

呼吸器・集中治療・周術期

明石医療センター 内科医長

石丸直人

亀田総合病院 総合内科

八重樫牧人, FACP, FCCP

呼吸器・集中治療・周術期 文献紹介 by 石丸 直人

1. COPD急性増悪のステロイド治療期間

REDUCE研究 JAMA. 2013;309:2223

2. 経口アピキサバンによるDVT治療

AMPLIFY研究 NEJM. 2013;369:799

3. 中等症の肺塞栓への血栓溶解療法

PEITHO研究 NEJM 2014;370:1402

4. 重症のARDSに腹臥位

PROSEVA研究 NEJM 2013;368:2159

5. Early Goal Directed Therapy追試

ProCESS研究 NEJM 2014;370:1683

呼吸器・集中治療・周術期 議論・解説

1. COPDのステロイド治療; 14日→5日

REDUCE研究 JAMA. 2013;309:2223

2. 経口アピキサバンでもDVT治療可能

AMPLIFY研究 NEJM. 2013;369:799

3. 中等症の肺塞栓に血栓溶解療法：微妙

PEITHO研究 NEJM 2014;370:1402

4. 重症のARDSに腹臥位：可能なら是非

PROSEVA研究 NEJM 2013;368:2159

5. Early Goal Directed Therapy追試は無効

ProCESS研究 NEJM 2014;370:1683

Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in AE-COPD

PICO	多施設, RCT, ITT, Double blinded Concealed
P	COPD急性増悪救急受診：喫煙歴 20箱/年以上、喘息既往なし
I	プレドニゾン40mg 5日間
C	プレドニゾン40mg 14日間
O	180日以内の急性増悪再発率

REDUCE研究

JAMA 2013 Jun 5;309(21):2223-31

背景

1. COPD急性増悪は疾患進行リスクで、頻回に増悪すると死亡率高い

Lancet.2009;374(9691):744-755.

Thorax. 2005;60(11):925-931.

2. 治療期間は7日以下/7日を越える場合でも臨床的アウトカムは不変

Cochrane Database Syst Rev. 2011;(10):CD006897

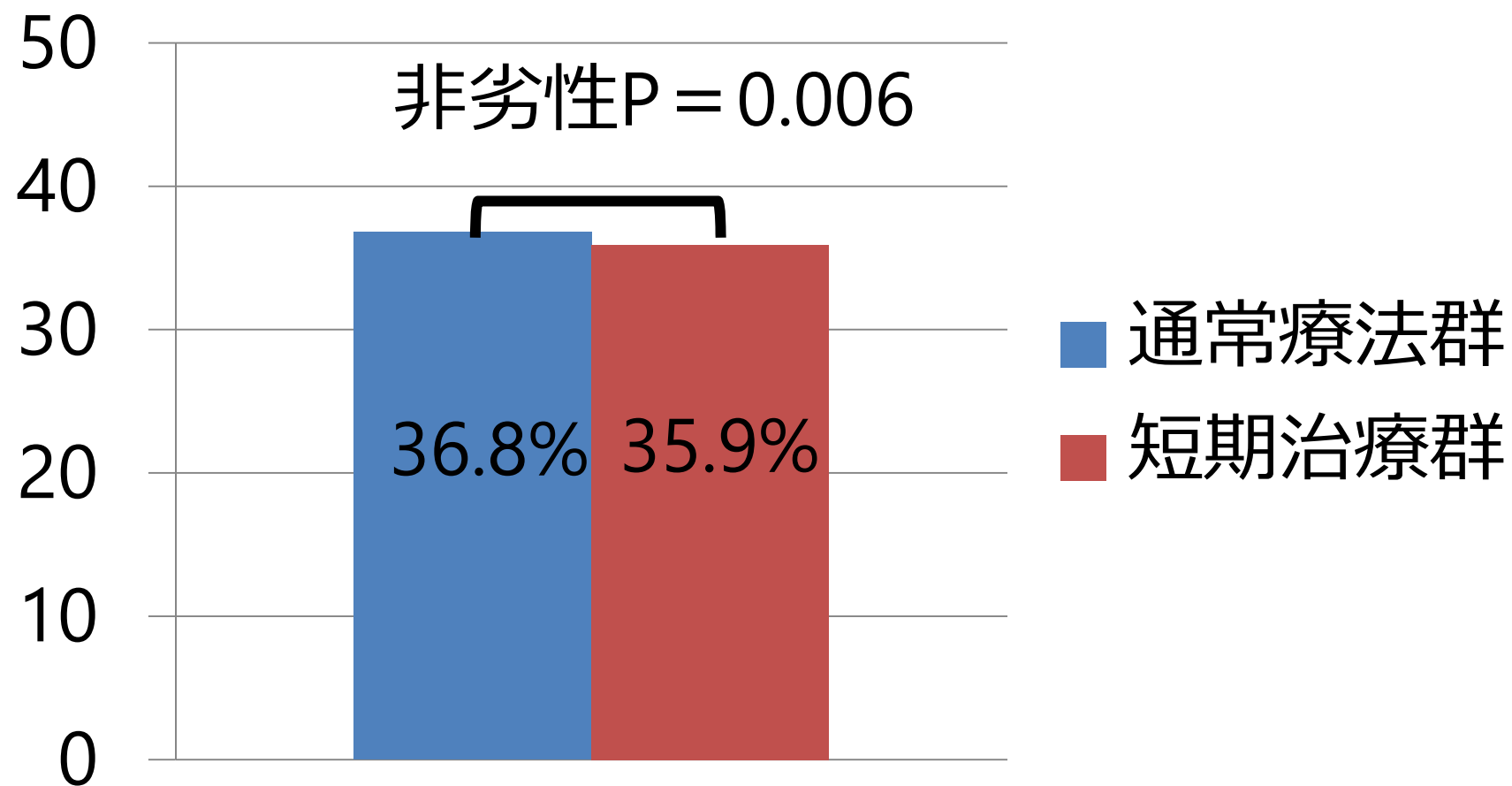
3. 長期間のステロイド使用はCOPDにおける死亡率増加の危険因子

Chest. 2003;124(2):459-467.

患者の特徴

	通常療法群 N=155	短期治療群 N=156
年齢	69.8 ± 10.6	69.8 ± 11.3
女性 (%)	46.8%	32.7%
喫煙歴pack-year	45	50
%FEV _{1.0}	31.3 ± 13.2	31.7 ± 15.4
GOLDstage 4	55.3%	52.3%
Steroid前投与	18.5%	22.6%
Steroid前投与量	15	20

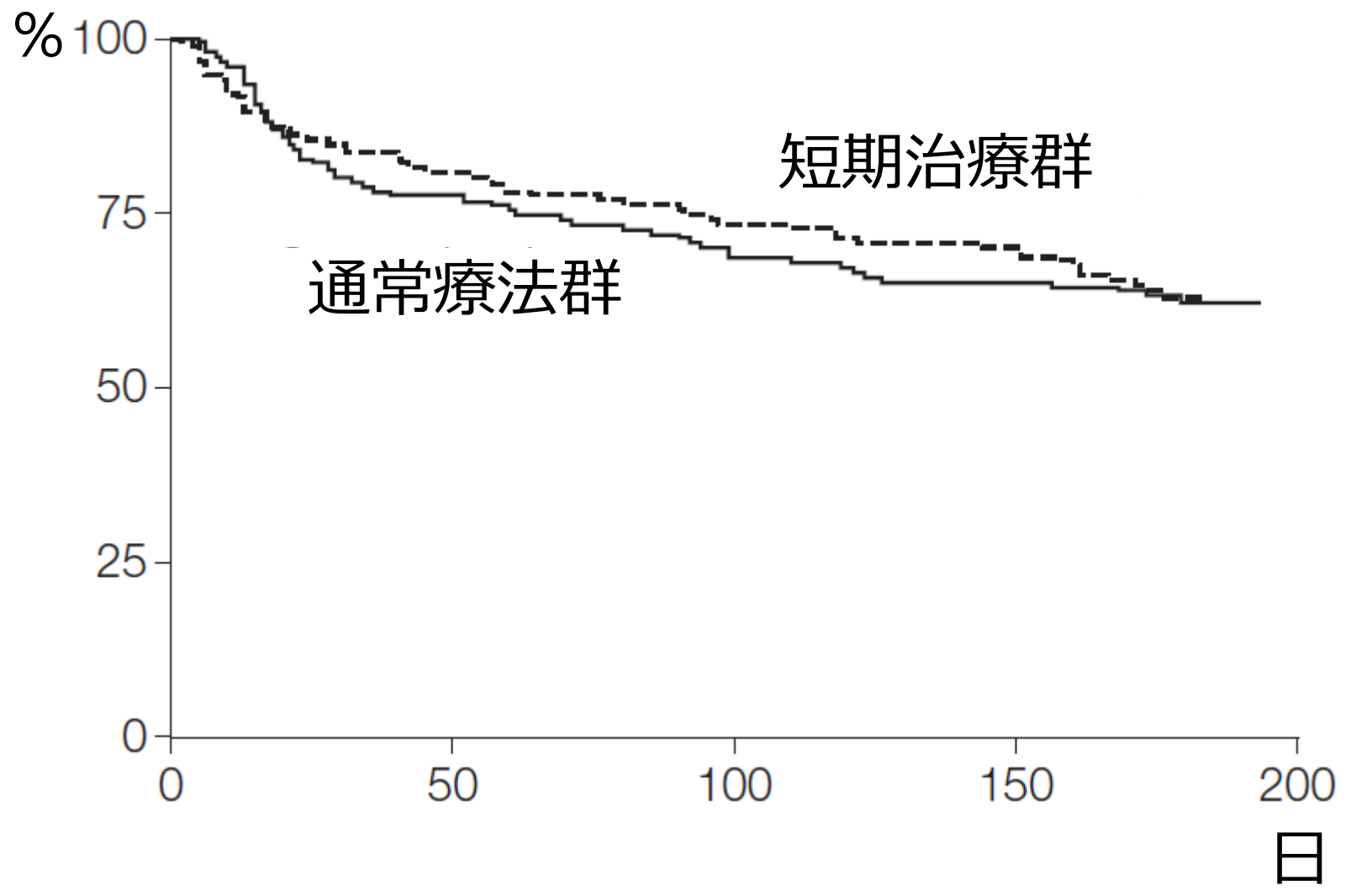
180日以内の急性増悪再発率



増悪までの期間

増悪なし
患者割合

非劣性P = 0.006



結論

COPD急性増悪患者における副腎皮質ステロイド全身投与期間は、5日間と14日間で、6ヶ月間の急性増悪再発率に差を認めなかった。

背景追加

COPD急性増悪にステロイド

- ・ 治療失敗↓、入院期間↓、再発率 ↓

Lancet 1999;354:456 (56人、30mg/d), NEJM 2003;348:2618 (外来)

根拠: 271人のRCT_{NEJM 1999;340:1941}

- ・ プラセボ vs. 2週 vs. 8週
- ・ メチルプレドニゾン125mg
静注6時間毎3日
→ プレドニゾン1日60mg4日
→ 40mg4日 → 20mg4日

1. COPDのステロイド治療; 14日→5日

REDUCE研究 JAMA. 2013;309:2223

Good 

- GOLD2013ガイドラインでは10-14日→治療を変える!
- ステロイド用量65%も↓
- 比較的重症患者
- 非劣性試験

Bad 

- 肺炎患者除外
- 全患者で抗菌薬
- 28%は感染症(+)

結論

COPD急性増悪患者で肺炎無し
副腎皮質ステロイドは
5日間!
亀マニユ！も改訂します

GOLDガイドラインもupdate済

http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf

呼吸器・集中治療・周術期 議論・解説

1. COPDのステロイド治療; 14日→5日

REDUCE研究 JAMA. 2013;309:2223

2. 経口アピキサバンでもDVT治療可能

AMPLIFY研究 NEJM. 2013;369:799

3. 中等症の肺塞栓に血栓溶解療法：微妙

PEITHO研究 NEJM 2014;370:1402

4. 重症のARDSに腹臥位：可能なら是非

PROSEVA研究 NEJM 2013;368:2159

5. Early Goal Directed Therapy追試は無効

ProCESS研究 NEJM 2014;370:1683

Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism

PICO	多施設, RCT, ITT, Blinded, Concealed
P	症候性近位深部静脈血栓症or肺塞栓症
I	アピキサバン10 mg1日2回7日 →5 mg1日2回
C	従来治療群 ; エノキサパリン皮下注→ ワルファリン
O	症候性静脈血栓塞栓症再発or静脈血栓 塞栓症関連死亡

AMPLIFY研究

N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):799-808

背景

1. 静脈血栓塞栓症
; 血管原性死亡原因第3位

Lancet 2012;379:1835-46

2. アピキサバンは、投与法が簡便で
単独投与が可能

N Engl J Med 2010;363:2499-510

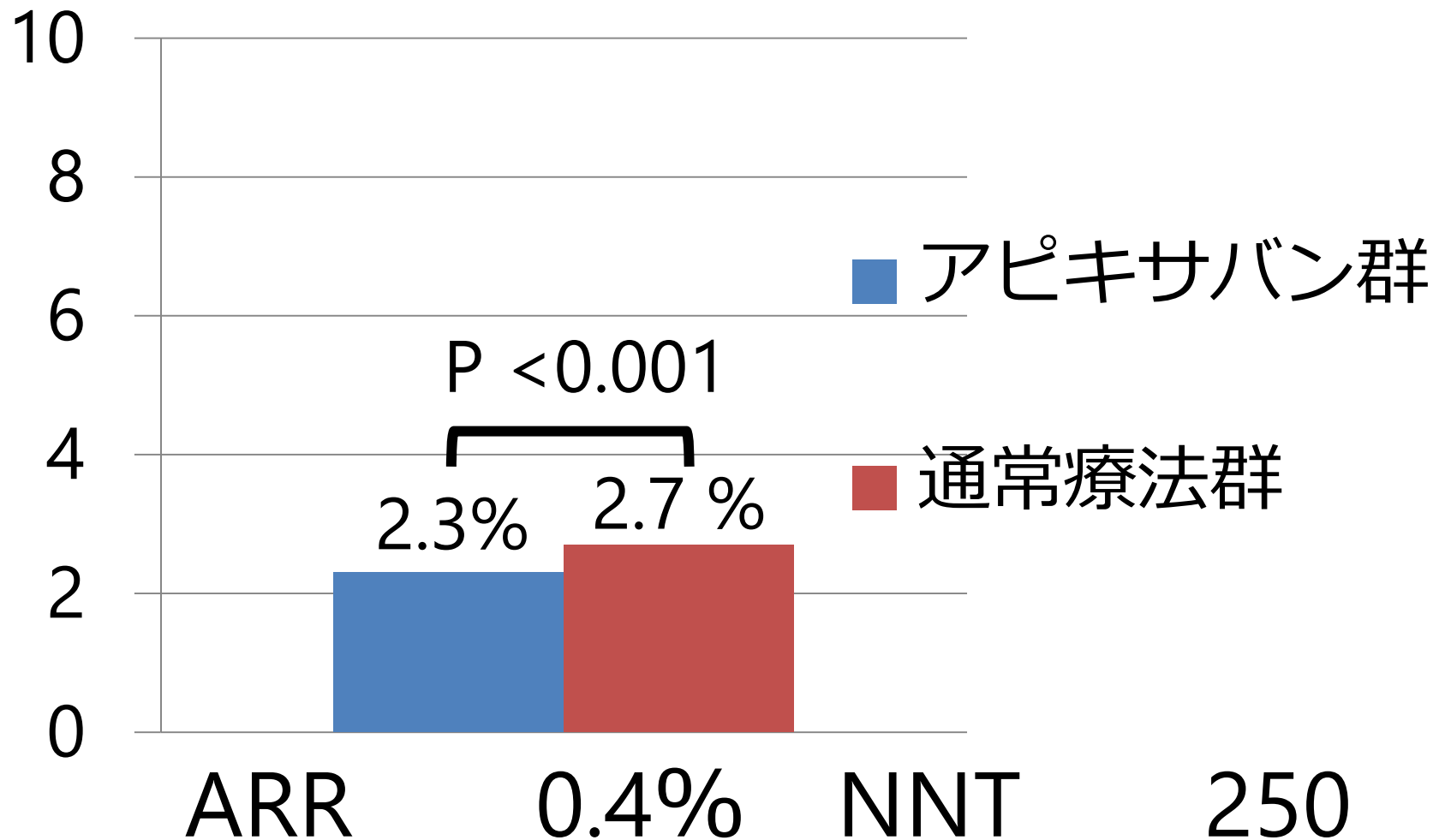
3. 静脈血栓塞栓症再発予防に有用で、
出血リスクはプラセボと同様

N Engl J Med 2013;368:699-708

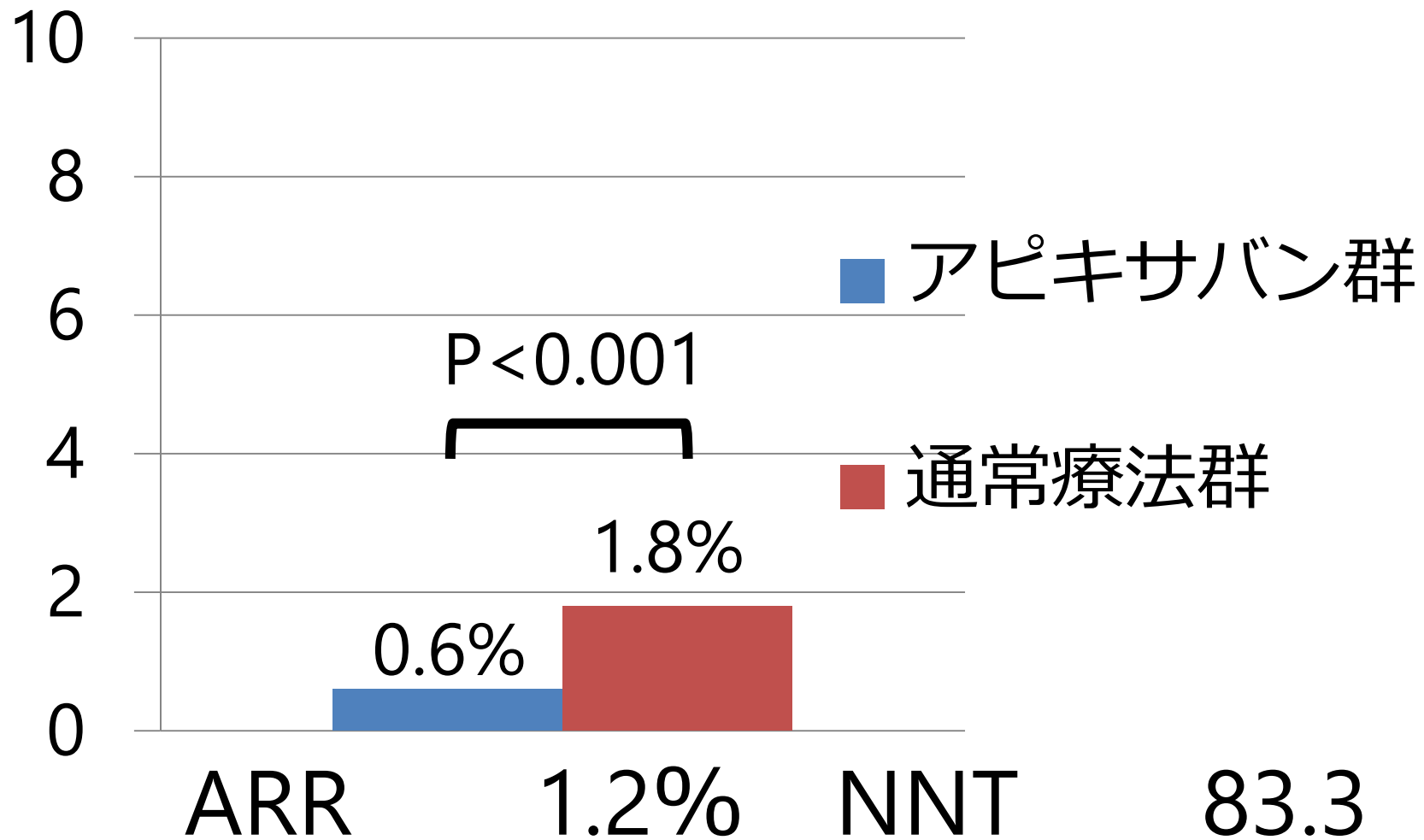
患者の特徴

	アピキサバン 群 N=2691	通常療法群 N=2704
年齢	57.2±16.0	56.7±16.0
男性 (%)	58.3%	59.1%
確定診断		
深部静脈血栓症	65.0%	65.9%
肺塞栓症	25.2%	25.2%
上記両者	9.4%	8.3%
未評価	0.4%	0.6%

症候性静脈血栓塞栓症の再発or 静脈血栓塞栓症に関連する死亡



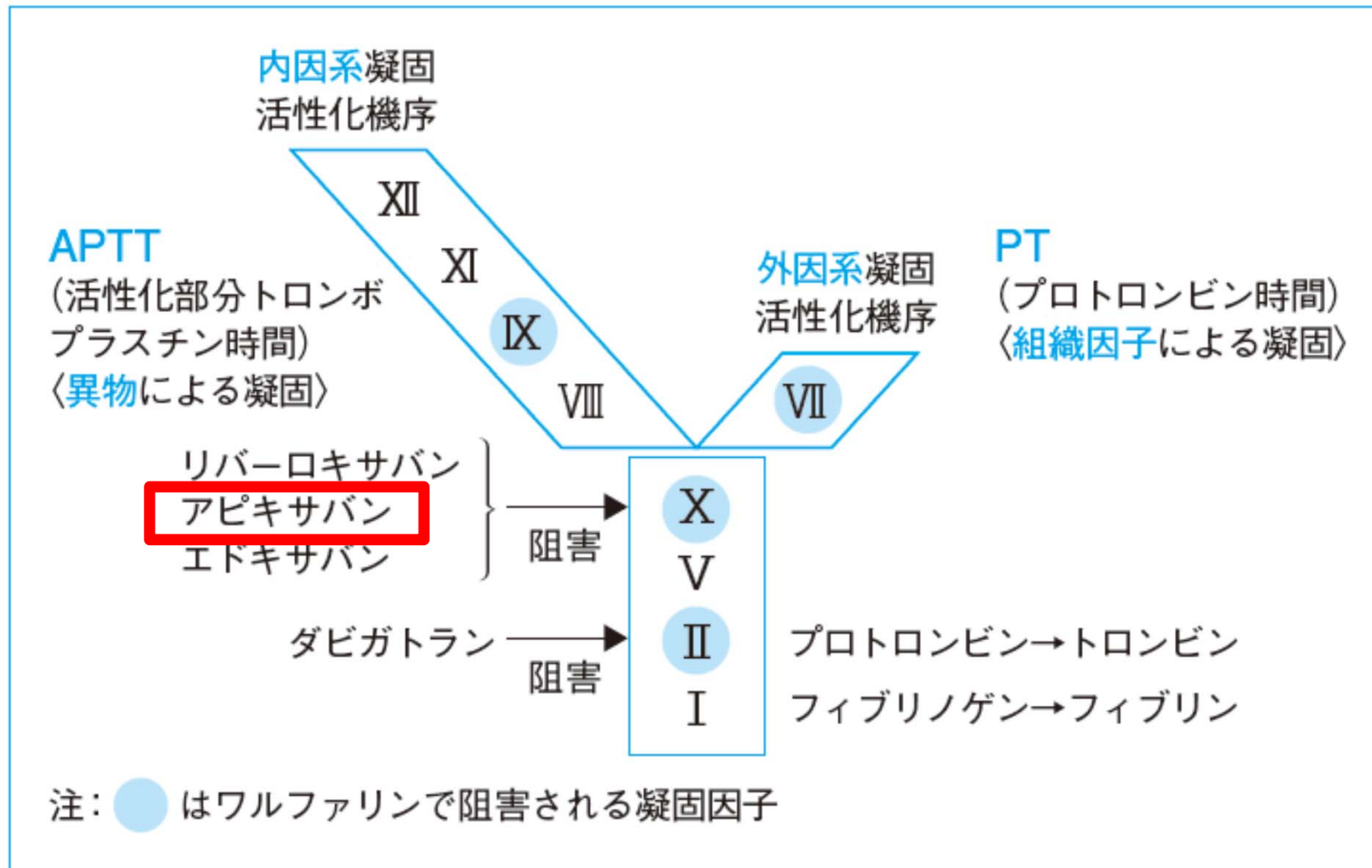
重大な出血



結論

急性静脈血栓塞栓症の治療において、固定用量のアピキサバン単独のレジメンは、従来の治療法に対して非劣性で、出血率が有意に少なかった。

図1 凝固カスケードの簡略図と抗凝固薬の作用部位



知らなきゃ損! Hospitalistのための新薬講座
新しい経口抗凝固薬 Hospitalist 2013. vol.1, p120 より引用

2. 経口アピキサバンでもDVT治療可能

AMPLIFY研究 NEJM. 2013;369:799

Good 

- 非劣性試験
- 有症状の近位DVTかPE (⇔無症状の遠位DVT)
- ダブルプラセボ
- 再発/関連死↓(小)
- 重大な出血↓
- 活用すれば入院↓

Bad 

- 米国・日本でVTEに未認可
- コスト約10倍(/月) 1733円vs.15912円
- PEは25%のみ
- 1日2回投与
- 腎不全患者除外
- 41%でLMWH使用

軽症のPE, DVTを「外来」で 治療する日が来るかも

sPESI: simplified PE severity index

- 年齢 > 80歳
- 癌の既往
- 慢性心肺疾患
- 心拍数 ≥ 110
- 収縮期血圧 < 100
- SaO₂ < 90%

どれか該当: 重症 \leftrightarrow 軽症 (0項目)

呼吸器・集中治療・周術期 議論・解説

1. COPDのステロイド治療; 14日→5日

REDUCE研究 JAMA. 2013;309:2223

2. 経口アピキサバンでもDVT治療可能

AMPLIFY研究 NEJM. 2013;369:799

3. 中等症の肺塞栓に血栓溶解療法：微妙

PEITHO研究 NEJM 2014;370:1402

4. 重症のARDSに腹臥位：可能なら是非

PROSEVA研究 NEJM 2013;368:2159

5. Early Goal Directed Therapy追試は無効

ProCESS研究 NEJM 2014;370:1683

Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism

PIC	多施設, RCT, ITT, Blinded, Concealed
O	
P	急性肺塞栓症：正常血圧、中間リスク
I	ヘパリン+テネクテプラゼ (線溶療法群)
C	ヘパリン+プラセボ (プラセボ群)
O	7日以内の死亡率と血行動態破綻

PEITHO研究

N Engl J Med 2014 Apr 10;370(15):1402-11

背景

1. 急性肺塞栓症：3ヶ月死亡率10 %

Circulation 2009;119:962-8

Circulation 2008;117:1711-6

2. 急性の右心負荷は、予後決定因子

N Engl J Med 2008;359:2804-13.

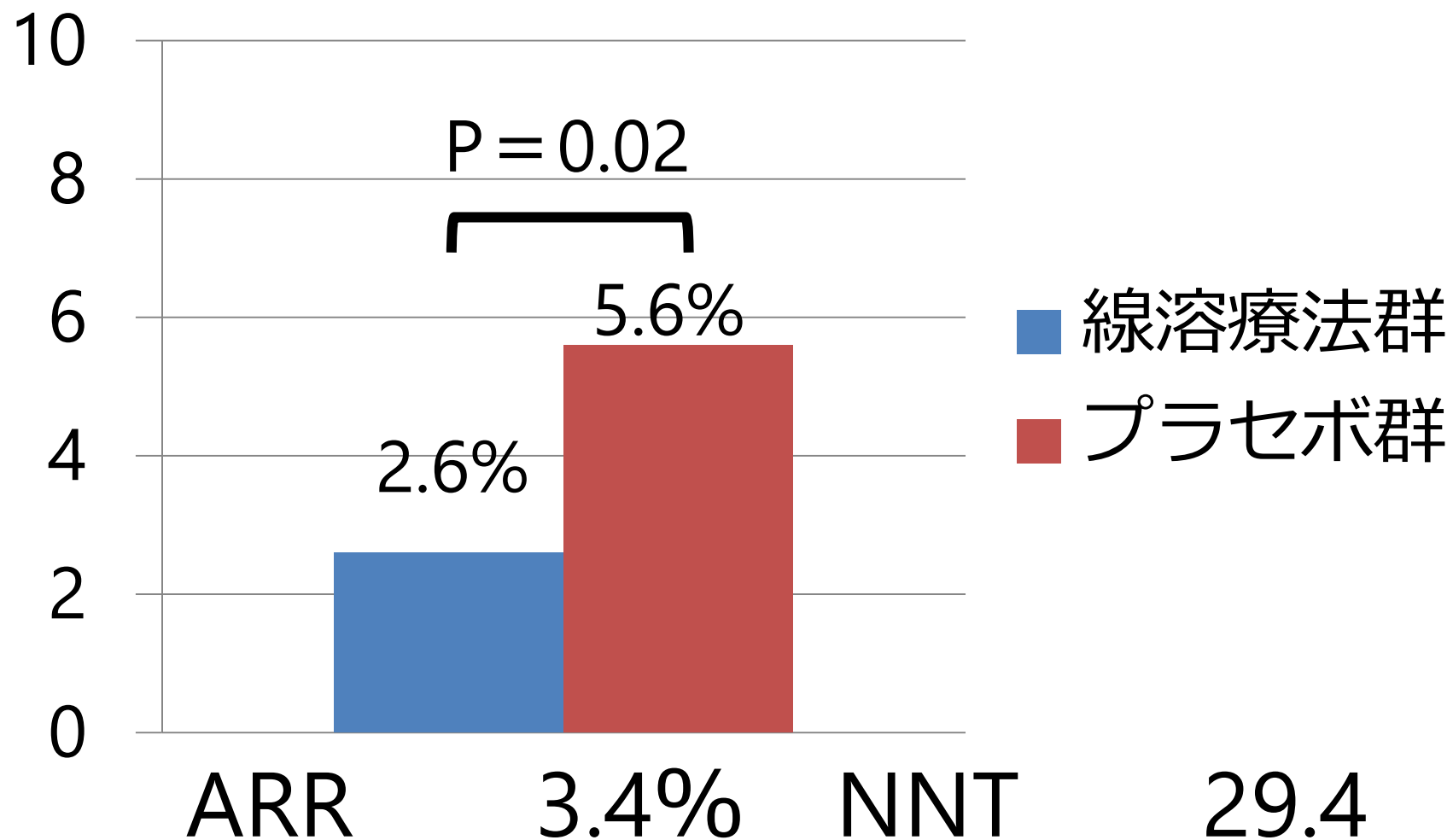
3. 線溶療法は血行動態変数を改善

J Am Coll Cardiol 1992;19:239-45.

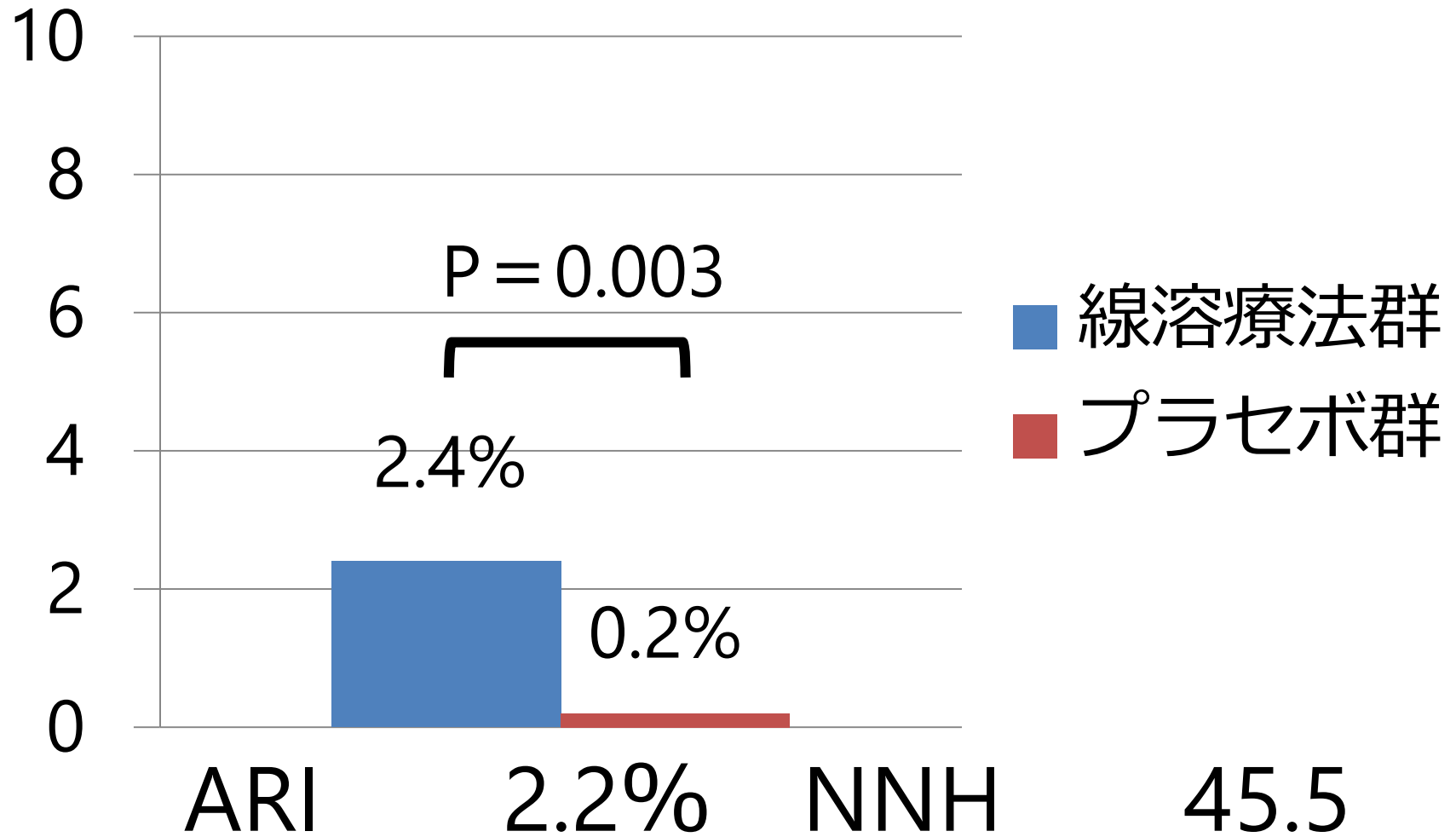
患者の特徴

	線溶療法群 N=506	プラセボ群 N=499
年齢	66.5 ± 14.7	65.8 ± 15.9
男性 (%)	47.8%	46.3%
臨床的病態		
収縮期血圧	130.8 ± 18.3	131.3 ± 18.5
心拍数	94.5 ± 17.1	92.3 ± 16.7
呼吸数	21.8 ± 5.8	21.6 ± 5.7
酸素療法	86.2%	84.4%

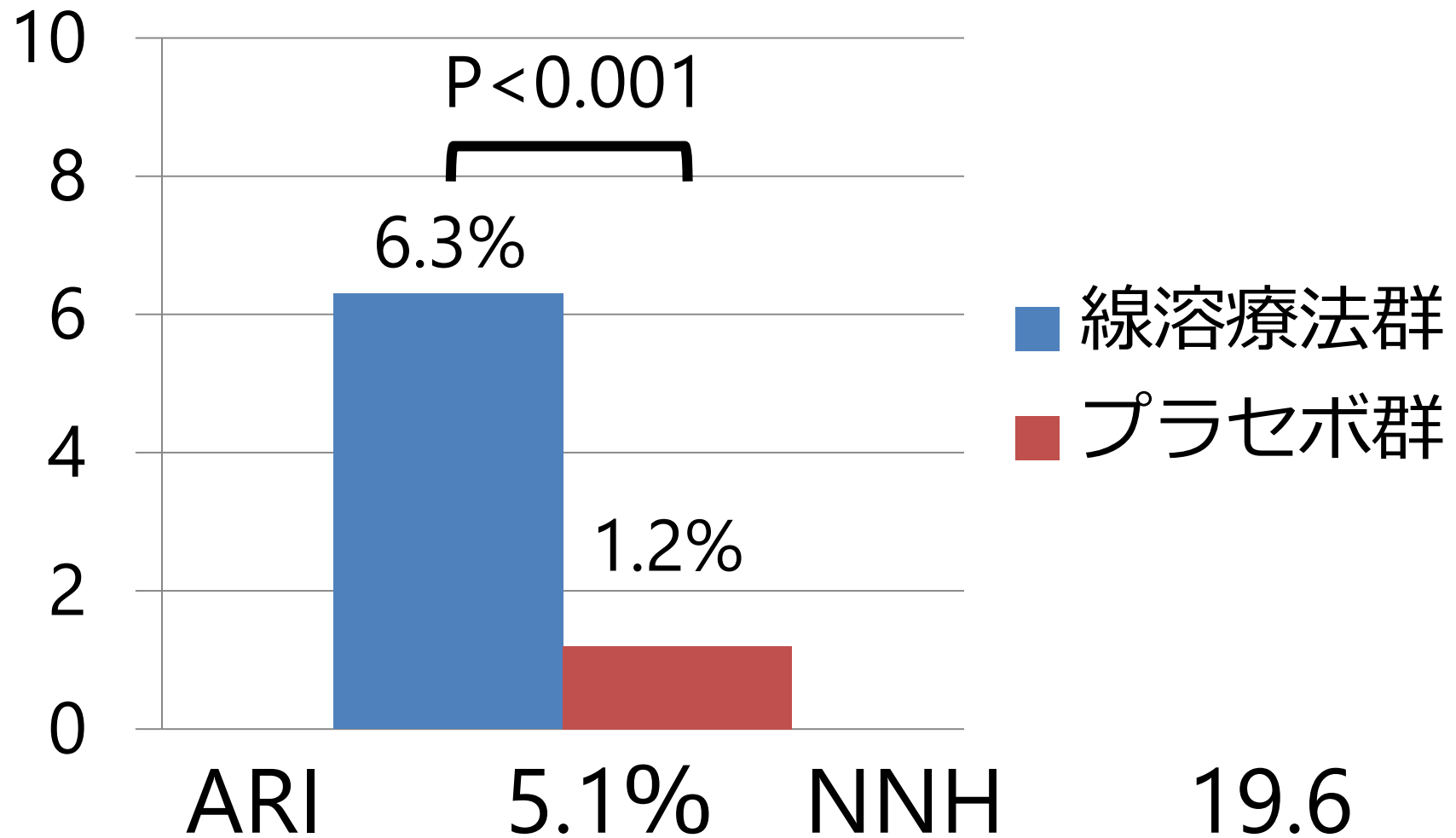
死亡および血行動態破綻



脳卒中



重大頭蓋外出血



結論

中等度リスクの肺塞栓症患者において、血栓溶解療法は血行動態破綻を予防するが、重大な出血と脳卒中のリスクを増加させた。

3. 中等症の肺塞栓に血栓溶解療法：微妙

PEITHO研究 NEJM 2014;370:1402

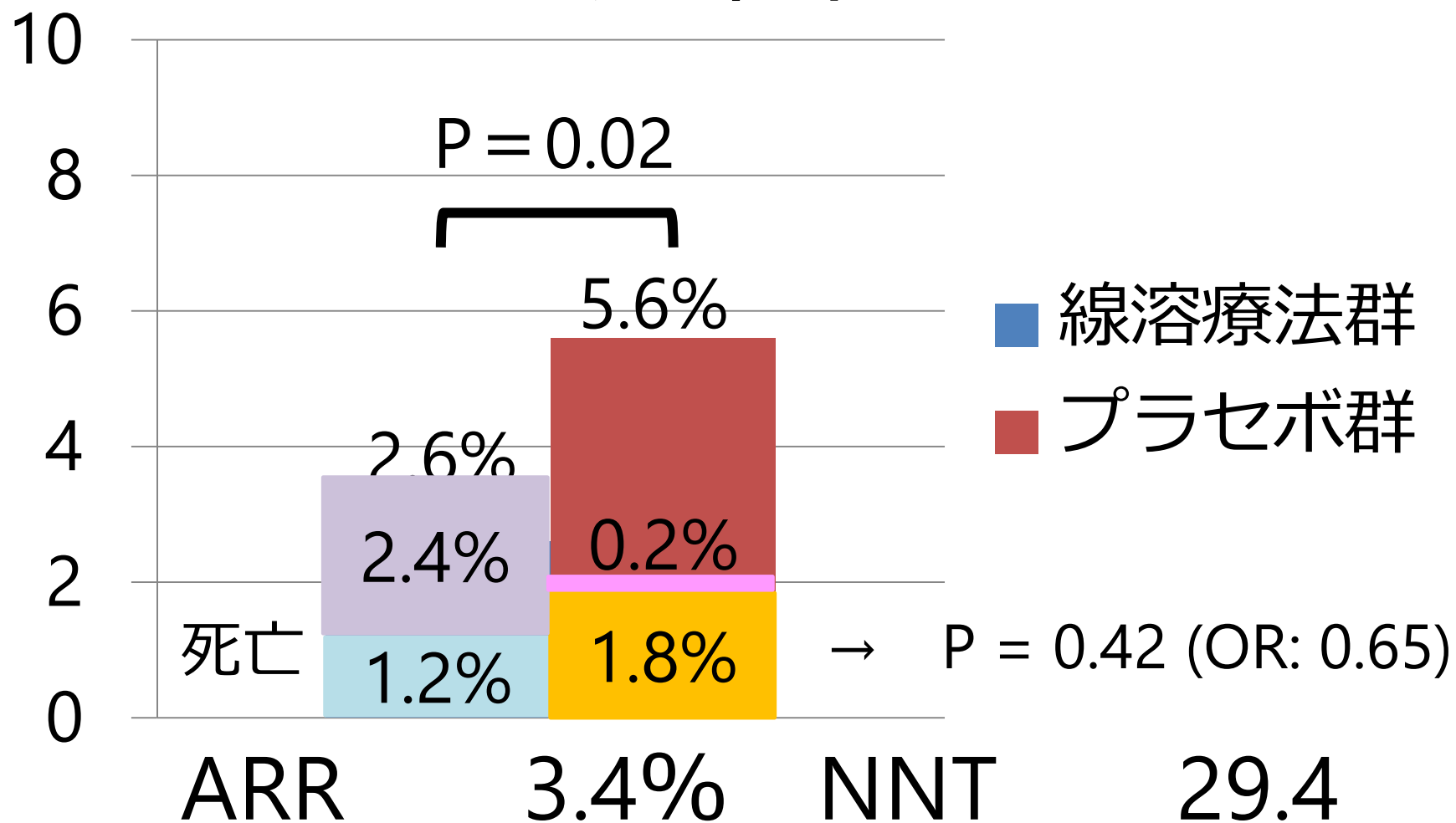
Good

- 血圧正常、中間リスクの肺梗塞患者で待ち望まれていたデータ
- 死亡+血行動態破綻は有意に減少
- ≤75歳で特に有益 1.7% vs. 5.1%
- >75歳では50%に減量で対応可能?

Bad

- 死亡率: 有意差(-)、血行動態破綻が減っただけ
- 日本未認可の薬
- >75歳; 大出血↑
11.1% vs. 0.6%
- 脳出血↑; 2.0% vs. 0.2%

死亡および血行動態破綻 +脳卒中



結論

中等症の肺塞栓に血栓溶解療法

私は推奨しません

血圧低下時のレスキュー
血栓溶解療法で十分

呼吸器・集中治療・周術期 議論・解説

1. COPDのステロイド治療; 14日→5日

REDUCE研究 JAMA. 2013;309:2223

2. 経口アピキサバンでもDVT治療可能

AMPLIFY研究 NEJM. 2013;369:799

3. 中等症の肺塞栓に血栓溶解療法：微妙

PEITHO研究 NEJM 2014;370:1402

4. 重症のARDSに腹臥位：可能なら是非

PROSEVA研究 NEJM 2013;368:2159

5. Early Goal Directed Therapy追試は無効

ProCESS研究 NEJM 2014;370:1683

Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome

PICO	多施設, RCT, ITT
P	ARDS患者 ; 気管内挿管および人工呼吸が36時間未満、重症ARDS (P/Fratio150mmHg未満)
I	腹臥位療法 ; 16時間以上
C	仰臥位
O	28日以内の全原因死亡率

PROSEVA研究

N Engl J Med. 2013 Jun 6;368(23):2159-68

背景

1. 腹臥位療法により酸素化が改善する

Intensive Care Med 2008;34:1002-11

2. 腹臥位療法は人工呼吸による肺損傷を予防する

Am J Respir Crit Care Med 2006;174:187-97

3. これらの生理学的変化は、患者の生存率の改善にはつながらなかった

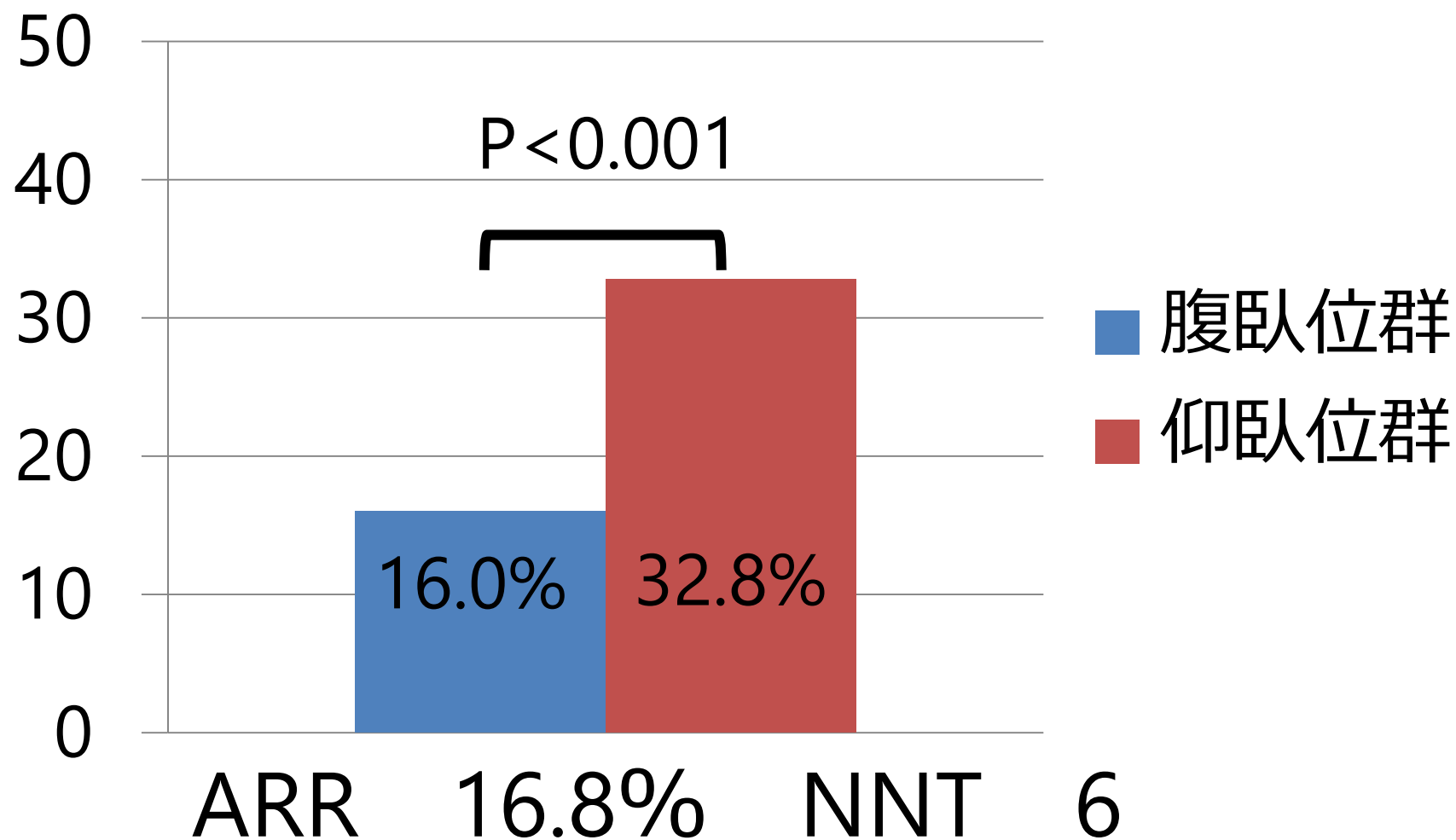
N Engl J Med 2001;345:568-73

JAMA 2009;302:1977-84

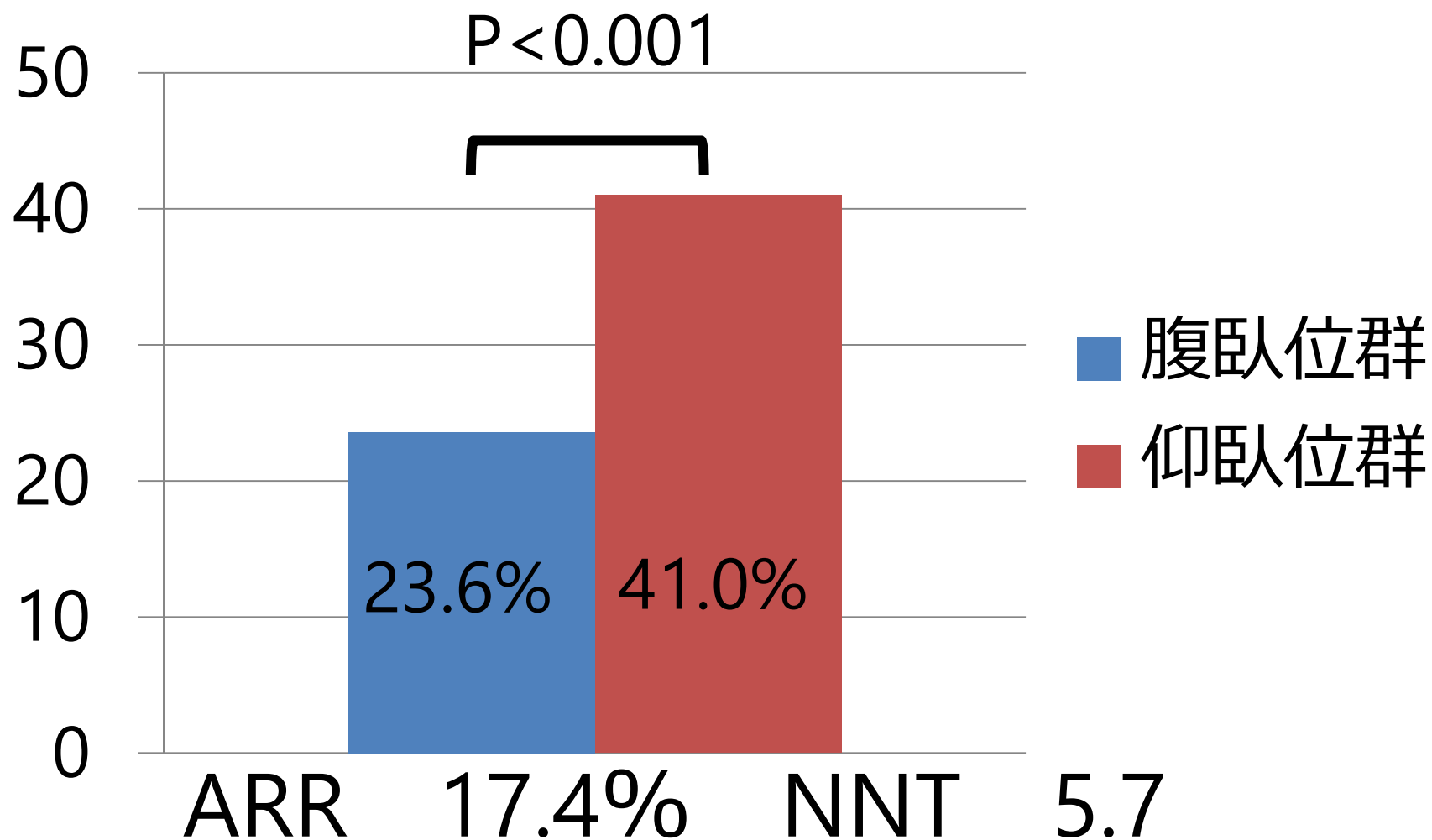
患者の特徴

	腹臥位群 N=229	仰臥位群 N=237
年齢	60 ± 16	58 ± 16
男性 (%)	66.4%	70.0%
SOFAスコア	10.4 ± 3.4	9.6 ± 3.2
肺炎→ARDS	58.1%	62.4%
昇圧剤使用	83.0%	72.6%
神経筋弛緩薬 使用	82.3%	91.0%

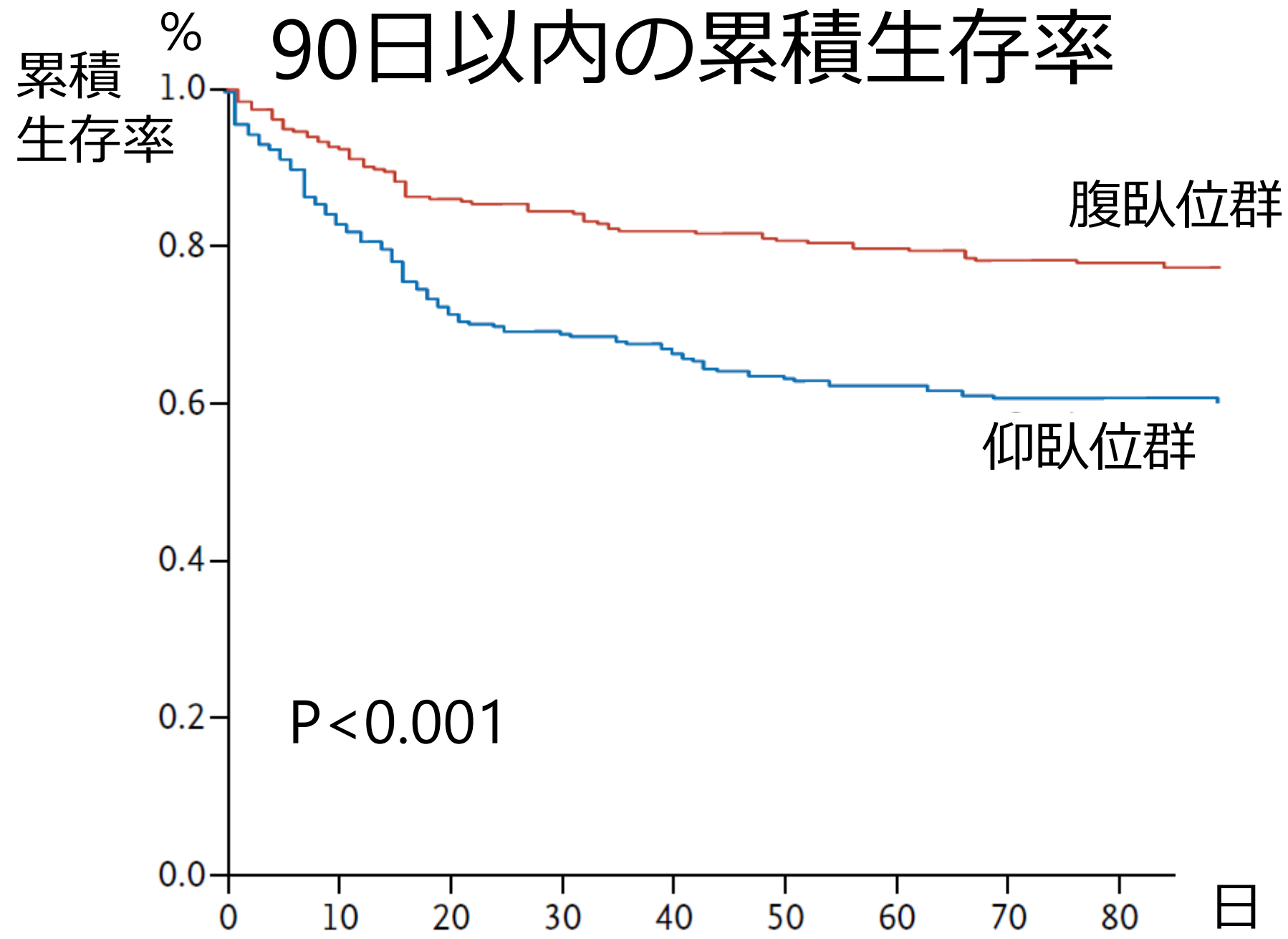
28日以内の全原因死亡率



90日以内の全原因死亡率



90日以内の累積生存率



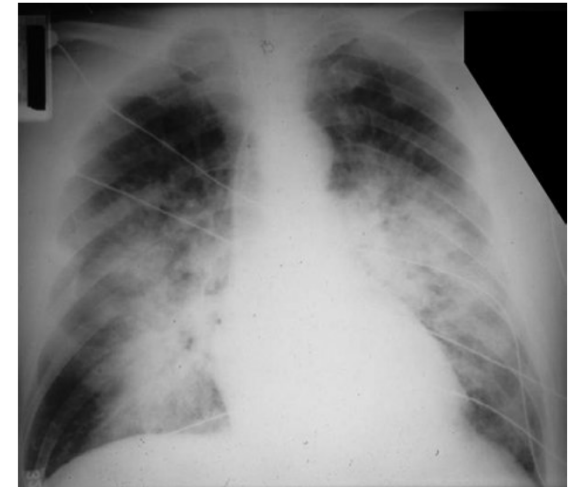
結論

早期の腹臥位療法は、重症ARDS患者の28日、90日死亡率を低下させる。

ARDS

Acute Respiratory Distress Syndrome 急性呼吸窮迫症候群

- 急性発症(<1週)
- 両側性の肺浸潤影
- 心源性肺水腫の否定必要
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比 (=P/F比) <300
(PEEP ≥ 5)

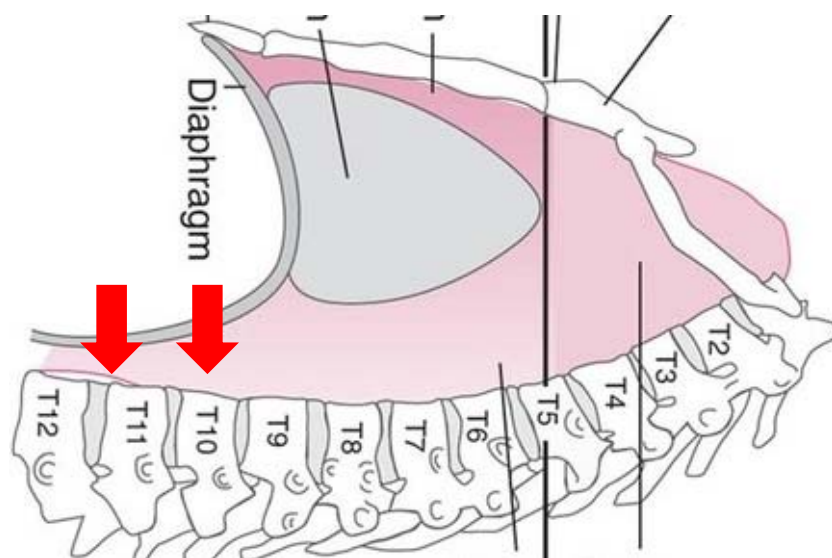


	軽症	中等症	重症
P/F比	201-300	101-200	≤ 100

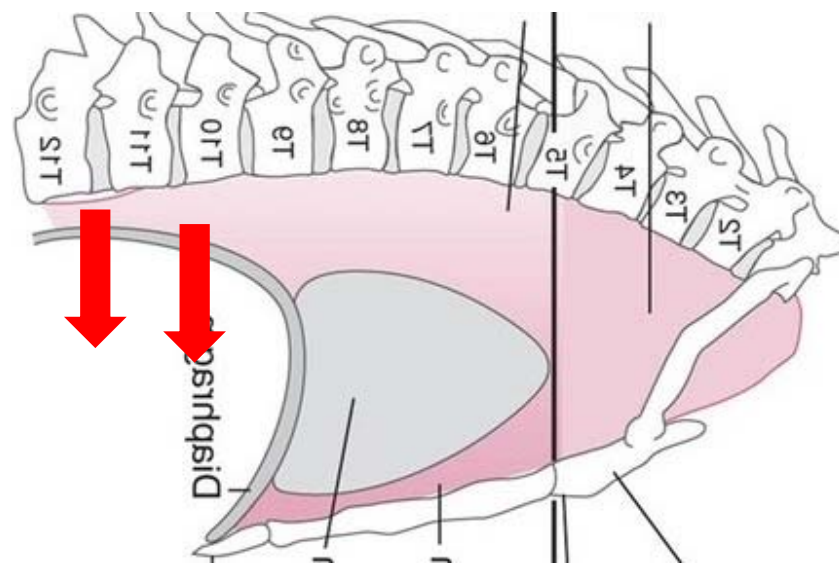
ARDS The Berlin definition JAMA 2012;307(23)
American-European Consensus Conference; AECC 1994



腹臥位：横隔膜が下がる

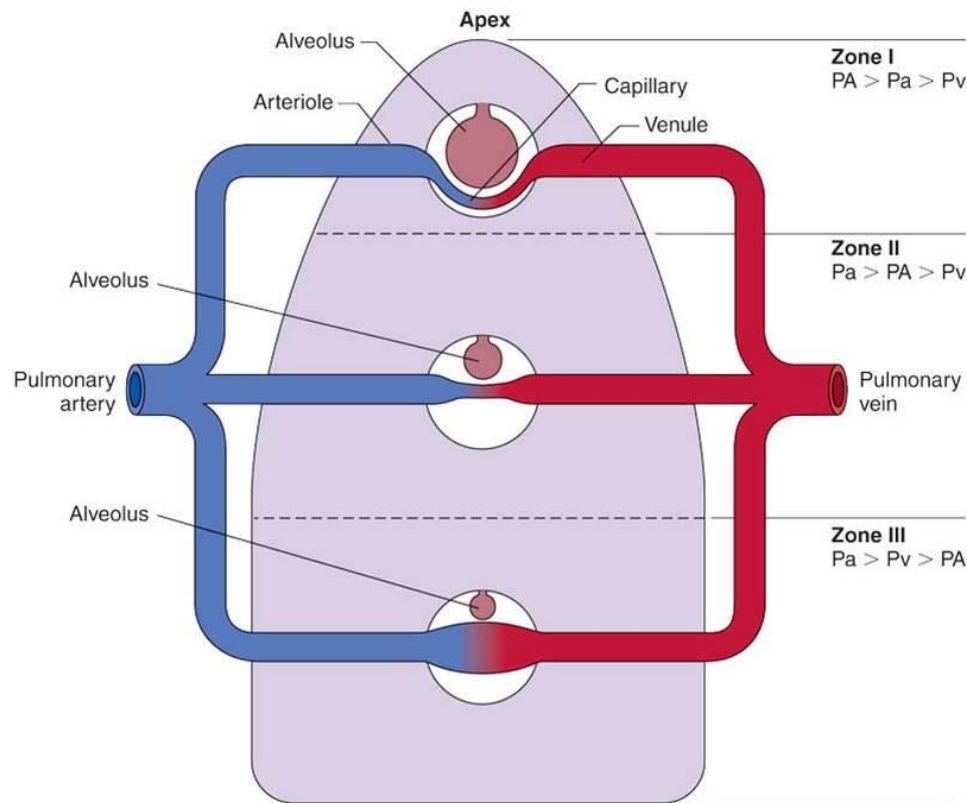


仰臥位（通常）

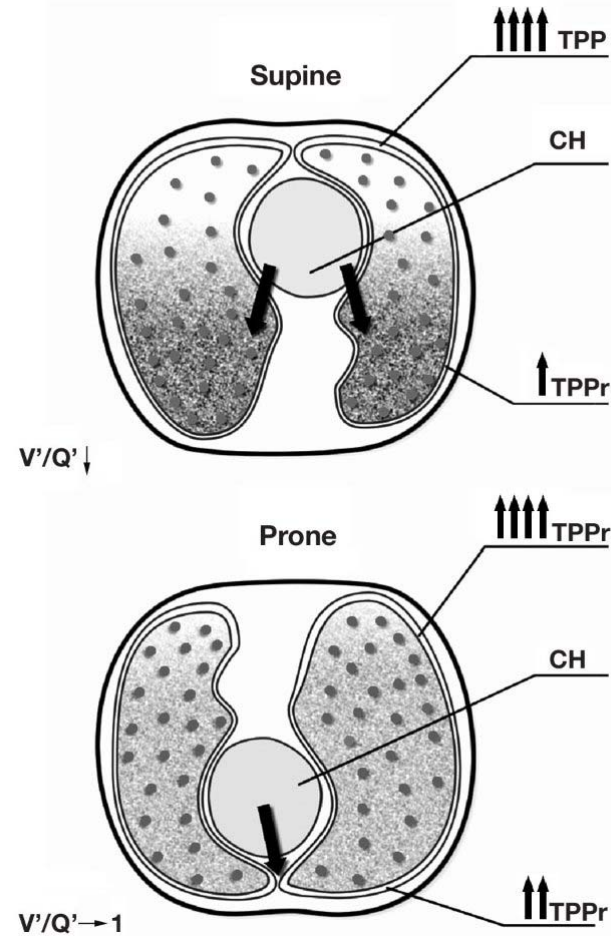


腹臥位

V/Qミスマッチが少なくなる



(From McCance KL, Huether SE, editors. *Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children*, ed 4, St Louis, 2002, Mosby.)



www.studyblue.com

Arch Bronchoneumol. 2009;45:291より引用

4. 重症のARDSに腹臥位：可能なら是非

PROSEVA研究 NEJM 2013;368:2159

Good

- 死亡率↓、良すぎ
- 安定期12-24時間
改善患者除外
- 1日>16時間
- 低1回換気量と
PEEP(ARDS net)
- 離脱プロトコール

Bad

- 腹臥位に超慣れて
いる施設
- 抜管少ない(上記)
- ARDS患者の少数派

Good続き

- 発症<36時間
- 酸素化↑

呼吸器・集中治療・周術期 議論・解説

1. COPDのステロイド治療; 14日→5日

REDUCE研究 JAMA. 2013;309:2223

2. 経口アピキサバンでもDVT治療可能

AMPLIFY研究 NEJM. 2013;369:799

3. 中等症の肺塞栓に血栓溶解療法：微妙

PEITHO研究 NEJM 2014;370:1402

4. 重症のARDSに腹臥位：可能なら是非

PROSEVA研究 NEJM 2013;368:2159

5. Early Goal Directed Therapy追試は無効

ProCESS研究 NEJM 2014;370:1683

A randomized trial of protocol-based care for early septic shock

PICO	多施設, RCT, ITT, Blinded, Concealed
P	敗血症疑い ; SIRS基準 ≥ 2 項目 不応性低血圧 or 乳酸値 ≥ 4 mmol/L
I	プロトコールに基づいたEGDT
C	プロトコールに基づいた標準治療もしくは通常治療
O	60日以内の全原因入院死亡率

ProCESS研究

N Engl J Med. 2014 May 1;370(18):1683-93

背景

1. 敗血症患者短期死亡率は20%以上

N Engl J Med 2013;369:840-51

2. 6時間のEGDTが重症敗血症or敗血症性ショック患者の死亡率を改善

N Engl J Med 2001;345:1368-77

3. 敗血症の管理法の変化

→プロトコールの要素は要検討

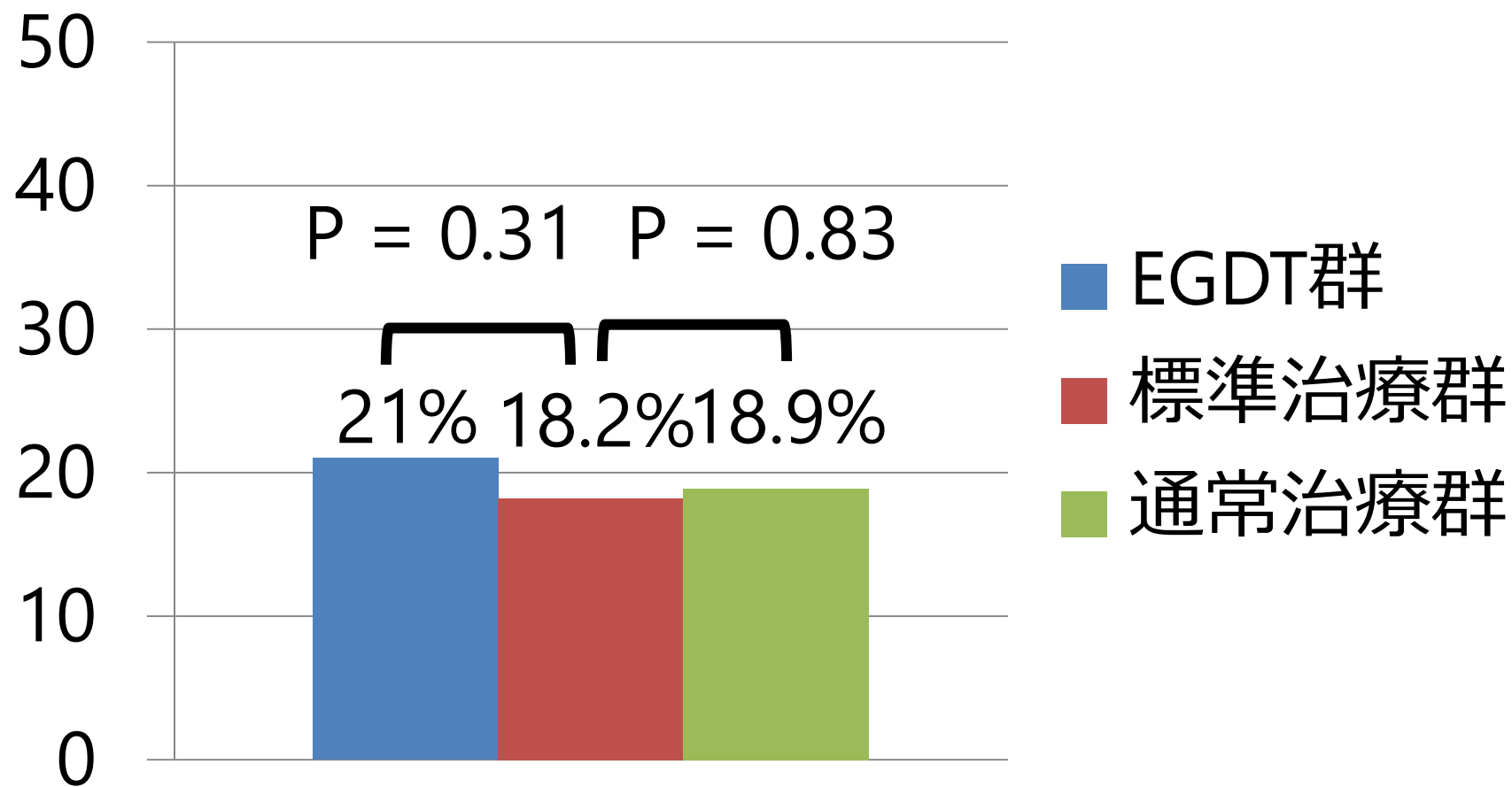
Acad Emerg Med 2007;14:1072-8

Emerg Med J 2010;27:110-5

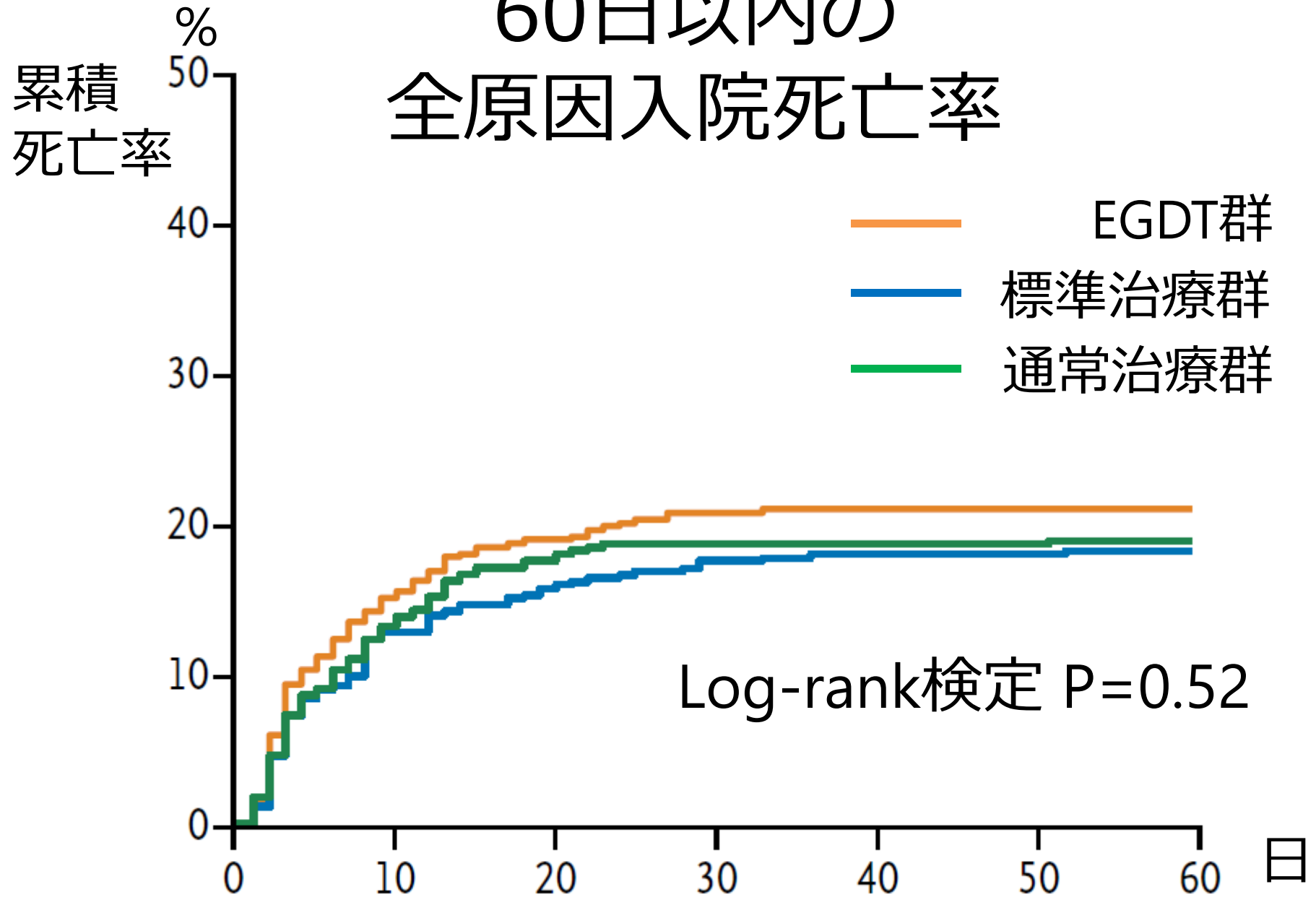
患者の特徴

	EGDT群 N=439	標準治療群 N=446	通常治療群 N=456
年齢	60 ± 16.4	61 ± 16.1	62 ± 16.0
男性 (%)	52.8%	56.5%	57.9%
Charlson併 存疾患score	2.6 ± 2.6	2.5 ± 2.6	2.9 ± 2.6
APACHE II sc ore	20.8 ± 8.1	20.6 ± 7.4	20.7 ± 7.5
収縮期血圧	100.2 ± 28.1	102.1 ± 28.7	99.9 ± 29.5
血清乳酸値	4.8 ± 3.1	5 ± 3.6	4.9 ± 3.1

60日以内の全原因入院死亡率



60日以内の 全原因入院死亡率



結論

プロトコールに基づく蘇生は、敗血症ショックを呈する救急患者の生存アウトカムを改善しなかった。

5. Early Goal-Directed Therapy追試は無効

ProCESS研究 NEJM 2014;370:1683

6時間のEGDT

重症敗血症or敗血症性ショック患者
の死亡率を改善

- 死亡率: 30.5% vs. 46.5%
- 輸液量: 5.0L vs 3.5L (6時間)

NEJM 2001;345:1368-77

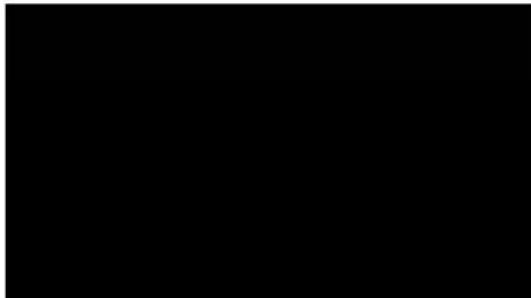
LEADER (U.S.)

New Therapy for Sepsis Infections Raises Hope but Many Questions

By THOMAS M. BURTON

Updated Aug. 14, 2008 12:01 a.m. ET

Seven years ago, doctors got some hopeful news about sepsis, a fast-moving bloodstream infection that kills four million people a year worldwide. Two medical groups endorsed the new therapy, and scores of U.S. hospitals have adopted it.



Every year, Sepsis, a lethal infection in the bloodstream, kills millions of people. A promising new treatment for the fatal disease is coming under question, stirring up an ugly fight in the field of medicine. WSJ's Tom Burton reports.

But now some doctors are questioning the rigor of the research behind it, which was done at a site where a medical device critical to the therapy. And one of the groups that later endorsed the treatment has

"One concern I have is that this hypothesis has been accepted almost without debate by so many at the University of Pittsburgh Medical Center. The new therapy typically costs about \$1,100 more per patient than the University of Pittsburgh. The U.S. has about 750,000 cases of sepsis each year.

Critics cite a statistical red flag: The study of the new therapy reported death rates for traditional treatments. These concerns, the National Institutes of Health is beginning a large new study to re-evaluate the

All this has angered the doctor who pioneered the aggressive therapy, Emanuel P. Rivers, vice chairman. The controversy has taken on an ugly tone rare in medicine. Dr. Rivers has called his critics in Pittsburgh "thinly veiled academic lynching."

Sepsis is a medical blitzkrieg, a shockingly efficient killing machine that turns the body's immune response against itself. It often occurs in hospital-acquired pneumonia or urinary-tract infection. In its worst form, it leaves the lungs stiff and fluid-filled, mimicking pneumonia. Heart, kidney and other organ failure can

The Wall Street Journal Aug 14, 2008 New Therapy for Sepsis Infections
Raises Hope But Many Questions
<http://online.wsj.com/news/articles/SB121867179036438865?mod=blog>

5. Early Goal-Directed Therapy 追試は無効

ProCESS研究 NEJM 2014;370:1683

- 筆頭著者Riversはカテーテルの特許を持っていたが利益背反の記載なし
- Edwards Lifescience社より\$404000+ α
- プリセップ™カテーテル高い：
¥36500、モニターは別売り
- 対照群: 死亡率(46.5%)高すぎ
- 288名→263名、25名どこに？
- 単施設 →ARISE研究、ProMISe研究

<http://www.edwards.com/jp/>

5. Early Goal Directed Therapy追試は無効

ProCESS研究 NEJM 2014;370:1683

Good

- 多施設研究
- Surviving Sepsis Campaignガイドラインに反論
- 3時間以内に抗菌薬: 76%
- 早期診断、治療

Bad

- 輸液量が6時間で 1 < 2.3L以下でOKかは未知
- 輸液量：より少
- 重症度：より低
- 死亡率；低い
18.2-21%

呼吸器・集中治療・周術期 議論・解説 Thank you!

1. COPDのステロイド治療; 14日→5日

REDUCE研究 JAMA. 2013;309:2223

2. 経口アピキサバンでもDVT治療可能

AMPLIFY研究 NEJM. 2013;369:799

3. 中等症の肺塞栓に血栓溶解療法：微妙

PEITHO研究 NEJM 2014;370:1402

4. 重症のARDSに腹臥位：可能なら是非

PROSEVA研究 NEJM 2013;368:2159

5. Early Goal Directed Therapy追試は無効

ProCESS研究 NEJM 2014;370:1683