

Journal Club

敗血症性ショックにおける 治療開始までの時間と死亡率の関係

2017年7月11日

東京ベイ・浦安市川医療センター

初期研修医 津島隆史

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis

Christopher W. Seymour, M.D., Foster Gesten, M.D., Hallie C. Prescott, M.D.,
Marcus E. Friedrich, M.D., Theodore J. Iwashyna, M.D., Ph.D.,
Gary S. Phillips, M.A.S., Stanley Lemeshow, Ph.D., Tiffany Osborn, M.D., M.P.H.,
Kathleen M. Terry, Ph.D., and Mitchell M. Levy, M.D.

N Engl J Med. 2017 May 21. doi: 10.1056 PMID: 28528569

論文の背景

Sepsisとは

感染に対し、
過剰な宿主反応により引き起こされる
生命を脅かす臓器障害

Sepsis 診断基準

- ICU

SOFA scoreの2点以上増加

- 上記以外（一般床など）

qSOFAを2項目以上満たす

(RR $\geq$ 22 ・ SBP $\leq$ 100 ・ GCS $\downarrow$)

Sepsisと認識したら...

スピーディーな早期治療

Resuscitation

Antibiotics

Source control

3時間

6時間

Survival Sepsis Campaign



Sepsisを認識してから **3 時間**と **6 時間**以内に
達成すべき項目が記載されている

3時間以内

- 乳酸値を測定
- 抗菌薬投与前に血液培養採取
- 広域抗菌薬の投与
- 低血圧や乳酸値 $\geq 4\text{mmol/L}$ ($= 36\text{mg/dl}$)
に対して 30ml/kg 晶質液を投与

6時間以内

- 初期輸液不応性の低血圧に対し、 $\text{MAP} \geq 65\text{mmHg}$ を維持するように昇圧薬を投与
- 初期輸液を行っても低血圧($\text{MAP} < 65\text{mmHg}$)が遷延する場合や、治療初期の乳酸値 $\geq 4\text{mmol/L}$ ($= 36\text{mg/dl}$) であった時はvolume statusや組織還流を再評価
 - ex CVP測定 ScvO₂測定 エコーによる心血管系の評価
 - 下肢挙上や輸液チャレンジによる輸液反応性評価
- 最初に測定した乳酸値が上昇している場合には、再測定を行う

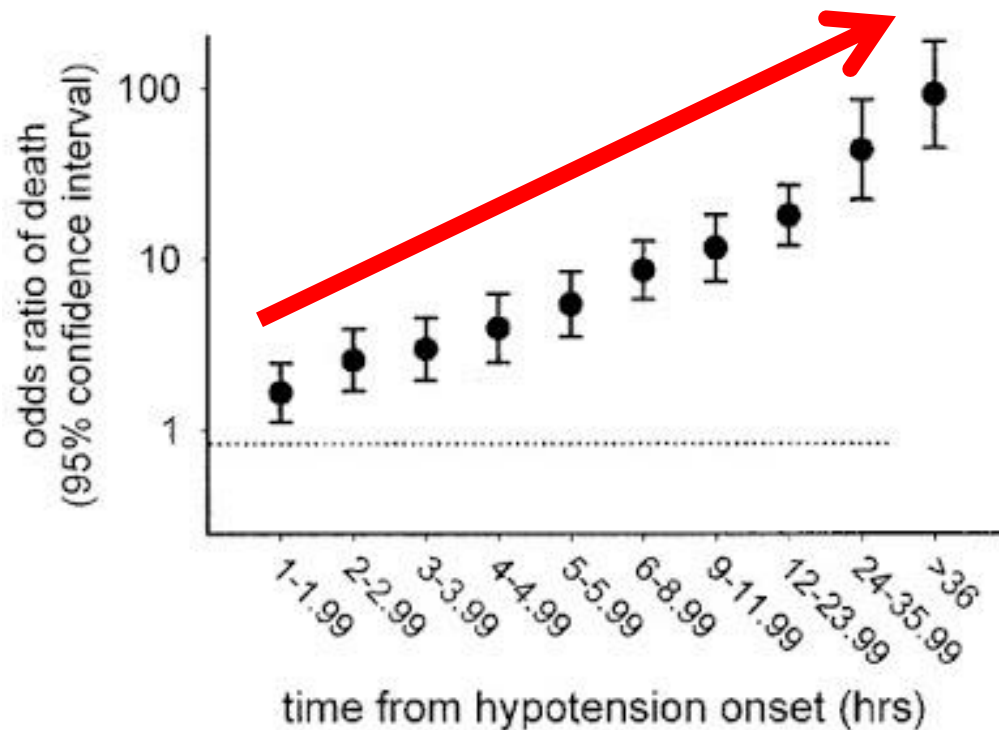
Clinical question

- 何を迅速に行うことで、院内死亡率が改善するか
- 抗菌薬/輸液を早期に投与した方が良いのか、早期に投与しても予後や死亡率は変わらないのだろうか

抗菌薬投与の時間と死亡率との関連を調べた
研究はいくつかある

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc

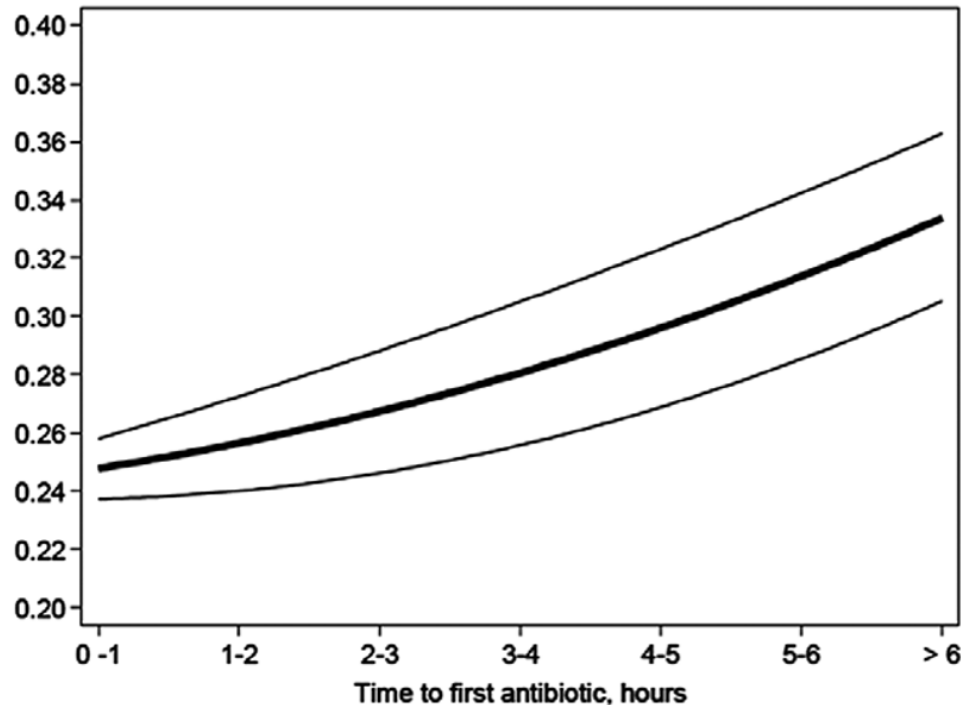


適切な抗菌薬投与が1時間遅れると、死亡率は7.6%上昇する

低血圧の認知後1時間以内に、効果的抗菌薬を投与することは、septic shockの患者において生存率を増やす

Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program*

Ricard Ferrer, MD, PhD¹; Ignacio Martin-Loeches, MD, PhD²; Gary Phillips, MAS³;
Tiffany M. Osborn, MD, MPH⁴; Sean Townsend, MD⁵; R. Phillip Dellinger, MD, FCCP, FCCM⁶;
Antonio Artigas, MD, PhD²; Christa Schorr, RN, MSN⁶; Mitchell M. Levy, MD, FCCP, FCCM⁷



はじめの抗菌薬投与が遅れるほど
院内死亡率も増加する

ヨーロッパとアメリカ、南アメリカの165のICUにおいて
2005年1月～2010年2月
severe sepsisと敗血症性ショック患者を対象として
後ろ向き調査

相反する論文として…

The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis*

Sarah A. Sterling, MD; W. Ryan Miller, MD; Jason Pryor, MD; Michael A. Puskarich, MD;
Alan E. Jones, MD

トリアージ後3時間以内、
重症敗血症もしくは敗血症性ショックと認知してから
1時間以内の抗菌薬投与は、
死亡率改善に寄与しない

Crit Care Med 2015; 43: 1907-
15

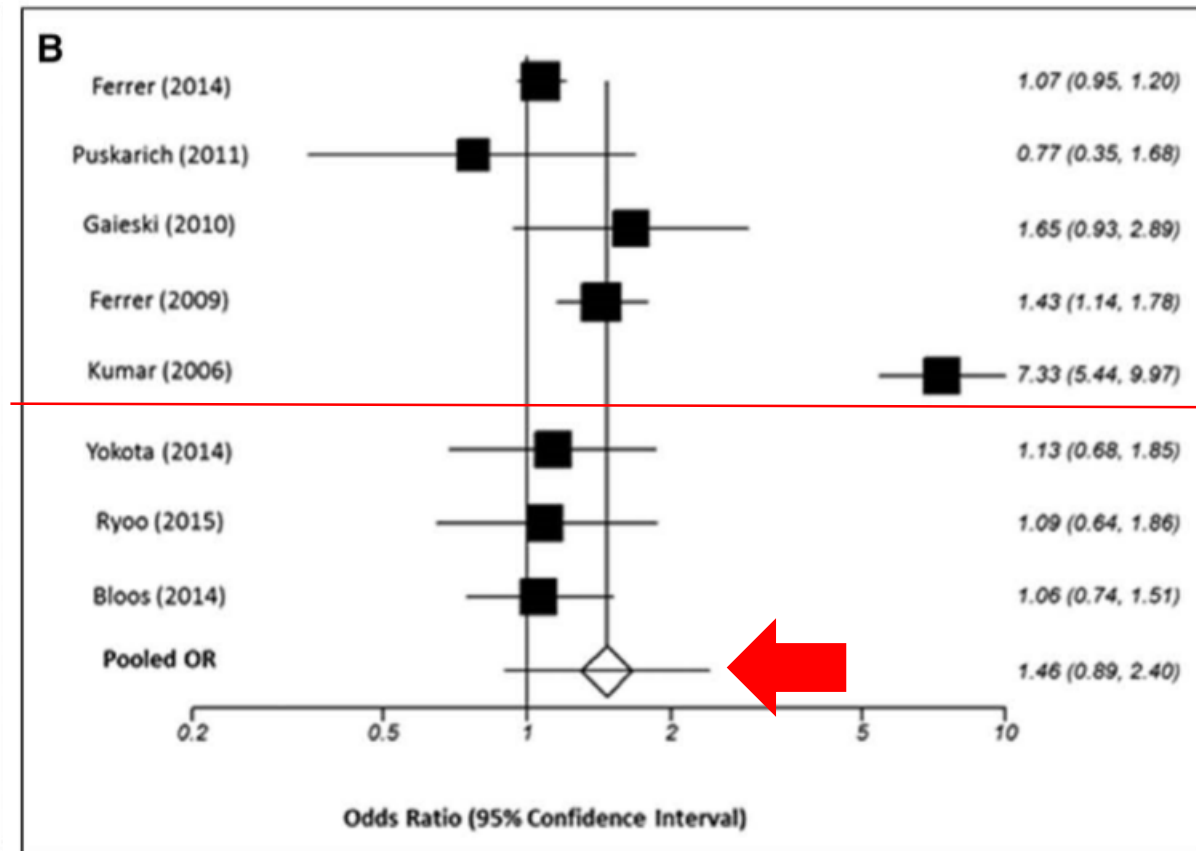
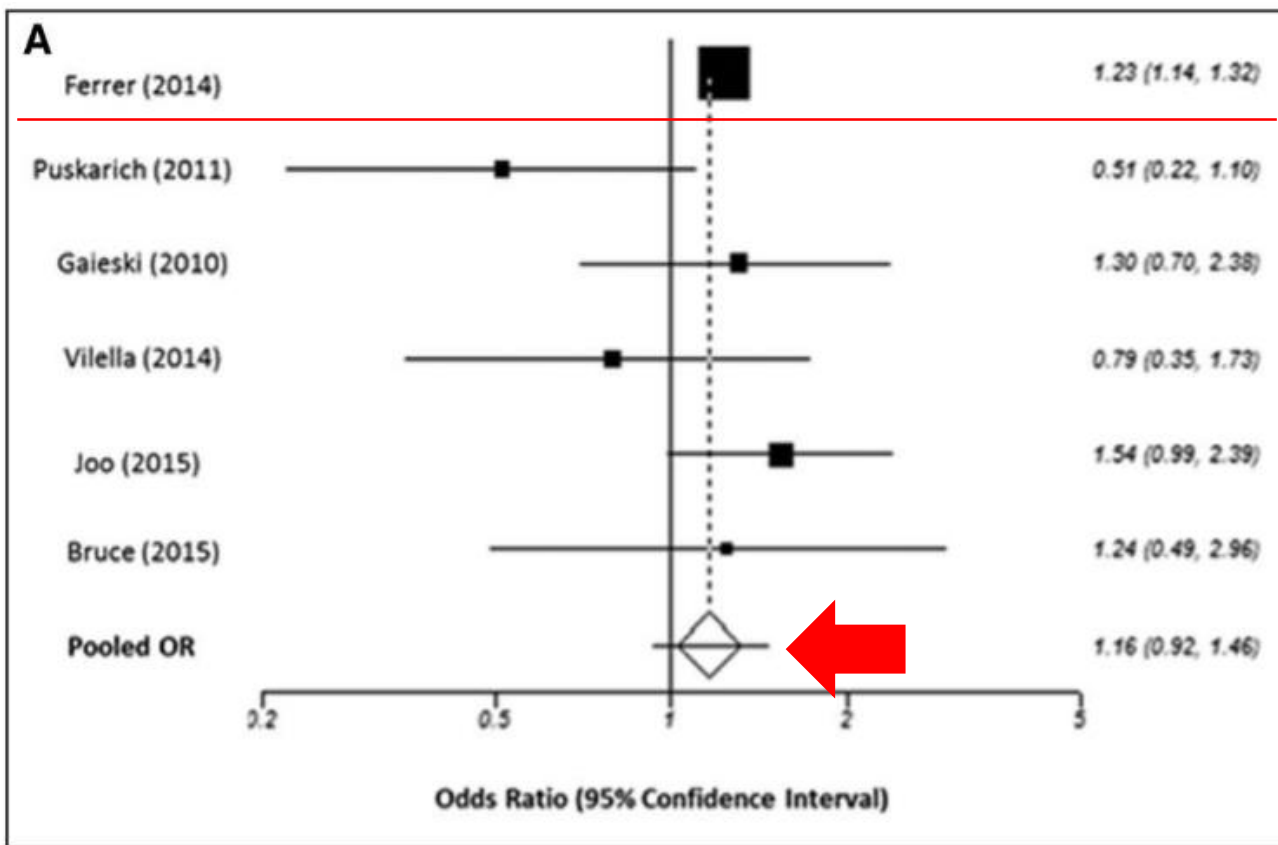


Figure 2. Summary of forest plots. **A**, Pooled odds ratios for mortality and time to antibiotics in less than or more than 3 hr from triage time. **B**, Pooled odds ratios for mortality and time to antibiotics in less than or more than 1 hr from severe sepsis/shock recognition.

トリアージから
3時間以内の抗菌薬投与
と死亡率の関係

敗血症性ショックの認知から
1時間以内の抗菌薬投与
と死亡率の関係

いずれにおいても有意な関連は認めらず

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis

Christopher W. Seymour, M.D., Foster Gesten, M.D., Hallie C. Prescott, M.D.,
Marcus E. Friedrich, M.D., Theodore J. Iwashyna, M.D., Ph.D.,
Gary S. Phillips, M.A.S., Stanley Lemeshow, Ph.D., Tiffany Osborn, M.D., M.P.H.,
Kathleen M. Terry, Ph.D., and Mitchell M. Levy, M.D.

N Engl J Med. 2017 May 21. doi: 10.1056 PMID: 28528569

PECO

- P. patient

救急に来院した重症敗血症および敗血症性ショックの患者

- E. exposure

3時間バンドルを完遂するまでの時間

- C. comparison

比べる対象はなし

- O. outcome

院内死亡率

Methods

Design

- 対象患者 ; 49331人
- 参加病院 ; ニューヨーク州健康局データベースにある185病院のうち149病院の救急外来患者
- 観察期間 ; 2014年4月1日～2016年6月30日
- 研究スタイル ; 多施設共同・後向きコホート研究

Study Designに関して①

- 2013年初頭より、ニューヨーク州健康局は、Severe SepsisやSeptic shockの早期認識と治療に関して、エビデンスに基づくプロトコルの運用を各病院に順守させた
- プロトコルは、各々の病院によってまかせたものの、すべてのプロトコルには①3時間バンドルを遂行すること、②必要時には6時間バンドルも遂行することが盛り込まれた

3時間バンドルと6時間バンドルの詳細

Table S1. Details of the 3- and 6- hour severe sepsis and septic shock bundles

Bundle	Eligible	Elements
3-hour	Severe sepsis or septic shock	Administration of <u>antibiotics within 1 hour of protocol initiation *</u>
		Drawing <u>blood cultures prior to administration of antibiotics</u>
		<u>Measurement of blood lactate within 3 hours of protocol initiation</u>
6-hour	<u>Above plus hypotension (SBP<90) or serum lactate ≥4.0 mmol/L</u>	<u>Administration of a 30cc/kg intravenous fluid bolus</u>
		Administration of <u>vasopressors for refractory hypotension</u>
		<u>Re-measurement of serum lactate within 6 hours of protocol initiation</u>

* To be considered compliant with the 3-hour bundle within 3 hours in the primary statistical analysis, broad spectrum antibiotics were considered complete if within 3 hours after the protocol was initiated.

注意

- Survival Sepsis Campaignでは、3時間以内に30ml/kgの外液投与を推奨しているが…
- 今回のstudyに登場する3時間バンドルと6時間バンドルでは、6時間以内の30ml/kgでの外液投与をバンドルとしている

Study Designに関して②

- ニューヨーク健康局のデータベース上の185病院に対して、2014年4月1日～2016年6月30日にかけて、後ろ向き研究を行った
- すべての参加病院は、SepsisやSeptic shock患者データを、電子媒体のcase report形式を用いることで健康局に報告した
- Case report形式の詳細項目としては、患者層、合併症、sepsisやseptic shockの特徴、疾患重症度、院内死亡率など

Study Designに関して③

- プロトコルが導入された患者において、3時間バンドルや6時間バンドルが必要な患者では開始時間とそれぞれの完遂時間が記録された
- ニューヨーク州は無作為に抽出した病院のうち、10%の症例においてマニアルチャートを用いて、データの質のチェックとフィードバックを行った

Table S2. Sample of New York State audit of database variables, including sepsis characteristics, comorbidities, laboratory values, and 3 and 6-hour bundle elements.

Variable		No. of charts audited	Proportion of cases with agreement (%)
<i>Sepsis data</i>			
	Severe sepsis / shock present	7,492	98.4
	Infection etiology	7,492	87.8
	Site of infection	5,452	98.9
<i>Comorbidities</i>			
	Chronic respiratory failure	2,039	89.9
	Congestive heart failure	2,039	93.4
	Chronic renal failure	2,039	92.7
<i>Laboratory values and vital signs</i>			
	Platelet count	5,452	97.7
	Lactate level	7,492	93.9
	Hypotension	7,492	90.0
<i>Bundle elements</i>			
	Blood cultures obtained	7,492	96.7
	Lactate reported	7,492	99.0
	Antibiotics given	7,492	92.5
	30cc/kg IV fluid bolus completed	7,492	75.2
	Vasopressors given	7,492	97.3
<i>Outcome data</i>			
	ICU admission	7,492	99.3
	Discharge status	7,492	99.2

監査の結果として、

ほとんどは90～95%以上達成されている
しかし、30ml/kgの静脈内ボラスは達成率として75%程度である

Inclusion criteria

- 18歳以上のSevere SepsisもしくはSeptic shockの患者
- Sepsisの定義づけはSepsis-2に従った
- 病院到着後6時間以内に救急部門でSepsisプロトコルを導入した患者（市中のSepsis患者を対象）

Exclusion criteria

- Sepsisプロトコール導入後の12時間以降に3時間バンドルが完了した患者
(12時間以内に3時間バンドルが終わっていない)
- 限られた治療のみ望む事前指示書 (advanced directive) のある患者
- 他の臨床研究に参加した患者
- Sepsisが50症例に満たない病院
- 後からSepsisではないことがわかった、症例のあった病院により症例は除外された

VARIABLES (変数) ①

- primary outcomeは、院内死亡率
- primary exposureは、プロトコールが導入されてから3時間バンドルの全項目が完了するまでに、かかる時間

項目の詳細；

- 血液培養の採取
- 広域抗菌薬投与
- 血清乳酸値の測定

VARIABLES (変数) ②

- 3時間バンドルのどれかの要素がプロトコール開始前までに行われていたら、その介入は1時間以内に行われたとみなした（広域抗菌薬がプロトコール開始前までに投与されていた場合も同様）
- 静脈内初回輸液の完了時間は、低血圧や乳酸値 $\geq 4\text{mmol/L}$ がある人に限り、プロトコール導入から 30ml/kg の晶質液投与が完了するまでとしている

VARIABLES (変数) ③

- 多変量解析について、臨床経験と今までの研究に基づいて、治療への時間と死亡率との間で交絡因子として考えられるものを共変数に含めた

JAMA 2016; 315: 762-74.

- 共変数としては以下

Crit Care Med 2012; 40: 2960-6.

年齢、人種、保険、合併症、感染部位（呼吸器、尿、皮膚）、入院元（クリニック・介護施設・自宅）、重症度（ショックの有無、乳酸値、血小板数、人工呼吸器装着の有無）

VARIABLES (変数) ④

- 全体の90%をランダムに選び、前述した共変数を使用して、multivariable logistic regressionを用いた院内死亡率におけるリスク調整モデルを作成
- モデルが適切かどうかを、10%のサンプルを用いて検定を行い、適合度が問題ないことを確認
 - Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test, $P = 0.97$
 - AUC C statistic 0.77

Sensitivity analysis; 感度分析

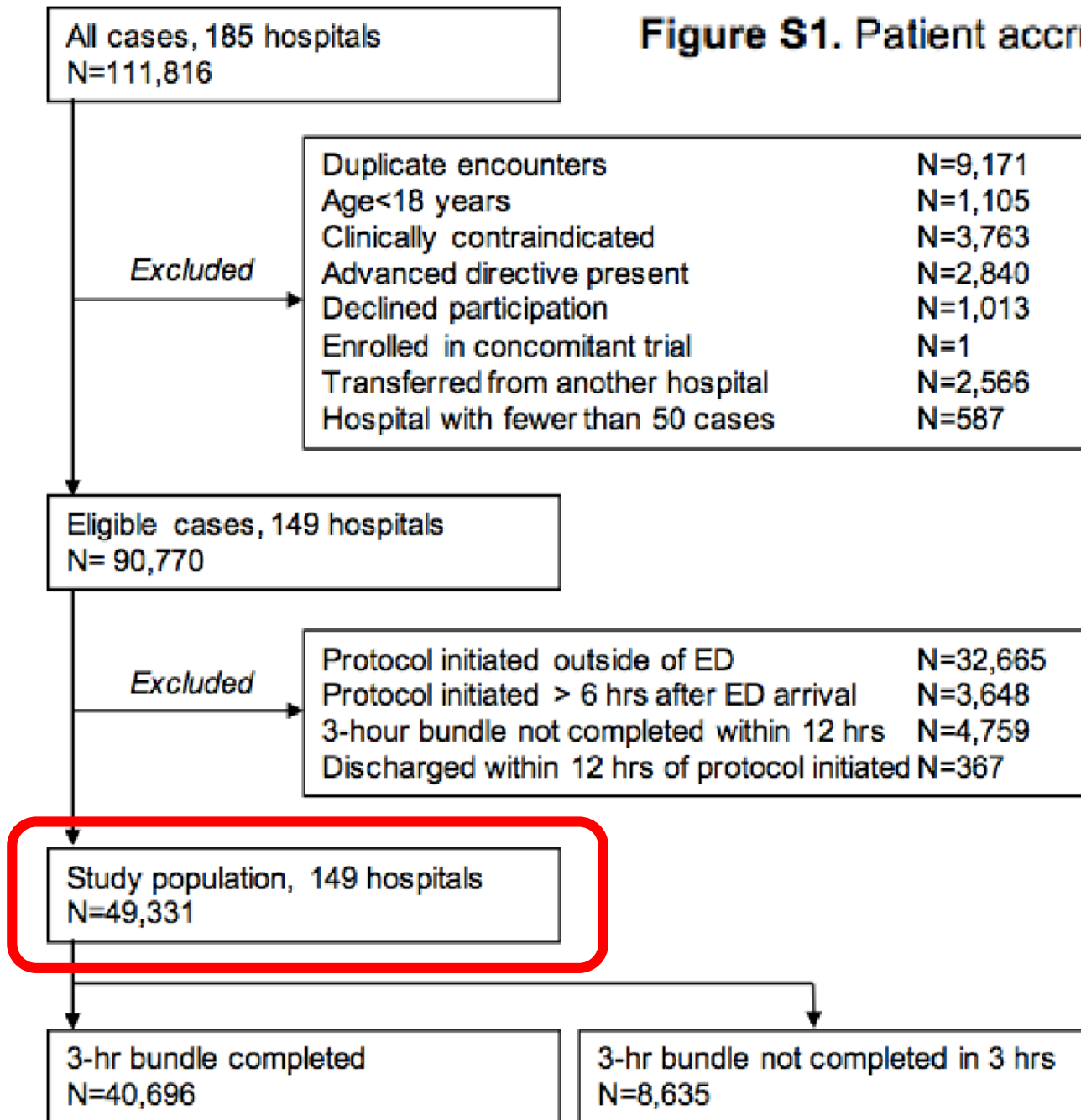
- 救急部門に來た最初の時間から治療に要した時間についても分析した
(プロトコールがはじまった時間ではなく、救急外来にきた最初の時間～)
- また以下の群でも解析を行った
 - ER部門到着後、24時間以内にプロトコールを導入された群
 - プロトコール導入後、24時間までに3時間バンドルを完了した群
 - 24時間までにプロトコール導入され3時間バンドルを完了した群
 - ホスピスに行った患者は死亡としてカウントした群
 - プロトコール開始前に、バンドルの内容が施行された患者を除外した群

Statistical analysis

- 3時間以内に救急部門で3時間バンドルを遂行できた患者群と、3時間以内に3時間バンドルを遂行できなかった患者群の間で、患者の特徴に関しての2変量解析を行った
- 共変数で調整し、治療までの時間と死亡率の関係をlogistic regression解析を用いて多変量解析を施行
- 3時間バンドル完遂まで、抗菌薬投与まで、初回輸液ボーラス完遂までの時間について、それぞれ解析した
- 解析はStata ver 14.2を用いて施行

Results

Figure S1. Patient accrual.



185病院111816人から、
Exclusion criteriaで、
149病院**49331人**まで絞られ
解析が行われた

149病院の49331例の患者のうち、
40696例（82.5%）が3時間以
内に3時間バンドルを完了した

Characteristics

3時間バンドル完了者の特徴は？

Table 1. Characteristics of the Patients.

Characteristic	All Patients (N=49,331)	3-Hr Bundle Completed in 3 Hr		P Value*
		Yes (N=40,696)	No (N=8635)	
Percentage of patients	100.0	82.5	17.5	—
Age at admission — yr				<0.001
Median	73	73	71	
Interquartile range	60–83	61–84	59–82	
Female sex — no. (%)	23,634 (47.9)	19,157 (47.1)	4477 (51.8)	<0.001
Race — no. (%)†				<0.001
White	33,075 (67.0)	27,605 (67.8)	5470 (63.3)	
Black	8,269 (16.8)	6,487 (15.9)	1782 (20.6)	
Asian	2,167 (4.4)	1,774 (4.4)	393 (4.6)	
Other	5,820 (11.8)	4,830 (11.9)	990 (11.5)	
Hispanic ethnic group — no. (%)†	4,851 (9.8)	4,022 (9.9)	829 (9.6)	0.39
Coexisting condition — no. (%)				
Chronic respiratory failure	5,738 (11.6)	4,656 (11.4)	1082 (12.5)	0.004
Congestive heart failure	10,092 (20.5)	8,311 (20.4)	1781 (20.6)	0.67
End-stage renal disease	5,207 (10.6)	4,109 (10.1)	1098 (12.7)	<0.001

3時間バンドルを
3時間以内に完了
できている患者の
特徴として…

- 年齢が高い
- 女性が多い
- 白人が多い
- 黒人が少ない
- 慢性呼吸不全合併
が少ない
- 末期腎不全合併
が少ない

Table 1. Characteristics of the Patients.

Admission source — no. (%)				<0.001
Home	33,464 (67.8)	27,306 (67.1)	6158 (71.3)	
Skilled nursing facility	13,233 (26.8)	11,247 (27.6)	1986 (23.0)	
Other†	2,634 (5.3)	2,143 (5.3)	491 (5.7)	
Site of infection — no. (%)				<0.001
Urinary	13,439 (27.2)	10,963 (26.9)	2476 (28.7)	
Respiratory	19,839 (40.2)	16,806 (41.3)	3033 (35.1)	
Gastrointestinal	4,649 (9.4)	3,580 (8.8)	1069 (12.4)	
Other§	11,404 (23.1)	9,347 (23.0)	2057 (23.8)	
Positive blood cultures — no. (%)	14,574 (29.5)	12,322 (30.3)	2252 (26.1)	<0.001
Serum lactate — mmol/liter				<0.001
Median	2.7	2.8	2.5	
Interquartile range	1.7–4.4	1.8–4.4	1.6–4.1	
Septic shock — no. (%)	22,336 (45.3)	18,393 (45.2)	3943 (45.7)	0.43
Teaching facility — no. (%)	40,257 (81.6)	7,739 (19.0)	7300 (84.5)	<0.001
In-hospital death — no. (%)	11,251 (22.8)	9,213 (22.6)	2038 (23.6)	0.05

他の、
3時間バンドルを3時間以内に完了できている患者の特徴として…

- 自宅からが少ない
- 看護施設からが多い
- 尿路原因が少なく、肺原因が多い
- 血培陽性率が高い
- 院内死亡率が低い
- 教育施設は少ない

* P values are based on Pearson’s chi-square test for categorical variables and the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables.
† Race and ethnic group were determined from medical records.
‡ Other locations include clinic or unknown.
§ Other site of infection includes skin, central nervous system, and unknown.

Table S4. Additional patient characteristics

		3-hour bundle completed in 3 hours		
	All patients	Yes	No	P value [†]
No.	49,331 (100.0)	40,696 (82.5)	8,635 (17.5)	
Site of infection, no. (%)				
Urinary	13,439 (27.2)	10,963 (26.9)	2,476 (28.7)	<0.001
Respiratory	19,839 (40.2)	16,806 (41.3)	3,033 (35.1)	
Gastrointestinal	4,649 (9.4)	3,580 (8.8)	1,069 (12.4)	
Skin	3,480 (7.1)	2,921 (7.2)	559 (6.5)	
Central Nervous System	239 (0.5)	201 (0.5)	38 (0.4)	
Other	3,770 (7.6)	3,073 (7.6)	697 (8.1)	
Unknown	3,915 (7.9)	3,152 (7.8)	763 (8.8)	
Positive blood cultures, no. (%)				<0.001
Gram positive	7,178 (14.5)	6,078 (14.9)	1,100 (12.7)	
Gram negative	6,431 (13.0)	5,455 (13.4)	976 (11.3)	
Other ^	965 (2.0)	789 (1.9)	176 (2.0)	
None	34,757 (70.5)	28,374 (69.2)	6,383 (73.9)	
First serum lactate > 4.0 mmol/L, no. (%)	14,143 (28.7)	11,941 (29.3)	2,205 (25.5)	< 0.001
Persistent hypotension, no. (%)	19,469 (39.5)	15,915 (39.1)	3,554 (41.2)	< 0.001

さらに、
3時間バンドルを3時間以内に完了
できている患者の特徴として…

- 乳酸値が高い
- 血圧低下患者が多い

† p-values based on Pearson chi-square for categorical variables and the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables

^ Other includes anaerobic, mixed, viral, fungal, and yeast cultures

それぞれの達成までの時間

- 3時間バンドルの完遂までの時間の中央値は**1.30時間**
(四分位範囲 0.65 to 2.35)
- 抗菌薬投与までの時間の中央値は**0.95時間**
(四分位範囲0.35 to 1.95)
- 最初の輸液ボース投与完遂までの時間の中央値は**2.56時間**
(四分位範囲1.33 to 4.20)

3時間バンドル 広域抗菌薬 初回ボラス輸液 完遂までの時間

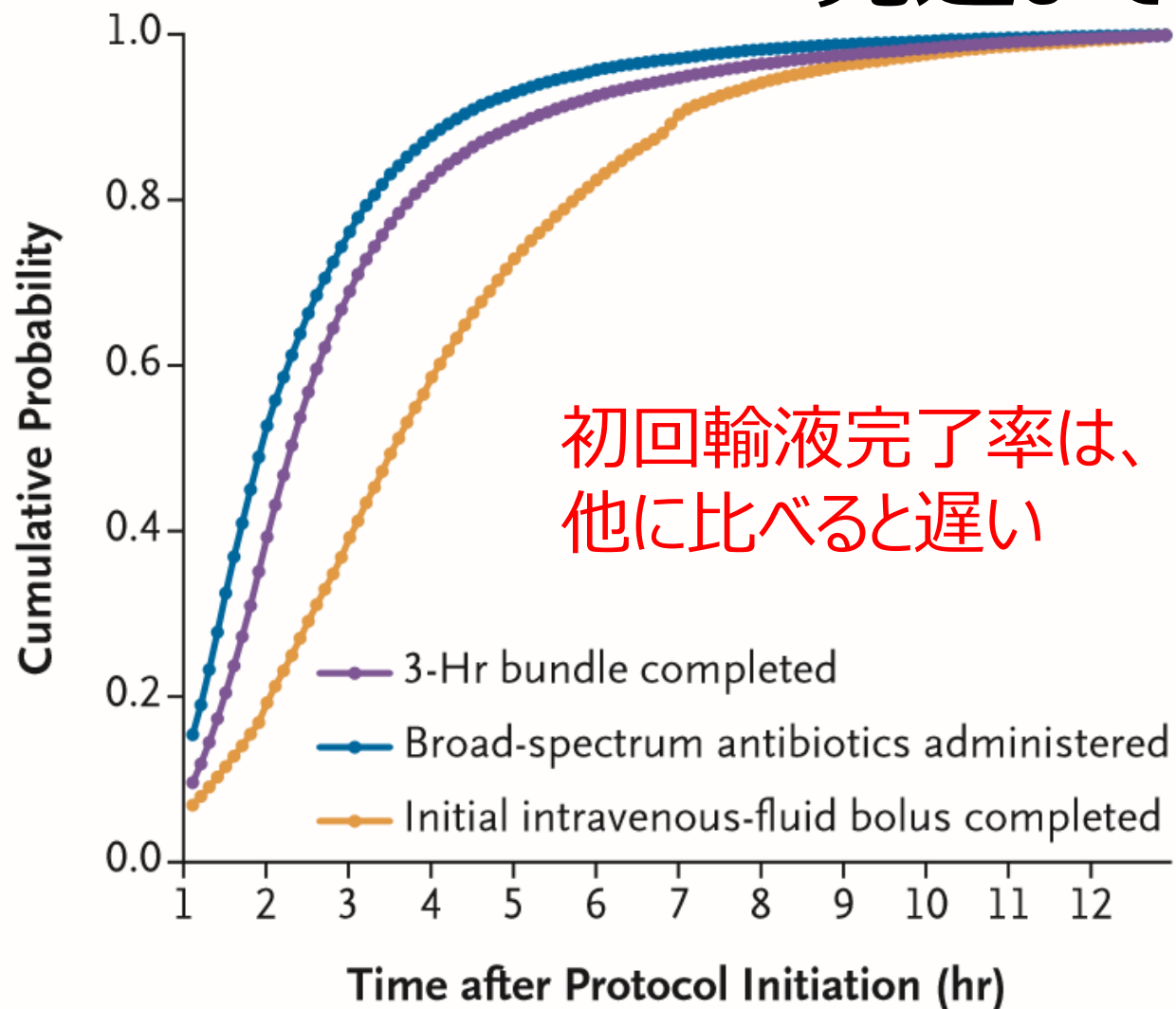


Figure 1. Cumulative Probability of Completion of the 3-Hour Bundle, Administration of Broad-Spectrum Antibiotics, and Completion of the Initial Intravenous-Fluid Bolus after the Time That the Sepsis Protocol Was Initiated.

The 3-hour bundle for the care of patients with sepsis or septic shock had to include receipt of the following care within 3 hours: obtaining of a blood culture before the administration of antibiotics, measurement of the serum lactate level, and the administration of broad-spectrum antibiotics; however, protocols could be tailored by each hospital. We also assessed the time to the administration of broad-spectrum antibiotics and the time to the completion of an initial bolus of intravenous fluids.

Primary Analysis

3時間バンドル

抗菌薬投与

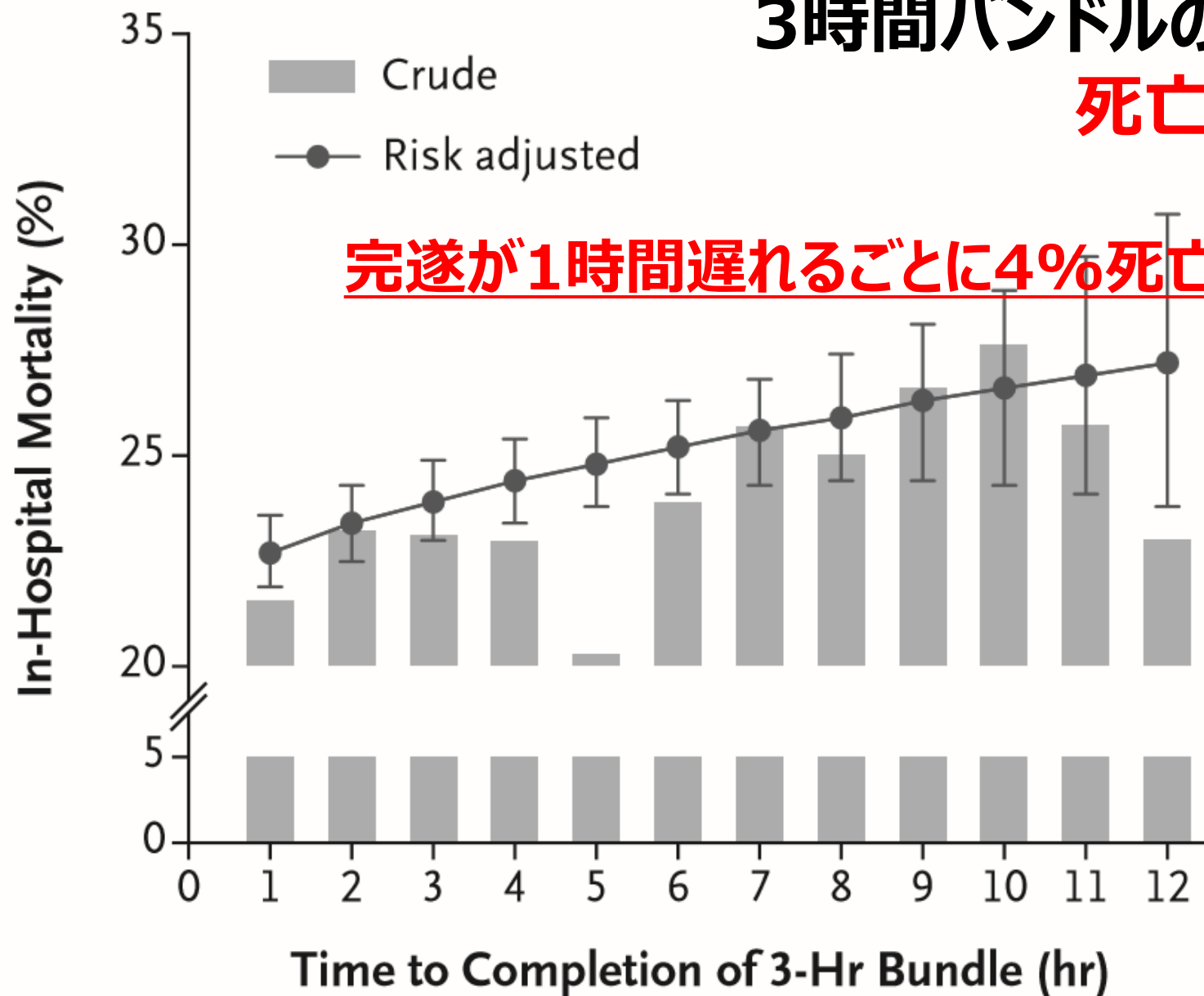
初回、輸液ボース

完遂までの時間と死亡率の関係

3時間バンドル完遂までの時間と
死亡率の関係について

A 3-Hr Bundle

3時間バンドルの完遂に時間がかかるほど
死亡率は増加する

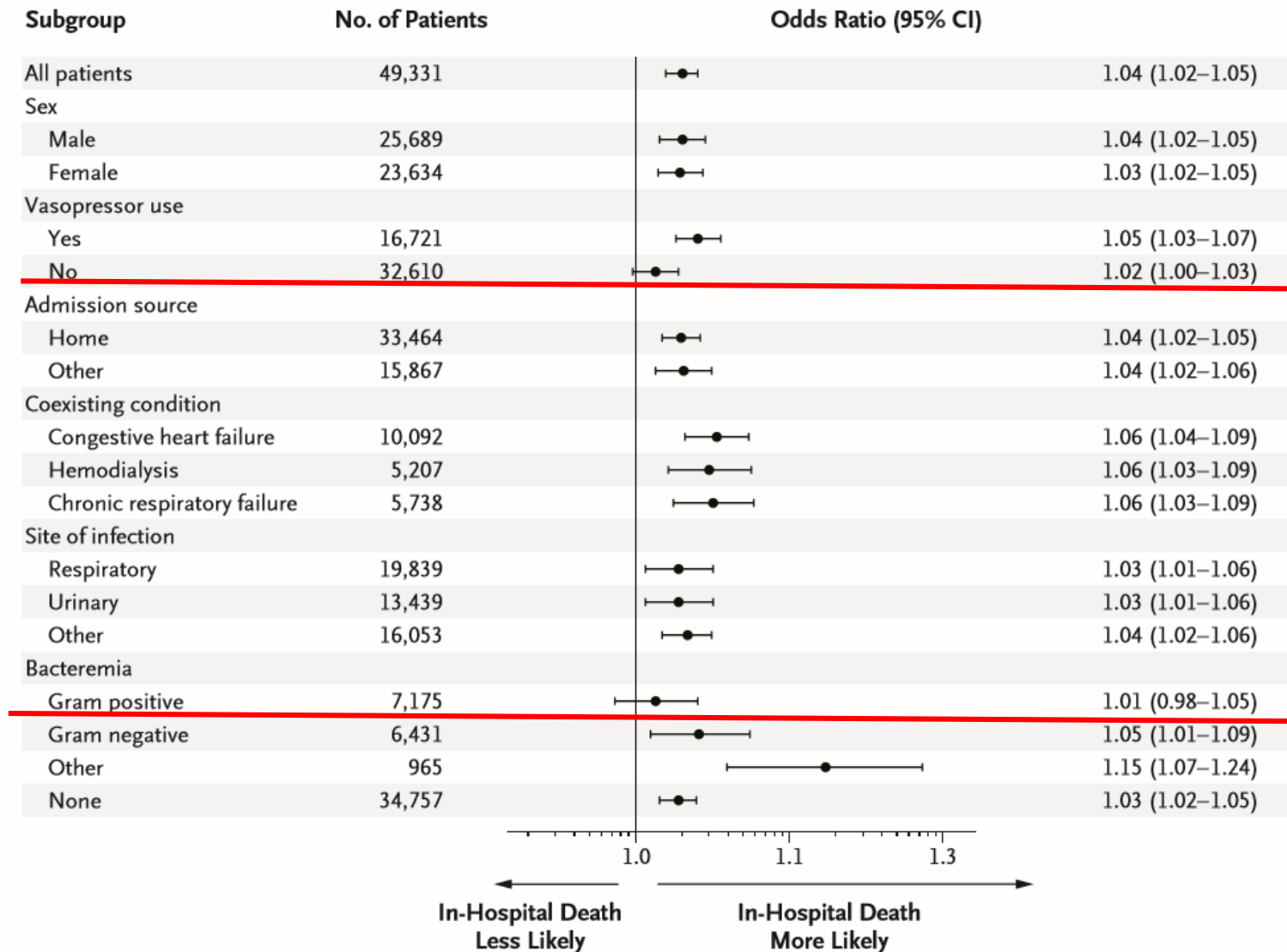


完遂が1時間遅れるごとに4%死亡率が増加する

(OR 1.04/hour;
95%CI 1.02 to 1.05; $p < 0.001$)

3時間バンドルを、
3時間以上12時間以内に
完了した患者群は、
3時間以内に
完了した患者群に比べて
14%高い死亡率
(OR 1.14; 95%CI 1.07 to
1.12; $p < 0.001$)

サブグループ解析



昇圧薬非使用群では
3時間バンドル
完遂までの時間と
院内死亡率の関連が低い

GPC菌血症患者についても
関連が低い

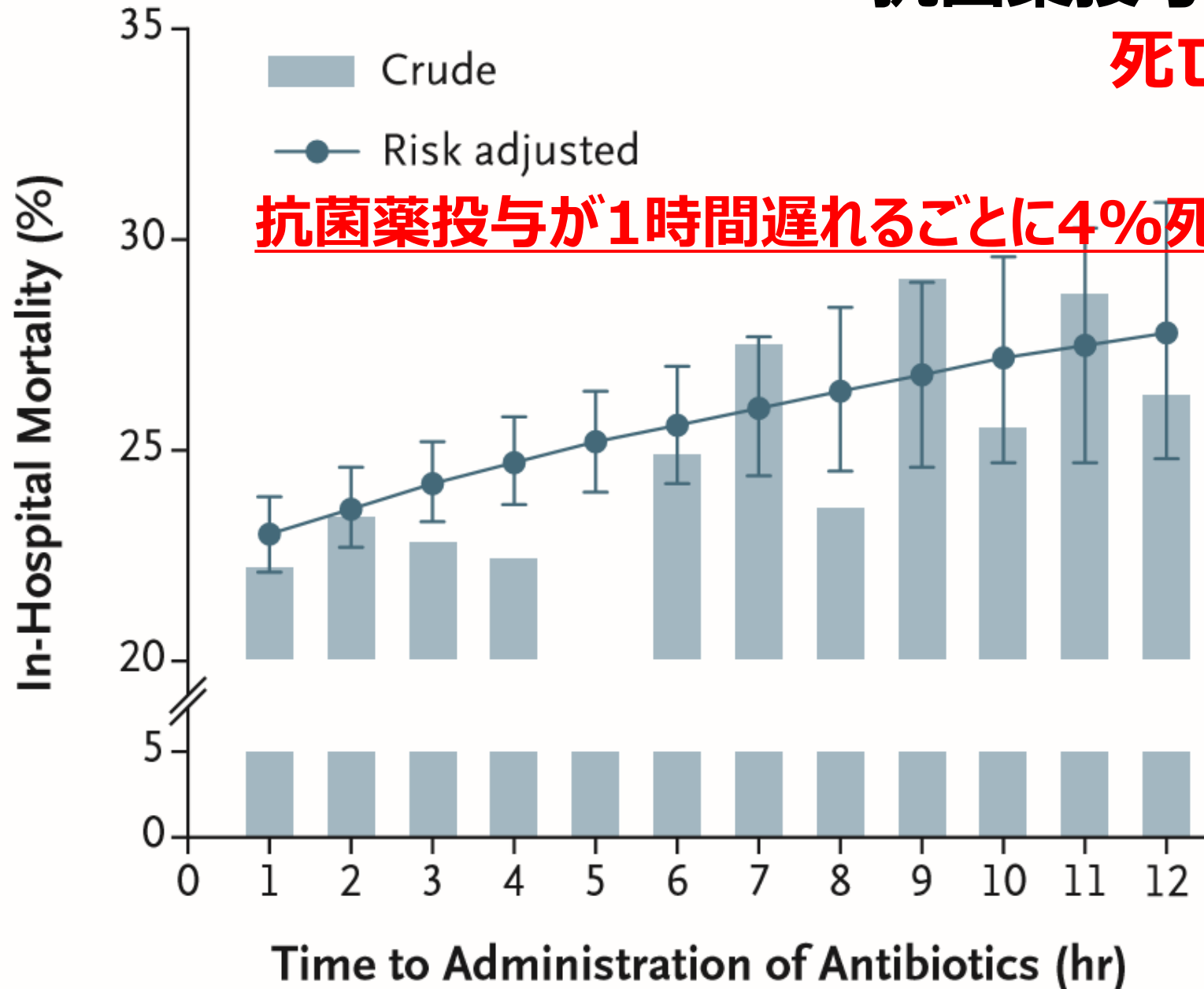
Figure 2. Risk-Adjusted Odds Ratios of In-Hospital Death in the Primary Model and Prespecified Subgroups.

Shown are odds ratios, with 95% confidence intervals, for in-hospital death for each hour that it took to complete the 3-hour bundle. Other site of infection includes gastrointestinal, skin, central nervous system, and unknown.

抗菌薬投与までの時間と 死亡率の関係について

B Administration of Antibiotics

抗菌薬投与までに時間がかかるほど
死亡率は増加する



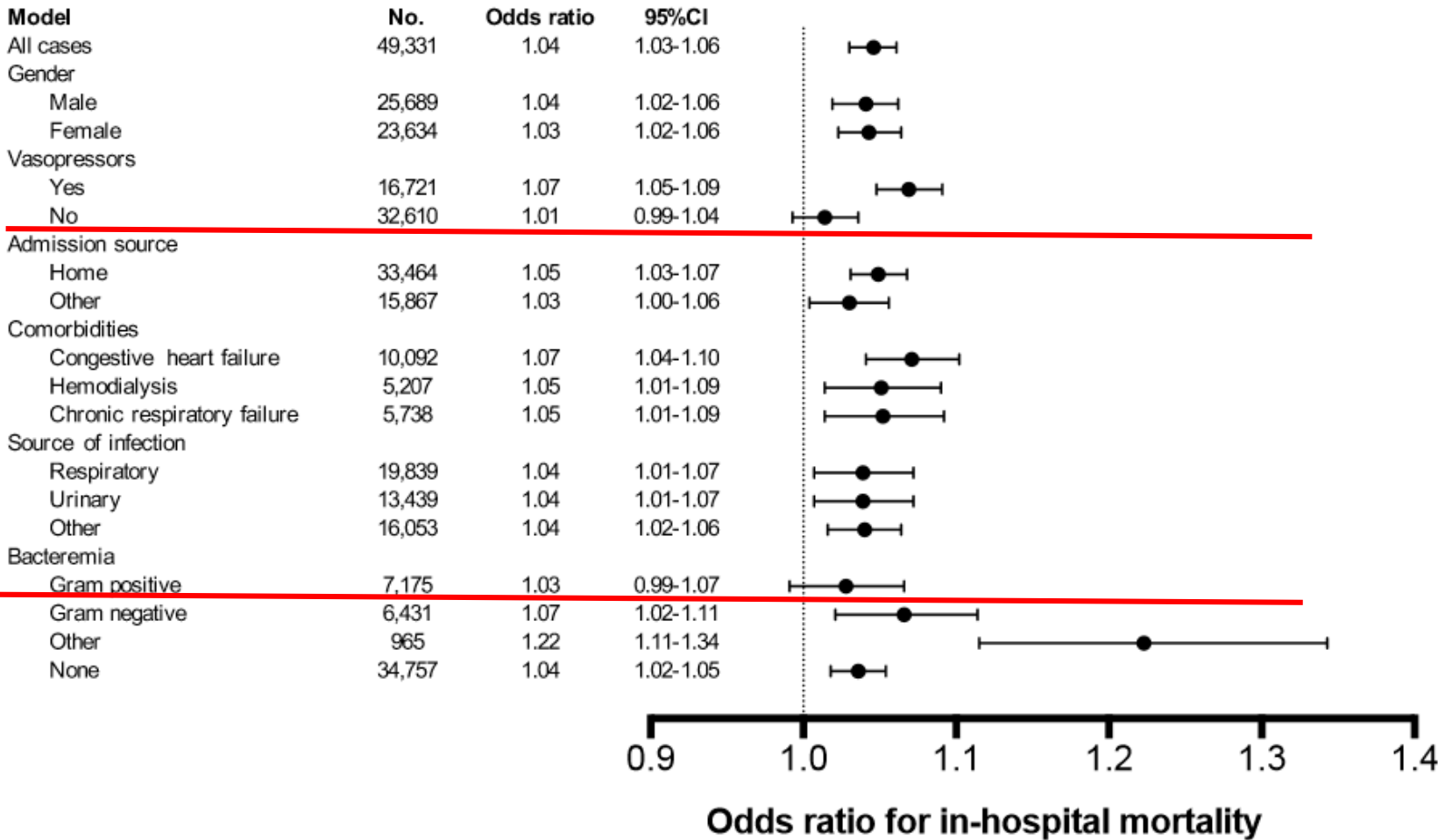
抗菌薬投与が1時間遅れるごとに4%死亡率が増加する

(OR 1.04/hour;
95%CI 1.03 to 1.06;
 $p < 0.001$)

3時間バンドルを、
3時間以上12時間以内に
完了した患者群は、
3時間以内に
完了した患者群に比べて
14%高い死亡率
(OR 1.14; 95%CI 1.07 to
1.12; $p < 0.001$)

Figure S3. Risk-adjusted odd ratios of in-hospital mortality with 95% confidence interval for each hour until administration of broad spectrum antibiotics from primary model and multiple *a priori* subgroups

サブグループ解析

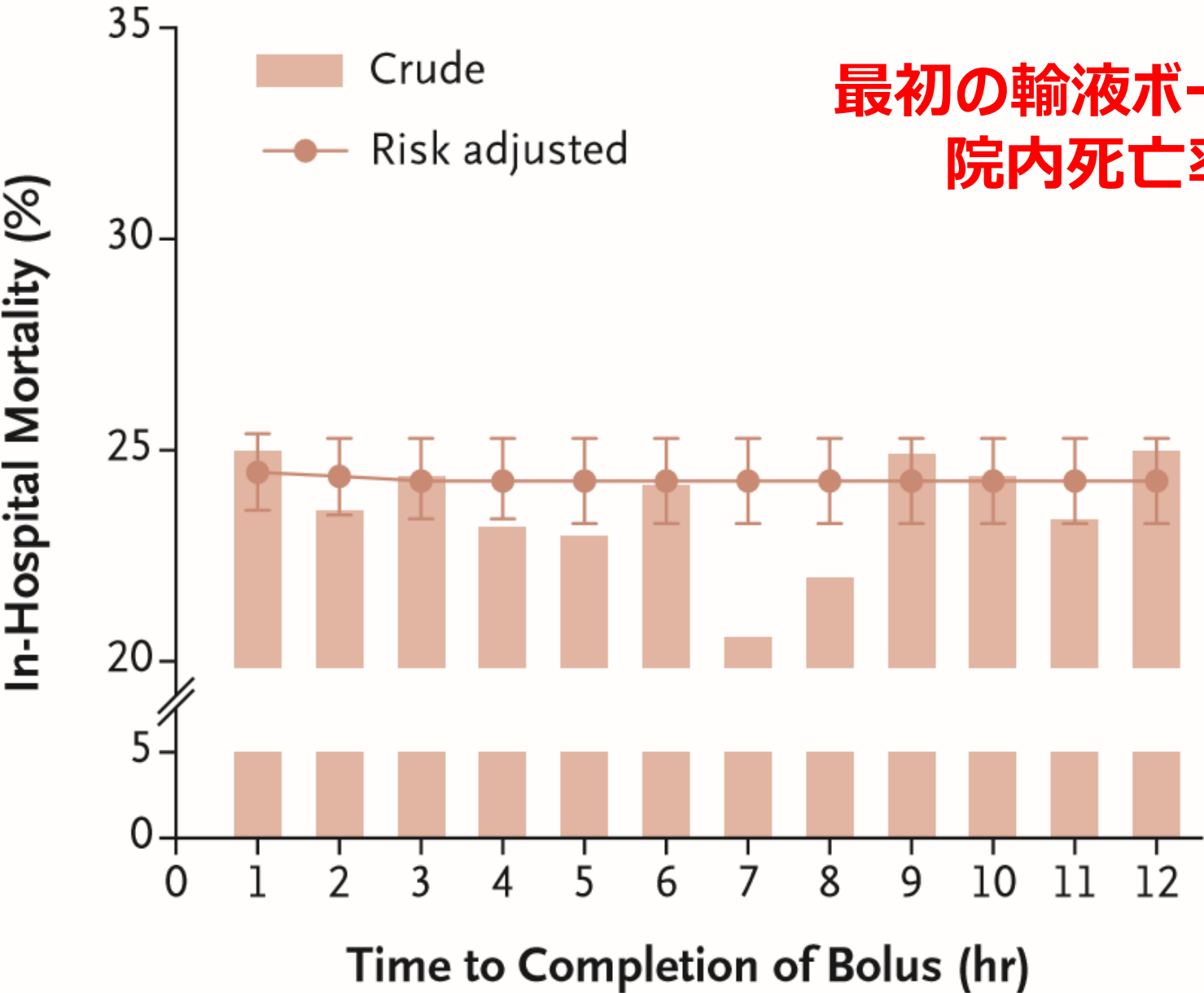


昇圧薬非使用群では
抗菌薬投与までの時間と
院内死亡率の関連が低い

GPC菌血症患者についても
関連が低い

初回輸液ボース完遂までの時間と
死亡率の関係について

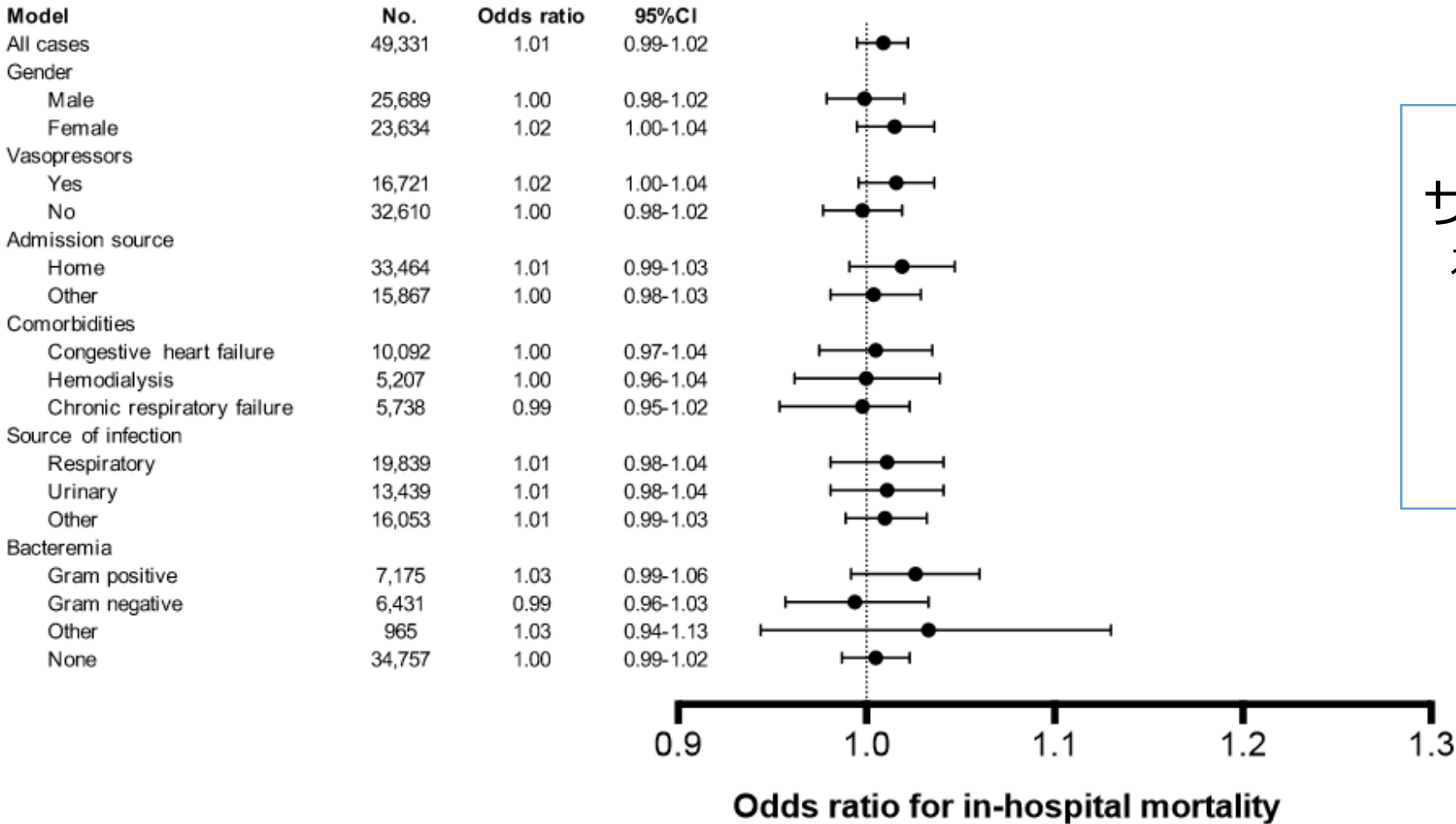
C Initial Bolus of Intravenous Fluids



最初の輸液ボラス投与完遂までの時間と
院内死亡率には、関連は認めない

(OR 1.01/hour; 95%CI 0.99 to 1.02)

Figure S4. Risk-adjusted odd ratios of in-hospital mortality with 95% confidence interval for each hour in time to completion of the initial IV fluid bolus from primary model and multiple *a priori* subgroups



サブグループ解析

いずれの
サブグループにおいても
初回ボーラス輸液達成
までの時間と
院内死亡率には
関連を認めない

初回輸液ボーラスまでの時間

- 初回輸液ボーラスが6時間～12時間で終了した患者の院内死亡率は、初回輸液ボーラスを6時間以内に終了した患者と比べて同様
(OR 1.02; 95%CI 0.92 to 1.14 $p=0.65$)
- 抗菌薬投与時間と初回輸液ボーラス達成時間には
関連性を認めなかった ($p=0.88$)

血液培養と乳酸値測定に関して

- 血液培養をとるまでの時間と院内死亡率には関連がある
(OR 1.04/hr; 95%CI 1.02 to 1.06 $p < 0.001$)
- 乳酸値を測るまでの時間と死亡率にも、関連がある
(OR 1.04/hr; 95%CI 1.02 to 1.06 $p < 0.001$)

Table S6. Sensitivity analyses

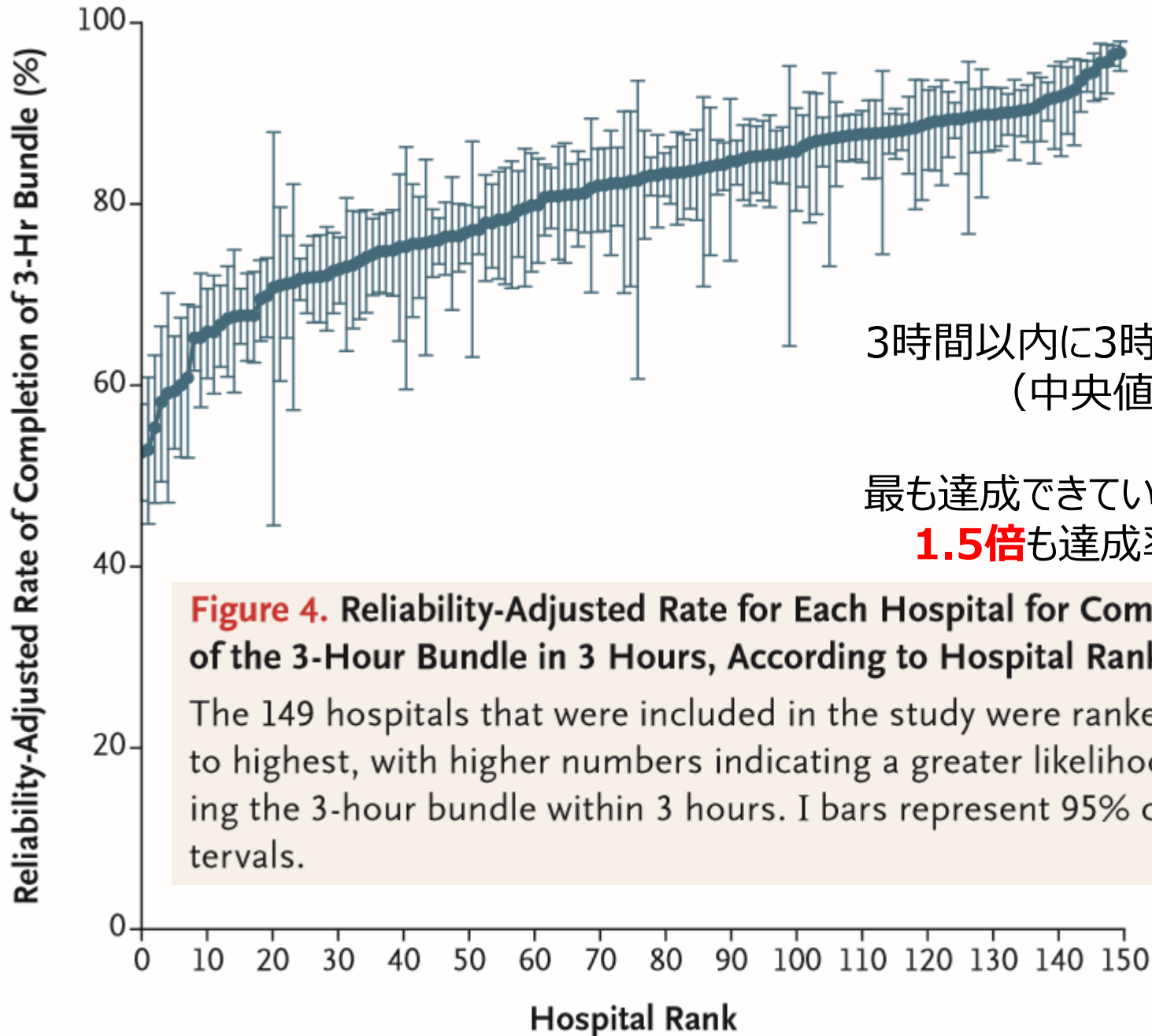
3時間バンドル
達成
抗菌薬
初回輸液
ボラス

Model	No. of encounters in the model	OR (95%CI) for one hour change in completing the 3-hr bundle	OR (95%CI) for hour change in administration of antibiotics	OR (95%CI) for hour change in completing the initial IV fluid bolus
Primary cohort	49,331	1.036 (1.023 – 1.048) p < 0.001	1.046 (1.030 – 1.061) p < 0.001	1.009 (0.995 – 1.022) p = 0.215
Includes protocol initiated within 24 hours after ED arrival	51,573	1.035 (1.023 – 1.047) p < 0.001	1.044 (1.029 – 1.059) p < 0.001	1.001 (1.000 – 1.002) p = 0.029
All encounters with 3-hour bundle completed up to 24 hours after protocol initiated	49,921	1.023 (1.015 – 1.030) p < 0.001	1.034 (1.028 – 1.045) p < 0.001	1.001 (1.000 – 1.003) p = 0.012
Up to 24 hours for protocol initiated and up to 24 hours to complete the 3 hour bundle	52,902	1.025 (1.018 – 1.033) p < 0.001	1.037 (1.027 – 1.048) p < 0.001	1.001 (1.000 – 1.002) p = 0.019
ED arrival as “time zero”	49,331	1.032 (1.023 – 1.048) p < 0.001	1.037 (1.023 – 1.051) p < 0.001	1.009 (0.995 – 1.024) p = 0.198
Including hospice discharges as in-hospital deaths	49,331	1.034 (1.021 – 1.046) p < 0.001	1.044 (1.039 – 1.059) p < 0.001	1.009 (0.995 – 1.023) p = 0.226
Excluding bundle elements that occur prior to protocol initiation	30,782	1.036 (1.022 – 1.047) p < 0.001	1.043 (1.027 – 1.059) p < 0.001	1.012 (0.996 – 1.027) p = 0.139

感度解析

- ER部門到着後、24時間以内にプロトコルを導入された群
- プロトコル導入後、24時間までに3時間バンドルを完了した群
- 24時間までにプロトコル導入され3時間バンドルを完了した群
- ER到着時間をzeroとした場合
- ホスピスに行った患者は死亡としてカウントした群
- プロトコル開始前に、バンドルの内容が施行された患者を除外した群

いずれの解析においてもほぼ同様の結果



病院による差

各病院における
3時間以内に3時間バンドルを完遂している率は、53～97%
(中央値 ; 83%・四分位範囲 75 to 88)

最も達成できている病院と達成できていない病院と比較すると
1.5倍も達成率に差があった (94.3% VS 64.1%)

Figure 4. Reliability-Adjusted Rate for Each Hospital for Completion of the 3-Hour Bundle in 3 Hours, According to Hospital Rank.

The 149 hospitals that were included in the study were ranked from lowest to highest, with higher numbers indicating a greater likelihood of completing the 3-hour bundle within 3 hours. I bars represent 95% confidence intervals.

Table S7. Hospital characteristics stratified by quartile of reliability-adjusted rate of completing the 3-hr bundle within 3 hours.

教育病院の方が、3時間以内の3時間バンドル達成率が低い傾向

Characteristic	Quartiles of the probability of completing the 3-hour bundle in 3 hours			
	1 st	2 nd	3 rd	4 th
	Lowest	Below median	Above median	Highest
No. of hospitals	38	41	35	35
No. of patients	12,647	12,048	12,891	11,745
Serum lactate, median [IQR], mmol/L	2.8 [1.8 - 4.5]	2.7 [1.7 - 4.3]	2.7 [1.7 - 4.4]	2.7 [1.7 - 4.3]
Area, no. (%) *				
Metro	37 (97.4)	32 (78.1)	30 (85.7)	31 (88.6)
Rural	1 (2.65)	9 (21.9)	5 (14.3)	4 (11.4)
Teaching facility, no. (%) ~				
No	8 (21.0)	14 (34.1)	10 (28.6)	16 (45.7)
Yes	30 (79.0)	27 (65.9)	25 (71.4)	19 (54.3)
Number of hospital beds, median (IQR)	312 (223-464)	265 (130-362)	312 (192-514)	228 (171-375)

Discussion

結果のまとめ

- 3時間バンドルを完了するのにより時間がかかることと、広域抗菌薬投与により時間がかかることは、院内死亡率上昇に関連がある
- 初回静脈内輸液を完了するのにかかる時間と院内死亡率上昇には関連はなかった

筆者らの考察

- 本研究は最近発表されたpatient-level meta-analysisであるPRISM studyを補完するものとなる

N Engl J Med.DOI: 10.1056/NEJMoa1701380.

- PRISM studyは、プロトコル化された敗血症治療は通常ケアと比較して死亡率改善の効果はない、という結果であったが、含まれた患者群のうち3/4がランダム化の時点で、すでに3時間バンドルを達成している
- プロトコルよりも前の、もっと基本的な要素を、早く行うことが重要ではないか？
 - その疑問に答えるのが本研究である

筆者らの考察

なぜ3時間バンドルを早く施行した方がよいのか？

＜抗菌薬に関して＞

- より早い抗菌薬投与が病原体の量を減らし、宿主の反応を変え、臓器障害の発生が減少する可能性

筆者らの考察

なぜ3時間バンドルを早く施行した方がよいのか？

＜血清乳酸値に関して＞

- 臨床家がより早く血清乳酸値を測定しようとすることで、認識しにくいショックを明らかにでき、乳酸値ガイドの蘇生を早期に行うことができる
- この戦略は次に示すRCTでも示されている

Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients

A Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial

Tim C. Jansen¹, Jasper van Bommel¹, F. Jeanette Schoonderbeek³, Steven J. Sleeswijk Visser⁴, Johan M. van der Klooster⁵, Alex P. Lima¹, Sten P. Willemsen², and Jan Bakker¹, for the LACTATE study group*

¹Department of Intensive Care, Erasmus MC University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; ²Department of Biostatistics, University Medical Centre Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands; ³Department of Intensive Care, Ikazia Hospital, Rotterdam, The Netherlands; ⁴Department of Intensive Care, Reinier de Graaf Hospital, Delft, The Netherlands; and ⁵Department of Intensive Care, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam, The Netherlands

P: ICUに入室し、乳酸値が3mmol/L以上の患者
(4割が敗血症、6割が非敗血症)

I: 乳酸値ガイドの蘇生 (n=171)

C: 乳酸値が不明の中での蘇生 (n=177)

O: 院内死亡率

TABLE 4. MORTALITY

Variable	Control Group (n = 177)	Lactate Group (n = 171)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Unadjusted analysis, % (n)*				
In-hospital mortality	43.5 (77/177)	33.9 (58/171)	0.78 (0.60–1.02)	0.067
28-d mortality	35.6 (63/177)	30.4 (52/171)	0.85 (0.63–1.16)	0.30
ICU mortality	34.5 (61/177)	28.7 (49/171)	0.83 (0.61–1.14)	0.24
Adjusted analysis, hazard ratio (95% CI) [†]				
In-hospital mortality		0.61 (0.43–0.87)		0.006
28-d mortality		0.75 (0.52–1.09)		0.134
ICU mortality		0.66 (0.45–0.98)		0.037

重症度などで調整すると
乳酸値ガイド群で
院内死亡率が低い

筆者らの考察

なぜ3時間バンドルを早く施行した方がよいのか？

- 臨床家はそれぞれ敗血症を認識する上で、そこに多くのバリエーションがある
- たとえ同じような症例であっても認識は異なるという報告がある

Crit Care 2016; 20: 89.

- 感染症と臓器障害がある時点で施行するバンドルは、より介入を早くする可能性がある

筆者らの考察 初回静脈内輸液について

- 初回静脈内輸液を完了するのにかかる時間と院内死亡率には、関連はなかった
- しかしこの結果から、早期の輸液による補正を不要のものとして行わない姿勢には懐疑的である

筆者らの考察 初回静脈内輸液について

- 初回輸液ボースを達成するまでの時間についての分析は、患者の重症度と交絡がある可能性がある
 - 一方で、多量輸液の害として
肺水腫、Volume Overload、臓器障害の遷延
- Crit Care Med 2006; 34: 344-53.
- よって、結論を出すためには、これらの交絡を除去できるRCTが必要と考
える

筆者らの考察 Limitation

- RCTではないため、交絡因子によるバイアスを考える必要がある
- 特に、最初の抗菌薬が適切であったかどうかはわからない
(最初の抗菌薬が適切でないと死亡率が上昇する)

Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 548-55.

- プロトコール開始時間の報告については、各病院に委ねられている
→そのため、ER到着時をスタートとして感度分析を施行したが、結果は変わらなかった

私的見解①

- 3時間バンドル及び抗菌薬の投与については、本研究でも急ぐ意義は確認された
- Surviving Sepsis Campaign Guideline 2016の中でも、1時間以内の抗菌薬投与を強く推奨している
(strong recommendation, moderate quality of evidence)
- 抗菌薬投与前に採取する必要がある血液培養、及び乳酸値の測定についても同様である

私的見解②

- 輸液ボラスについては、早期に行うことと死亡率の改善について関連が認められなかったが、本研究の結果をもとに急ぐ必要がないと結論づけることは危険である
- 敗血症で臓器障害が認められる、もしくは低血圧がある場合は、これまでどおり早期の30ml/kgの初回輸液ボラスは行う
- 当院としては、これまでどおり、敗血症の診断、そして敗血症に対する治療の3つの要素（蘇生、適切な抗菌薬投与、ソースコントロール）を全て、可能な限り早く行うようにする