に投与することが行われている。一方で、抗潰瘍薬投与の副作用として肺炎、クロストリジウム感染症などが懸念される。以上により集中治療患者に対する抗潰瘍薬投与の益と害のバランスを明らかにすることは、敗血症診療ガイドラインで検討すべき重要臨床課題であると考えた。	

基準 2. 望ましい効果

予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	消化管出血 (30RCT, n=6866 ¹⁻³⁰) は、1000 人あたり 50 人減少 (95%CI: 64 人減少~33 人減少)、クロストリジウム感染症 (RCT 3 件, n=3607 ^{8,28,31}) は 1000 人あたり 4 人減少 (95%CI: 9 人減少~5 人増加) であった。 それぞれの相対的価値を考慮すると、正味の効果推定値は有益効果として 1000 人あたり 154 人の増加 (95%CI: 94 人増加~201 人増加) であった。 したがって、望ましい効果は「中」と判断した。	

基準 3. 望ましくない効果

予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input 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>死亡 (14RCT、n=5065^{1,3,5,8,10,15,16,18,19,24,26,28,31,32}) は 1000 人あたり 10 人増加 (95%CI: 13 人減少～36 人増加)、肺炎 (15RCT、n=5146)^{1,3,5,7,13,15,16,18-22,28,31,33} は 1000 人あたり 8 人増加 (95%CI: 12 人減少～29 人増加)、重篤な副作用 (7RCT、n=4143^{5,15,16,23,25,28,31}) は 1000 人あたり 5 人増加 (95%CI: 6 人減少～19 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 43 人の増加(95%CI:34 人減少～120 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 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>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「消化管出血」であり、精確性以外の確実性は low である。したがって、net effect の確実性は low である。また、消化管出血の相対的価値を 3 から 1 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 net benefit から possible net benefit に変動した。</p> <p>したがって、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 1 段階ダウングレードし very low とした。</p>	

基準 5. 価値観

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>抗潰瘍薬投与におけるアウトカムに関する価値観についてのデータは存在しない。一般的に消化管出血・死亡に対する相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

基準 6. 効果のバランス

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

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input checked="" type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>それぞれのアウトカムの相対的価値を考慮すると、アウトカム全体にわたる正味の効果推定値 (net effect estimate) は、有益効果として 1000 人あたり 111 人の増加(95%CI:21 人の増加~201 人増加)であった。したがって、効果のバランスは「介入が優れている」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果

その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

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

基準 8. 必要資源量

資源利用はどの程度大きいか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>抗潰瘍薬は数十年前から使用されており、抗潰瘍薬はさまざまな剤形がどの施設でも使用可能であり、追加で要する人的・物的資源はない。また一般的に薬価は低い。集中治療患者における他の治療介入の費用や、本邦における高額療養費制度を考慮すると、抗潰瘍薬投与による自己負担額増加は無視できる程度と考えられる。</p>	

基準 9. 容認性

この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ	<p>抗潰瘍薬は数十年前から集中治療領域含め広く臨床現場で使用さ</p>	

<input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>れている。ほとんどの抗潰瘍薬はその他の薬と比較し薬価は低い。さらに有害事象のリスクは低い。そのため患者・家族の視点からおそらく許容できると考えられる。また、医療者の仕事量増加はわずかと考えられる。以上から、集中治療患者に対する抗潰瘍薬投与は容認されたと考えられる。</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>抗潰瘍薬は数十年前から集中治療領域含め広く臨床現場で使用されており、実行可能性は高いと考えられる。</p>	

判断の要約

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

		判断					
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

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

結論

推奨

敗血症に対して、予防的抗潰瘍薬投与を行うことを弱く推奨する (GRADE 2D)

正当性

望ましい効果は「中」、望ましくない効果は「小さい」であり、効果のバランスも「介入が優れている」であるが、エビデンスの確実性は「非常に低」である。

サブグループに関する検討事項

今回、「RoB Low の研究に限定した解析」、「抗潰瘍薬の種類 (H2 ブロッカー、プロトンポンプ阻害薬、スクラルファート) に分けた解析」を行ったが、主要な重大アウトカムにおいて結果と方向性は変わらなかった。

実施に関わる検討事項

今回採用された複数の RCT において本邦未承認の Pantprazole が試験薬として使用されている。また用量も 40mg/day を使用している RCT が多く、本邦での同効薬 omeprazole の保険適用用量である 20mg/day を超える。こうしたことから、本結果を臨床現場で適応するには注意を要する。なお、集中治療室で開始された抗潰瘍薬が集中治療室退室後や病院退院後も理由なく継続されていることがある^{34,35}。いつまで抗潰瘍薬の投与を続け

るかについて、症例ごとに検討することが重要である。

監視と評価

なし

研究上の優先事項

なし

文献の要約

1. Apte NM, Karnad DR, Medhekar TP, Tilve GH, Morye S, Bhavne GG. Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 1992;20(5):590-593. doi:10.1097/00003246-199205000-00008
2. Basso N, Bagarani M, Materia A, Fiorani S, Lunardi P, Speranza V. Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg*. 1981;141(3):339-341. doi:10.1016/0002-9610(81)90191-4
3. Ben-Menachem T. Prophylaxis for Stress-related Gastric Hemorrhage in the Medical Intensive Care Unit: A Randomized, Controlled, Single-Blind Study. *Ann Intern Med*. 1994;121(8):568. doi:10.7326/0003-4819-121-8-199410150-00003
4. Burgess P, Larson GM, Davidson P, Brown J, Metz CA. Effect of ranitidine on intragastric pH and stress-related upper gastrointestinal bleeding in patients with severe head injury. *Digest Dis Sci*. 1995;40(3):645-650. doi:10.1007/BF02064385
5. Chan KH, Lai ECS, Tuen H, et al. Prospective double-blind placebo-controlled randomized trial on the use of ranitidine in preventing postoperative gastroduodenal complications in high-risk neurosurgical patients. *Journal of Neurosurgery*. 1995;82(3):413-417. doi:10.3171/jns.1995.82.3.0413
6. Darlong V, Jayalakshmi TS, Kaul HL, Tandon R. Stress ulcer prophylaxis in patients on ventilator. *Trop Gastroenterol*. 2003;24(3):124-128.
7. Eddleston JM, Pearson RC, Holland J, Tooth JA, Vohra A, Doran BH. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with either sucralfate or placebo. *Crit Care Med*. 1994;22(12):1949-1954.
8. El-Kersh K, Jalil B, McClave SA, et al. Enteral nutrition as stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A randomized controlled exploratory study. *Journal of Critical Care*. 2018;43:108-113. doi:10.1016/j.jccr.2017.08.036
9. Granholm A, Krag M, Marker S, Alhazzani W, Perner A, Møller MH. Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients in the SUP-ICU trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(6):792-800. doi:10.1111/aas.13805
10. Groll A, Simon JB, Wigle RD, Taguchi K, Todd RJ, Depew WT. Cimetidine prophylaxis for gastrointestinal bleeding in an intensive care unit. *Gut*. 1986;27(2):135-140. doi:10.1136/gut.27.2.135
11. Gündoğan K, Karakoç E, Teke T, et al. Effects of oral/enteral nutrition alone versus plus pantoprazole on gastrointestinal bleeding in critically ill patients with low risk factor: a multicenter, randomized controlled trial. *Turk J Med Sci*. 2020;50(4):776-783. doi:10.3906/sag-1911-42
12. Halloran LG, Zfass AM, Gayle WE, Wheeler CB, Miller JD. Prevention of acute gastrointestinal complications after severe head injury: a controlled trial of cimetidine prophylaxis. *Am J Surg*. 1980;139(1):44-48. doi:10.1016/0002-9610(80)90228-7
13. Hanisch EW, Encke A, Naujoks F, Windolf J. A randomized, double-blind trial for stress ulcer prophylaxis shows no evidence of increased pneumonia. *The American Journal of Surgery*. 1998;176(5):453-457. doi:10.1016/S0002-9610(98)00239-6

14. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med*. 1978;298(19):1041-1045. doi:10.1056/NEJM197805112981901
15. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology*. 2004;51(57):757-761.
16. Karlstadt RG, Iberti TJ, Silverstein J, et al. Comparison of Cimetidine and Placebo for the Prophylaxis of Upper Gastrointestinal Bleeding Due to Stress-related Gastric Mucosal Damage in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 1990;5(1):26-32. doi:10.1177/088506669000500106
17. Kaushal S, Midha V, Sood A, Chopra SC, Gupta C. A comparative study of the effects of famotidine and sucralfate in prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients of head injury. *Indian Journal of Pharmacology*. 2000;32(3):246.
18. Lin CC, Hsu YL, Chung CS, Lee TH. Stress ulcer prophylaxis in patients being weaned from the ventilator in a respiratory care center: A randomized control trial. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2016;115(1):19-24. doi:10.1016/j.jfma.2014.10.006
19. Martin LF, Booth FV, Karlstadt RG, et al. Continuous intravenous cimetidine decreases stress-related upper gastrointestinal hemorrhage without promoting pneumonia. *Crit Care Med*. 1993;21(1):19-30. doi:10.1097/00003246-199301000-00009
20. Metz CA, Livingston DH, Smith JS, Larson GM, Wilson TH. Impact of multiple risk factors and ranitidine prophylaxis on the development of stress-related upper gastrointestinal bleeding: a prospective, multicenter, double-blind, randomized trial. The Ranitidine Head Injury Study Group. *Crit Care Med*. 1993;21(12):1844-1849. doi:10.1097/00003246-199312000-00010
21. Muzlovič I. Stress Ulcer Prophylaxis as a Risk Factor for Tracheal Colonization and Hospital-Acquired Pneumonia in Intensive Care Patients: Impact on Latency Time for Pneumonia. *ACC*. Published online 2019. doi:10.20471/acc.2019.58.01.10
22. Nourian A, Mohammadi M, Beigmohammadi MT, et al. Comparing efficacy of enteral nutrition plus ranitidine and enteral nutrition alone as stress ulcer prophylaxis. *J Comp Eff Res*. 2018;7(5):493-501. doi:10.2217/ce-2017-0098
23. 大塚敏文, 八木義弘, 島崎修次, et al. 脳血管障害, 頭部外傷による胃酸分泌亢進に対するファモチジン注の抑制効果の検討 プラセボを対照とした二重盲検比較試験. *診療と新薬*. 1991;28(1):1-12.
24. Pinilla JC, Oleniuk FH, Reed D, Malik B, Laverty WH. Does antacid prophylaxis prevent upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients? *Crit Care Med*. 1985;13(8):646-650. doi:10.1097/00003246-198508000-00007
25. Powell H, Morgan M, Li S, Baron J. Inhibition of gastric acid secretion in the intensive care unit after coronary artery bypass graft. A pilot control study of intravenous omeprazole by bolus and infusion, ranitidine and placebo. *Theoretical surgery*. 1993;8(3):125-130.
26. Reusser P, Gyr K, Scheidegger D, Buchmann B, Buser M, Zimmerli W. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill neurosurgical patients: current incidence and effect of acid-reducing prophylaxis. *Crit Care Med*. 1990;18(3):270-274. doi:10.1097/00003246-199003000-00004
27. Ruiz-Santana S, Ortiz E, Gonzalez B, Bolaños J, Ruiz-Santana AJ, Manzano JL. Stress-induced gastroduodenal lesions and total parenteral nutrition in critically ill patients: frequency, complications, and the value of prophylactic treatment. A prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1991;19(7):887-891. doi:10.1097/00003246-199107000-00011
28. Selvanderan SP, Summers MJ, Finnis ME, et al. Pantoprazole or Placebo for Stress Ulcer Prophylaxis (POP-UP): Randomized Double-Blind Exploratory Study*. *Critical Care Medicine*. 2016;44(10):1842-1850. doi:10.1097/CCM.0000000000001819
29. Van Den Berg B, Van Blankenstein M. Prevention of Stress-Induced Upper Gastrointestinal Bleeding by Cimetidine in Patients on Assisted Ventilation. *Digestion*. 1985;31(1):1-8. doi:10.1159/000199170
30. Zinner MJ, Zuidema GD, Smith P[L null, Mignosa M. The prevention of upper gastrointestinal tract bleeding in patients in an intensive care unit. *Surg Gynecol Obstet*. 1981;153(2):214-220.
31. Krag M, Marker S, Perner A, et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2199-2208. doi:10.1056/NEJMoa1714919
32. Rixen D, Livingston DH, Loder P, Denny TN. Ranitidine improves lymphocyte function after severe head injury: results of a randomized, double-blind study. *Crit Care Med*. 1996;24(11):1787-1792. doi:10.1097/00003246-199611000-00005

33. Cloud ML, Offen W. Continuous Infusions of Nizatidine Are Safe and Effective in the Treatment of Intensive Care Unit Patients at Risk for Stress Gastritis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1994;29(sup206):29-34. doi:10.3109/00365529409091418
34. Blackett JW, Faye AS, Phipps M, Li J, Lebwohl B, Freedberg DE. Prevalence and Risk Factors for Inappropriate Continuation of Proton Pump Inhibitors After Discharge From the Intensive Care Unit. *Mayo Clin Proc*. 2021;96:2550–60.
35. Cascone AE, Sullivan J, Ackerbauer K, Patel S, Lindale DK, Tatro H, Feeney ME. Pharmacist-Initiated De-Prescribing Efforts Reduce Inappropriate Continuation of Acid-Suppression Therapy Initiated in the ICU. *Am J Med*. 2023;136:186-92.

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