

JOURNAL CLUB

発展途上国において  
SEPSIS PROTOCOLは有効か？

2017/11/28

東京ベイ浦安市川医療センター

川端 あづみ

# 本日の論文

Research

JAMA | **Original Investigation** | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

## Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension A Randomized Clinical Trial

Ben Andrews, MD; Matthew W. Semler, MD, MSc; Levy Muchemwa, MBChB; Paul Kelly, MD, FRCP; Shabir Lakhi, MBChB; Douglas C. Heimburger, MD, MS; Chileshe Mabula, MBChB; Mwangi Bwalya, MBChB; Gordon R. Bernard, MD

# 背景①

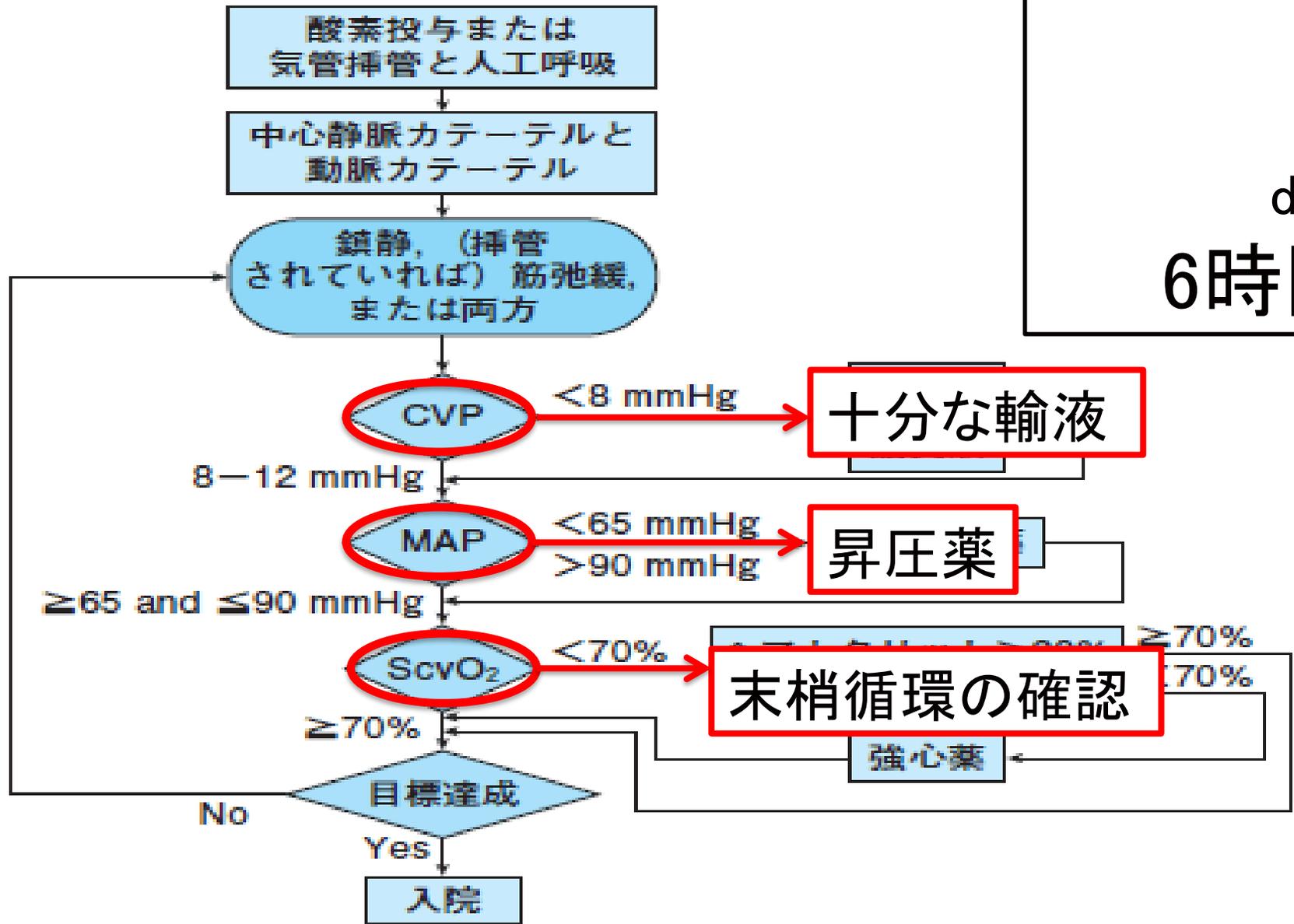
先進国においてSepsisによる死亡率は減少している

JAMA.2014;311(13):1308-1316

死亡率低下に寄与しているのは輸液ボラスと  
血管収縮薬の使用によるearly resuscitation

N Engl J Med 2001;345(19)

Crit Care Med 2015;43(1)



**EGDT**  
 Early goal directed therapy  
**6時間以内に達成**

院内死亡率

**EGDT**  
30.5%

**Usual Care**  
46.5%

N Engl J Med 2001;345:1368-77

[https://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA03102\\_02#bun2](https://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA03102_02#bun2)

# EGDTは・・・

## ProCESS



Protocolized Care for Early Septic Shock  
(United States, U.S.)

21.0% vs 18.9%

## ARISE



Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation  
(Australia and New Zealand, ANZ)

18.6% vs 18.8%

## ProMISe



Protocolised Management In Sepsis  
(United Kingdom, U.K)

29.5% vs 29.2%

無効ではなく時代的役割を終えた

EGDT

2001

16年間で  
ギャップが  
埋まった

Usual Care

2017

### TO BE COMPLETED WITHIN 3 HOURS:

- 1) Measure lactate level.
- 2) Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics.
- 3) Administer broad spectrum antibiotics.
- 4) Administer 30 ml/kg crystalloid for hypotension or lactate  $\geq 4$  mmol/L.

### TO BE COMPLETED WITHIN 6 HOURS:

- 5) Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (MAP)  $\geq 65$  mm Hg.
- 6) In the event of persistent hypotension after initial fluid administration (MAP  $< 65$  mm Hg) or if initial lactate was  $\geq 4$  mmol/L, re-assess volume status and tissue perfusion and document findings according to Table 1.
7. Re-measure lactate if initial lactate elevated.

2016年のSSSCGでEGDTが削除  
初期輸液と昇圧剤は変わらず推奨  
30mL/kgの初期輸液→反応しなければ昇圧剤

# Sepsis bundleの有効性について

Characteristic	Low management compliance			High management compliance			Total			p <sup>a</sup>
	Total, <i>n</i>	Died, <i>n</i>	%	Total, <i>n</i>	Died, <i>n</i>	%	Total, <i>n</i>	Died, <i>n</i>	%	
Overall	13,813	4,611	33.8	15,657	5,049	32.3	29,470	9,660	32.8	0.038
Location where severe sepsis identified										< 0.001
ED	7,958	2,127	26.7	8,491	2,144	25.3	16,449	4,271	26.0	
Ward	4,219	1,737	41.2	5,283	2,095	39.7	9,502	3,832	40.3	
ICU	1,636	747	45.7	1,883	810	43.0	3,519	1,557	44.2	
Site duration										< 0.001
< 2 years	5,103	1,766	34.6	3,209	1,122	35.0	8,312	2,888	34.7	
2 to < 3 years	2,524	894	35.4	5,644	1,601	28.4	8,168	2,495	30.5	
≥ 3 years	6,186	1,951	31.5	6,804	2,326	34.2	12,990	4,277	32.9	

**Sepsis bundleの遵守率と死亡率は相関**

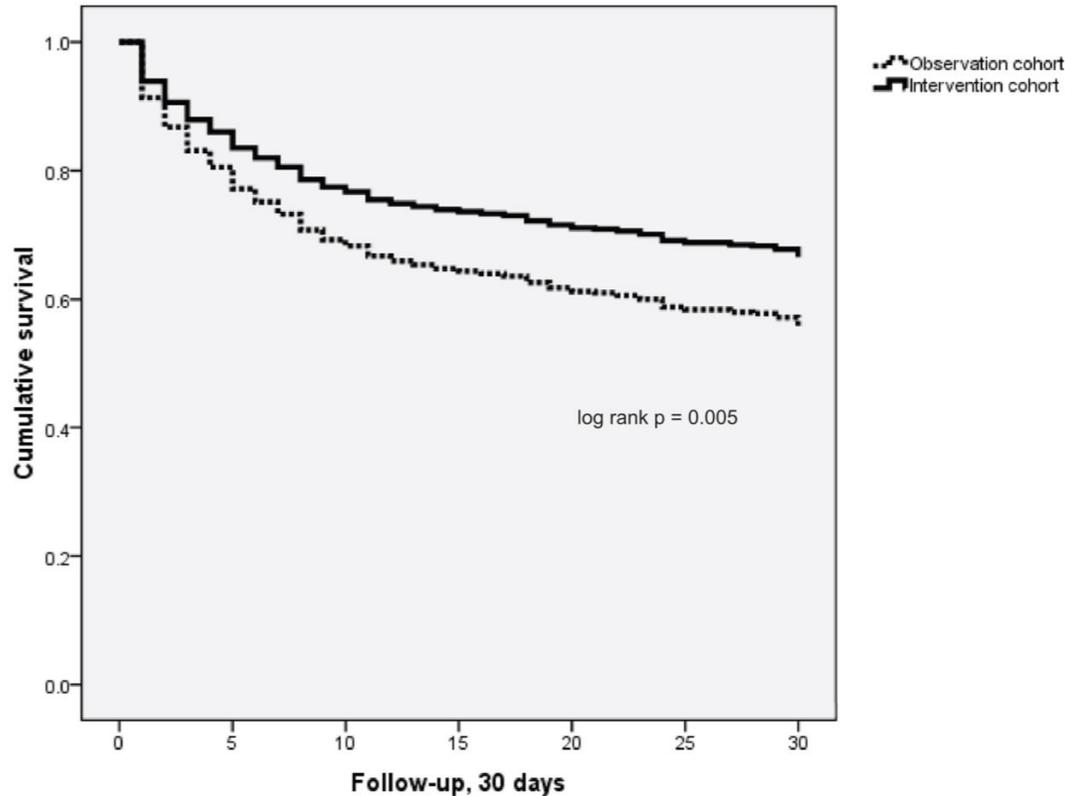
## 背景②

発展途上国においてsepsisによる死亡率は高い

途上国においてsepsisのusual careに  
輸液ボージャス、血管収縮薬投与は含まれていない

発展途上国におけるsepsis治療において輸液ボージャス、  
血管収縮薬投与の有効性は明らかではない

# PRISM-U trial



Number at risk:

Cohort	0	5	10	15	20	25	30
Intervention	426	339	298	278	262	255	248
Observation	245	183	150	133	127	112	88

## 【介入】

輸液:

収縮期血圧が90mmHgを超えるように最初の1時間以内に1000mL投与して、30分毎に500mL追加。最大6000mLまで。

抗生剤:

特定のレジメはなく、入院して6時間以内の早期にEmpiricに投与する

## 【結果】30日死亡率

介入群33% vs 対照群45.7%

(p=0.005)

**成人では、積極的な輸液で死亡率が減少する**

# FEAST trial

Table 2. Death and Other Adverse Event End Points at 48 Hours and 4 Weeks.

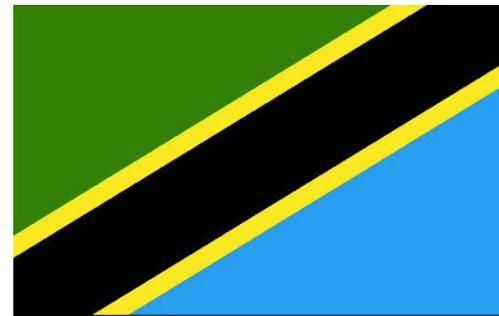
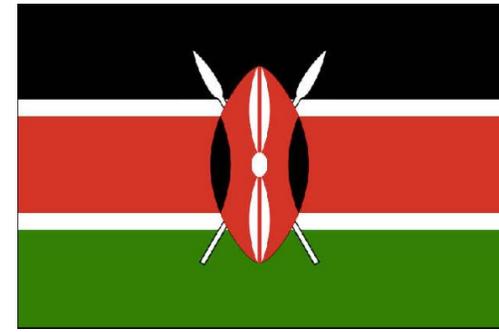
End Point	Albumin Bolus (N=1050)	Saline Bolus (N=1047)	No Bolus (N=1044)	Saline Bolus vs. No Bolus		Albumin Bolus vs. No Bolus		Albumin Bolus vs. Saline Bolus		Albumin and Saline Boluses vs. No Bolus	
				Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value	Relative Risk (95% CI)	P Value
<i>no. (%)</i>											
<b>48 Hours</b>											
Death — no. (%)	111 (10.6)	110 (10.5)	76 (7.3)	1.44 (1.09–1.90)	0.01	1.45 (1.10–1.92)	0.008	1.00 (0.78–1.29)	0.96	1.45 (1.13–1.86)	0.003

## 【結果】48時間死亡率

アルブミンボラス群 RR1.44 (95%CI 1.09–1.9)

生食ボラス群 RR1.45 (95%CI 1.1–1.92)

**小児では、輸液ボラスで死亡率が増加する**





# Simplified Severe Sepsis Protocol: A Randomized Controlled Trial of Modified Early Goal-Directed Therapy in Zambia

Ben Andrews, MD<sup>1,2,3</sup>, Levy Muchemwa, MBChB<sup>3</sup>, Paul Kelly, MD, FRCP<sup>4</sup>, Shabir Lakhi, MBChB, MMed, MPH<sup>3,5</sup>, Douglas C Heimburger, MD, MS, FACP<sup>1</sup>, and Gordon R. Bernard, MD<sup>6</sup>

Crit Care Med. 2014 Nov; 42(11): 2315–2324.

HIV/AIDSが蔓延しており、医療資源が限られている地域でのSepsis治療において治療を  
プロトコル化できるのか？

積極的な輸液加療についてのエビデンスが足りないのでは？



アフリカにおけるSevere sepsis治療で、  
EGDTを簡略化した治療プロトコル (simplified severe sepsis protocol) の効果  
を検証した

# Interventions



## 【SSSP群】

### 輸液:

輸液評価から1時間以内に2Lの外液を投与  
2L投与後に看護師がJVPを評価、3cm未満であれば  
次の4時間で2L外液を追加で投与  
呼吸状態の悪化ありと判断すれば輸液を中止

### カテコラミン:

最初の2L外液投与で平均動脈圧が65mmHg未満であれば  
ドパミンを10 $\mu$ g/kg/minで開始、MAPが65を超えるように調整

### 輸血:

ヘモグロビンが7g/dL未満であれば輸血

## 【Usual care群】

輸液、抗生剤、ドパミンを使用  
するがTitrationはしない

## 【両群に共通】

1時間以内に血液培養を採取し抗生剤を投与する  
(抗生剤の内容、抗結核薬の投与、抗マラリア薬の投与は追加検査を行って決定した)

Table 1

Baseline characteristics of Zambian patients with severe sepsis

	SSSP n=53	Control n=56	p
Age, years, mean (SD)	35.2 (1.3)	34.8 (1.4)	0.85
Male, n (%)	28 (52.8)	30 (53.6)	0.94
Admission Vital Signs, mean (SD)			
SBP, mmHg	102.6 (21.4)	101.6 (24.2)	0.83
DBP, mmHg	62.4 (14.4)	65.2 (17.2)	0.35
MAP, mmHg	75.8 (15.4)	77.3 (18.8)	0.64
RR, breaths/min	38.2 (10.9)	37.7 (11.2)	0.81
HR, beats/min	119.2 (15.8)	122.9 (22.3)	0.32
Temp, degrees C	37.3 (1.5)	37.9 (1.7)	0.07
GCS, median (IQR)	14 (11-15)	14 (10-15)	0.76
HIV positive, n (%)	42 (79.2)	46 (82.1)	0.70
CD4 count, median (IQR)+	40 (17-107)	70 (24-109)	0.41
On ARVs, n (% of HIV positive)	18 (42.9)	16 (35.6)	0.49

Suspected site of infection, n (%)			0.86
Pulmonary	31 (58.5)	32 (57.1)	
Central nervous system	19 (35.8)	15 (26.8)	
Abdomen	3 (5.7)	4 (7.1)	
Other ^	6 (11.3)	7 (12.5)	
Chief complaint, n (%)			0.62
Dyspnea	13 (24.5)	15 (26.8)	
Altered mentation	9 (17.0)	10 (17.9)	
Cough	9 (17.0)	8 (14.3)	
Headache	7 (13.2)	10 (17.9)	
Weakness/fatigue	10 (18.9)	4 (7.1)	
Abdominal pain	3 (5.7)	5 (8.9)	
Other ^	2 (3.8)	4 (7.1)	
Duration of chief complaint, days, median (IQR)	7 (4-30)	14 (3-30)	0.81
Duration of any symptoms*, days, median (IQR)	14 (7-30)	30 (14-60)	0.26
SAPS3 score, mean (SD)	59.0 (1.6)	56.3(1.5)	0.23
APACHE II score, mean (SD)	17.8 (0.8)	17.9 (0.9)	0.95

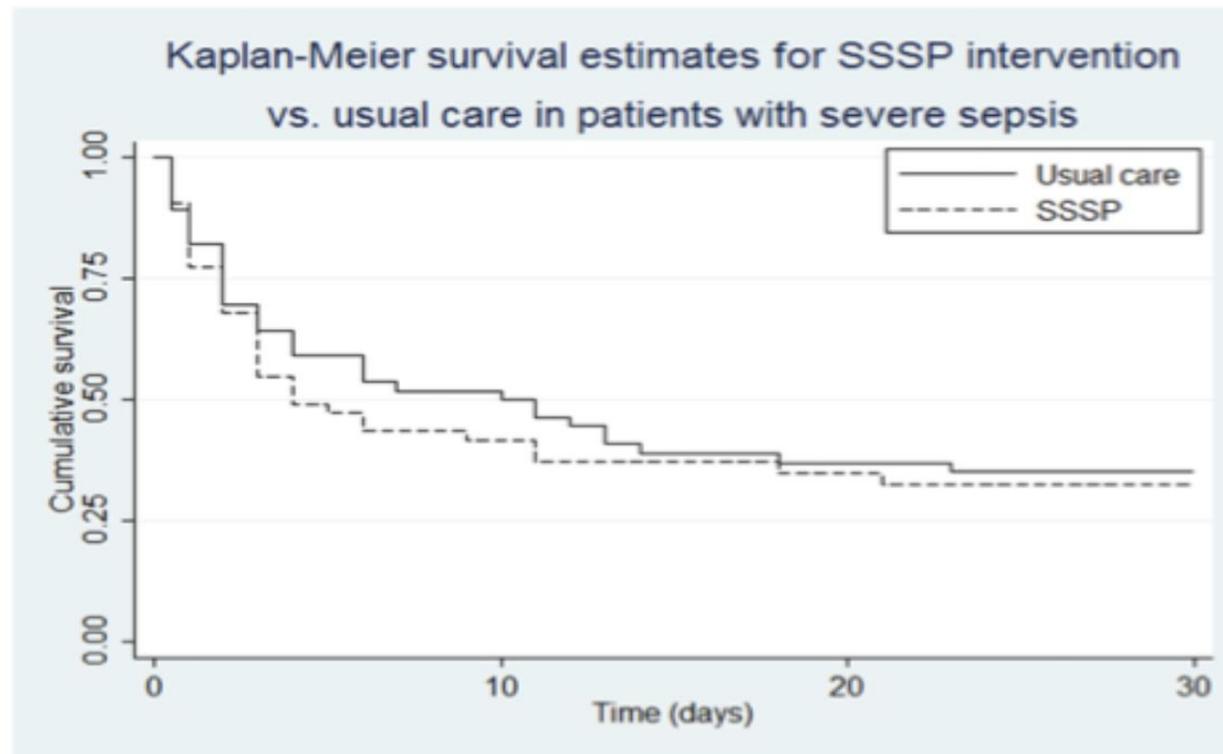


Figure 2. Kaplan-Meier survival estimates for SSSP intervention vs. usual care in patients with severe sepsis

Primary Outcome: 院内全死亡率

SSSP群 64.2% vs 通常群 60.7%

(RR1.05, 95%CI 0.79-1.41)

Secondary Outcome: 28日全死亡、SAPS3で調整した院内および28日全死亡

有意差なし

# Decision to stop Study

## 中間解析の時点で早期に試験中止された

- ・介入により低酸素性呼吸不全のリスクが上昇
- ・ベースラインの呼吸数が40回/分以上でSpO<sub>2</sub>が90%未満の患者を予定外解析  
→この患者群で18人中15人が入院中に死亡(83.3%)  
介入群で8人中8人、対照群で10人中7人  
(100% vs 70%, p=0.09)

# 3つのStudyのlimitation

PRISM-U



前後比較研究

FEAST



対象が小児

SSSP-1



輸液と昇圧剤の恩恵を受けられる  
sepsis + 血圧低下の患者以外も  
Includeしてしまった

JAMA | **Original Investigation** | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

# Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension A Randomized Clinical Trial

Ben Andrews, MD; Matthew W. Semler, MD, MSc; Levy Muchemwa, MBChB; Paul Kelly, MD, FRCP; Shabir Lakhi, MBChB; Douglas C. Heimbürger, MD, MS; Chileshe Mabula, MBChB; Mwangi Bwalya, MBChB; Gordon R. Bernard, MD

ER受診しsepsis＋血圧低下ある患者で  
Simplified sepsis protocolはusual careと  
比較して、28日以内死亡率を減少させるか？

# ザンビアについて



## 社会

人口1621万人

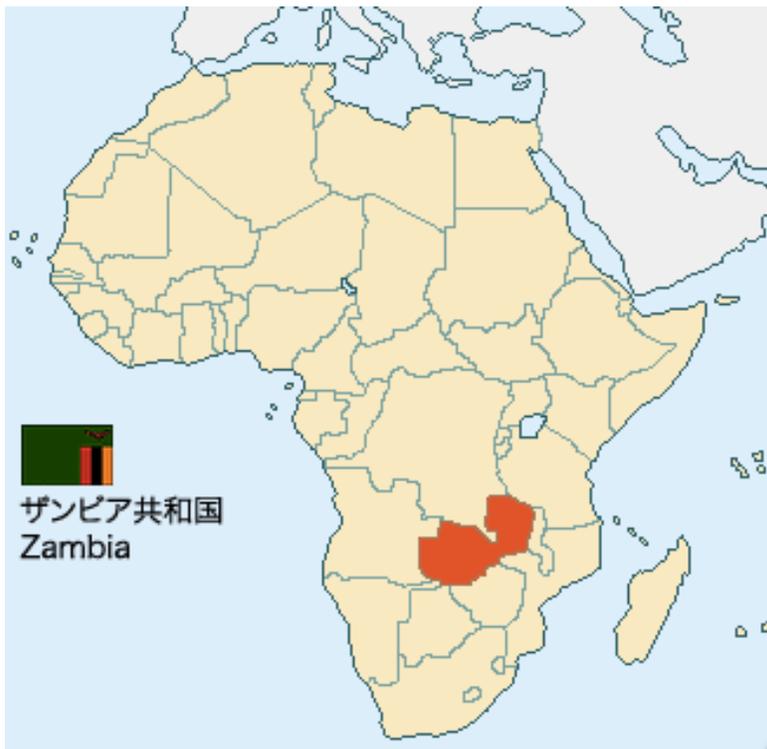
一夫多妻制

## 疫学

平均寿命 52.6歳 (2017年)

HIV罹患率 12.4% (120万人)

HIV死亡 21000人/年



JICA HP:

<https://www.jica.go.jp/project/zambia/5515070E0/news/general/070921.html>

# ザンビアでの医療水準

## (3) 医療水準

医療制度に関しては、公的医療機関を利用する場合は地域の診療所（看護師のみ駐在の所も）から順に郡病院・州病院，そしてルサカ市のザンビア大学附属教育病院（UTH）等の総合病院を頂点とするリファラル制度を取っています。必ず地元のクリニック（ヘルスセンター）を受診し，必要に応じて上位病院へ紹介されていく仕組みです。総じて公的医療機関は政府の財政難等のために必ずしも衛生的ではなく，医薬品や衛生材料も払底しており，邦人の利用には適していません。他方，都市部には個人開業の医院や民間病院があり，富裕層や外国人を中心に利用され邦人の利用実績もあります。ただし民間病院では，外来受診時，諸検査時，入院時などにその都度，保証金や前払いが求められるため十分な額の現金を持参する必要があります。

医療レベルは，首都ルサカにある有力民間病院においても医療スタッフ・医療衛生材料が不足する状況です。処置に関しては，例えば全身麻酔を要するような手術や複雑な処置，輸血（分娩時にも大量出血が必要となる可能性あり）は大きなリスクを伴いますので，救急外来で済むような簡単な応急処置を除いて当地での医療機関の利用は最低限に留め南アフリカや欧州などで治療を受けた方が賢明です。ただし，南ア等への移送には手続が円滑に運んでも相当の時間を要するので，心筋梗塞や脳卒中発症の際は，日本で救命可能な病状でも，当地では救命できない状況が想定されます。生活習慣病（高血圧，糖尿病，高脂血症など）をはじめとする持病の管理をした上で渡航しましょう。

歯科に関しても，詰め物がとれた場合など簡単な処置は可能であるが，技術的・衛生的な観点から極力日本で治療を済ませておく事が望ましい。

検査に関しては，一般的な血液検査やX線撮影は概ね可能ですが，CTやMRI検査は台数が少ない上に機器が故障して稼働できないことが多いようです。

ルサカ以外の地方では，基本的な診断ですら不確実な状況で，専門医もほとんどいません。体調不良を感じた場合，できるかぎり速やかにルサカの医療機関を受診することを勧めます。

医療保険制度は，公的なものではなくプライベートな健康保険が販売されていますが，補償額も低いいため高額な国外への緊急移送費をカバーできる海外旅行傷害保険を掛けておくことと安心です（持病の悪化の場合は保険が効きませんので，自費となることもあります。詳しくは加入される保険の約款を事前にご確認ください）。

リビングストーンなどの地方空港は夜間閉鎖されるため，重症時でも夜が明けるまで現地の医療機関に一時収容されることになります。

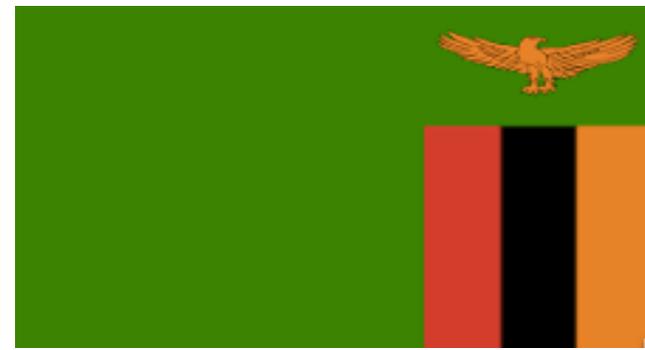
心筋梗塞の手術やカテーテル術，くも膜下出血時の脳外科手術などは当地で受けられません。生活習慣病（高血圧，高脂血症，糖尿病など）をはじめとする持病を日本にて良好に管理した上で渡航しましょう。定期的に健康診断を受診していないのであれば，渡航前の受診をお勧めします。

HIV感染者やマラリア感染者が多く，当地にて輸血を受けることは避けるべきです。HIV，B型肝炎，C型肝炎，梅毒の感染症検査は行いますが，先進国のようなPCR法を用いた精密な感染症検査は実施していません。輸血製剤は，各州に1カ所ずつ設置された公的な血液銀行を通じて供給されます。

- CT : 故障して撮影できない
- 輸血: 汚染の可能性あり
- 手術: PCI/CABG、脳外科手術は不能
- ICU : 国内全体で10床のみ



# Methods



デザイン 単施設前向き非盲検RCT試験

場所 **ザンビア大学** 1500床

内科ベッド400床(稼働率 80%)

そのうちHIV患者は50%

**ICU 10床(ザンビアで唯一のICU)**

人工呼吸器 8~10台(NIVはなし)

ICU稼働率 95%

**重症患者はEDのAcute Bay(4床)でほぼ治療が行われる**

Acute Bayでは、医師は1日2回ラウンドする(一般床は1回)

期間 2012年10月22日 ~ 2013年9月11日

(毎週月曜日午前8時から金曜日午後12時まで)

COI 特記なし

# ザンビア大学における敗血症の通常診療

- 血液培養なしに、広域抗菌薬投与
- 低酸素の患者には酸素投与
- 輸液投与は、1時間あたり〇mLというオーダー
- 輸液投与量は、体重は考慮していない
- CV挿入、CVP測定は、EDではできない
- JVPはルーチンには見ていない
- 低血圧であっても昇圧剤が投与されることは少ない
- SepsisはEDで治療され、ICUに入室することは稀
- ICUは、外傷、心血管疾患、中毒、術後合併症などが優先
- DCなど蘇生行為はできるが、人工呼吸器が限られているので、そのまま亡くなってしまうことが多い

# Patients

EDで最初の血圧測定から4時間以内に組み込み

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ 18歳以上</li><li>▪ Sepsisと診断された症例 (感染+SIRS項目2点以上)</li><li>▪ 血圧低下を認めた症例 (SBP <math>\leq</math> 90mmHg or MAP <math>\leq</math> 65mmHg)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <u>重度の呼吸困難</u>(※) (動脈酸素血中濃度 &lt; 90% 呼吸回数 &gt; 40回)</li><li>▪ 発熱のない消化管出血</li><li>▪ うっ血性心不全増悪</li><li>▪ 頸静脈圧の上昇</li><li>▪ 末期腎不全</li><li>▪ 囚人</li><li>▪ 緊急手術の必要があるもの</li></ul>

※先行研究で死亡率が高かった群を除外項目に入れた

# Methods

- ランダム化は2, 4, 6人のブロックを形成して施行 (generated using computerized randomization)
- 割り付けの隠蔽化は、封筒法により保障されており、同意が得られた後に開封された
- 患者、治療者、研究者は、盲検化されていない
- アウトカム評価者とデータ解析者は盲検化されている
  
- 両群とも、治療者が、治療場所 (ICUか一般病棟か)、抗菌薬の選択を判断した
- 研究開始後は、研究ナースが、1時間おきにバイタルサインを測定し、輸液や薬剤投与をスーパーバイズした

# Sepsis Protocol Group

- 研究組み込み後6時間をプロトコルでも治療期間とした
- まず組み込み後1時間以内に晶質液を2Lボラス投与
- その後4時間でさらに2Lの晶質液を投与した
- 輸液投与時は、研究者もしくは研究ナースが、SpO<sub>2</sub>、呼吸数、JVPをモニタリングした
- もしSpO<sub>2</sub>が3%以上低下、呼吸数が5回/min以上増加、JVPが胸骨角から3cm以上に達した場合は、輸液を中止した
- Sepsis protocol groupは、EDでの組み込み前の輸液を含め、トータルの輸液量は4Lまでとした
- 輸血は、Hb 7g/dL以下、もしくは著明な蒼白がある場合に推奨した

# Usual Care Group

- 輸液、昇圧剤、輸血は、治療者により判断され行われた
- 先行研究でのUsual Careの治療は以下のものであった
  - 最初の6時間の輸液投与は2L以下
  - 輸液のボラス投与が行われるのは半分以下
  - 昇圧剤の投与が行われるのは2%以下
  - 輸血の投与が行われるのは20%以下

Intervention	SSSP群	通常ケア群
輸液投与	最初の1時間で2L 次の4時間で2L	治療者の 裁量による
血液培養検査	1時間以内に採取	
マラリア塗抹検査	1時間以内	
抗菌薬	ER医が選択 来院1時間以内かつ血液培養後に投与	
ドパミン	2L輸液投与後MAP<65mmHgで10 $\gamma$ ～開始	
輸血	Hb<7g/dL あるいは蒼白所見ある時	

# Data collection

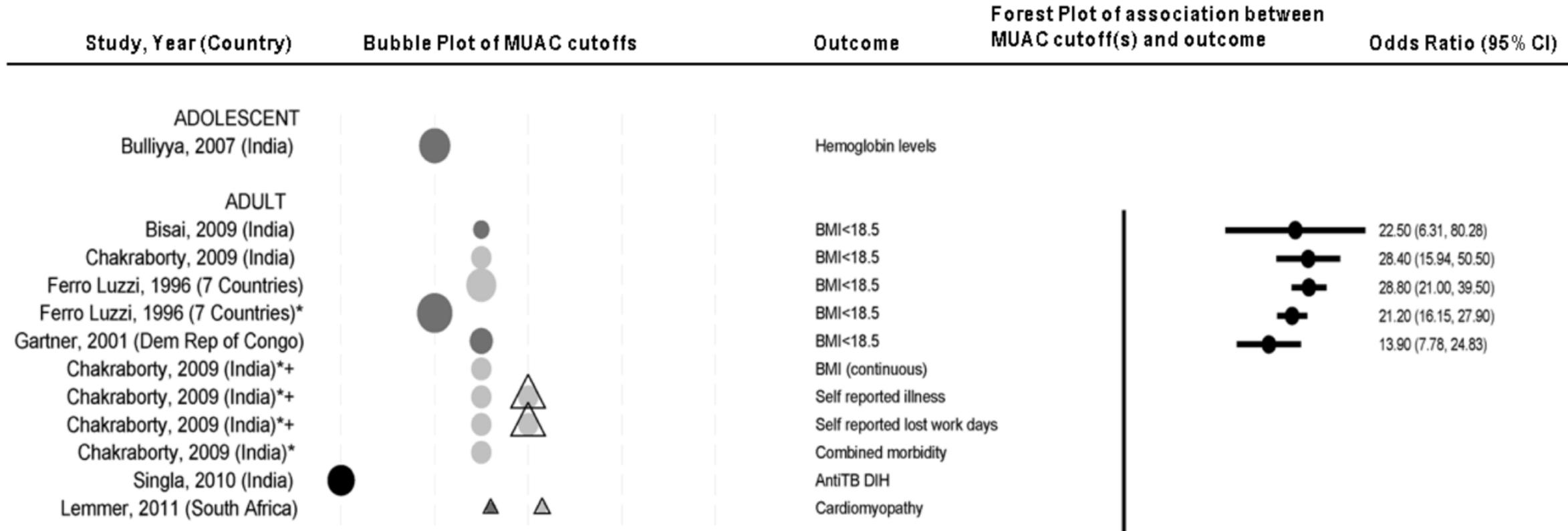
栄養評価：  
上腕周囲径

輸液量：  
受付から6時間、6～24時間、24～72時間

患者フォロー：  
死亡あるいは入院28日目まで  
<28日で退院した場合、電話確認

# 上腕周囲径測定

Figure 2. MUAC Cutoffs for Cross-Sectional Studies, Organized by Population and Outcome



栄養不良評価の指標として上腕周囲径は信頼性が高い

# Outcome

Primary  
院内死亡率

Secondary

Efficacy outcome

28日死亡率

Safety outcome

低酸素あるいは頻呼吸の出現頻度

- ・SpO<sub>2</sub>  $\geq$  3%の低下
- ・呼吸回数  $\geq$  5回の増加

# Statistical Analysis

- $\alpha$  level 0.05、power 80%

プロトコールにより、院内死亡率 65%から45%に減少と推定

→sample size 212人と算出

Crit Care Med. 2014 Nov; 42(11): 2315–2324.

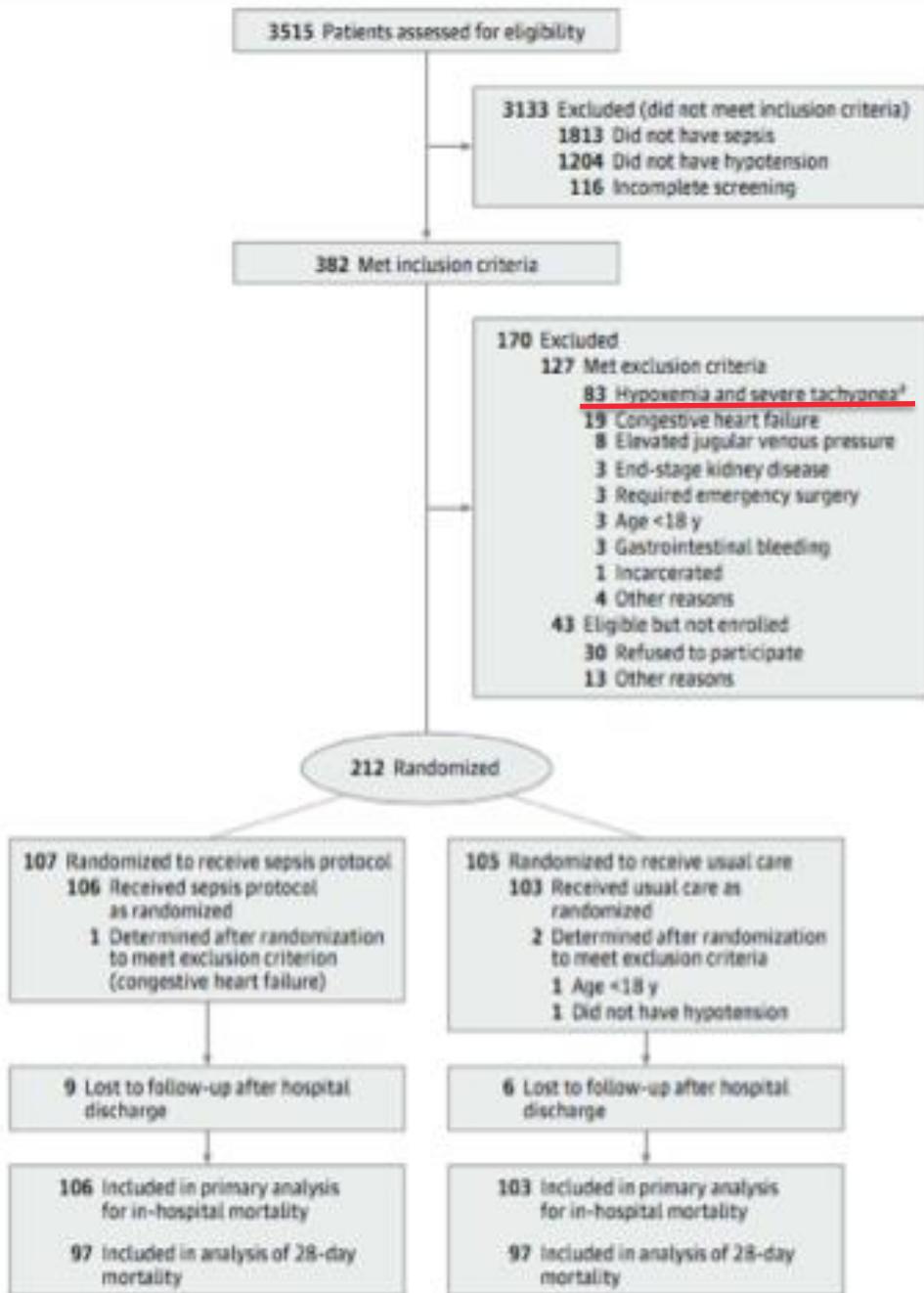
- modified ITT 解析

N Engl J Med. 2001;345(19):1368–1377.

- Primary outcome  $X^2$ test
- Secondary outcome SAPS-3で調整し解析
- 全ての解析は、Stata version 12.1で施行

# Results

Figure 1. Screening, Randomization, and Follow-up of Patients Through the Trial



380人がsepsisかつ血圧低下あり  
170人が除外

-低酸素かつ頻呼吸が最多

割り付け後の除外(n=3)の内訳

- 年齢(<18歳)
- 血圧低下なし
- うっ血性心不全

計209人を解析

計15人はfollow-up lossで、28日死亡率の解析できず

	Sepsis Protocol (n = 106)	Usual Care (n = 103)
Age, mean (SD), y	37.5 (12.9)	35.8 (11.9)
Male sex, No. (%)	62 (58.5)	55 (53.4)
Positive diagnosis for HIV, No. (%) <sup>a</sup>	94 (88.7)	93 (90.3)
Time since HIV diagnosis, median (IQR), d	90 (30-1095)	75 (14-730)
CD4 lymphocyte count, median (IQR), / $\mu$ L	72 (22-143)	65 (20-159)
Receiving antiretroviral therapy, No. (%)	56 (52.8)	51 (49.5)
Duration of antiretroviral therapy, median (IQR), d	105 (42-1460)	195 (30-730)
History of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection, No. (%)	49 (46.2)	46 (44.7)
Receiving treatment for <i>M tuberculosis</i> at presentation, No. (%)	26 (24.5)	24 (23.3)
Physiological variables, median (IQR)		
Temperature, $^{\circ}$ C	36.9 (35.5-38.5)	37.7 (35.4-38.5)
Heart rate, beats/min	115 (104-129)	115 (103-130)
Systolic blood pressure, mm Hg	83 (77-87)	83 (75-87)
Diastolic blood pressure, mm Hg	50 (42-54)	48 (42-53)
Respiratory rate, breaths/min	30 (28-38)	32 (28-39)
Glasgow Coma Scale score <15, No. (%) <sup>b</sup>	32 (30.2)	42 (40.8)
Jugular venous pressure by proximity to the sternal angle, No. (%) <sup>c</sup>		
$\geq 4$ cm below	34 (32.1)	42 (40.8)
1-3 cm below	30 (28.3)	22 (21.4)
At the sternal angle	20 (18.9)	28 (27.2)
$\geq 1$ cm above	22 (20.8)	11 (10.7)
Upper arm circumference, median (IQR), cm <sup>d</sup>	20.1 (18.0-22.8)	20.1 (18.9-23.0)
Inability to ambulate, No. (%)	66 (62.3)	67 (65.0)
Duration of inability to ambulate, median (IQR), d	16.5 (10-35)	10 (7-21)
SAPS-3 score, median (IQR) <sup>e</sup>	55 (50-65)	57 (50-66)
Laboratory values		
Whole blood lactate, median (IQR), mmol/L	4.7 (2.8-8.7)	4.0 (2.6-7.0)
Serum creatinine, median (IQR), mg/dL	1.3 (1.0-2.4)	1.3 (0.9-2.7)
Hemoglobin, mean (SD), g/dL	7.8 (0.3)	7.8 (0.3)
Serum albumin, median (IQR), g/dL	2.1 (1.7-2.6)	2.3 (1.9-2.8)
Time from ED registration to enrollment, median (IQR), min <sup>f</sup>	71 (5-205)	76 (0-240)

平均年齢36歳程度  
HIV陽性率は全体で89.5%  
CD4は平均66

上腕周囲径の20.1cm  
Alb 2.2g/dL

収縮期血圧83mmHg  
呼吸数は30回/分以上

重症度スコアは差なし  
乳酸値4.3mmol/L

ED来院から約1時間で割り付け・プロトコール開始

# 入院時の暫定診断

Diagnosis*, No. (%)	Usual care (n=103)	Sepsis Protocol (n=106)
Systemic infection		
Malaria	15 (14.6)	9 (8.5)
Infection of the lungs		
Pneumonia	51 (49.5)	52 (49.1)
Tuberculosis†	63 (61.2)	68 (64.2)
Infection of the gastrointestinal system		
Gastroenteritis	20 (19.4)	15 (14.2)
Enteric fever	9 (8.7)	4 (3.8)
Infection of the central nervous system	17 (16.5)	12 (11.3)
Infection of the urinary tract	2 (1.9)	2 (1.9)

肺炎が約50%

結核疑いが約60%

マラリアが約10% (usual care群でやや多い)

Organism, No. (%)	Usual care (n=103)	Sepsis Protocol (n=106)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		
Blood culture positive	19 (18.4)	24 (22.6)
Sputum culture positive without blood culture positive	6 (5.8)	1 (0.9)
Gram positive		
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (5.8)	2 (1.9)
Coagulase negative <i>Staphylococcus</i> *	2 (1.9)	3 (2.8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (1.9)	2 (1.9)
Other streptococcus species	1 (1.0)	2 (1.9)
Unspecified gram positive cocci	1 (1.0)	1 (0.9)
Gram positive rods*	4 (3.9)	4 (3.8)
Gram negative		
<i>Escherichia coli</i>	2 (1.9)	1 (0.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1.0)	1 (0.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (1.9)	1 (0.9)
Salmonella species†	1 (1.0)	3 (2.8)
Other gram negatives or unspecified	4 (3.9)	1 (0.9)
Cryptococcus‡	2 (1.9)	1 (0.9)
Malaria (blood smear)§	2 (1.9)	1 (0.9)
Culture-negative	48 (46.6)	58 (54.7)

# 治療内容

Table 2. Elements of Sepsis Resuscitation

	Sepsis Protocol (n = 106)	Usual Care (n = 103)	P Value
Intravenous fluid administration, median (IQR), L <sup>a</sup>			
6 h	3.5 (2.7 to 4.0)	2.0 (1.0 to 2.5)	<.001
24 h	4.0 (3.0 to 5.0)	3.0 (2.0 to 4.3)	<.001
72 h	5.0 (3.5 to 6.5)	4.0 (3.0 to 6.0)	.33
Dopamine (vasopressor) administration, No. (%)			
During first 6 h	15 (14.2)	2 (1.9)	.001
During hospitalization	22 (20.8)	7 (6.8)	.004
Blood transfusion, No. (%)			
During first 6 h	17 (16.0)	13 (12.6)	.48
During hospitalization	37 (34.9)	31 (30.1)	.46
Time to antibiotics, median (IQR), h	2.0 (0.7 to 4.1)	1.5 (0.5 to 2.8)	.15
Physiological variables, median (IQR)			
Systolic blood pressure 2 h after enrollment, mm Hg	89 (85 to 95)	88 (83 to 92)	.09
Diastolic blood pressure 2 h after enrollment, mm Hg	55 (48 to 59)	54 (47 to 61)	.99
Systolic blood pressure 6 h after enrollment, mm Hg	95 (90 to 104)	96 (90 to 105)	.95
Diastolic blood pressure 6 h after enrollment, mm Hg	61 (55 to 67)	61 (55 to 65)	.82
Whole blood lactate, median (IQR), mmol/L	3.3 (2.1 to 5.4)	3.9 (2.1 to 6.6)	.25
Change in lactic acid concentration from baseline to 6 h after enrollment, mmol/L	-1.2 (-3.4 to 0.3)	-0.5 (-2.2 to 1.1)	.02

ED来院から24時間までの輸液投与量は  
プロトコール群が多い

昇圧薬使用率で  
UC群ではかなり少ない

プロトコール群の61%は  
目標の4Lに達する前に  
中止項目が生じて輸液中止となった

ED来院から抗菌薬投与までの時間  
は両群で変わらず  
(2.0 vs 1.5 hours, p=0.15)

血圧は両群とも上昇

乳酸値の低下は  
プロトコール群で良好

# Usual careの輸液オーダー

Fluid order	No. (%) (n=103)	
No bolus;	1 liter(s) in 24 hours	3 (2.9)
	2	9 (8.7)
	3	16 (15.5)
	4	11 (10.7)
	5	3 (2.9)
1 liter fast, then	1 liter(s) in 24 hours	1 (1.0)
	2	5 (4.9)
	3	10 (9.7)
	4	7 (6.8)
2 liters fast, then	0 liter(s) in 24 hours	5 (4.9)
	1	1 (1.0)
	2	4 (3.9)
	3	2 (1.9)
	4	1 (1.0)
3 liters fast, then	5	1 (1.0)
	0 liter(s) in 24 hours	3 (2.9)
	1	1 (1.0)
4 liters fast, then	2	1 (1.0)
	3 liter(s) in 24 hours	1 (1.0)
Other orders*	8 (7.8)	
Orders unavailable	10 (9.7)	

ボーラスが行われたのは48%のみ

最も多かったオーダーは  
3Lを24時間で

# 治療内容

- ICUに入室し人工呼吸器管理をされたのは、1名のみ

Table 2. Elements of Sepsis Resuscitation

	Sepsis Protocol (n = 106)	Usual Care (n = 103)	P Value
Respiratory rate increased by $\geq 5$ breaths/min or SpO <sub>2</sub> decreased by $\geq 3\%$ , No. (%) <sup>b</sup>	38 (35.8)	23 (22.3)	.03
Resolved by 6 h after enrollment	20 (18.9)	8 (7.8)	.02
Persistent beyond 6 h after enrollment	18 (17.0)	15 (14.6)	.63

呼吸数増加もしくは酸素化低下があったのは  
プロトコール群で有意に多かった

# Primary Outcome

Overall

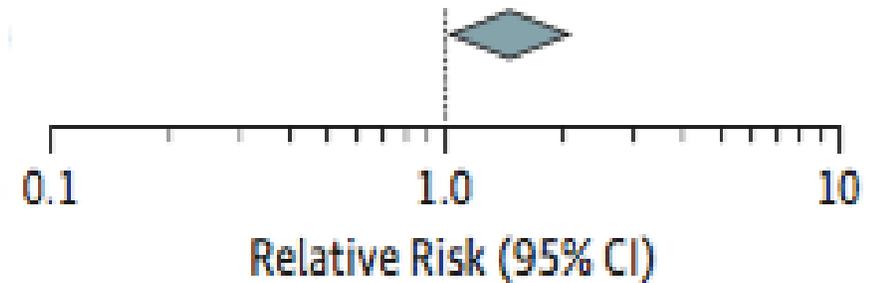
106

103

51 (48.1)

34 (33.0)

1.46 (1.04-2.05)



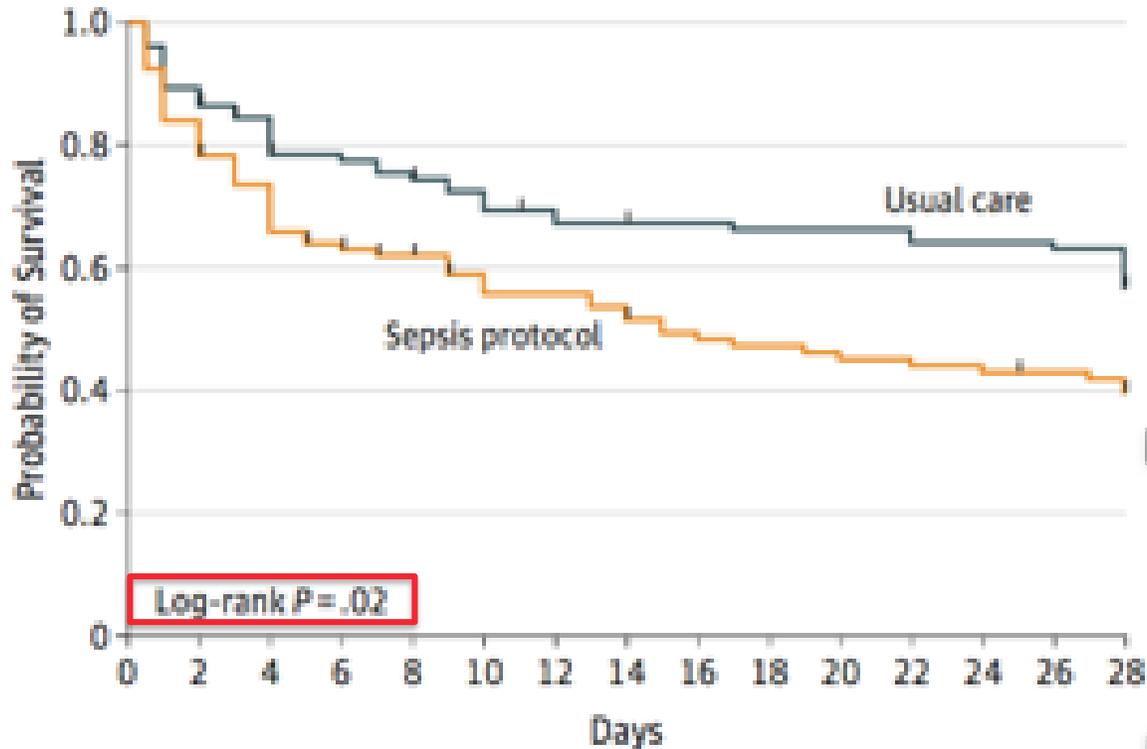
## 院内死亡率:

Sepsis protocol群 48.1%

Usual care 群 33.0%

**SSSP群で院内死亡率が有意に増加**

# Secondary Outcome



28日死亡率：  
SSSP群 vs US群  
67.0% vs 45.3%  
(RR 1.48; 1.14–1.91, p=0.002)

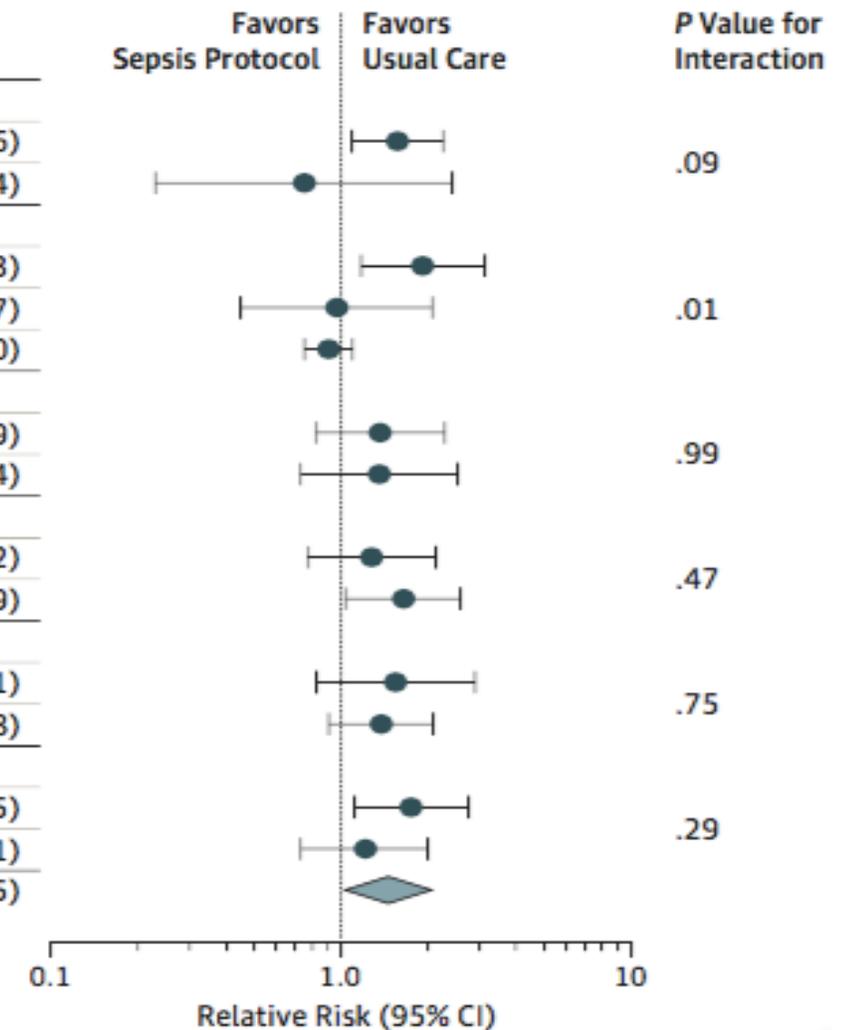
重症度 (SAPS-3) で調整して解析しても同様の結果

院内死亡率 RR, 1.45 [95% CI, 1.04–2.02]; P = .03

28日死亡率 RR, 1.41 [95% CI, 1.08–1.84]; P = .01

Figure 3. Risk of In-hospital Mortality by Subgroup for Patients Treated With the Sepsis Protocol vs Usual Care

	No. of Patients		In-hospital Mortality, No. (%)		Relative Risk (95% CI)
	Sepsis Protocol	Usual Care	Sepsis Protocol	Usual Care	
<b>HIV</b>					
Positive	94	93	46 (48.9)	29 (31.2)	1.57 (1.09-2.26)
Negative	9	9	3 (33.3)	5 (55.6)	0.75 (0.23-2.44)
<b>Glasgow Coma Scale Score<sup>a</sup></b>					
13-15	86	78	36 (41.9)	17 (21.8)	1.92 (1.18-3.13)
9-12	7	17	4 (57.1)	10 (58.8)	0.97 (0.46-2.07)
3-8	11	5	10 (90.9)	5 (100.0)	0.91 (0.75-1.10)
<b>Hemoglobin, g/dL</b>					
<7	35	35	15 (42.9)	11 (31.4)	1.37 (0.82-2.29)
≥7	48	50	21 (43.8)	16 (32.0)	1.36 (0.73-2.54)
<b>Simplified Acute Physiology Score 3<sup>b</sup></b>					
<56	54	48	23 (42.6)	16 (33.3)	1.28 (0.77-2.12)
≥56	52	55	28 (53.8)	18 (32.7)	1.65 (1.04-2.59)
<b>Capillary Blood Lactic Acid, mmol/L</b>					
<4	42	49	16 (38.1)	12 (24.5)	1.55 (0.83-2.91)
≥4	61	51	33 (54.1)	20 (39.2)	1.38 (0.91-2.08)
<b>Jugular Venous Pressure, cm H<sub>2</sub>O<sup>c</sup></b>					
≤-2	47	50	28 (59.6)	17 (34.0)	1.75 (1.11-2.75)
>-2	59	53	23 (39.0)	17 (32.1)	1.22 (0.73-2.01)
<b>Overall</b>	<b>106</b>	<b>103</b>	<b>51 (48.1)</b>	<b>34 (33.0)</b>	<b>1.46 (1.04-2.05)</b>



GCS13~15の患者群で死亡率に有意差あり

# 有害事象

**eTable 5. Adverse events**

<b>Adverse Event*, No. (%)</b>	<b>Usual care (n=103)</b>	<b>Sepsis Protocol (n=106)</b>
Dopamine extravasation, tissue ischemia, or necrosis	0 (0.0)	0 (0.0)
Iatrogenic pulmonary edema	0 (0.0)	2 (1.9)
Transfusion reaction	0 (0.0)	0 (0.0)

\*A study nurse prospectively screened for the development of the listed adverse events during the 6 hours after enrollment in both study groups.

# 結果のまとめ

発展途上国であるザンビアにおいて  
sepsis protocol群では

- 輸液ボージャス投与量、昇圧剤投与量がいずれも高かった
- usual care群と比較して酸素化や呼吸状態が悪化し、院内・28日死亡率共に高かった

# Discussion①

SSSP/FEASTではEGDTの研究と結果が不一致であった

- ✓ 患者群が若年で栄養状態が悪く、結核やマラリアのリスクが高い
- ✓ この患者群では急速輸液により肺水腫や呼吸不全が起こりやすい

医療設備が十分ではない

- ✓ 人工呼吸器不足のためSSSP群の1/3でSpO<sub>2</sub>低下と頻呼吸のため輸液負荷が中止になった
- ✓ CVカテーテルは使用できない
- ✓ 輸液急速投与で肺水腫や呼吸不全が増加した一方、人工呼吸器不足で死亡率が高くなった？

## Discussion②

使用した血管収縮薬がドパミンのみ

- ✓ SSSP群でのドパミンの使用率増加が、死亡率増加に寄与した？

SSSP群ではJVP上昇が10%未満の患者の30%で呼吸状態が悪化した

- ✓ JVPはCVPの代用とならず、CVPは輸液負荷のパラメーターとしては不適と指摘されている

# Limitation

- 単一施設でサンプルサイズが小さい
- 発症からの来院までの時間にバラつきがある
- 患者、治療者、研究員がグループ振り分け時に盲検化されていない
- JVPの測定能力の再現性が乏しく、データは研究者間で値が一致した状態で集められていない
- 多変量解析としてSAPS-3を用いたが重症度を測るマーカーとしては妥当性が検証されていない
- ICU利用制限があった

# 結語

sepsisで血圧低下を認める患者においてHIV陽性、医療資源に乏しい状況下ではSepsis protocolを使用すると院内死亡率を増加させる

低～中所得国での輸液ボージャスと血管収縮薬投与の有効性については、条件を変えて追加研究が必要

# Trying to Improve Sepsis Care in Low-Resource Settings

Flavia R. Machado, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

## 重大な注意点

- ・単施設研究(スタッフの練度やリソースなどの点で一般化できない)
- ・ショックの判定が粗く、それに基づいた患者選択
- ・ほとんどの患者がHIV感染でCD4値が低く、抗ウイルス薬投与が半分のみ
- ・プロトコルでは持続する低血圧や低灌流ではなく低血圧に対して一定量の輸液投与を要求している結果、大量の輸液によって肺水腫が起きた可能性がある
- ・アフリカでは一般的ながら、ドパミンが使用されている
- ・盲検化されていないので制御できない介入が行われていた可能性がある

# Trying to Improve Sepsis Care in Low-Resource Settings

Flavia R. Machado, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

## 特徴的な点

- ・有意な蘇生前に患者登録がされている  
(これまでのEGDTと通常ケアの比較ではランダム化前に輸液投与を受けている)
- ・プロトコル群と通常治療群で輸液投与量に有意差があった  
ProMISe trialではランダム化前に両群で2000mLの輸液がされている

**Table 1.** Characteristics of the Patients at Baseline.\*

Characteristic	EGDT (N=625)	Usual Care (N=626)
Intravenous fluids administered†		
Before hospitalization until randomization — no./total no. (%)	612/625 (97.9)	606/625 (97.0)
Median total before hospitalization until randomization (IQR) — ml	1950 (1000–2500)	2000 (1000–2500)

# 私見

発展途上国でSepsisに対してプロトコルを用いた治療介入を行うことは議論の余地あり

- ✓ 初期輸液量を減らした場合はどうなるのか？
- ✓ 人工呼吸器管理ができていたら結果は違ったのか？
- ✓ 抗菌薬の選択は適切であったのか？
- ✓ 早期にソースコントロールできるものがなかったのか？

その地域の疫学と医療資源を考慮したプロトコルの作成で再検討する必要があるかもしれない

そもそも蘇生輸液の投与量が多いと  
死亡率上昇の可能性が高いのであれば  
SSCG 2016で推奨されている  
30mL/kgの晶質液投与はどうか？

本研究での最初の1時間に輸液を2Lボラス投与することは  
ガイドラインの推奨からも  
日常的に行われることだろう

Crit Care Med 2017; 3:00-00

昨今、敗血症治療における輸液過多は  
死亡率増加と関連するといわれている

Crit Care Med 2011;39:259-265

Critical Care (2015) 19:251

蘇生輸液を早期に行っても  
死亡率改善とは関係がない、とする報告もある

N Engl J Med. 2017 376(23):2235-2244

そもそもガイドライン上推奨されている  
30mL/kgという数字には根拠はない

# 最低限の蘇生輸液量を固定すべきかについては ICM上でPro-Conが行なわれている

EDITORIAL



## Fixed minimum volume resuscitation: Pro

Flavia R. Machado<sup>1,2\*</sup> , Mitchell M. Levy<sup>3</sup> and Andrew Rhodes<sup>4</sup>

Intensive Care Med (2017) 43:1678–1680

EDITORIAL



## Fixed minimum fluid volume for resuscitation: Con

Anders Perner<sup>1\*</sup> and Mervyn Singer<sup>2</sup>

Intensive Care Med (2017) 43:1681–1682

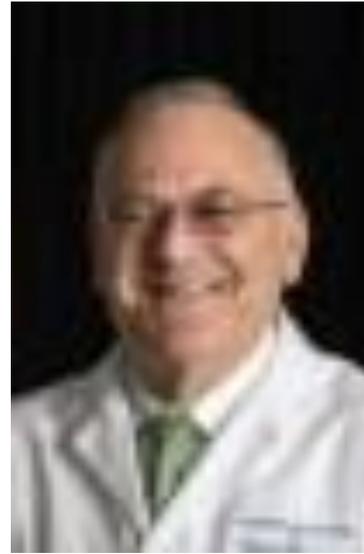
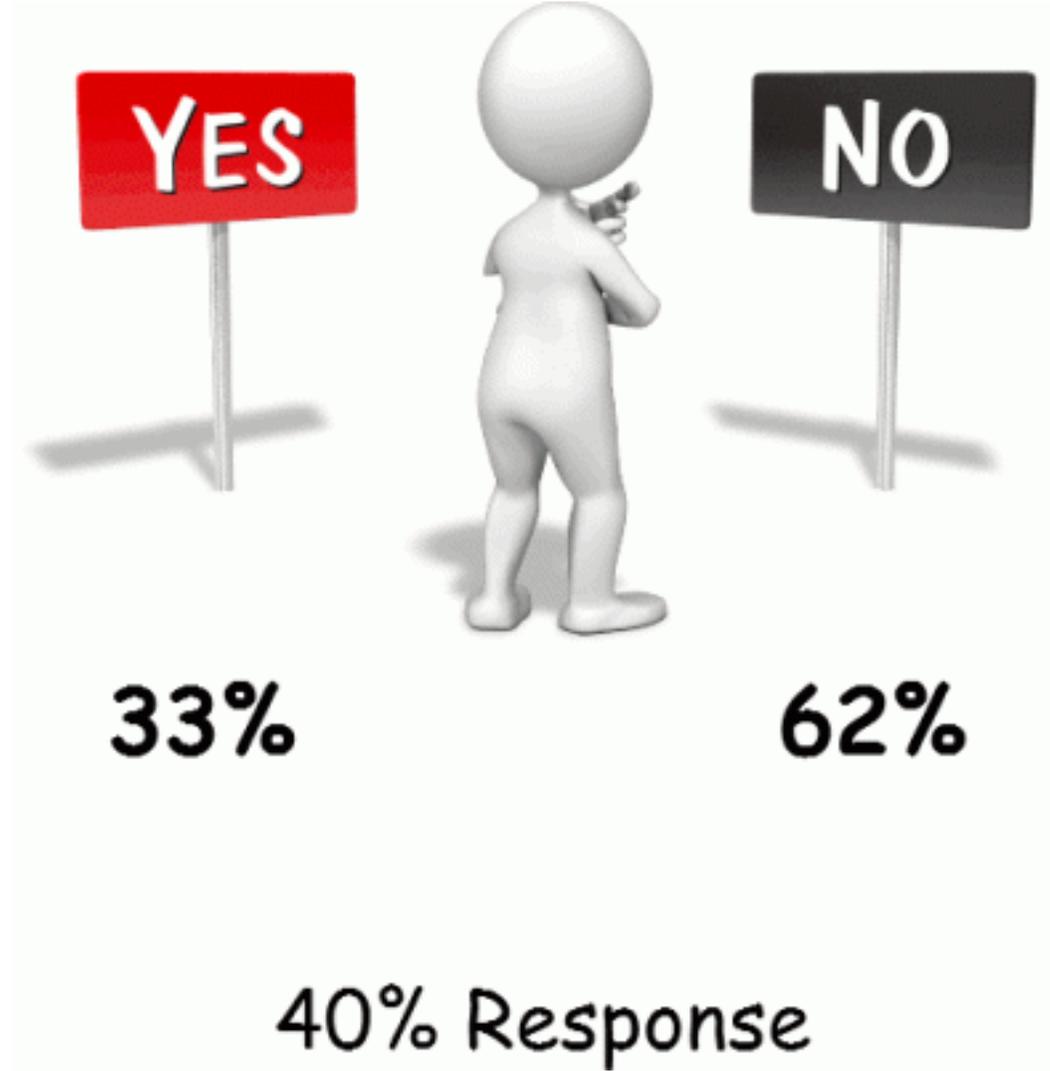
# 今回の論文発表後に Dr. Marikが、SSCG2016のco-authorに 行ったアンケート



## Question Posed :

The Current Surviving Sepsis Campaign "*recommends that, in the resuscitation from sepsis induced hypoperfusion, **at least 30 mL/kg** of IV crystalloid fluid be given within the first 3 hours*" (**with no exceptions**) (STRONG RECOMMENDATION). The Pro – Con Editorials Published in the October 2017 Edition of Intensive Care Medicine were attached to the e-mail.

Do you support/agree with the above recommendation? The answer is a Yes or No (NO conditional answers).



# アンケートの結果を受けて Dr. Marikのコメント



- そもそも敗血症性ショックの全患者がhypovolemicかわからない
- 反応を見るのであれば500mLで十分ではないか
- 300mLで十分との報告もある
- 敗血症患者の多くは心筋拡張障害を合併し、輸液のボラスによりCVP/PCWPが一気に高くなれば、うっ血による臓器不全を起こしうる
- large fluid boluses in patients with sepsis is unphysiologic and likely to increase the risk of death!

Intensive Care Med 2013; 39:1299–305.

Crit Care Med 2017; 45:e161–e168.

Eur Heart J 2012; 33:895–903.

Ann Intensive Care 2014; 4:21.

<https://emcrit.org/isepsis/isepsis-30ml-kg-bolus-yes-no-results/>

# 敗血症性ショックにおいて すでに蘇生輸液量を制限しようと試みる 研究も行われてきている

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION



## Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial

Peter B. Hjortrup<sup>1</sup>, Nicolai Haase<sup>1</sup>, Helle Bundgaard<sup>2</sup>, Simon L. Thomsen<sup>3</sup>, Robert Winding<sup>4</sup>, Ville Pettilä<sup>5</sup>,  
Anne Aaen<sup>6</sup>, David Lodahl<sup>7</sup>, Rasmus E. Berthelsen<sup>8</sup>, Henrik Christensen<sup>9</sup>, Martin B. Madsen<sup>1</sup>, Per Winkel<sup>10</sup>,  
Jørn Wetterslev<sup>10</sup>, Anders Perner<sup>1,11\*</sup>, The CLASSIC Trial Group, The Scandinavian Critical Care Trials Group

© 2016 Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM

Intensive Care Med(2016)42:1695-1705