

# 敗血症性ショックに対する 初期輸液戦略

明石医療センター 総合内科

作成 佐伯 翼

監修 中島 隆弘



# Journal Clubの10ステップ

1. 症例の紹介
2. どのようにして論文を見つけたか
- 3 A. 論文の形式は？
- 3 B. 論文のResearch question (PICO) は？
4. そのResearch questionの重要性・関連性・コンテクストは？
5. PICOの要素に沿って研究の方法をより詳しく述べる

# Journal Clubの10のステップ

6. 論文の妥当性を批判的に吟味
7. Primary Outcomeをまとめる
8. 結果を自分の患者に適応できるかを評価
9. 実際に症例に戻って結論を出す
10. スライドにまとめる

# Journal Clubの10ステップ

1. 症例の紹介
2. どのようにして論文を見つけたか
- 3 A. 論文の形式は？
- 3 B. 論文のResearch question (PICO) は？
4. そのResearch questionの重要性・関連性・コンテクストは？
5. PICOの要素に沿って研究の方法をより詳しく述べる

## 症例 82歳 男性

---

脳梗塞後, 心筋梗塞後, 2型糖尿病の既往がある

82歳男性が救急外来を受診.

発熱, 悪寒戦慄と膿尿があり, 暫定的に腎盂腎炎と診断した.

血圧が徐々に低下し, セフトリアキソン投与に加えて, 外液を全開投与で合計1.5L投与した.

その後は100mL/hで持続点滴を行った.

## 診療経過

---

蘇生輸液後もショック状態が持続し、  
ノルアドレナリンの持続投与を開始した。

入院2日目の朝には乳酸は6.9mmol/Lまで上昇し  
その後も昇圧薬減量ができなかった。

敗血症性ショックとして広域抗菌薬の投与、  
昇圧薬増量、ヒドロコルチゾン投与などを行い、  
状態は改善した。

# 反省

---

だらだらと輸液  
だらだらと少量の昇圧薬併用  
をしてしまったな。  
ショックに対する治療をどうすれば  
よかったのだろうか。

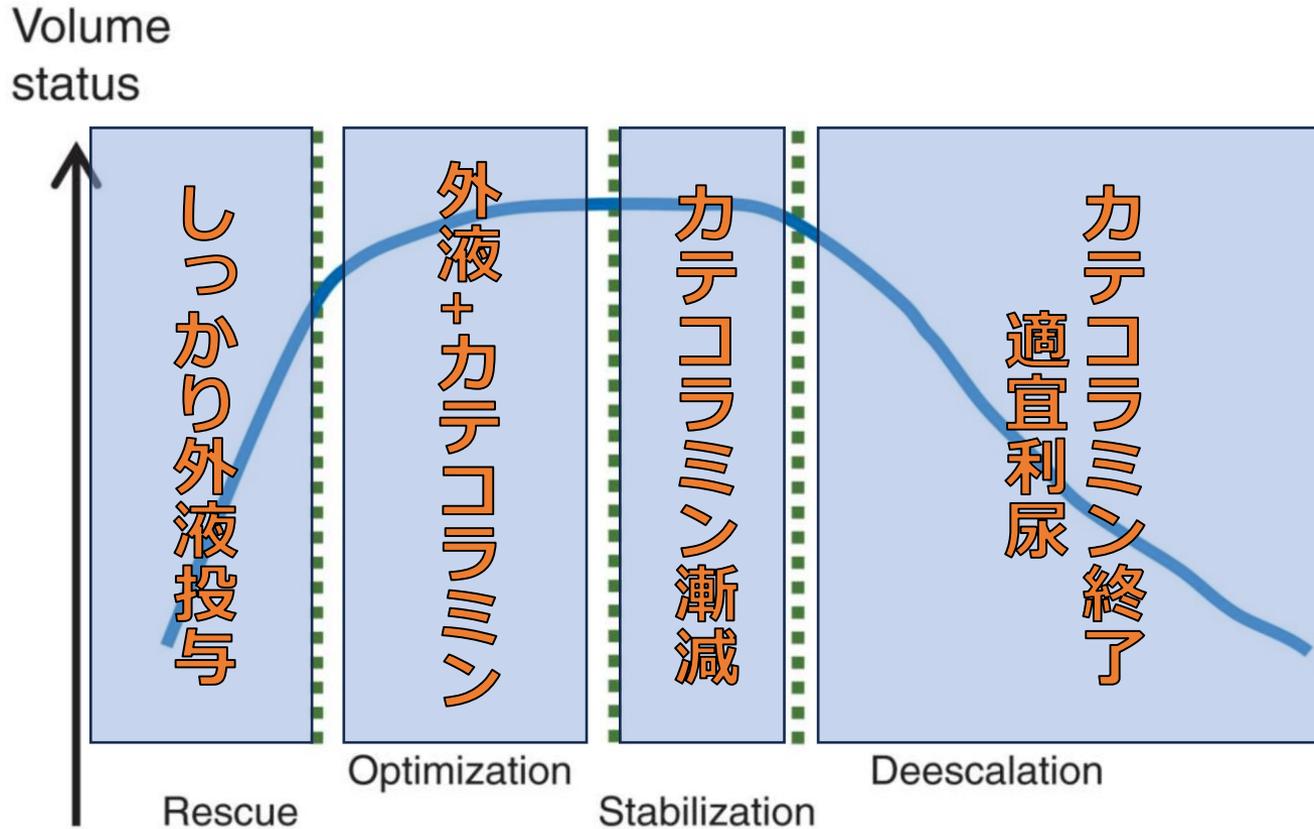


# 疑問

---

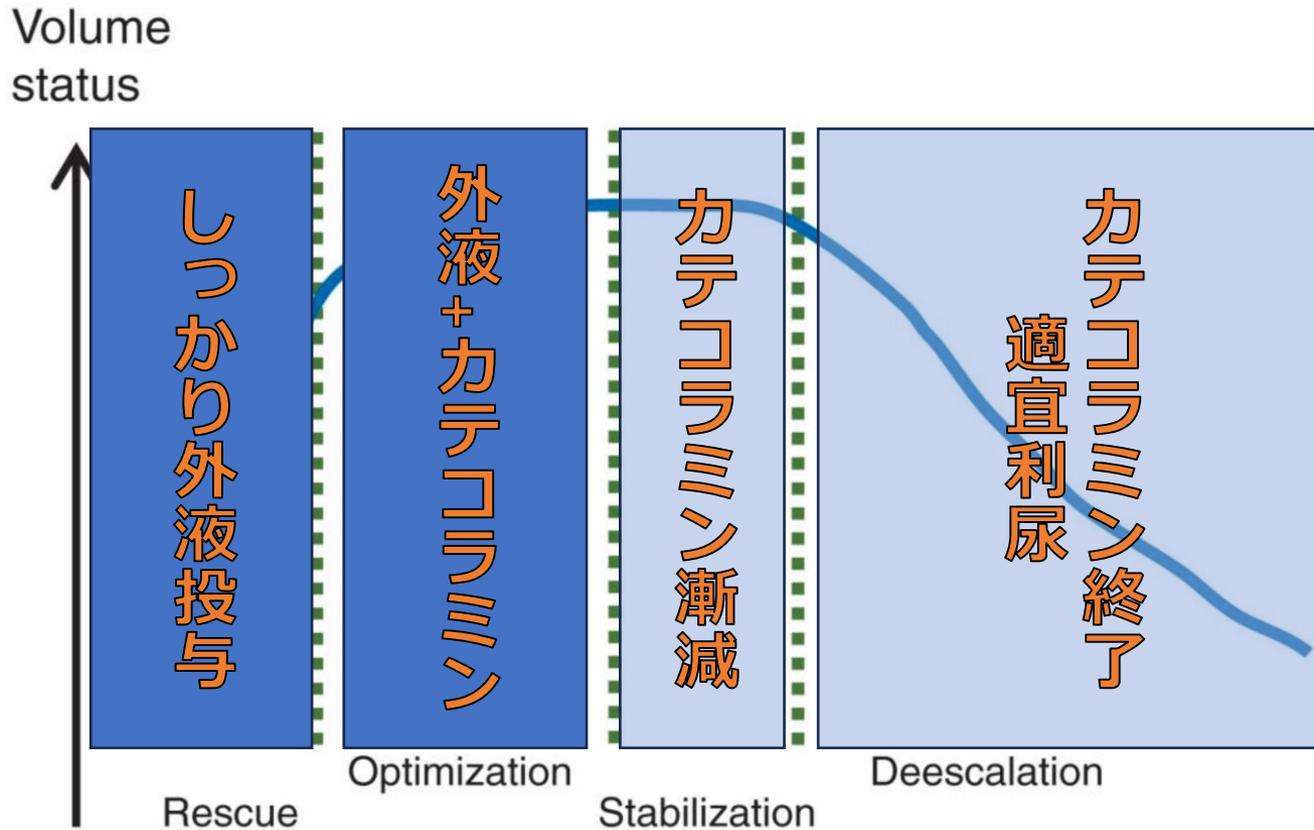
敗血症性ショックの治療初期は  
**細胞外液投与**を優先すべきか  
**昇圧薬**を積極的に開始・増量すべきか

# 背景 重症患者の輸液治療の4つのPhase



Br J Anaesth. 2014 Nov 1; 113(5): 740–747.

# 今回の疑問のPhase



Br J Anaesth. 2014 Nov 1; 113(5): 740–747.

# 背景 敗血症の初期輸液戦略

日本版敗血症診療ガイドライン2020(J-SSCG)

CQ6-5. 成人敗血症患者に対する初期輸液の輸液速度や輸液量は？

- 循環血液量の適正化を目標に
- 晶質液**30**mL/kg以上を**3**時間以内に
- 乳酸値や血行動態評価を行いながら

# 背景 敗血症の初期輸液戦略

---

日本版敗血症診療ガイドライン2020(J-SSCG)

CQ6-9-1. 成人敗血症患者に対する血管収縮薬の第一選択としてノルアドレナリン、ドパミン、フェニレフリンのどれを使用するか？

➤ **ノルアドレナリン**を使用する

ただし、いつから併用するかの基準は記載なし...

# Clinical Question

	本症例のPICO
P	Optimization期にある 成人の敗血症性ショック患者
I	昇圧薬を積極的に増量する
C	輸液を積極的に増量する
O	30日死亡率, 入院期間

# Journal Clubの10ステップ

1. 症例の紹介
2. どのようにして論文を見つけたか
- 3 A. 論文の形式は？
- 3 B. 論文のResearch question (PICO) は？
4. そのResearch questionの重要性・関連性・コンテクストは？
5. PICOの要素に沿って研究の方法をより詳しく述べる

# Pubmed検索



"Fluid Therapy/methods" AND "sepsis"[Mesh]



Search

[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#)

[User Guide](#)

Save

Email

Send to

Sort by:

Most recent



Display options

MY NCBI FILTERS

16 results



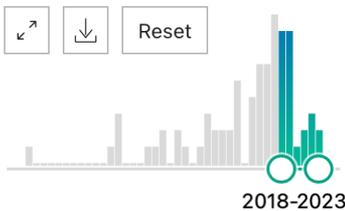
Page

1

of 2



## RESULTS BY YEAR



## TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

## ARTICLE ATTRIBUTE

- Associated data

## ARTICLE TYPE

- Books and Documents
- Clinical Trial
- Meta-Analysis
- Randomized Controlled



Filters applied: Randomized Controlled Trial, in the last 5 years. [Clear all](#)



1

### Multiple Electrolytes Solution Versus Saline as Bolus Fluid for Resuscitation in Pediatric Septic Shock: A Multicenter Randomized Clinical Trial.

Cite

Sankar J, Muralidharan J, Lalitha AV, Rameshkumar R, Pathak M, Das RR, Nadkarni VM, Ismail J, Subramanian M, Nallasamy K, Dev N, Kumar UV, Kumar K, Sharma T, Jaravta K, Thakur N, Aggarwal P, Jat KR, Kabra SK, Lodha R.

Share

Crit Care Med. 2023 Nov 1;51(11):1449-1460. doi: 10.1097/CCM.0000000000005952. Epub 2023 Jun 9.

PMID: 37294145 [Clinical Trial](#).

PATIENTS: Children up to 15 years of age with septic shock. **METHODS:** Children were randomized to receive **fluid** boluses of either MES (PlasmaLyte A) or 0.9% saline at the time of identification of shock. ...There was no difference with regard to infusion-related AEs ...



2

### Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension.

Cite

National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network; Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, Brown SM, Exline MC, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Hayden D, Hough CL, Huang W, Iwashyna TJ, Jones AE, Khan A, Lai P, Liu KD, Miller CD, Oldmixon K, Park PK, Rice TW, Ringwood N, Semler MW, Steingrub JS, Talmor D, Thompson BT, Yealy DM, Self WH.

Share

N Engl J Med. 2023 Feb 9;388(6):499-510. doi: 10.1056/NEJMoa2212663. Epub 2023 Jan 21.

PMID: 36688507 [Clinical Trial](#).

BACKGROUND: Intravenous fluids and vasopressor agents are commonly used in early resuscitation

# Journal Clubの10ステップ

1. 症例の紹介
2. どのようにして論文を見つけたか
- 3 A. 論文の形式は？
- 3 B. 論文のResearch question (PICO) は？
4. そのResearch questionの重要性・関連性・コンテクストは？
5. PICOの要素に沿って研究の方法をより詳しく述べる

# 今回の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension

The National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment  
of Acute Lung Injury Clinical Trials Network\*

**CLOVERS Clinical Trial**

N Engl J Med. 2023 Jan 21.

- multicenter, open-label, randomized, superiority trial.
- Enrollment: 2018年3月7日-2022年4月31日
- Setting: 60 study centers in America
- Analysis: intention-to-treat

## 論文のPICO

P

敗血症に起因する低血圧をきたした患者

I

早期からの制限輸液療法

C

自由輸液療法

O

90日時点での自宅退院前死亡率

# Journal Clubの10ステップ

1. 症例の紹介
2. どのようにして論文を見つけたか
- 3 A. 論文の形式は？
- 3 B. 論文のResearch question (PICO) は？
4. そのResearch questionの重要性・  
関連性・コンテクストは？
5. PICOの要素に沿って研究の方法をより  
詳しく述べる

# 研究の背景

輸液治療は、組織・臓器の灌流を増強し、  
敗血症により生じる臓器低灌流を改善させる。

一方で大量輸液に伴う希釈性凝固障害や  
体液過多などの問題もあり、輸液と昇圧薬の併用  
を行なってきた。

# 研究の背景

大量輸液療法

(Liberal fluid strategy)

敗血症性ショックの  
初期輸液の一般的な方法

質の低いエビデンス

制限輸液療法

(Restrictive fluid strategy)

観察研究において  
大量輸液療法より  
優れている可能性の示唆

近年関心の高まり

どちらが良いのかの確固たるデータがなく  
診療が多様化している

# Journal Clubの10ステップ

1. 症例の紹介
2. どのようにして論文を見つけたか
- 3 A. 論文の形式は？
- 3 B. 論文のResearch question (PICO) は？
4. そのResearch questionの重要性・  
関連性・コンテクストは？
5. PICOの要素に沿って研究の方法をより  
詳しく述べる

# Inclusion Criteria

1. 18歳以上である
2. 抗菌薬を投与するような感染症が疑われるもしくは確定している
3. 敗血症に起因する低血圧が見られる
  - SBP<100mmHg あるいは
  - MAP<65mmHg あるいは
  - 輸液を最低1L投与された後も血管収縮薬投与を要する

# Exclusion Criteria

1. Inclusion criteriaを満たして4時間以上経過
2. 来院後24時間以上経過
3. 3L以上輸液されている(prehospitalを含む)
4. 同意を取得できない
5. 妊婦
6. 敗血症以外の要因での低血圧(出血性ショックなど)
7. ベースラインの血圧がすでに低いことが知られている

# Exclusion Criteria

8. 敗血症以外の急性疾患による体液量減少が疑われる  
(例) DKA/HHS, 大量の嘔吐/下痢, 熱中症
9. 肺水腫やその他新規の体液過多所見
10. 後述するprotocol通りに追加輸液や血管作動薬使用することを望まない臨床医
11. 治療差し控えの判断をしているもしくはする可能性が高い
12. 即時の外科手術を要する
13. Inclusion criteriaの低血圧を脱している
14. 本試験への登録歴がある

# Intervention & Comparison

制限輸液群

(Restrictive fluid group)

昇圧薬使用を優先

+

“レスキュー輸液”

自由輸液群

(Liberal fluid Group)

輸液負荷を優先

+

“レスキュー昇圧薬”

両群で共通

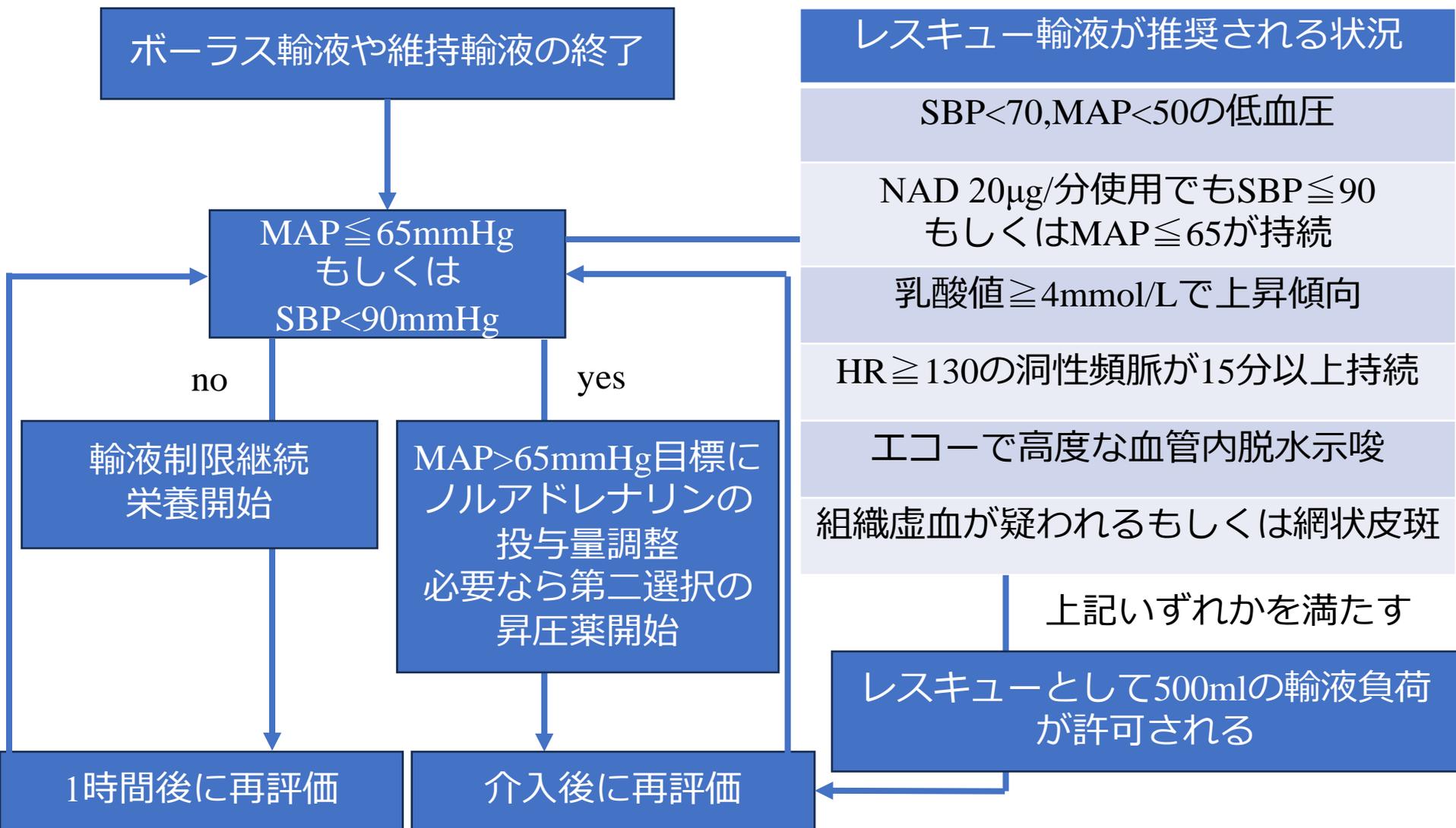
輸液や昇圧薬の種類と使い方

抗菌薬の選択

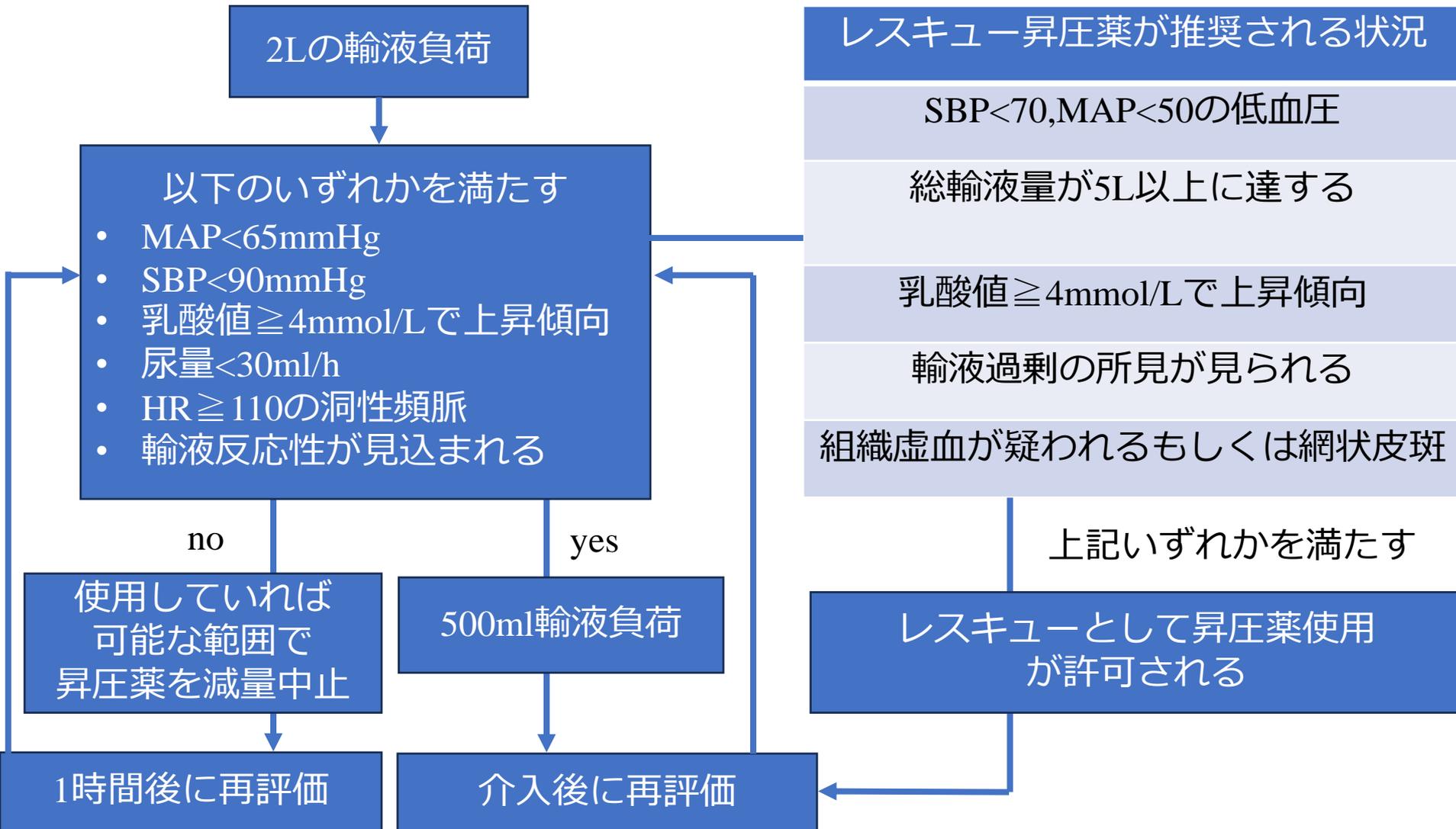
人工呼吸器の介入

介入終了後の輸液管理

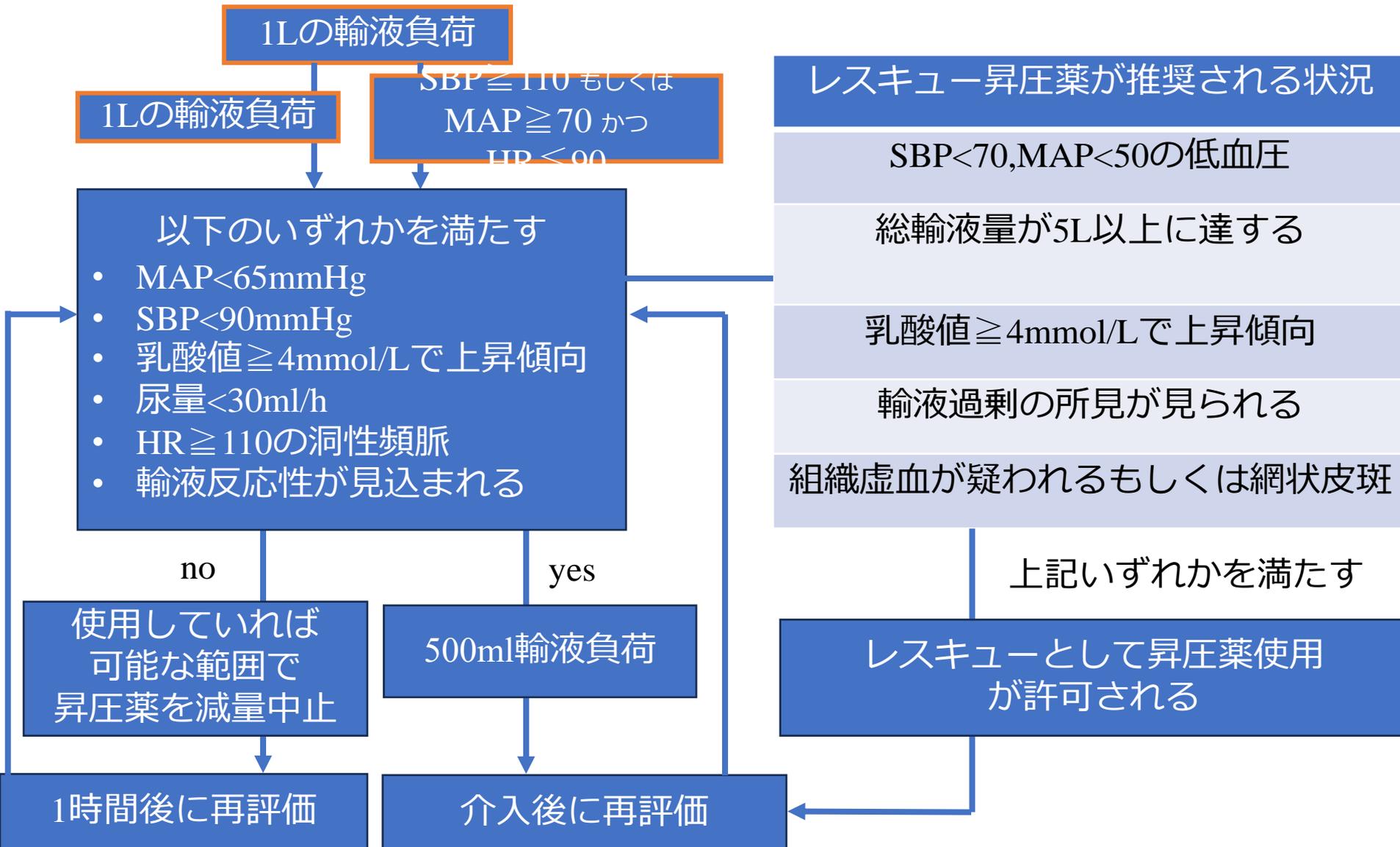
# 制限輸液プロトコル



# 自由輸液プロトコル



# 自由輸液プロトコル(変更後)



# Primary Outcome

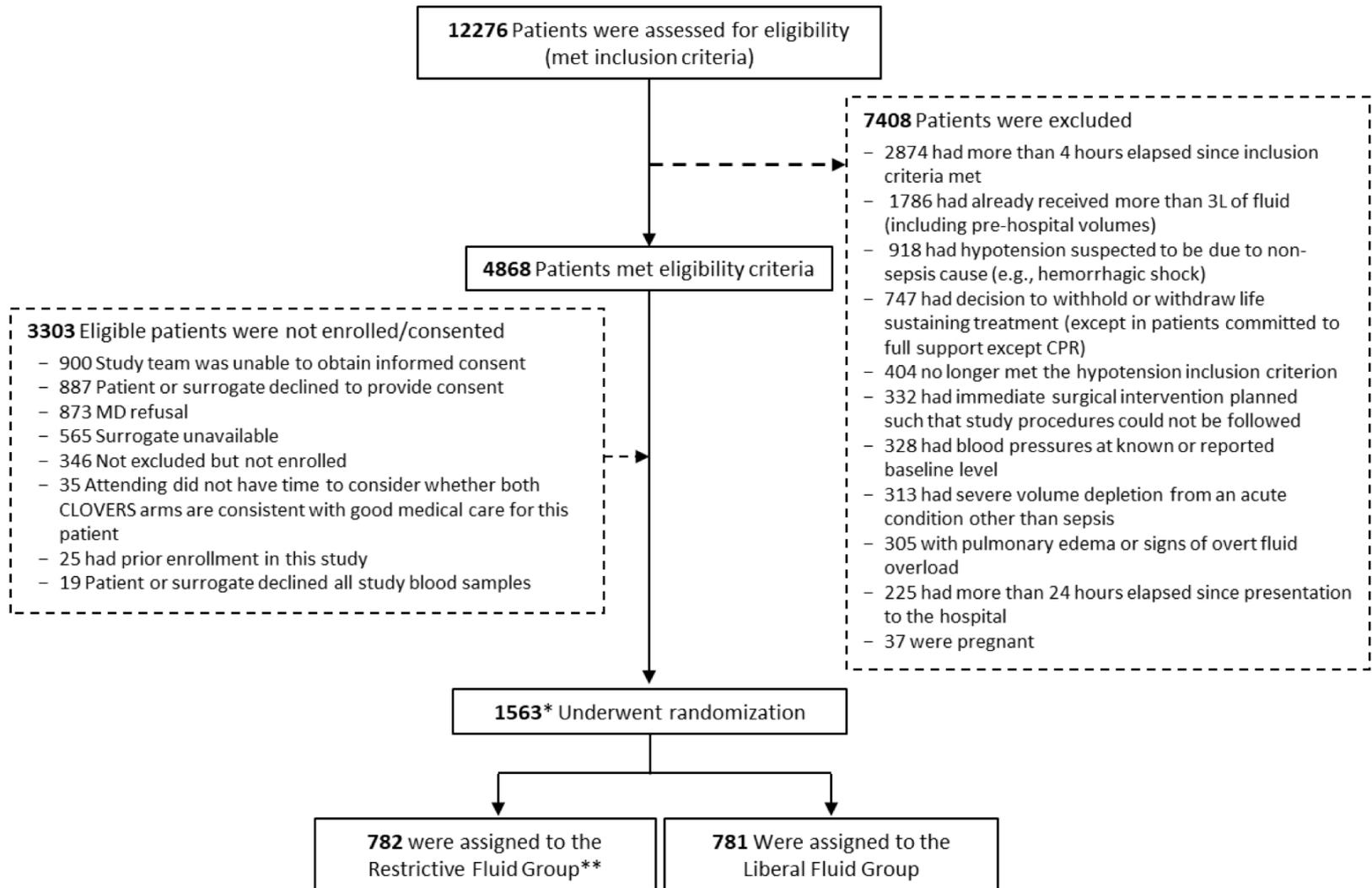
90日時点での自宅退院前死亡率

# Secondary Outcome

1. 28日間Organ support free days
2. 28日間人工呼吸器free days
3. 28日間腎代替療法free days
4. 28日間昇圧薬free days
5. 28日間ICU free days
6. 自宅退院までの28日間入院
7. 28日目までの人工呼吸開始
8. 28日目までの腎代替療法開始
9. 72時間でのAKIの発症や悪化
10. 72時間でのSOFAスコア悪化
11. 90日時点での全死亡率
12. 7日以内でのARDS発症率

# 患者の割付

Figure S1. CONSORT flow diagram.



782人制限輸液群 781人自由輸液群

# Statistical Analysis

➤ 90日時点自宅退院前死亡率の差を比較する.

- 群間差 4.5%の絶対値を検出することを目標
- 自由輸液群 15%, 輸液制限群10.5%の死亡を推定

➤  $\beta$ -error 0.10,  $\alpha$ -error 0.05, 両側

**➡ 2310人の患者が必要**

# Statistical Analysis

- Primary outcomeの評価はKaplan-Meier曲線
- 90日死亡率をGreenwoodの標準誤差を用いたz検定と死亡率の差に対する95%信頼区間を用いて評価
- 有害事象発生数はPoisson回帰モデル
- 他のoutcomeは平均値, %差を95%信頼区間, 中央値を逆順位スコア検定

# Statistical Analysis

- Primary outcomeはフォレストプロットを用いて事前に規定した患者特性に関する治療の異質性を評価
- Primary outcomeは、年齢（65歳以下または65歳以上）、性別、人種、民族、無作為化時の場所、慢性心不全、末期腎疾患、ベースラインのSBP<90mmHg、昇圧薬使用の有無、高血圧の既往歴によって定義されたサブグループで評価
- すべての統計解析はSASソフトウェアのバージョン9.4（SAS Institute®）を使用

# 中間解析と安全性評価

- 中間解析でいずれかの群の有効性もしくはは無益が認められた場合試験を中止する
- データ・安全モニタリング委員会は予測される総登録数の1/3, 2/3におけるデータレビューに基づいて試験の終了を勧告できる

# Journal Clubの10のステップ

6. 論文の妥当性を批判的に吟味
7. Primary Outcomeをまとめる
8. 結果を自分の患者に適応できるかを評価
9. 実際に症例に戻って結論を出す
10. スライドにまとめる

# 批判的吟味

- 患者の割付はランダム化されているか

⇒されている  We randomly assigned participants in a 1:1 ratio

- 分からないように割り付けされているか？

⇒隠蔽化あり  Randomization was conducted with the use of a Web-based centralized system

- 患者背景は実際両群で等しいか？

⇒同等 

# Baseline Characteristics

ベースラインは同等

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

Characteristic	Restrictive Fluid Group (N = 782)	Liberal Fluid Group (N = 781)	Total (N = 1563)
Age — yr	59.1±16.0	59.9±15.9	59.5±15.9
Female sex — no. (%)	371 (47.4)	366 (46.9)	737 (47.2)
Race — no. (%)†			
White	534 (68.3)	571 (73.1)	1105 (70.7)
Black	135 (17.3)	112 (14.3)	247 (15.8)
Asian	28 (3.6)	26 (3.3)	54 (3.5)
Other	10 (1.3)	6 (0.8)	16 (1.0)
Not reported	78 (10.0)	67 (8.6)	145 (9.3)
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)†			
Yes	118 (15.1)	108 (13.8)	226 (14.5)
No	628 (80.3)	646 (82.7)	1274 (81.5)
Not reported	36 (4.6)	27 (3.5)	63 (4.0)
Coexisting conditions — no./total no. (%)			
Diabetes	222/777 (28.6)	224/773 (29.0)	446/1550 (28.8)
Chronic heart failure	99/777 (12.7)	79/773 (10.2)	178/1550 (11.5)
End-stage renal disease treated with hemo- dialysis	33/777 (4.2)	40/773 (5.2)	73/1550 (4.7)
SOFA score‡	3.4±2.8	3.5±2.7	3.4±2.7
Systolic blood pressure — mm Hg	93.2±12.0	93.8±12.2	93.5±12.1
Median time from meeting trial eligibility criteria to randomization (IQR) — min	61 (26–116)	60 (25–117)	61 (26–116)
Location at randomization — no. (%)			
Emergency department	729 (93.2)	708 (90.7)	1437 (91.9)
ICU	44 (5.6)	62 (7.9)	106 (6.8)
Other	9 (1.2)	11 (1.4)	20 (1.3)
Median volume of fluid administered before randomization (IQR) — ml	2050 (1500–2457)	2050 (1371–2442)	2050 (1450–2450)

\* Plus–minus values are means ±SD. ICU denotes intensive care unit, and IQR interquartile range.

† Race and ethnic group were reported by the patients or their legal representative. More than one race may have been reported per patient. “Other” race included Native American or Pacific Islander.

‡ Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores range from 0 to 20, with higher scores indicating greater severity.

# 論文は妥当か？

- 何重盲検？ ⇨ non-blinded

患者 × 治療者 × アウトカム評価者 ×

- 解析時に最初のランダム化は守られているか？

⇨ 全てITT解析で守られている

# Journal Clubの10のステップ

6. 論文の妥当性を批判的に吟味
7. **Primary Outcome**をまとめる
8. 結果を自分の患者に適応できるかを評価
9. 実際に症例に戻って結論を出す
10. スライドにまとめる

# Primary Outcome

Table 3. Outcomes.\*

Outcome	Restrictive Fluid Group (N=782)		Liberal Fluid Group (N=781)		Difference (95% CI)†
	No. of Patients	Mean (95% CI)	No. of Patients	Mean (95% CI)	
Death before discharge home by day 90 — % of patients‡	782	14.0 (11.6 to 16.4)	781	14.9 (12.4 to 17.4)	-0.9 (-4.4 to 2.6)§
No. of days free from organ-support therapy at 28 days	778	24.0 (23.4 to 24.6)	778	23.6 (23.0 to 24.3)	0.3 (-0.5 to 1.2)
No. of days free from ventilator use at 28 days	773	23.4 (22.7 to 24.1)	771	22.8 (22.0 to 23.5)	0.6 (-0.4 to 1.6)
No. of days free from renal-replacement therapy at 28 days	737	24.1 (23.4 to 24.8)	738	23.9 (23.2 to 24.6)	0.2 (-0.8 to 1.2)
No. of days free from vasopressor use at 28 days¶	778	22.0 (21.4 to 22.7)	778	21.6 (20.9 to 22.3)	0.4 (-0.5 to 1.3)
No. of days out of the ICU from day 1 to day 28	778	22.8 (22.2 to 23.4)	778	22.7 (22.0 to 23.3)	0.1 (-0.8 to 1.0)
No of days out of the hospital by day 28	778	16.2 (15.4 to 17.0)	778	15.4 (14.6 to 16.2)	0.8 (-0.3 to 1.9)
New intubation with invasive mechanical ventilation by 28 days — no. of patients (%)	701	77 (11.0)	687	87 (12.7)	-1.7 (-5.1 to 1.7)
Initiation of renal-replacement therapy by 28 days — no. of patients (%)	738	24 (3.3)	738	24 (3.3)	0.0 (-1.8 to 1.8)
KDIGO score on day 3	585	0.35 (0.28 to 0.41)	604	0.34 (0.28 to 0.41)	0.0 (-0.1 to 0.1)
Change in SOFA score from baseline to 72 hr	619	-0.7 (-0.9 to -0.4)	634	-0.8 (-1.0 to -0.5)	0.1 (-0.3 to 0.4)
Death from any cause at any location by day 90 — no. of patients (%)	768	172 (22.4)	773	169 (21.9)	0.5 (-3.6 to 4.7)
ARDS onset between day 1 and day 7 — no. of patients (%)	757	19 (2.5)	758	20 (2.6)	-0.1 (-1.7 to 1.5)
New-onset atrial or ventricular arrhythmia to day 28 — no. of patients (%)	779	59 (7.6)	778	67 (8.6)	-1.0 (-3.7 to 1.7)
Severe adverse event — no. of events**	782	21	781	19	2 (-10 to 14) ††

90日時点自宅退院前死亡率

制限輸液群 14.0%

VS

自由輸液群 14.9%

有意差なし

その他Secondary outcomeや

有害事象にも有意差なし

\* Percentages and mean values were calculated from nonmissing records. The numbers of patients with data are shown. Confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and may not be used for hypothesis testing. ARDS denotes acute respiratory distress syndrome.

† Differences are either means (for differences in numbers of days or events or in scores) or percentage points (for differences between percents).

‡ The primary-outcome analysis included all deaths that occurred after randomization in any health care facility before discharge home until day 90 of the trial. Estimates were from Kaplan–Meier curves. There were 109 deaths and 5 patients with censored data in the restrictive fluid group and 116 deaths and 4 patients with censored data in the liberal fluid group.

§ P=0.61.

¶ The analysis excluded vasopressor use during the first 48 hours in order to account for treatment assignment and a washout period.

|| Kidney International Improving Global Outcomes (KDIGO) scores range from 1 to 3, with a score of 3 indicating the worst renal function.

\*\* All the adverse events are listed in Tables S14 and S15. Participants may have had more than one adverse event.

†† P=0.75.

# 試験の中止

予定サンプルサイズ2310人の2/3である1540人の時点で2回目の中間解析を施行

⇒Primary outcome, Secondary outcomeともに有意差生じず. 無益性を基に試験の中止勧告

# 試験の中止

**Table S9.** DSMB Futility Assessment at Second Interim Analysis

Stage	Effective Sample Size	Information Proportion (%)	Efficacy - Lower p-value boundary favoring restrictive fluid group	Futility - Lower p-value boundary favoring restrictive fluid group	Futility - Upper p-value boundary favoring liberal fluid group	Efficacy - Upper p-value boundary favoring liberal fluid group	Observed p-value	Action
1	834	35.96	0.0004182	.	.	0.99958	0.20951	Continue
2	1540	66.39	0.00466	0.27104	0.72896	0.99534	0.21857	Continue
3	2320	100.0	0.02362	0.02362	0.97638	0.97638	.	

**Table S10:** Mortality Estimate at 2<sup>nd</sup> Interim

Variable	Liberal Fluid Group	Restrictive Fluid Group	Difference	Overall	P-value
Mortality Estimates	0.150±0.013	0.136±0.012	-.014±0.018	0.143±0.009	0.437

Mortality Estimate ± StdErr  
p value is calculated from Wald test

The DSMB unanimously **recommended that the CLOVERS study stop.**

The decision was based on the result that the primary and secondary outcomes did not show any significant difference between the liberal and restrictive arms. **The likelihood of showing a significant difference even if a total of 2,320 patients were enrolled is exceedingly small.**

# その他

**Table 2. Therapies Administered during the Trial Intervention Period.\***

Therapies	Restrictive Fluid Group (N = 782)	Liberal Fluid Group (N = 781)	Difference (95% CI)†
Median volume of IV fluid administered (IQR) — ml‡			
Over 6-hr period	500 (130 to 1097)	2300 (2000 to 3000)	-1800 (-1889 to -1711)
Over 24-hr period	1267 (555 to 2279)	3400 (2500 to 4495)	-2134 (-2318 to -1949)
Vasopressor administration during first 24-hr period — no./total no. (%)	460/780 (59.0)	290/779 (37.2)	21.7 (16.9 to 26.6)
Time from randomization to first vasopressor among patients who had vasopressors administered — hr§	1.8±3.4	3.2±4.7	-1.4 (-2.0 to -0.8)
Duration of vasopressor use during first 24-hr period among patients who received vasopressor therapy — hr¶	9.6±10.0	5.4±8.6	4.2 (3.3 to 5.2)

\* Plus-minus values are means ±SD. Confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and may not be used for hypothesis testing.

† Differences are medians (for differences in volume), means (for differences in time), or percentage points (for differences between percents).

‡ Estimates of the volume of intravenous (IV) fluid administered were computed on the basis of quantile regression with the use of the proc quantreg statement. The volume of fluid administered over a 6-hour period was assessed in 1550 patients (in 771 in the restrictive fluid group and 779 in the liberal fluid group), and the volume administered over a 24-hour period was assessed in 1555 patients (in 776 and 779, respectively).

§ Data on the time from randomization to first receipt of vasopressor therapy were available for 743 patients (for 458 in the restrictive fluid group and 285 in the liberal fluid group).

¶ The duration of vasopressor use was assessed in 1542 patients (in 774 in the restrictive fluid group and 768 in the liberal fluid group).

自由輸液群が24時間までの輸液量は有意に多い  
制限輸液群が昇圧薬使用時間は長い

# その他

サブグループ解析でも  
有意差確認できず

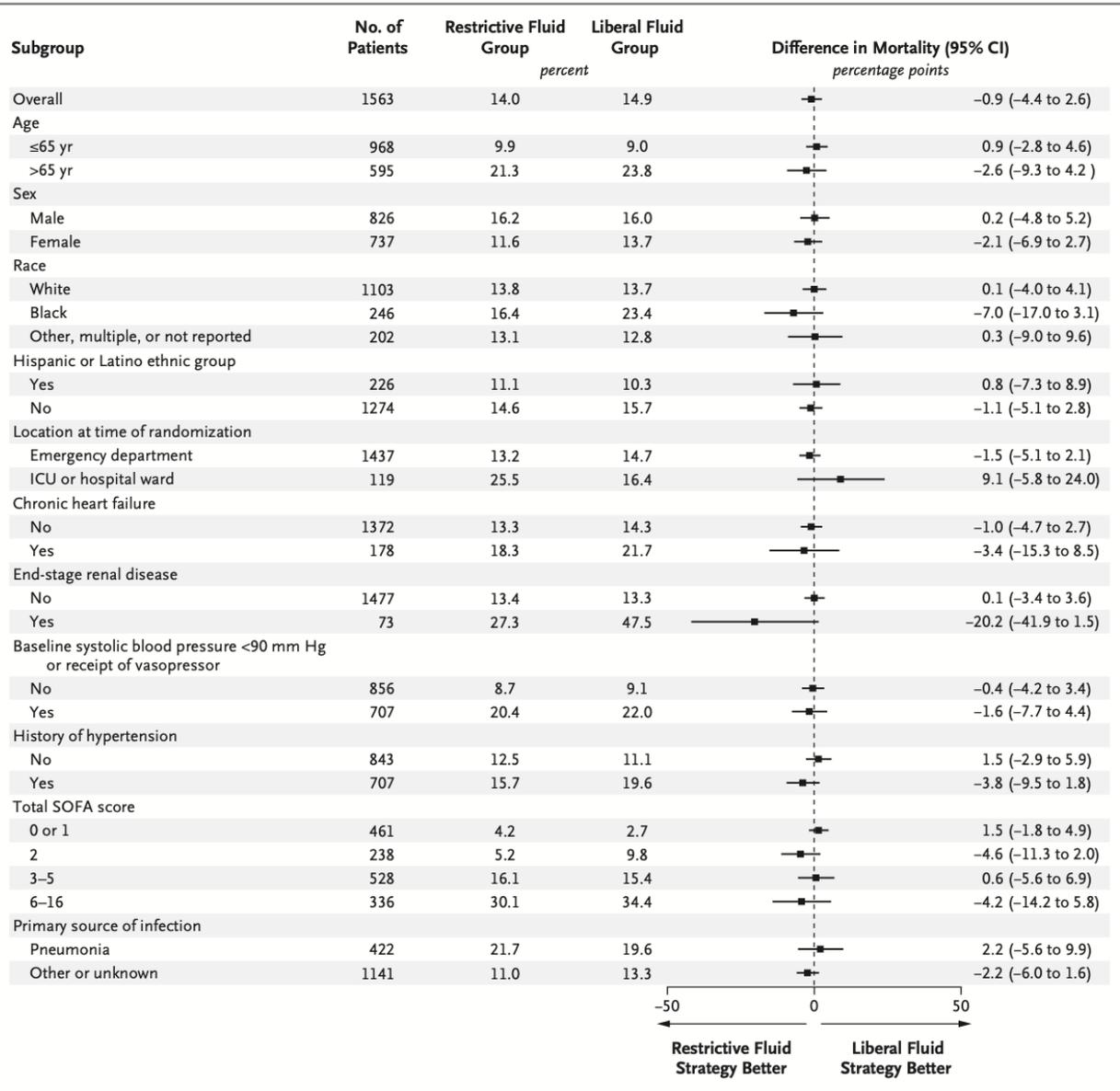


Figure 2. Subgroup Analysis for the Primary Outcome.

# Limitation

# Limitation

1. プロトコル遵守率は高いものの、一部プロトコル違反である患者がいた。(プロトコル違反バイアス)
2. 今回評価しなかったサブグループで実は一方が他方より優れるサブグループがあるかもしれない。
3. 非盲検試験であることが有害事象報告などに影響を与えた可能性がある。(情報バイアス)
4. 臨床医が治療に関する指示や指導を受けない群 (unstructured care group) を設けなかった。

# Limitation

5. より低い血圧を許容するなど異なる目標を設定した場合にどうなるか不明.
6. 今回使用した蘇生目標(血圧や乳酸値)の有効性や安全性は評価していない.
7. プロトコルは24時間後までであり, それより延長すれば異なる結果が得られた可能性がある.
8. より重症度の高い患者が組み込まれたことで結果に影響が出た可能性がある.
9. 来院後早期に認知されたSepsis-induced hypotensionを組み入れていることで認知が遅れた症例などへの一般化ができない.

# Journal Clubの10のステップ

6. 論文の妥当性を批判的に吟味
7. Primary Outcomeをまとめる
8. 結果を自分の患者に適応できるかを評価
9. 実際に症例に戻って結論を出す
10. スライドにまとめる

# 自分の患者に適応できるか？

- PICOは一致しているのか？
- Baselineに差はないのか？
- Inclusion/Exclusion Criteriaが  
当てはまっているか

# PICOは一致しているのか

	本症例のPICO		論文のPICO
P	Optimization期にある成人の敗血症性ショック患者	P	敗血症に起因する低血圧をきたした患者
I	昇圧薬を積極的に増量する	I	早期からの制限輸液療法
C	輸液を積極的に増量する	C	自由輸液療法
O	30日時点死亡率, 入院期間	O	90日時点での自宅退院前死亡率

論文のPは敗血症性ショックの定義<sup>1)</sup>を満たさないものも含まれる点が異なる

1) J-SSCG2020 CQ1-2

# Baseline Characteristics

Characteristic	Restrictive Fluid Group (N=782)	Liberal Fluid Group (N=781)	Total (N=1563)
Age — yr	59.1±16.0	59.9±15.9	59.5±15.9
Female sex — no. (%)	371 (47.4)	366 (46.9)	737 (47.2)
Race — no. (%)†			
White	534 (68.3)	571 (73.1)	1105 (70.7)
Black	135 (17.3)	112 (14.3)	247 (15.8)
Asian	28 (3.6)	26 (3.3)	54 (3.5)
Other	10 (1.3)	6 (0.8)	16 (1.0)
Not reported	78 (10.0)	67 (8.6)	145 (9.3)
Hispanic or Latino ethnic group — no. (%)†			
Yes	118 (15.1)	108 (13.8)	226 (14.5)
No	628 (80.3)	646 (82.7)	1274 (81.5)
Not reported	36 (4.6)	27 (3.5)	63 (4.0)

➤ 本症例は**82歳**と高齡

# Baseline Characteristics

Coexisting conditions — no./total no. (%)			
Diabetes	222/777 (28.6)	224/773 (29.0)	446/1550 (28.8)
Chronic heart failure	99/777 (12.7)	79/773 (10.2)	178/1550 (11.5)
End-stage renal disease treated with hemodialysis	33/777 (4.2)	40/773 (5.2)	73/1550 (4.7)
SOFA score‡	3.4±2.8	3.5±2.7	3.4±2.7
Systolic blood pressure — mm Hg	93.2±12.0	93.8±12.2	93.5±12.1
Median time from meeting trial eligibility criteria to randomization (IQR) — min	61 (26–116)	60 (25–117)	61 (26–116)
Location at randomization — no. (%)			
Emergency department	729 (93.2)	708 (90.7)	1437 (91.9)
ICU	44 (5.6)	62 (7.9)	106 (6.8)
Other	9 (1.2)	11 (1.4)	20 (1.3)
Median volume of fluid administered before randomization (IQR) — ml	2050 (1500–2457)	2050 (1371–2442)	2050 (1450–2450)

\* Plus–minus values are means ±SD. ICU denotes intensive care unit, and IQR interquartile range.

† Race and ethnic group were reported by the patients or their legal representative. More than one race may have been reported per patient. “Other” race included Native American or Pacific Islander.

‡ Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores range from 0 to 20, with higher scores indicating greater severity.

- SOFAスコアは平均3.5と低い
- 本例のように糖尿病や心疾患がある人も含まれる

# Baseline Characteristics

**Table S1.** Additional baseline characteristics

Characteristic*§	Fluid Restrictive (N = 782)	Fluid Liberal (N = 781)	Overall (N=1563)
Most common Primary sources of infection -- no. (%) §§			
Pneumonia	217 (27.7)	205 (26.2)	422 (27.0)
Urinary tract infection	148 (18.9)	172 (22.0)	320 (20.5)
Skin or soft-tissue infection	97 (12.4)	82 (10.5)	179 (11.5)
Intra-abdominal infection	74 (9.5)	72 (9.2)	146 (9.3)
Other source	76 (9.7)	71 (9.1)	147 (9.4)
Unknown source	170 (21.7)	179 (22.9)	349 (22.3)

➤ 腎盂腎炎も含まれる

# Inclusion Criteria

1. 18歳以上である
2. 抗菌薬を投与するような感染症が疑われる  
もしくは確定している
3. 敗血症に起因する低血圧が見られる
  - SBP<100mmHg あるいは
  - MAP<65mmHg あるいは
  - 輸液を最低1L投与された後も血管収縮薬投与を要する

# Inclusion Criteriaが当てはまっているか

1. 18歳以上である
2. 抗菌薬を投与するような感染症が疑われる  
もしくは確定している
3. 敗血症に起因する低血圧が見られる
  - SBP<100mmHg あるいは
  - MAP<65mmHg あるいは
  - 輸液を最低1L投与された後も血管収縮薬投与を要する

**合致**

# Exclusion Criteria

1. Inclusion criteriaを満たして4時間以上経過
2. 来院後24時間以上経過
3. 3L以上輸液されている(prehospitalを含む)
4. 同意を取得できない
5. 妊婦
6. 敗血症以外の要因での低血圧(出血性ショックなど)
7. ベースラインの血圧がすでに低いことが知られている

# Exclusion Criteria

8. 敗血症以外の急性疾患による体液量減少が疑われる  
(例) DKA/HHS, 大量の嘔吐/下痢, 熱中症
9. 肺水腫やその他新規の体液過多所見
10. 後述するprotocol通りに追加輸液や血管作動薬使用することを望まない臨床医
11. 治療差し控えの判断をしているもしくはする可能性が高い
12. 即時の外科手術を要する
13. Inclusion criteriaの低血圧を脱している
14. 本試験への登録歴がある

**いずれも当てはまらない**

自分の患者にとって本当に大事なアウトカムが  
吟味されているか？

論文のPrimary outcomeは  
【90日時点での自宅退院前**死亡率**】

患者中心のアウトカム であり  
Hard Outcome である

# Journal Clubの10のステップ

6. 論文の妥当性を批判的に吟味
7. Primary Outcomeをまとめる
8. 結果を自分の患者に適応できるかを評価
9. 実際に症例に戻って結論を出す
10. スライドにまとめる

# 症例に立ち返る

82歳 男性 腎盂腎炎契機の敗血症性ショックs/o

併存疾患/既往歴：HT, DL, DM/ 心筋梗塞後

現病歴：上肢の振戦ありER受診.

臨床経過：

腎盂腎炎契機の敗血症性ショックの疑いで入院. 初期輸液を行ったが, 血圧低下ありノルアドレナリンでの昇圧を要する状態で翌日当科対応開始.

# 患者への適応

- 論文の患者と自分の患者は背景が似ている？
- コストに見合う？

- 自分の今のスタイルを覆すほどのインパクトがあるか
- ほかに方法はないか？

患者の病状と  
周囲のとりまく環境

医療者の  
臨床経験

患者の意向と行動

エビデンス

- 治療したとき/しなかった時の患者のメリット・デメリット
- 患者にとって重要なアウトカムは？

- 一つのエビデンスで判断しない
- 他の二次資料も確認
- Systematic reviewがあればなおのことよし

# 患者への適応

- 患者背景は合致している.
- コストについてはnegative studyでもあり評価困難.

- 自分の今のスタイルを覆すほどのインパクトがあるか
- ほかの方法はないか？

患者の病状と  
周囲のとりまく環境

医療者の  
臨床経験

患者の意向と行動

エビデンス

- 治療したとき/しなかった時の患者のメリット・デメリット
- 患者にとって重要なアウトカムは？

- 一つのエビデンスで判断しない
- 他の二次資料も確認
- Systematic reviewがあればなおのことよし

# 患者への適応

- 論文の患者と自分の患者は背景が似ている？
- コストに見合う？

- 自分の今のスタイルを覆すほどのインパクトがあるか
- ほかに方法はないか？

患者の病状と  
周囲のとりまく環境

医療者の  
臨床経験

患者の意向と行動

エビデンス

- 何より救命することが重要.
- 加えて心疾患もありなるべく輸液は搾りめで対応したい.

- 一つのエビデンスで判断しない
- 他の二次資料も確認
- Systematic reviewがあればなおのことよし

# 患者への適応

- 論文の患者と自分の患者は背景が似ている？
- コストに見合う？

- 自分の今のスタイルを覆すほどのインパクトがあるか
- ほかに方法はないか？

患者の病状と  
周囲のとりまく環境

医療者の  
臨床経験

患者の意向と行動

エビデンス

- 治療したときしなかった時の患者のメリット・デメリット
- 患者にとって重要なアウトカムは？

- 一つのエビデンスで判断しない
- 他の二次資料も確認
- Systematic reviewがあればなおのことよし

# 他の文献

## CLASSIC trial (ICUでの敗血症性ショックに対する制限輸液療法に関する多施設RCT)

- 制限輸液VS標準治療で90日死亡率や有害事象は同等。  
総輸液量は少なくなる

N Engl J Med. 2022 Jun 30;386(26):2459-2470.

## 心不全を有する敗血症患者における制限的輸液蘇生法に関するSR&MA

- 3h以内に $\geq 30$ ml/kg晶質液投与(guideline based)  
VS
- 3h以内に $< 30$ ml/kgに制限輸液  
⇒制限輸液群で院内死亡率増加

Am J Emerg Med. 2023 Aug 9; 73: 34-39.

# 患者への適応

- 論文の患者と自分の患者は背景が似ている？
- コストに見合う？

- 自分の今のスタイルを覆すほどのインパクトがあるか
- ほかに方法はないか？

患者の病状と  
周囲のとりまく環境

医療者の  
臨床経験

患者の意向と行動

エビデンス

- 治療したときしなかった時の患者のメリット・デメリット
- 患者にとって重要なアウトカムは？

- 現時点では制限輸液療法を推し進める根拠に乏しい。
- ガイドライン準拠が良いだろう。

# 患者への適応

- 論文の患者と自分の患者は背景が似ている？
- コストに見合う？

- 自分の今のスタイルを覆すほどのインパクトがあるか
- ほかに方法はないか？

患者の病状と  
周囲のとりまく環境

医療者の  
臨床経験

患者の意向と行動

エビデンス

- 治療したときしなかった時の患者のメリット・デメリット
- 患者にとって重要なアウトカムは？

- 一つのエビデンスで判断しない
- 他の二次資料も確認
- Systematic reviewがあればなおのことよし

# 今回の臨床医の判断

- あえて輸液制限を行う根拠にも乏しく、細胞外液持続点滴投与(100mL/h)は継続の上で、昇圧薬の調整で血圧維持を図った.
- より厳格なモニター管理と点滴調整を行うためにHCUに転棟し、治療を継続した.

# 結論をだす

これまでの臨床研究結果からは、  
積極的に制限輸液療法を行う根拠には乏しい。  
より厳格な輸液反応性などの評価ができる環境  
では輸液制限も考慮しても良いかもしれない。