

本邦における小児敗血症診療の現在と未来予測

笠井 正志¹⁾

はじめに

2013年から2014年にかけて世界26か国、128の小児集中治療室を対象に18歳未満の小児敗血症に関する大規模な横断的研究(point surveillance)がなされた。これは論文タイトルの頭文字からSPROUT study¹⁾と呼ばれている。その調査によると小児敗血症の致死率は25%と非常に高いものであった。一方、本邦では2007年から2009年にかけて小児専門病院を中心とした小児集中治療室(Pediatric Intensive Care Unit; PICU)における小児敗血症に関する調査がなされ、この調査によると小児敗血症の致死率は18.9%とSPROUT studyと概ね同等であった²⁾。また、他にも世界各国からの報告があるが、小児敗血症による致死率は4~50%と報告されている^{3~7)}。すなわち、小児敗血症は決して致死率の低くない重大な感染症であると言える。一方で、小児敗血症における臨床研究で証明された特異的な治療法は存在しない。致死率が高くかつ画期的な治療法の乏しい状況下ではあるが、まず現状重要なことは、自分たちの立ち位置を良く知ることである。すなわち、本邦や世界の小児敗血症の疫学や診療についての現状を知り、そして変え得ることと変えられないことを区別し、変えられることから着実に改善していくことである。

本稿では、現状を知るためにこれまでの疫学知

見、ガイドラインの変遷、定義とその扱いについて記述し考察する。また、現在も影響があり、かつ今後大きな影響を及ぼすと考えられるのが、薬剤耐性(Antimicrobial Resistance; AMR)である。AMRが小児敗血症診療に及ぼす影響と未来の子ども達のために我々小児科医、小児感染症専門医が今なすべきことについても論述する。また、タイトルに「未来予測」を付加したのは、単に未来を占うという意味ではない。未来を予想するのは容易ではないが、創造することで未来を予測できるかもしれない。そのためには、我々小児科医、小児感染症専門医が、子ども達のために現状を認識し、未来のために今から行動と創造を始め、学び続けることが重要である。

I. 小児敗血症の疫学

上述のSPROUT study¹⁾によると、年齢中央値3歳(四分位範囲は0.7~11歳)の569例の小児敗血症を対象とし、感染臓器(表1)は呼吸器系が40.2%と最多で、続いて菌血症が19.1%であった。一方、15.7%で感染源不明も認められた。原因微生物(表2)が判明したのは約65%であり、その内訳はグラム陰性桿菌が27.9%、グラム陽性球菌26.5%、ウイルス21%、真菌が13.4%と多様であった。この大規模な研究の患者背景はやや特殊であることに注意が必要である。すなわち、基礎疾患なしの症例が22%しかなく、基礎疾患1つ

1) 兵庫県立こども病院感染症内科 [〒650-0047 神戸市中央区港島南町1-6-7]

表1 感染臓器

臓器	数 (%)
呼吸器	228 (40.2%)
菌血症 (原発性)	108 (19.1%)
腹部	47 (8.3%)
中枢神経	25 (4.4%)
泌尿器	21 (3.7%)
皮膚	20 (3.5%)
その他	29 (5.1%)
不明	89 (15.7%)

(SPROUT study 文献1より引用筆者和訳)

ありの症例が24%、2つ以上ありの症例が52%と8割弱が基礎疾患1つ以上あるという対象やセッティングでの観察研究ということをも十分認識しておく必要がある。すなわち、一般市中病院での小児敗血症診療にそのまま適応できるかの判断が重要であるということと、一方で基礎疾患ある児が敗血症をきたしやすい、もしくは感染症を起こすと臓器障害をきたしやすいという解釈も可能である。

II. 小児敗血症の診療ガイドライン変遷

2004年に敗血症に関する初めての国際的ガイドラインである Surviving Sepsis Campaign guideline (SSCG)⁸⁾ が提案された。SSCG 2004年版 (SSCG 2004)⁸⁾ はその後 SSCG 2008年版 (SSCG 2008)⁹⁾、SSCG 2012年版 (SSCG 2012)¹⁰⁾、SSCG 2016年版 (SSCG 2016)¹¹⁾ へと約4年毎に改定されてきた。また、SSCG 2016から (成人の) 敗血症は、いわゆる sepsis-3 と改定され、すなわち、敗血症の定義を「生命を脅かす臓器障害で感染に対する宿主生体反応調節不全」とすることと変更された。本邦からは、日本集中治療医学会と日本救急医学会が合同で2013年に「日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG 2013)」¹²⁾ が策定され、2016年に Clinical Question (CQ) 方式で新たなガイドライン (J-SSCG 2016)¹³⁾、続いて2020年版 J-SSCG (J-SSCG2020)¹⁴⁾ が発刊された。

これらの一連のガイドラインにおける小児の位置付けは「不安定」であったと言える。すなわち、SSCGにおいてはSSCG 2004⁸⁾、SSCG 2008⁹⁾、

表2 原因微生物

原因微生物	数 (%)
グラム陰性桿菌	158 (27.9%)
緑膿菌	45 (7.9%)
クレブシエラ属	36 (6.4%)
大腸菌	32 (5.6%)
エンテロバクター属	17 (3%)
アシネトバクター属	14 (2.5%)
その他	55 (9.7%)
グラム陽性球菌	150 (26.5%)
黄色ブドウ球菌	65 (11.5%)
MRSA	20 (3.5%)
腸球菌属	25 (4.4%)
表皮ブドウ球菌	21 (3.7%)
肺炎球菌	10 (1.8%)
その他	45 (7.9%)
ウイルス	119 (21%)
ライノウイルス	32 (5.6%)
RSウイルス	22 (3.9%)
アデノウイルス	20 (3.5%)
サイトメガロウイルス	13 (2.3%)
インフルエンザウイルス	12 (2.1%)
ヒトメタニューモウイルス	12 (2.1%)
EBウイルス	8 (1.4%)
その他	27 (4.8%)
真菌	76 (13.4%)
カンジダ属	67 (11.8%)
アスペルギルス属	3 (0.5%)
その他	8 (1.4%)
嫌気性菌	1 (0.2%)
その他細菌	3 (0.5%)
寄生虫	3 (0.5%)

(SPROUT study 文献1より引用筆者和訳)

SSCG 2012¹⁰⁾ では「Pediatric Consideration」という形式で掲載されてきた。Consideration とは一般的には考慮、配慮や熟慮などと翻訳されることが一般的であるが、筆者は Pediatric Consideration とは「小児への特別配慮」と意識するのが良いと考える。これにはガイドラインにするにはエビデンスが不十分であるが、一方、小児敗血症の重要度から考えると、世界中の救急医学、集中治療医学のエキスパートの良心が小児敗血症をガイドラインから削除することは許さなかったのであ

表3 Goldsteinら¹⁸⁾による小児SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome: 全身性炎症反応症候群)の基準

年齢	体温	心拍数 (回/分)		呼吸数 (回/分)	白血球数 ×10 ³ /μL
		頻脈	徐脈		
生後1週間	>38.5°C or <36.0°C	>180	<100	>50	>34
1週～1か月		>180	<100	>40	>19.5 or <5
1か月～1歳		>180	<90	>34	>17.5 or <5
2～5歳		>140	NA	>22	>15.5 or <6
6～12歳		>130	NA	>18	>13.5 or <4.5
13～18歳		>110	NA	>14	>11 or <4.5

NA: not applicable

*最小値のカットオフは5パーセントイル, 最大値のカットオフは95パーセントイル

**診断には体温か白血球数の異常を含むこと

(文献18より引用和訳, 筆者一部改定)

ろう。結果, 「Pediatric Consideration 小児への特別配慮」としてギリギリの表現として残されているものかもしれない, と想像している。SSCG 2016は「Pediatric Consideration」の枠組みは掲載されていなかったが, 4年の歳月を経て, 2020年に小児版SSCG2020とも言えるべき, ガイドライン (P-SSCG2020)¹⁵⁾が公表されることになった。一方, 本邦のガイドラインにおいては, 2013年の日本版敗血症ガイドライン (J-SSCG2013)¹²⁾では小児の組み入れはなく, 2014年に日本集中治療医学会からのエキスパートオピニオンという形式¹⁶⁾で18項目が掲載され, 2016年版日本版敗血症ガイドライン (J-SSCG 2016)¹³⁾では15項目掲載され, 2020年版日本版敗血症ガイドライン (J-SSCG 2020)¹⁴⁾においてもCQ形式で13項目記載がある。また, 本邦感染症領域からは, JAID/JSC 感染症治療ガイドライン2017「敗血症およびカテーテル関連血流感染症」¹⁷⁾が発行され, 小児領域にも抗菌薬選択を中心とした推奨がなされている。

III. 敗血症基準を本邦小児医療でどう活用するか

成人における敗血症の定義は, SSCG2016¹¹⁾によって「感染症によって惹起された全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS)」から「感染症による重篤な臓器障害 (sepsis-3)」と再定義された。小児における

敗血症の定義は, 本稿執筆時点である2020年11月末時点において使用されている状態である。そもそも小児における敗血症は2005年のGoldsteinらによる基準 (定義) (表3)に基づき「感染症により惹起されたSIRS」を敗血症, そのうち「臓器機能障害を伴うもの」を重症敗血症と現時点では定義されている¹⁸⁾。日本版敗血症診療ガイドライン2016 (J-SSCG2016)では, Goldsteinらの基準を敗血症とするか, 新たに成人と同様に「臓器機能障害を伴う感染症 (sepsis-3)」¹⁹⁾に沿って新しく敗血症とするか, どちらを使用することを「否定しない」と記載されている¹³⁾。なお, 先述のJ-SSCG2020においては小児の敗血症定義についての記載はない¹⁴⁾。一方, 観察研究やエキスパートからの提案では, 成人と同様に小児の臓器障害スコア (pediatric sequential organ failure assessment; p-SOFA) スコア²⁰⁾や血圧や呼吸数閾値も提案されている²¹⁾。今後, 成人同様に小児敗血症も臓器不全をきたす感染症を敗血症として定義し, 成人同様にとるべきアクション (例, ある一定のスコアを超えれば, 蘇生とワークアップを開始する基準) や予後とも関連する臨床に即した「小児版 sepsis 3 (p-sepsis 3)」が定められることを期待される。

定義についてまとめると, これまでの小児敗血症の定義は15年前にGoldsteinらの提案以降ほとんど変わっていない。まず, その理由について考

察し、そしてこの定義をどう扱う（マネジメントする）かについても提案する。いずれも私見であることはお許しいただきたい。まず、なぜ小児だけ敗血症の定義が変化していないのかについてであるが、①バイタルサインの基準をある年齢毎に区切る（例、Goldsteinらの基準だと生後1か月～2歳未満までで一区切り）ことの生理的妥当性が不明であり、そもそも妥当な「(年齢)区切り」に関する国際的な疫学上のコンセンサスはない、②外来や病棟ベッドサイドなどの現場では小児は泣くことや体温変化などの修飾因子が多く、またそもそもバイタルサインを取ることが難しく、数値が正確性に問題があること、③敗血症であっても最初は軽症であることもあり、全てでバイタルサインを測定していない可能性（特に呼吸数）があること、④仮に成人同様に「臓器機能障害を伴う感染症 (sepsis-3)」を定義とする臓器不全を主眼にしたものになると、早期診断に影響する可能性があり、それは小児敗血症の診療の課題である早期認知が重要というこれまでの対応との整合性とずれてしまう可能性があること、⑤人種・性差などの因子が考慮されていないこと、などが考えられる。そもそもGoldsteinらの基準が作成されたのも、その目的は小児敗血症関連の臨床研究を推進するための基準であることが文献¹⁸⁾にも明記されている。本来であれば臨床研究用の基準であっても、実臨床に即したものであるべきであるが、時代背景や当時の要求などもあったことであろうと想像している。

では、定義はすっきりしない状況ではあるが、我々小児科医、小児感染症専門医は小児敗血症の定義とどう向き合うかが次に問われる。ここからは再び私見ではあるが、定義は定義で熟知しつつ「定義にこだわりすぎない」という態度を推奨したい。すなわち、現場の医療者が総合的に感染症による患児の緊急事態と判断したら、多少オーバーリアージで構わないので、蘇生（酸素や輸液など）と感染症ワークアップと抗菌薬などの感染症治療を速やかに開始し、観察・評価と介入を繰り返す。対応可能な施設や集中治療室に速やかに転送準備するなどの「スイッチ」を入れることが重要である。これは筆者が後進に常に指導している

ことである。その理由は小児敗血症が数は少ない（すなわち個々の医師の経験値が少ない）が、悪化の速度は速く、早期死亡も少なくないためである。やるべきことをシンプルに手順化（プロトコル作成）し、それを現場で徹底し、適時シミュレーションと患者発生した際は振り返り、問題があれば手順を見直す。このPDSA (Plan・Do・Study・Action) サイクルを用いて現場レベルに確実に落とし込むことが重要である。一方で定義にこだわりすぎないと上述したが、完全に無視することを推奨してはいない。特に呼吸数は成人のq-SOFAスコア基準¹⁸⁾（低血圧、意識障害、呼吸数）にも含まれている重要な敗血症のマーカーである。SpO₂や心拍数だけに依存しがちな小児医療現場において、呼吸数の重要性を再度見直すために基準に立ち戻ることも重要であり、その意味では15年前の小児敗血症基準に呼吸数が入っているということはGoldsteinらの慧眼とすべきであろう。個人的にも「まだまだSIRSは捨てたものではない」という態度であり、またJ-SSCG 2016でも態度を保留していることは大変に好ましいことであるとも考えている。今後、小児敗血症に関連して、早期に見逃しがなく（感度高く）、予後予測も可能になるようなすっきりした定義や基準が提案されることを期待しつつ、待つだけではなく本邦小児感染症領域からも積極的に提案すべきではないだろうか。

最後に：“With AMR”時代における定義なき小児敗血症に対して今と未来の子ども達のために今できること

未来の小児敗血症診療に向けて、多方面で総力を挙げていく必要がある。小児科医、小児感染症専門医として2点提案したい。1つはAMR対策の小児領域における戦略と戦術の加速的進歩、もう1つは小児重症診療の質と量の向上である。そして、これらを推進していくためには小児感染症領域の教育とエキスパートの育成が扇の要となる。

薬剤耐性菌（AMR）は、すでに本邦小児敗血症診療に大きな影を落としている。すなわち、「いつか」の問題ではなくすでに「今」の問題である。

本邦8つの小児病院におけるグラム陰性菌菌血症629例をまとめた観察研究(2010~2017年)²²⁾では、28日致死率は全体で10.6%であった。耐性菌による菌血症による致死率は13.6%であり、耐性菌によらない菌血症の致死率は9.7%と、耐性菌による致死率が1.4倍という結果であった。また、近年問題になっている抗菌薬不足も合わせ、より一層重大な問題となっていることは想像に難くない。そしてこのまま何もしなければ、さらに困難になり得るであろうことは予測できる。小児重症感染症領域における今必要な具体的な対応(戦術)と、今後AMR対策を長期的に継続するための戦略策定をすることが重要である。すなわち、抗菌薬適正使用(Antimicrobial Stewardship Program; ASP)推進であるが、これが本邦小児医療現場レベルで現状確実には実践できていない。小児医療の現場においても「総論OK・各論NO」が現実であり、「うちはできているがあそこができていない」などの診療科間や病院・診療所間での足の引っ張り合いもある。これ乗り越え、未来に耐性菌ではなく抗菌薬をしつかり遺産(レガシー)として残すためには、将来を遠望しつつ現状にも対応できる巧妙な戦略の元に、確実に個々の現場で実践できる戦術を地道に展開していくことしかない。大きな戦略としては、国としての目標を定めたアクションプラン²³⁾がある。アクションプランを元に戦術として、①目的を持ちかつ正確で簡便なサーベイランス、②適切で過剰すぎない介入、③再評価と情報共有、④教育を継続していくことが重要である。特に小児関連のAMR対策は当学会がリーダーシップを発揮し、医師会、行政や各学術団体などを巻き込んだ総合的なものとするべきであると考え、AMR対策は子どもの健康のために、子どもに不必要な抗微生物薬などの薬剤を投与しないこと、つまるところ「アドボカシー」活動である。当学会が正しく手順を踏み、本気で協力を依頼すれば、必ず日本中の小児科医だけでなく、小児に関係する診療科(特に耳鼻咽喉科医や皮膚科医)の多くが賛同してくれるはずである。

小児敗血症によって、敗血症性ショックや多臓器不全で死亡するのは治療開始後48~72時間以

内がほとんどとされている^{24~27)}。よって早期認知だけでなく、早期治療、特に集中治療を早期に開始することが予後改善の重要なポイントである。小児敗血症診療における本邦小児医療領域での大きな進歩は、小児集中治療医学(Pediatric Critical Care Medicine; PCCM)が認知され充実しつつあることである。PCCMは、いわゆる「箱」である小児集中治療室(Pediatric Intensive Care Unit; PICU)とは異なる。PCCMはPICUで実践される診療の質(中身)であり、人材でもある。本邦PCCMの充実は2020年現在進行形で、まだまだ「伸びしろ」のある領域である。これからのすべきことは、重症患者を診る場(箱)としてPICUを雨後の筍のごとく増やすだけではなく、適正配置され、教育、多施設共同の臨床研究や創薬につながる実験室研究などソフト・ハードの両面からのPCCM領域の充実である。

これらに関連して、当学会の教育委員会(齋藤昭彦委員長)では、2017年度より小児AMRセミナーと小児敗血症セミナーを毎年開催してきた(2020年度は新型コロナウイルス感染症の流行によりWeb開催)。重要な点は、それぞれのセミナーが小児感染症学会の若手医師によってほぼ自主自立的に運用されていることと、広く他領域とコラボレーションしていることである。小児AMRセミナーは日本外来小児科学会との共催で、外来小児科学会学術集会(2020年は除く)中に、講義だけではなくワークショップ形式を中心に開催され、プライマリーケアを担う実地医家の先生方とコミュニケーションをしつつ、また看護師や薬剤師にもアウトリーチするなど目的が明確なセミナーになっている。小児敗血症セミナーは、主に病院小児科医を対象に講義とディスカッションを中心としたインタラクティブな方式で日本集中治療医学会、日本小児救急医学会、日本小児集中治療研究会とコラボレーションし、早期認知と初期対応から小児敗血症や集中治療の最新のトピックスまで踏み込んだ内容で年々内容が充実している。このような教育企画は当学会教育委員会を中心に今後も継続することで、小児医療、小児感染症の発展に寄与することと同時に今と未来の子ども達を守ることとなると確信している。

最後に、小児敗血症に関する全国的なデータベース（レジストリ）を構築することを提案したい。データベースを構築することは、現場の情報共有が可能になり、診療の質を改善することにつながる。引いては未来の小児科診療、引いては子ども達に偉大な遺産（レガシー）を残すことになる。これは本学会が主導し、小児敗血症診療に関わる日本小児救急医学会や日本集中治療医学会と効果的な連携をすることが第一歩となるであろう。致死率が約20%という子ども達の命を脅かす敗血症という重大な感染症に立ち向かっていくことが、これからもより一層重要となってくる。レジストリ構築、AMR 対策、他領域との連携、そのためには人材確保と育成がまだまだ必要である。我々小児感染症専門医にはやるべきことはたくさんある。

なお、本稿は開催された第51回日本小児感染症学会総会・学術集会（2019年、旭川市）での教育講演内容に加筆した原稿である。

文 献

- 1) Weiss SL, et al : Global epidemiology of pediatric severe sepsis : the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med* 191 : 1147-1157, 2015
- 2) Shime N, et al : Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis : results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med* 38 : 1191-1197, 2012
- 3) Balamuth F, et al : Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 15 : 798-805, 2014
- 4) Odetola FO, et al : Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 119 : 487-494, 2007
- 5) Ames SG, et al : Hospital Variation in Risk-Adjusted Pediatric Sepsis Mortality. *Pediatr Crit Care Med* 19 : 390-396, 2018
- 6) Evans IVR, et al : Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. *JAMA* 320 : 358-367, 2018
- 7) Prout AJ, et al : Children with Chronic Disease Bear the Highest Burden of Pediatric Sepsis. *J Pediatr* 199 : 194-199, 2018
- 8) Dellinger RP, et al : Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 30 : 536-555, 2004
- 9) Dellinger RP, et al : Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. *Crit Care Med* 36 : 296-327, 2008
- 10) Dellinger RP, et al : Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock : 2012. *Crit Care Med* 41 : 580-637, 2013
- 11) Rhodes A, et al : Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Crit Care Med* 45 : 486-552, 2017
- 12) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会 : 日本版敗血症診療ガイドライン The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis. *日本集中治療医学会雑誌* 20 : 124-173, 2013
- 13) 西田 修, 他 : 日本版敗血症診療ガイドライン 2016 The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG2016). *日本集中治療医学会雑誌* 24 : S1-S232, 2017
- 14) 日本集中治療医学会・日本救急医学会合同 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会 : The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG2020). (公開前先行掲載) <https://www.jsicm.org/news/news200930.html> (参照 2020/11/30)
- 15) Weiss SL, et al : Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 46 (Suppl 1) : S10-S67, 2020
- 16) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会 : 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. *日本集中治療医学会雑誌* 21 : 67-88, 2014
- 17) 一般社団法人日本感染症学会, 公益社団法人日本

- 化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会敗血症ワーキンググループ：JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2017—敗血症およびカテーテル関連血流感染症—。
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/guidelines/guideline_JAID-JSC_2017.pdf (参照 2020/11/30)
- 18) Goldstein B, et al : International pediatric sepsis consensus conference : definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6 : 2-8, 2005
 - 19) Singer M, et al : The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 23 : 801-810, 2016
 - 20) Matics TJ, et al : Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr* 171 : e172352, 2017
 - 21) Nakagawa S, et al : Respiratory rate criteria for pediatric systematic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 15 : 182, 2014
 - 22) Aizawa Y, et al : Multidrug-resistant Gram-negative Bacterial Bloodstream Infections in Children's Hospitals in Japan, 2010-2017. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 38 : 653-659, 2019
 - 23) 平成 28 年 4 月 5 日国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020.
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf> (参照 2020/11/30)
 - 24) Morin L, et al : Refractory septic shock in children : a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. *Intensive Care Med* 42 : 1948-1957, 2016
 - 25) Schlapbach LJ, et al : Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med* 43 : 1085-1096, 2017
 - 26) Weiss SL, et al : The Epidemiology of Hospital Death Following Pediatric Severe Sepsis : When, Why, and How Children With Sepsis Die. *Pediatr Crit Care Med* 18 : 823-830, 2017
 - 27) Cvetkovic M, et al : Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis : implications for interventional studies. *Pediatr Crit Care Med* 16 : 410-417, 2015