

# 敗血症性ショック！ 治療方法はどうするか

亀田総合病院 総合内科

濱田祐斗

亀田総合病院 総合内科

監修 森隆浩

# 【症例】 77歳 女性

- 主訴 意識障害
- 現病歴 受診前日、食欲低下あり。受診当日朝、呼びかけても反応が鈍いため、救急搬送となった。  
頭痛一、上気道症状一、嘔気・嘔吐一、腹痛一
- 既往歴 高血圧、直腸がん術後
- 嗜好歴 喫煙・飲酒なし
- 内服 ニフェジピン40mg、バルサルタン80mg

# 【身体所見】

## ➤ Vital sign

意識：E4V4M6、BP83/69mmHg、HR：115、RR：30回/分、  
SpO2：100%(2L)、38.7°C

眼瞼結膜正常、肺音左右差一、心音整・雑音一、腹部圧痛一、  
左下腹部にストマあり、**左CVA叩打痛陽性**、下腿浮腫一

## ➤ 神経所見

脳神経学的所見正常、MMT上下肢5/5、Barre 徴候一、  
Mingazzini 徴候一

# 【検査1】

## ➤ 血液検査

WBC 13200/ $\mu$ l、Hb 11.4g/dl、plt 7.5万/ $\mu$ l

AST 66IU/L、ALT 41IU/L、LDH 386IU/L、ALP 588IU/L、

$\gamma$ GTP 17IU/L、総ビリルビン 0.6mg/dL、CK 2445IU/L、

BUN 46mg/dL、Cre 1.85mg/dL、CRP 12.84mg/dL、

Lac 5.1mmol/L

## ➤ 血液ガス

AG上昇の代謝性アシドーシス＋呼吸性アルカローシス

## ➤ 尿検査

RBC10-19/HF、WBC100以上/HF、細菌3+



# 【検査2】

## ➤ 胸部Xp

浸潤影認めず、胸水なし

## ➤ 単純腹部CT

左尿管に12mmの結石と左水腎症を認める

## ➤ 心電図

洞調律、正常

## ➤ 尿グラム染色

腸内細菌様グラム陰性桿菌とWBCを多数認める

## 【診断】

敗血症性ショック、左結石性腎盂腎炎

## 【経過】

救急外来で、輸液1Lの投与なされるも血圧低下（収縮期血圧86mmHg）と意識障害が持続。ノルアドレナリン持続投与し、ICU入室となった。ICU入室後は、ScvO<sub>2</sub>測定せずとも、適切な管理がなされ、状態改善を認めた。

## 【考えていたこと】

- 敗血症ショックの管理方法はSSCGのプロトコールに沿って行うことで、予後が改善したとの報告がある。
- しかし、今回はプロトコールに沿わずとも敗血症性ショックの治療に成功した。

# 疑問点

- 敗血症性ショックの治療として、SSCGのプロトコールに則った治療と、SSCG以外の治療と比べて、予後に違いがあるのか。

# EBM実践 5Steps

- Step1 疑問の定式化(PICO)
- Step2 論文検索
- Step3 論文の批判的吟味
- Step4 症例の適応
- Step5 Step1-4の見直し

# Step1 疑問の定式化 PICO

P Patient	敗血症性ショックの患者
I Intervention	SSCGのプロトコールに沿った管理を行う
C Comparison	SSCGのプロトコールに沿わない管理を行う
O Outcome	予後、死亡率

# Step2 論文の検索

UpToDateより

Protocol-directed therapy — Protocols targeted at the use of a combination of physiologic endpoints to guide fluid management in patients with severe sepsis and septic shock are common practice [16-18,48-50]. Typically, they combine the EGDT targets (ScvO<sub>2</sub>, CVP, MAP and urine output, lactate) for fluid management with early administration of antibiotics, both within the first six hours of presentation.

There is conflicting evidence regarding the value of protocol-based therapy for sepsis [16-18,50-52]:

- **One single center randomized trial of 263 patients with severe sepsis or septic shock compared a protocol that included targeting ScvO<sub>2</sub> ≥70 percent, CVP 8 to 12 mmHg, MAP ≥65 mmHg, and urine output ≥0.5 mL/kg/hour to conventional therapy that targeted CVP, MAP, and urine output only [16].** Both groups initiated therapy (including antibiotics) within six hours of presentation. Mortality was lower in the group where all four targets were used (31 versus 47 percent), suggesting that targeting ScvO<sub>2</sub>, CVP, MAP, and urine output was a superior strategy. There was a heavy emphasis on the use of red cell transfusion (for a hematocrit >30) and dobutamine in order to reach the ScvO<sub>2</sub> target in this trial. In addition, the results of this trial may not be generalizable due to the inclusion of a significant number of sick patients with liver and heart disease that may have potentially biased the outcome favorably.
- **A multicenter randomized trial (ProCESS)** of 1341 patients with septic shock reported no mortality benefit with protocol-based therapies [17]. A protocol-based therapy that used all of the EGDT targets (ScvO<sub>2</sub>, CVP, MAP and urine output; protocol-based EGDT; central access required) was compared to a protocol that used some of the EGDT targets (MAP and urine output; protocol-based standard therapy; central access not required) and to usual care (no protocol used to direct fluid management). There were no differences in 60-day mortality between the groups (21 versus 18 versus 19 percent).
- **A similarly designed multicenter randomized trial of 1600 patients with septic shock (ARISE)** also reported no mortality benefit from EGDT [18]. Compared to usual care, the 90 day mortality of 19 percent was similar in patients who received EGDT using the traditional targets outlined in prior studies.

2001年1つと2014年2つの3つのRCTあって、それぞれでエビデンスが異なる。

→2014年発表の新しい文献を調べてみよう。

# Step3 批判的吟味

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

## Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock

The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group\*

# ARISE Clinical Trials



# PICO

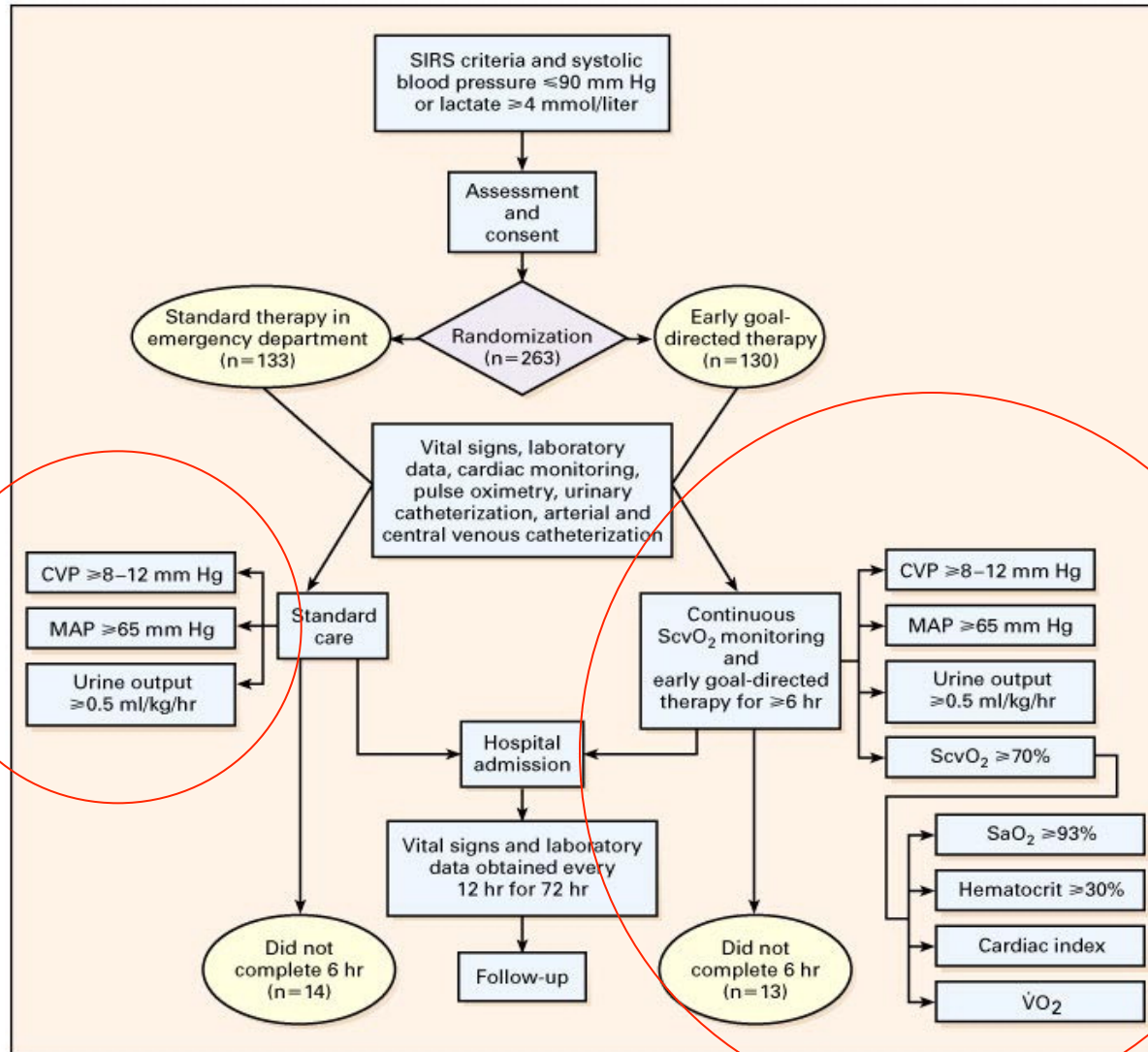
P Patient	オーストラリアとニュージーランド(+α)の51施設でERを受診した初期septic shockの患者
I Intervention	EGDTを受ける
C Comparison	usual careを受ける
O Outcome	ランダム割付後90日以内の全死亡率

# BACKGROUND①

- severe sepsisは10万人あたり300例
- 死亡率は減少傾向だが、死亡リスクは依然高い。  
報告では院内死亡率は20% から 50%。
- sepsis管理の原則は、sepsisを早期に認識、感染源のコントロール、適切なタイミングでの抗菌薬、輸液、そして昇圧剤である。

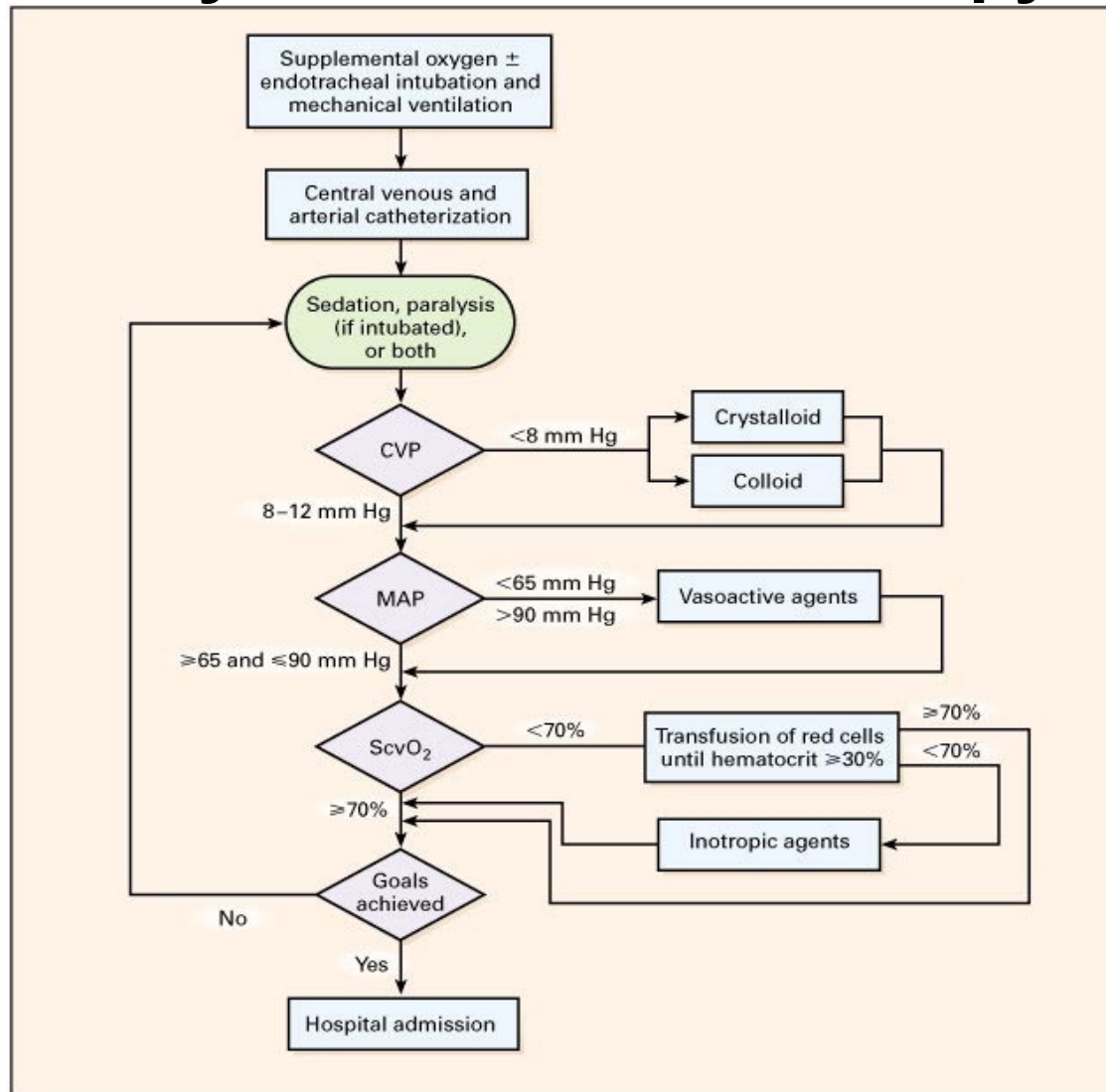
# BACKGROUND②

- 2001年Riversらの報告ではseptic shockに対するEarly Goal-Directed Therapy(EGDT)が有効であると結論づけている。(院内死亡率は30.5% vs. 46.5% (p=0.009)でEGDT群が有意に低かった。)
- Surviving Sepsis Campaign Guidelinesでも、EGDTが取り入れられている。



Rivers E et al. N Engl J Med 2001;345:1368-1377.

# Early Goal-Directed Therapy



Rivers E et al. N Engl J Med 2001;345:1368-1377.



THE NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

**TABLE 3.** KAPLAN–MEIER ESTIMATES OF MORTALITY AND CAUSES OF IN-HOSPITAL DEATH.\*

VARIABLE	STANDARD THERAPY (N=133)	EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY (N=130)	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
	no. (%)			
In-hospital mortality†				
All patients	59 (46.5)	38 (30.5)	0.58 (0.38–0.87)	0.009
Patients with severe sepsis	19 (30.0)	9 (14.9)	0.46 (0.21–1.03)	0.06
Patients with septic shock	40 (56.8)	29 (42.3)	0.60 (0.36–0.98)	0.04
Patients with sepsis syndrome	44 (45.4)	35 (35.1)	0.66 (0.42–1.04)	0.07
28-Day mortality†	61 (49.2)	40 (33.3)	0.58 (0.39–0.87)	0.01
60-Day mortality†	70 (56.9)	50 (44.3)	0.67 (0.46–0.96)	0.03
Causes of in-hospital death‡				
Sudden cardiovascular collapse	25/119 (21.0)	12/117 (10.3)	—	0.02
Multiorgan failure	26/119 (21.8)	19/117 (16.2)	—	0.27

\*CI denotes confidence interval. Dashes indicate that the relative risk is not applicable.

†Percentages were calculated by the Kaplan–Meier product-limit method.

‡The denominators indicate the numbers of patients in each group who completed the initial six-hour study period.

# BACKGROUND③

- 他の多くの非ランダム化試験ではEGDTによる生存率の改善が示された。
- しかし、プロトコルの個々の要素に関連する潜在的な危険性についての懸念が報告されている。
- Riversの試験の外的妥当性(external validity)に関する不確かさがあるとの報告もある。

# ScvO<sub>2</sub>を連続的にモニタリングできる、 初のカテーテル



ビジレオモニター



# BACKGROUND④

- 2014年発表されたアメリカでのProCESS試験の報告ではEGDT vs usual careでは、EGDTが生存率改善をもたらさなかった。
- アメリカ以外の国で、この結論が支持されるかどうかは分かっていない。さらなる、エビデンスが必要。

# BACKGROUND⑤

- Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation (ARISE) study
- usual careに比べて、EGDTがusual careに比べて、ERに来た初期のseptic shock患者において、90日全死亡率を減らすだろうという仮説を立てた。

# METHODS①

- 2008年10月5日から、2014年4月23日までの51のオーストラリア、ニュージーランド、フィンランド、香港、アイルランドの病院で、前向き、ランダム化比較試験である。
- 参加施設は、sepsisの蘇生プロトコールはなく、usual careで、ScvO<sub>2</sub>は使用していなかった。
- 方法は、コラボ中のProCESS試験、現在進行中のProMiSe試験に沿った。
- 本人もしくは法律上の代理人に、前もって書面もしくは、後に同意を得た。

# METHODS②

- プロトコールはオーストラリアのMonash Universityの倫理委員会で承認された。
- ScvO<sub>2</sub>測定機器はEdwards Lifesciences によって貸し出された (この研究でそれ以外の役割はない)。

# METHODS③

## Study Population

- 登録患者は、ERに到着後、6時間以内に基準を満たした18歳以上の患者である。
- ①SIRS2項目以上を満たし、感染疑いもしくは感染がある、そして②治療不応の低血圧もしくは低灌流
- 治療不応の低血圧とは60分以内に1L以上の輸液後に収縮期血圧90mmHg以下か、平均血圧が60mmHg以下と定義。
- 低灌流は乳酸値が4mmol/l以上
- 抗菌薬はランダム化前に投与がなされた。

Condition	EGDT	Usual care
	(N = 793)	(N = 798)
<u>Acute concurrent medical conditions - no. (%)<sup>b</sup></u>		
Cardiac arrhythmia <sup>c</sup>	91 (11.5)	97 (12.2)
Acute cardiogenic pulmonary oedema	17 (2.1)	16 (2.0)
Acute coronary syndrome <sup>d</sup>	10 (1.3)	20 (2.5)
Acute cerebrovascular hemorrhage or ischemia	3 (0.4)	3 (0.4)
Status asthmaticus	3 (0.4)	1 (0.1)
Active gastrointestinal bleeding <sup>e</sup>	1 (0.1)	4 (0.5)
Requirement for immediate surgery <sup>f</sup>	29 (3.7)	25 (3.1)
Seizure	8 (1.0)	8 (1.0)
Drug overdose	5 (0.6)	7 (0.9)
Burn injury > 5% body surface area	0 (0)	2 (0.3)
Trauma	4 (0.5)	2 (0.3)
Neutrophil count < 0.05 x 10 <sup>9</sup> /L	23 (2.9)	26 (3.3)
<u>Chronic comorbidities - no. (%)<sup>g</sup></u>		
Cardiovascular	84 (10.6)	90 (11.3)
Respiratory	73 (9.2)	70 (8.8)
Endocrine	156 (19.7)	167 (20.9)
Central nervous system	67 (8.4)	67 (8.4)
Liver	40 (5.0)	43 (5.4)
Renal	34 (4.3)	30 (3.8)
Haematological/oncological	129 (16.3)	119 (14.9)
Other	59 (7.4)	69 (8.6)

# METHODS③

## Randomization

- ランダム化方法は、permuted-block method と中央化された24時間受付の電話のvoice-response systemで行われた。

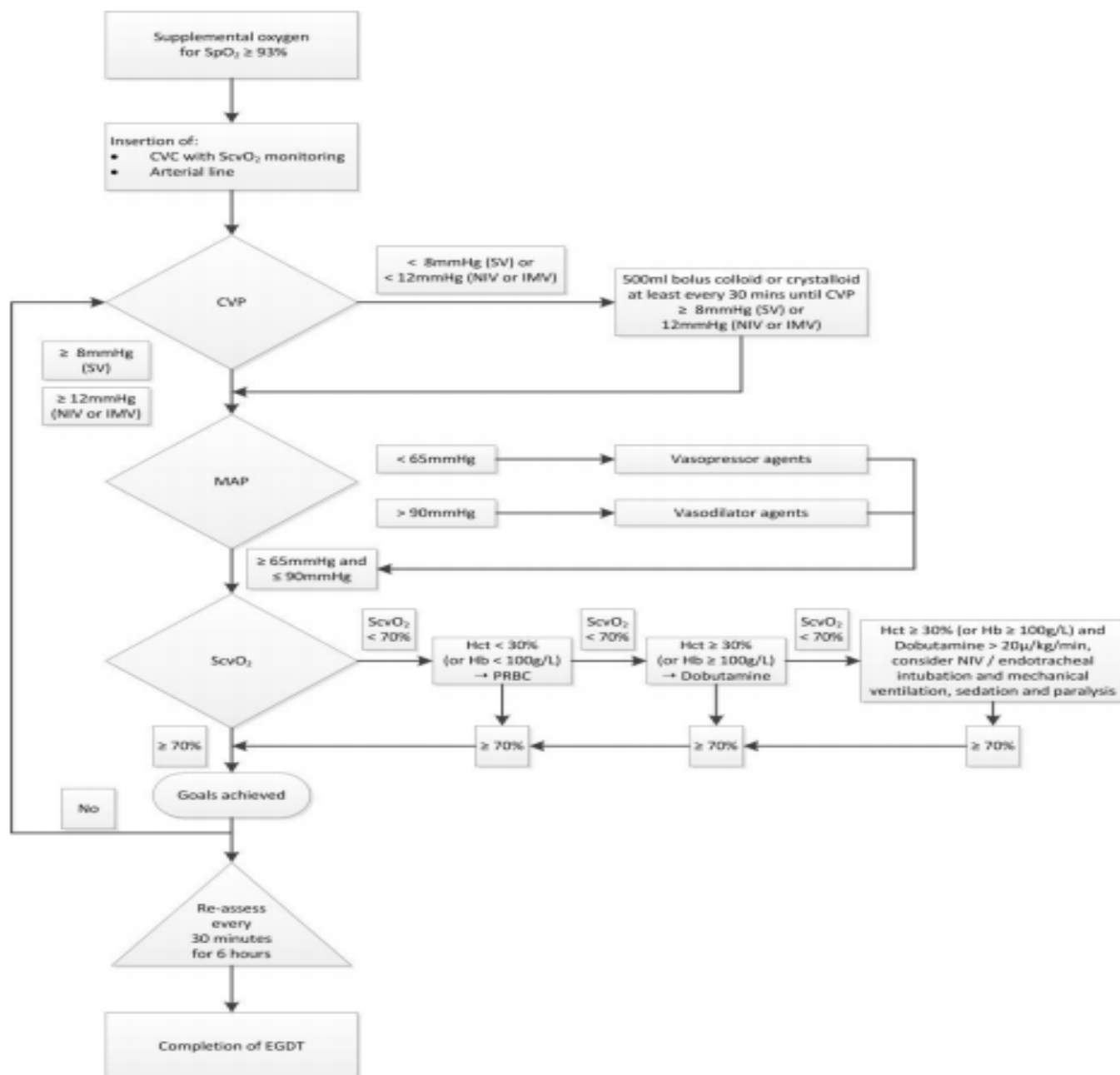
# METHODS④

## Study Treatments

- **usual-care**では、普通の臨床チームによってなされた。蘇生6時間の間、**ScvO<sub>2</sub>の測定が許されなかった。**
- EGDTではEGDTトレーニングを受けたチームによってなされた。ランダム化1時間以内にScvO<sub>2</sub>用のカテーテルが挿入された。



**Figure S1. Early goal-directed therapy resuscitation algorithm**



# METHODS⑤

## Study Outcomes

- Primary outcomeはランダム化後90日以内のあらゆる原因による死亡である。
- Secondary、tertiary outcomeはランダム化後90日までの生存期間やICUでの死亡率、28日死亡率、60日院内死亡率、特定原因の90日死亡率、病院滞在率、人工呼吸器・昇圧剤・腎代替療法を受けた期間、退院時の行き先、死亡時の治療の限界と副作用である。

# METHODS⑥

## Statistical Analysis

- intention-to-treatの原則に従った。
- 2群間の分析にはStudent's t-test やthe Wilcoxon rank-sum testを使用
- 変量解析にはFisher's exact testを使用
- 生存期間に関してはKaplan–Meier法、2群間比較にはlog-rank testを使用
- サンプルサイズの計算は $\alpha$  0.05、power 0.85-0.90、assumed rate of death at 90 days (EGDT 38% vs usual-care 30.4%)→1600人

## Study Patients

# RESULTS①

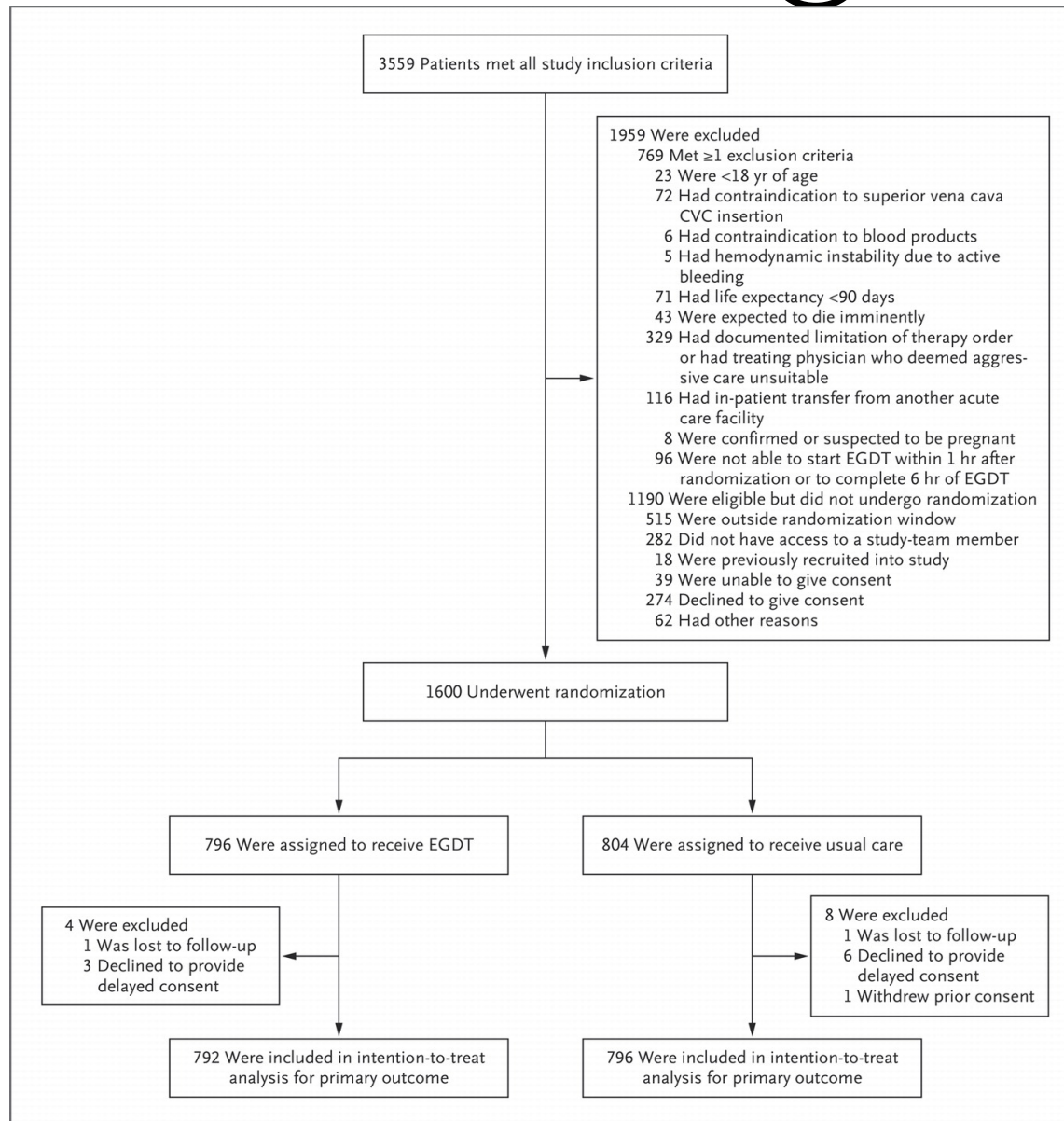


Figure 1.  
Enrollment and  
Outcomes.

# 除外基準

Patients with any of the following are excluded:

- 1. Age < 18 years
- 2. Contraindication to insertion of a CVC in the superior vena cava
- 3. Contra-indication to receiving blood products
- 4. Inability to commence EGDT within one hour of randomisation or to complete 6 hours of EGDT
- 5. Haemodynamic instability due to active bleeding
- 6. Pregnancy; confirmed or suspected
- 7. In-patient transfer from another acute health care facility
- 8. Underlying disease process with a life expectancy <90 days
- 9. Death deemed imminent and inevitable
- 10. A documented “limitation of therapy” order restricting implementation of the study protocol or the treating clinician deems aggressive care unsuitable

## Study Patients

# RESULTS②

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

Characteristic	EGDT (N = 793)	Usual Care (N = 798)
Age — yr	62.7±16.4	63.1±16.5
Male sex — no. (%)	477 (60.2)	473 (59.3)
Usual residence — no. (%)		
Home	749 (94.5)	759 (95.1)
Long-term care facility	44 (5.5)	39 (4.9)
Median score on Charlson comorbidity index (IQR)†	1 (0–2)	1 (0–2)
APACHE II score‡	15.4±6.5	15.8±6.5
Mechanical ventilation — no. (%)		
Invasive	71 (9.0)	64 (8.0)
Noninvasive	60 (7.6)	48 (6.0)
Vasopressor infusion — no. (%)§	173 (21.8)	173 (21.7)
Total intravenous fluids¶		
Volume — ml	2515±1244	2591±1331
Volume per weight — ml/kg	34.6±19.4	34.7±20.1
Inclusion criteria		
Refractory hypotension — no. (%)	555 (70.0)	557 (69.8)
Systolic blood pressure — mm Hg	78.8±9.3	79.6±8.4
Lactate		
≥4.0 mmol/liter — no. (%)	365 (46.0)	371 (46.5)
Value at time that criterion was met — mmol/liter	6.7±3.3	6.6±2.8
Median interval after presentation to emergency department (IQR) — hr		
Until final inclusion criterion was met	1.4 (0.6–2.5)	1.3 (0.5–2.4)
Until randomization	2.8 (2.1–3.9)	2.7 (2.0–3.9)

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

\* Plus-minus values are means ±SD. There were no significant differences in baseline characteristics between the two study groups. EGDT denotes early goal-directed therapy, and IQR interquartile range.

† Scores on the Charlson comorbidity index range from 0 to 33, with higher scores indicating a greater burden of disease.

‡ A severity-of-illness score that was based on the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) variables with the use of data that were recorded closest to, but prior to, randomization was calculated to assess baseline equivalence. Scores on the APACHE II range from 0 to 71, with higher scores indicating more severe disease and a higher risk of death.

§ Vasopressor infusions included one or more of the following agents at any dose for at least 30 minutes within 1 hour before randomization: norepinephrine, epinephrine, dopamine, metaraminol, and phenylephrine.

¶ Total intravenous fluids include fluids administered before arrival at the hospital and during the interval between presentation to the emergency department and randomization.

|| Data on systolic blood pressure and lactate are provided only for patients who met the inclusion criterion for refractory hypotension (a systolic blood pressure of <90 mm Hg or a mean arterial pressure of <65 mm Hg after an intravenous fluid challenge of 1000 ml or more administered within a 60-minute period) or the inclusion criterion for hyperlactatemia (a lactate level of ≥4.0 mmol per liter). These values were recorded at the time that the inclusion criterion was met.

# RESULTS③

## Microbiologic Data

- ERを受診してから最初の抗菌薬投与までの時間の中央値は両群で類似していた。EGDT群70分 (interquartile range, 38 to 114) 、usual-care群67分 (interquartile range, 39 to 110) 。
- 肺と尿路感染が最も多く、両群それぞれで血培陽性は38%であった。
- 感染源のコントロール(たぶんどレナージやステント:記載なし)を受けたのはEGDTで78人(9.8%)、usual-care群で97人(12.2%)であった。(P:0.14)

	EGDT	Usual care
	(N = 793)	(N = 798)
Site of infection - no. (%) <sup>a</sup>		
Blood	75 (9.5)	86 (10.8)
Lungs	289 (36.5)	262 (32.8)
Abdomen	63 (8.0)	61 (7.6)
Urinary tract	148 (18.7)	160 (20.1)
Soft tissue	90 (11.4)	76 (9.5)
Central nervous system	13 (1.6)	6 (0.8)
Other	52 (6.6)	72 (9.0)
Unknown	62 (7.8)	75 (9.4)
Positive cultures - no. (%) <sup>b</sup>		
Blood	301 (38.0)	300 (37.6)
Respiratory	122 (15.4)	106 (13.3)
Urine	142 (17.9)	158 (19.8)
Soft tissue	49 (6.2)	59 (7.4)
Central nervous system	5 (0.6)	1 (0.1%)
Other	47 (5.9)	51 (6.4)
Culture-negative - no. (%)	282 (35.6)	291 (36.5)
Causative organisms - no. (%) <sup>c</sup>		
Gram-positive	274 (53.6)	271 (53.5)
Gram-negative	243 (47.6)	254 (50.1)
Fungal	21 (4.1)	29 (5.7)
Parasitic	3 (0.6)	2 (0.4)
Viral	35 (6.8)	32 (6.3)
Other	4 (0.8)	7 (1.4)
Time to antimicrobial therapy - min		
First antimicrobial dose, median (IQR) <sup>d</sup>	70 (38 - 114)	67 (39 - 110)
Appropriate antimicrobial therapy, median (IQR) <sup>e</sup>	91 (48 - 186)	89 (47 - 170)
Source control - no. (%)	78 (9.8)	97 (12.2)
Time to source control - hours, median (IQR) <sup>f</sup>	7.0 (2.9 - 21.1)	7.2 (3.3 - 25.2)
Corticosteroid administration - no. (%) <sup>g</sup>	290 (36.9)	2845 (35.9)



# RESULTS④

## Interventions and Therapies

- ERから直接ICUに入室した患者はEGDT群で690人(87.0%)、usual-care群で614人(76.9%)であった。(P<0.001)
- EGDT群ではScvO<sub>2</sub>カテーテルをランダム化後6時間以内に714人(90.0%)が挿入され、挿入までの時間の中央値が1.1時間 (interquartile range, 0.7 to 1.6)であった。
- ScvO<sub>2</sub>の中央値は72.7±10.5%であった。

# RESULTS⑤

## Interventions and Therapies

- usual-care群ではCVカテーテルをランダム化後6時間以内に494人(61.9%)に挿入され、挿入までの時間の中央値が1.2時間(interquartile range, 0.4 to 2.6)であった。
- 最初の6時間でScvO<sub>2</sub>は測定されなかった。

# RESULTS⑥

## Interventions and Therapies

最初の6時間においてEGDT群で差のあった項目。

- ・ 輸液量(1964±1415 ml vs. 1713±1401 ml)
- ・ 昇圧剤(66.6% vs. 57.8%)
- ・ 輸血(13.6% vs. 7.0%)
- ・ ドブタミン(15.4% vs. 2.6%) (すべて $P<0.001$ )

6時間から72時間の間で、EGDT群で差があった項目。

- ・ 昇圧剤(58.8% vs. 51.5%,  $P=0.004$ )
- ・ ドブタミン(9.5% vs. 5.0%,  $P<0.001$ )

# RESULTS⑦

## Interventions and Therapies

- EGDTを早期に終了したのは18人(2.3%)でその中央値は3.5時間(interquartile range, 1.2 to 5.6)であった。
- 主な理由としては、5人が治療撤退、2人がOR搬送、3人が病院間搬送であった。

# RESULTS⑦

## Physiological and Laboratory Values

- 6時間の介入終了時に、平均血圧はEGDT群の方が高かった。 $(76.5 \pm 10.8 \text{ mmHg vs. } 75.3 \pm 11.4 \text{ mmHg, } P=0.04)$ 。
- 他のバイタルサインや血液データは両群で似ていた。
- EGDT群でそれぞれの蘇生目標もしくは目標が達成されないときの関連治療が達成された割合はPaO<sub>2</sub>が99.6%、CVPが88.9%、平均血圧が94.1%、ScvO<sub>2</sub>が95.3%であった。

# Table 2. Study Outcomes.

Table 2. Study Outcomes.					
Variable	EGDT (N = 793)	Usual Care (N = 798)	Relative Risk (95% CI)	Risk Difference (95% CI)*  percentage points	P Value
Primary outcome: death by day 90 — no./total no. (%)	147/792 (18.6)	150/796 (18.8)	0.98 (0.80 to 1.21)	−0.3 (−4.1 to 3.6)	0.90
Secondary outcomes					
Median duration of stay (IQR) †					
Emergency department — hr	1.4 (0.5–2.7)	2.0 (1.0–3.8)			<0.001
ICU — days	2.8 (1.4–5.1)	2.8 (1.5–5.7)			0.81
Hospital — days	8.2 (4.9–16.7)	8.5 (4.9–16.5)			0.89
Use and duration of organ support‡					
Invasive mechanical ventilation — no./total no. (%)	238/793 (30.0)	251/798 (31.5)	0.95 (0.82 to 1.11)	−1.4 (−6.0 to 3.1)	0.52
Median duration of invasive mechanical ventilation (IQR) — hr	62.2 (23.5–181.8)	65.5 (23.0–157.9)			0.28
Vasopressor support — no./total no. (%)	605/793 (76.3)	525/798 (65.8)	1.16 (1.09 to 1.24)	10.5 (6.1 to 14.9)	<0.001
Median duration of vasopressor support (IQR) — hr	29.4 (12.9–61.0)	34.2 (14.0–67.0)			0.24
Renal-replacement therapy — no./total no. (%)	106/793 (13.4)	108/798 (13.5)	0.99 (0.77 to 1.27)	−0.2 (−3.5 to 3.2)	0.94
Median duration of renal-replacement therapy (IQR) — hr§	57.8 (25.3–175.0)	85.9 (29.3–182.9)			0.40
Tertiary outcomes — no./total no. (%)					
Death by day 28	117/792 (14.8)	127/797 (15.9)	0.93 (0.73 to 1.17)	−1.2 (−4.7 to 2.4)	0.53
Death by the time of discharge from ICU	79/725 (10.9)	85/661 (12.9)	0.85 (0.64 to 1.13)	−2.0 (−5.4 to 1.5)	0.28
Death by the time of discharge from hospital¶	115/793 (14.5)	125/797 (15.7)	0.92 (0.73 to 1.17)	−1.2 (−4.7 to 2.3)	0.53

\* Risk differences of less than 1.0 indicate better results in the EGDT group.

† The duration of stay was calculated from the time of randomization, except for the stay in the intensive care unit (ICU), which was calculated from the time of ICU admission.

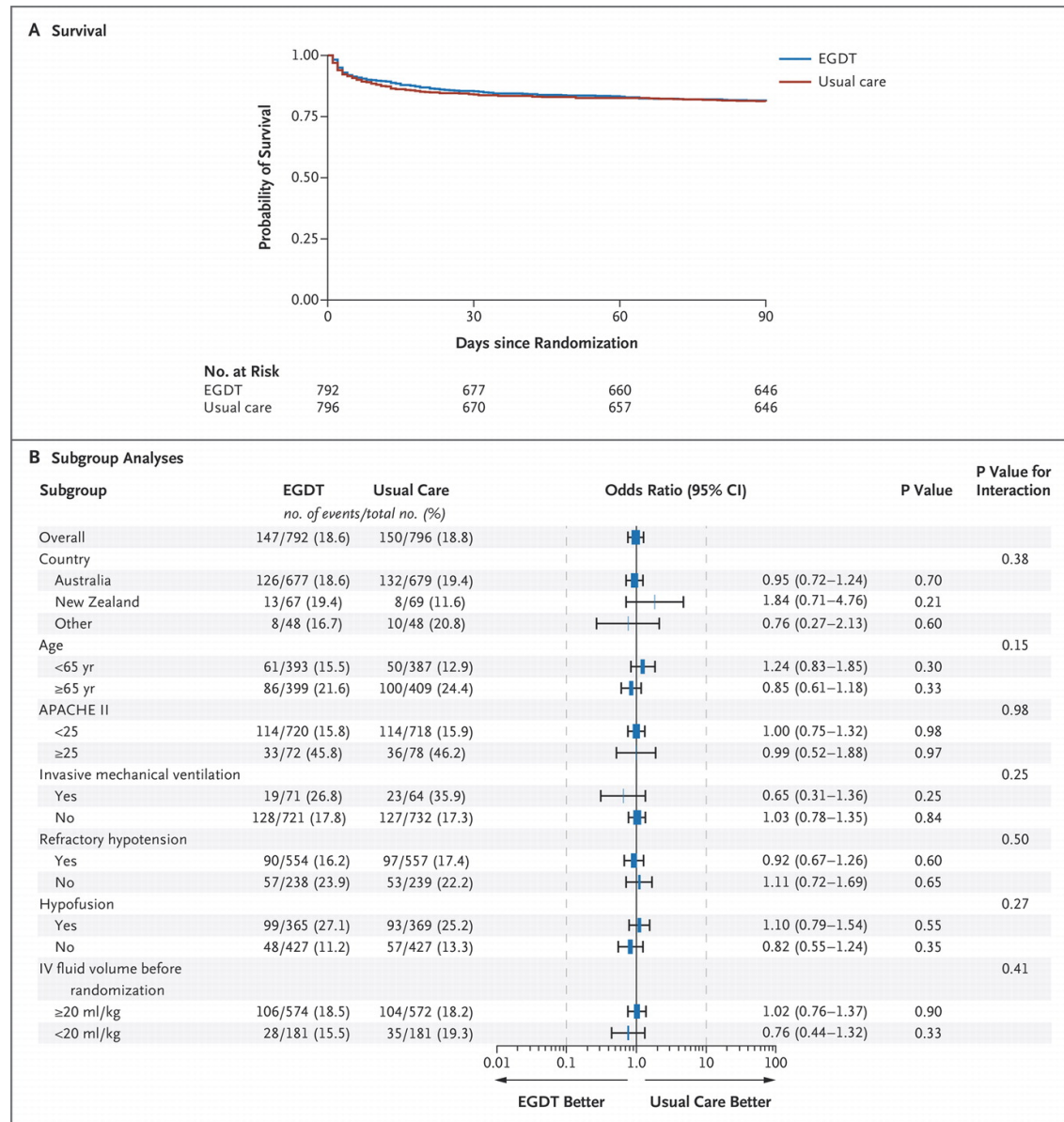
‡ The duration of organ support was calculated from the time of randomization.

§ Data for renal-replacement therapy were censored at 90 days after randomization.

¶ Data for mortality at the time of hospital discharge (for the index admission) were censored at 60 days after randomization.



# Figure 2. Probability of Survival and Subgroup Analyses of the Risk of Death at 90 Days



# Table 2. Study Outcomes.

Table 2. Study Outcomes.					
Variable	EGDT (N = 793)	Usual Care (N = 798)	Relative Risk (95% CI)	Risk Difference (95% CI)*  percentage points	P Value
Primary outcome: death by day 90 — no./total no. (%)	147/792 (18.6)	150/796 (18.8)	0.98 (0.80 to 1.21)	−0.3 (−4.1 to 3.6)	0.90
Secondary outcomes					
Median duration of stay (IQR)†					
Emergency department — hr	1.4 (0.5–2.7)	2.0 (1.0–3.8)			<0.001
ICU — days	2.8 (1.4–5.1)	2.8 (1.5–5.7)			0.81
Hospital — days	8.2 (4.9–16.7)	8.5 (4.9–16.5)			0.89
Use and duration of organ support‡					
Invasive mechanical ventilation — no./total no. (%)	238/793 (30.0)	251/798 (31.5)	0.95 (0.82 to 1.11)	−1.4 (−6.0 to 3.1)	0.52
Median duration of invasive mechanical ventilation (IQR) — hr	62.2 (23.5–181.8)	65.5 (23.0–157.9)			0.28
Vasopressor support — no./total no. (%)	605/793 (76.3)	525/798 (65.8)	1.16 (1.09 to 1.24)	10.5 (6.1 to 14.9)	<0.001
Median duration of vasopressor support (IQR) — hr	29.4 (12.9–61.0)	34.2 (14.0–67.0)			0.24
Renal-replacement therapy — no./total no. (%)	106/793 (13.4)	108/798 (13.5)	0.99 (0.77 to 1.27)	−0.2 (−3.5 to 3.2)	0.94
Median duration of renal-replacement therapy (IQR) — hr§	57.8 (25.3–175.0)	85.9 (29.3–182.9)			0.40
Tertiary outcomes — no./total no. (%)					
Death by day 28	117/792 (14.8)	127/797 (15.9)	0.93 (0.73 to 1.17)	−1.2 (−4.7 to 2.4)	0.53
Death by the time of discharge from ICU	79/725 (10.9)	85/661 (12.9)	0.85 (0.64 to 1.13)	−2.0 (−5.4 to 1.5)	0.28
Death by the time of discharge from hospital¶	115/793 (14.5)	125/797 (15.7)	0.92 (0.73 to 1.17)	−1.2 (−4.7 to 2.3)	0.53

\* Risk differences of less than 1.0 indicate better results in the EGDT group.

† The duration of stay was calculated from the time of randomization, except for the stay in the intensive care unit (ICU), which was calculated from the time of ICU admission.

‡ The duration of organ support was calculated from the time of randomization.

§ Data for renal-replacement therapy were censored at 90 days after randomization.

¶ Data for mortality at the time of hospital discharge (for the index admission) were censored at 60 days after randomization.





# RESULTS⑧

## Adverse Events

- 副作用について、2群間で有意な差はなかった。EGDT群で56人(7.1%)、usual-care群で42人(5.3%)であった( $P=0.15$ )。

	EGDT	Usual care
	(N = 793)	(N = 798)
Patients with one or more adverse events - no./total no. (%) <sup>a</sup>	56 (7.1)	42 (5.3)
Total number of adverse events	65	49
Arterial catheter-associated thrombosis	0	1
Bleeding or arterial puncture on ScvO <sub>2</sub> or CVC insertion	10	1
Pneumothorax on ScvO <sub>2</sub> or CVC insertion	3	0
ScvO <sub>2</sub> or CVC-associated thrombosis <sup>b</sup>	1	0
ScvO <sub>2</sub> or CVC-associated infection <sup>b</sup>	2	0
Arrhythmia <sup>c</sup>	34	41
Acute pulmonary edema	14	6
Acute myocardial infarction	0	0
Red-cell transfusion reaction	1	0
Serious adverse events <sup>d</sup>	4	15

# Step3 論文の批判的吟味1

- 患者はランダムに割り付けられていたか  
→されていた

permuted-block method と中央化された24時間受付電話の voice-response systemで割り付けがなされた

- ランダム化割り付けは隠蔽化されたか  
→されていた

- baseline characteristicは同等か  
→両群で似ていた

## Step3 論文の批判的吟味2

➤ 研究は盲検化されていたか

→なされていない

関わるすべての参加者が割り付け群を知っていた

➤ 追跡は完了しているか

→90日まで追跡している 追跡率99.25%

➤ 患者は intention to treat 解析されたか

→されている

➤ 試験は早期に中止されたか

→されてない

# LIMITATION

- EGDTの実用的な規格の観点から、盲検はできなかった。
- ProCESS試験やRiversのEGDT試験に似た登録基準を使用したか、本試験では死亡率が減少した。nursing homeからの患者の割合が低かったことに示されているように、慢性疾患の割合が少なく、functional statusがよかった可能性がある。
- Usual-care群の治療でEGDTのいくつかの要素を取り入れたコンタミネーションがあったかもしれない。

## Step4 症例への適応

- 本症例はinclusion criteriaを満たしている
- septic shockの管理をScvO<sub>2</sub>測定をせずとも、適切な抗菌薬投与を行い、輸液量の管理、血圧含めたvital signの管理を行い、治療できた症例であった。

# Step5 Step1~4の振り返り

- 問題の定式化はできていたか  
→適切にできていた
- 論文にたどりつくまでに多大な時間を使ってないか  
→短時間で目標論文までたどりついた
- 適切な論文を選択できたか  
→自分の疑問を解決した論文だったと考えられる

# 論文のまとめ

- ERを受診した初期septic shock患者に関して、EGDTはあらゆる原因による90日死亡率を減少させなかった。