

J-Hospitalist Network

敗血症性ショックと血圧管理

JULY. 17, 2014

国立病院機構東京医療センター

総合内科 大屋寛章

監修

同 山田康博

筑波大学付属病院総合診療科 五十野 博基

症例

80歳男性

ADL: 伝い歩きレベル

1週間前からの倦怠感、食事摂取低下、体動困難で家族が往診医に連絡。往診医からの電話相談後、救急要請され、当院に搬送された。

内服: なし

既往: 高血圧 過去に健診異常を指摘されていた

Vital sign: BT 37.6, BP 82/40, HR 123, RR 24,

SpO2 100%(15L Non Rebreather Mask)

身体所見: 口腔内汚染、齲歯あり、口腔内乾燥著明

呼吸音 清、明らかなう音なし

心音 不整 明らかな収縮期雑音なし

四肢末梢にチアノーゼあり、CRT > 2 sec

血液検査:

WBC 13400/ μ l, Band 16.0 %, Plt 10.6万/ μ l, PT-INR 1.08,

D-dimer 2.0 μ g/ml, creatinine 2.12 mg/dl, CRP 4.8 mg/dl,

lactate 47.2 mg/dl,

胸部X線、尿検査: 特記異常所見なし

SIRS3項目(脈拍 > 90 回/min、呼吸数 > 20 回/min、
WBC > 12000/ μ l) を満たし、

血圧低下・乳酸値上昇・腎機能障害から、

重症敗血症として、

細胞外液 2000 ml/ 3hrを行い、

NAD 0.1 γ まで併用し、血圧は安定した。

来院後早期に抗菌薬 (MEPM+VCM) 投与を開始した。

early goal –directed therapyとは

2001年、目標値を明確にした定量的な蘇生を行うことで、敗血症性ショックの死亡率を15.9%低下させることができたというRCTが発表された。

Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl Med 2001; 345:1368-1377

この戦略を**EGDT: early goal –directed therapy**と呼ばれ、世界的に普及した。

日本語版も出版されている。

初期治療目標(6時間以内)



CVP 8-12mmHg

平均動脈圧 \geq 65mmHg

尿量 \geq 0.5ml/kg/hr

中心静脈圧酸素飽和度 \geq 70 mmHg

or 混合静脈血酸素飽和度 \geq 65%

Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41:580-637.

症例の疑問点

Surviving Sepsis Campaignでは、動脈硬化・高血圧患者には敗血症性ショックの際に、血圧を高め管理することがより良いかもしれないとの記載がある。

敗血症ガイドラインで平均動脈圧 $\geq 65\text{mmHg}$ とあるが、高血圧既往患者には、具体的にどこまで血圧をあげればいいのか？

EBMの実践 5 steps

- Step1 疑問の定式化(PICO)
- Step2 論文の検索
- Step3 論文の批判的吟味
- Step4 症例への適用
- Step5 Step1-4の振り返り

Step1 疑問の定式化(PICO)

P: 高血圧既往の敗血症性ショック患者

I: 平均動脈圧65mmHgよりさらに高く管理

C: 平均動脈圧65mmHg程度で管理

O: 死亡率の差

Step2 論文の検索

Pub medを使用

sepsis/blood pressure/treatment で検索

Publication datesを'5 years'、

article typesを'Randomized Controlled Study'にし、
57件ヒット

PICOに合致する論文に決定

論文の決定

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 24, 2014

VOL. 370 NO. 17

High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock

Pierre Asfar, M.D., Ph.D., Ferhat Meziani, M.D., Ph.D., Jean-François Hamel, M.D.

論文のPICO

P: 敗血症性ショック患者

I: high target群(平均動脈圧目標値 80~85 mmHg)

C: low target群(平均動脈圧目標値 65~70 mmHg)

O: 28 日後の死亡率

背景

Surviving Sepsis Campaignのガイドラインでは、敗血症性ショック患者に対する初期蘇生時の平均動脈圧の目標値を最低 65 mmHg とすることが推奨 (Grade1c) されている。

Bourgoin A, et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. Crit Care Med 2005; 33:780-6.

また、高血圧患者には、より目標値を高くすることで、メリットが生じる可能性が示唆されている。

Surviving Sepsis Campaign: 2012. Crit Care Med 2013;41:597.

しかし、平均動脈圧を65mmHgよりさらに高くすること有効性は明らかにされていない。

方法

Study design: 多施設共同open label試験

場所: フランス29施設

期間: 2010年5月～2011年11月

敗血症性ショック患者を

高目標値群: 平均動脈圧目標値 80～85 mmHg

低目標値群: 平均動脈圧目標値 65～70 mmHg

の2群に無作為に割り付けて蘇生を行った。

<Inclusion criteria>

- 18歳以上の敗血症性ショック
- 補液治療に難治性
(30ml/kgの晶質液か膠質液投与に反応がないもの)
- 0.1 μ 以上の昇圧剤が必要
- 昇圧剤開始6時間以内に上記を評価

<exclusion criteria>

- フランス医療保険に入っていない
- 妊娠中
- 最近の他の生物医学研究、介入研究への参加者
- 救命するという決定を行っていない例

介入

- 昇圧剤はノルエピネフリンを第一選択（1施設のみエピネフリン）
- 目標平均血圧は最大5日間維持され、昇圧剤が不要になるまで維持された。6日目以降の目標血圧は指導医に任された
- 活性化プロテインC、ヒドロコルチゾンの使用は担当医に任された
- 利尿剤, NSAIDS, 造影剤の不必要な使用を控えた
- 鎮静剤、筋弛緩薬の使用判断は担当医に任された

以下の副作用が出たhigh target群は
low target群にする事がrecommendされている

- 相対的な出血 (RCC \geq 2単位の輸血が必要)
- 心筋梗塞
- 心室性不整脈
- 有症候性の上室性不整脈
- 腸間膜虚血
- 四肢末梢の虚血

norepinephrine weaning protocol

- low target群 (target : 65-70 mmHg)

MAP > 70 mmHg ⇒ 0.05 μ 減量

MAP > 75 mmHg ⇒ 0.1 μ 減量

MAP < 65 mmHg ⇒ もとの投与速度に戻す

- high target群 (target : 80-85 mmHg)

MAP > 85 mmHg ⇒ 0.05 μ 減量

MAP > 95 mmHg ⇒ 0.1 μ 減量

MAP < 80 mmHg ⇒ もとの投与速度に戻す

outcome

- primary outcome
28日後の死亡率
- secondary outcome
90日後の死亡率
臓器障害のない28日後の生存率
慢性高血圧の有無での2倍以上の血清Crの上昇
慢性高血圧の有無での腎代替療法の導入率
(導入基準:無尿、心電図異常を伴う高K血症、pH 7.2以下のアシドーシス、
BUN> 84 mg/dl, Creatinine> 5.65)
ICU滞在期間
入院日数

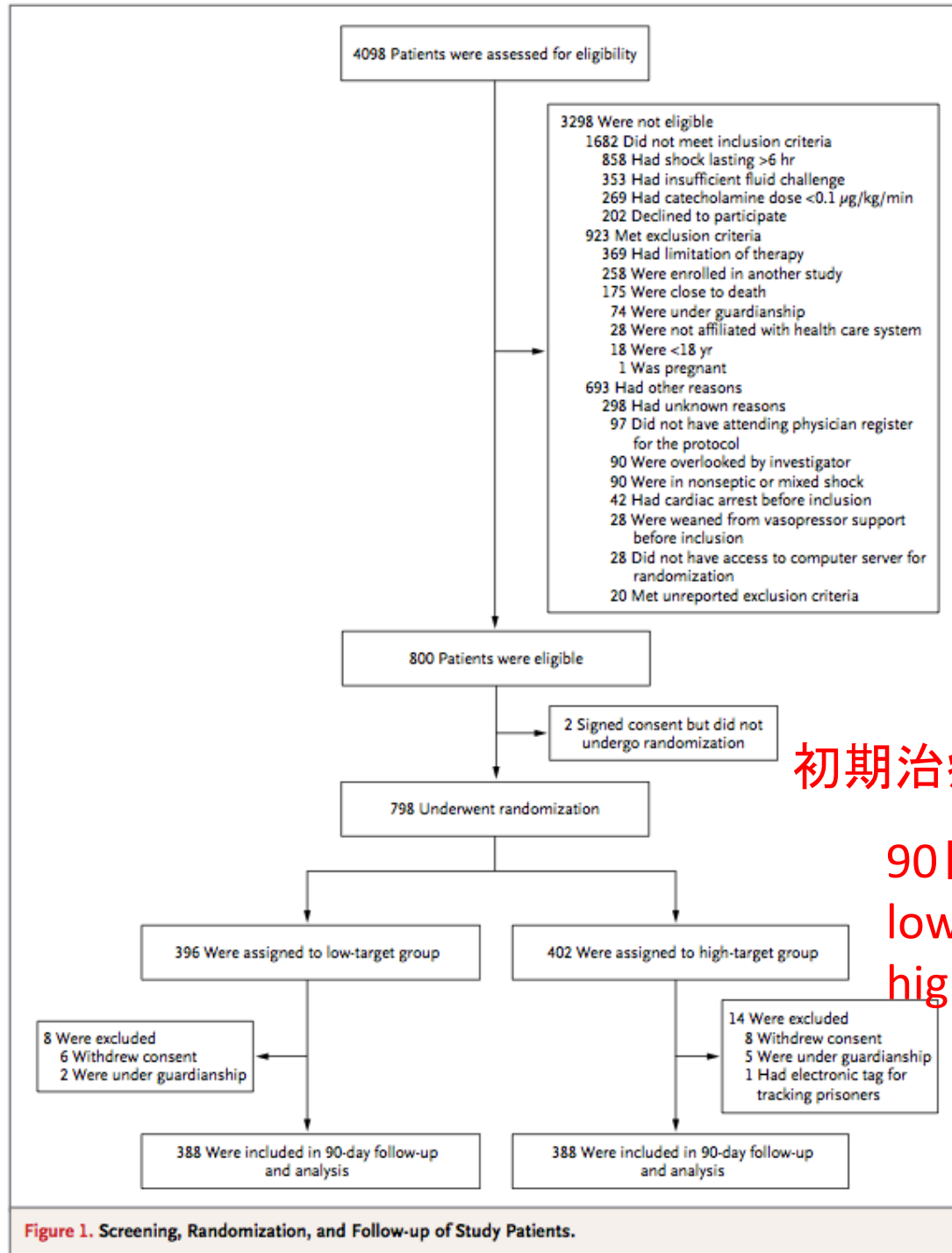
※慢性高血圧患者:降圧薬の内服をしているor高血圧既往がある

Statistical Analysis

28日後の死亡率を45%と推定し、
high target群、low target群の2群間の死亡率の絶対差
が10%以上を有意として、

α 値0.05、power値80%にし、

800名のサンプルが必要とされ、ITT解析された。



初期治療後に無作為化

90日 follow up
low target群 388人
high target群 388人

Figure 1. Screening, Randomization, and Follow-up of Study Patients.

論文の批判的吟味

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Low-Target Group (N=388)	High-Target Group (N=388)
Age — yr	65±15	65±13
Male sex — no. (%)	250 (64.4)	267 (68.8)
Simplified Acute Physiology Score II†	57.2±16.2	56.1±15.5
Sequential Organ Failure Assessment score‡	10.8±3.1	10.7±3.1
Recent surgical history — no. (%)		
Elective	5 (1.3)	2 (0.5)
Emergency	55 (14.2)	47 (12.1)
Preexisting conditions — no. (%)		
Ischemic heart disease	39 (10.1)	39 (10.1)
Chronic heart failure	53 (13.7)	59 (15.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	47 (12.1)	58 (14.9)
Chronic kidney disease	<u>30 (7.7)</u>	<u>20 (5.2)</u>
Chronic kidney disease requiring long-term dialysis	<u>12 (3.1)</u>	<u>5 (1.3)</u>
Liver cirrhosis	28 (7.2)	29 (7.5)
Diabetes	90 (23.2)	75 (19.3)
Cancer or autoimmune disease	135 (34.8)	142 (36.6)
Chronic arterial hypertension	173 (44.6)	167 (43.0)
Source of infection — no. (%)		
Lung	200 (51.5)	202 (52.1)
Abdomen	67 (17.3)	65 (16.8)
Urinary tract	44 (11.3)	44 (11.3)
Other‡	73 (18.8)	72 (18.6)
Community-acquired infection — no. (%)	253 (65.2)	262 (67.5)
Hemodynamic and biochemical variables		
Mean arterial pressure — mm Hg	73±14	74±15
Heart rate — beats/min	103±24	104±27
Arterial pH	7.30±0.13	7.30±0.12
Serum lactate level — mmol/liter	3.7±3.7	3.3±3.2
Fluid therapy before inclusion — ml	2946±1360	2973±1331

Baseline Characteristics
両群間で有意差なし

ただし、CKD、透析患者
はlow target群に多い傾向にある

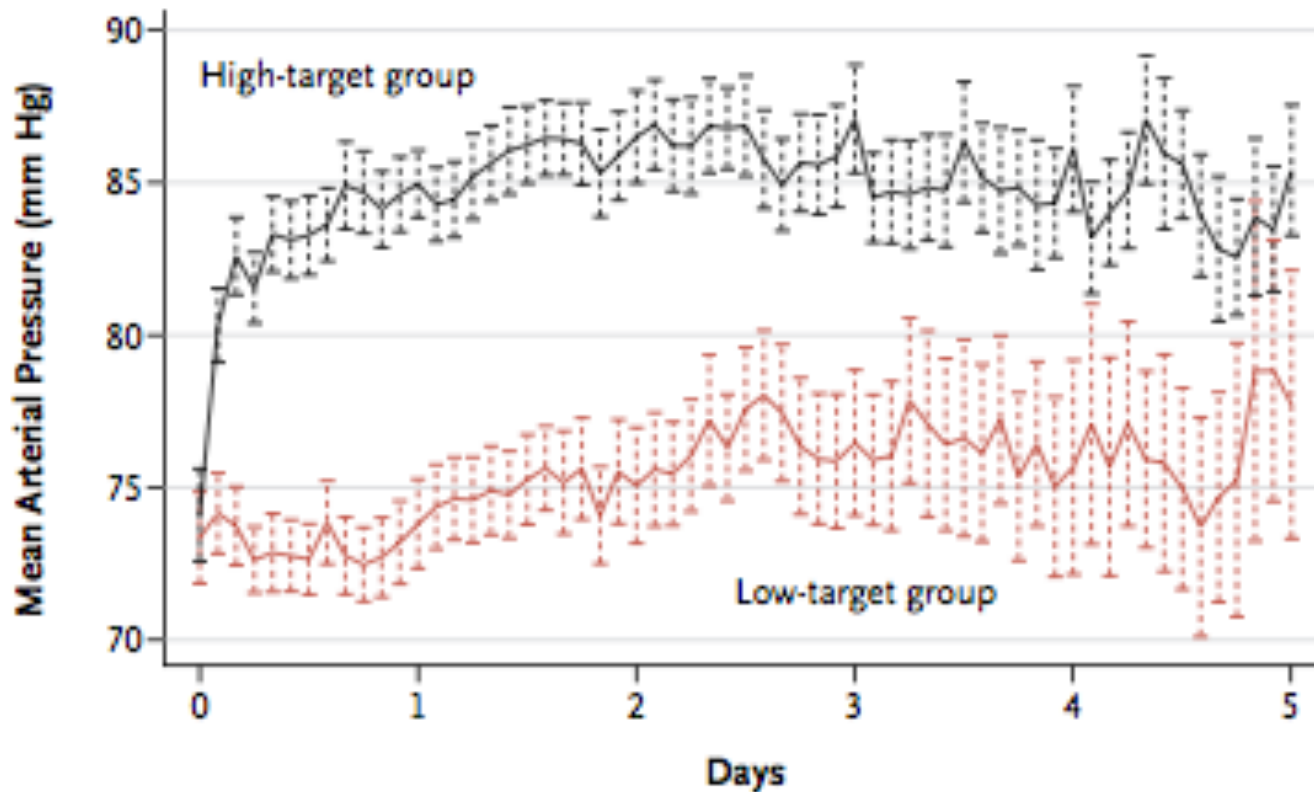
論文の批判的吟味

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Low-Target Group (N = 388)	High-Target Group (N = 388)
Vasoactive drug infusions at randomization — no. (%)		
Norepinephrine	368 (94.8)	373 (96.1)
Epinephrine	20 (5.2)	15 (3.9)
Dobutamine	21 (5.4)	16 (4.1)
Median vasopressor dose at randomization — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (IQR)		
Norepinephrine	0.35 (0.20–0.61)	0.40 (0.20–0.62)
Epinephrine	0.23 (0.17–0.32)	0.22 (0.13–0.64)
Mechanical ventilation — no. (%)	286 (73.7)	308 (79.4)
Pao ₂ :Fio ₂ ratio — mm Hg	198±120	199±126
Acute kidney injury — no./total no. (%)¶	188/386 (48.7)	173/384 (45.1)
Serum creatinine at inclusion — mg/dl	1.96±1.39	1.93±1.47

ランダム化する時点での昇圧剤の投与量、人工呼吸使用率、酸素化、腎障害に関して、有意差なし

high target群とlow target群の 5日間の平均血圧の推移

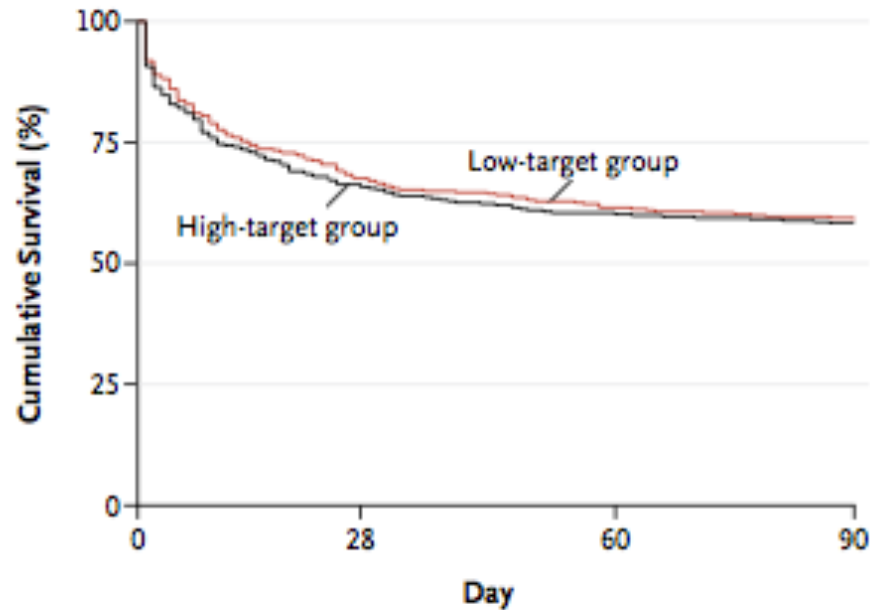


high target群、low target群の血圧管理を比較すると、実際に有意な血圧の差を認めて管理されていた。しかし、両群ともtargetよりも高めの血圧であった。

- 両群のtarget に到達しなかった割合
high target群16.5% low target群10.3% (p=0.01)
- high target群で14人(3.6%)が副作用のために目標血圧をlow targetにしている。

累積生存率曲線

Kaplan-Meier Curve for Cumulative Survival



No. at Risk
Low target
High target

379	256	233	225
375	249	227	219

28日目の死亡率

high target群 142/388 (36.6%)

low target群 132/388 (34.0%)

➡ P=0.57

90日目の死亡率

high target群 170/388 例 (43.8%)

low target群 164 /388例 (42.3%)

➡ P=0.74

共に、high target群、low target群との間の死亡率に有意差なし

Clinical Results

Variable	Low-Target Group (N=388)		High-Target Group (N=388)	P Value
Cumulative fluid intake from day 1 to day 5 — liters	10.0 (5.8–14.0)		10.5 (5.5–14.0)	0.89
Cumulative urine output from day 1 to day 5 — liters	6.7 (2.9–10.7)		6.9 (2.4–10.7)	0.87
Cumulative fluid balance from day 1 to day 5 — liters	2.8 (0.0–6.2)		2.4 (0.0–6.0)	0.74
<u>Median dose of norepinephrine (IQR) — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$</u>				
Day 1	0.45 (0.17–1.21)	<	0.58 (0.26–1.80)	<0.001
Day 2	0.16 (0.03–0.48)	<	0.38 (0.14–0.90)	<0.001
Day 3	0.02 (0.00–0.16)	<	0.14 (0.01–0.50)	<0.001
Day 4	0.00 (0.00–0.05)	<	0.03 (0.00–0.22)	<0.001
Day 5	0.00 (0.00–0.03)	<	0.01 (0.00–0.15)	<0.001
<u>Duration of catecholamine infusion — days</u>	3.7 \pm 3.2	<	4.7 \pm 3.7	<0.001

輸液量・尿量に関しては、有意差なし

カテコラミン量は、平均投与速度、投与期間に関して有意差あり

Primary and Secondary Outcomes

Variable	Low-Target Group (N=388)	High-Target Group (N=388)	P Value
Primary outcome: death at day 28 — no. (%)*	132 (34.0)	142 (36.6)	<u>0.57</u>
Secondary outcomes — no./total no. (%)			
Death at day 90†	164 (42.3)	170 (43.8)	<u>0.74</u>
Survival at day 28 without organ support‡	241 (62.1)	235 (60.6)	0.66
<u>Doubling of plasma creatinine</u>	161 (41.5)	150 (38.7)	0.42
No chronic hypertension	71/215 (33.0)	85/221 (38.5)	0.32
<u>Chronic hypertension</u>	90/173 (52.0)	> 65/167 (38.9)	<u>0.02</u>
<u>Renal-replacement therapy from day 1 to day 7</u>	139 (35.8)	130 (33.5)	0.50
No chronic hypertension	66/215 (30.7)	77/221 (34.8)	0.36
<u>Chronic hypertension</u>	73/173 (42.2)	> 53/167 (31.7)	<u>0.046</u>

28日後、90日後の死亡率に有意差なし

慢性高血圧患者の2倍以上の血清Crの上昇はlow target群に有意に多い

慢性高血圧患者の腎代替療法の導入はlow target群に有意に多い

Serious Adverse Events

Variable	Low-Target Group (N=388)	High-Target Group (N=388)	P Value
Serious adverse events — no. (%)			
<u>Any</u>	69 (17.8)	74 (19.1)	<u>0.64</u>
Acute myocardial infarction§	2 (0.5)	7 (1.8)	0.18
<u>Atrial fibrillation</u>	11 (2.8)	26 (6.7)	<u>0.02</u>
Ventricular fibrillation or tachycardia	15 (3.9)	22 (5.7)	0.24
Digital ischemia	9 (2.3)	10 (2.6)	0.82
Mesenteric ischemia	9 (2.3)	9 (2.3)	1.00
Bleeding	42 (10.8)	31 (8.0)	0.22

全体の副作用は、有意差なし

心房細動は、high target群に有意に多い

Step3 論文の批判的吟味

- 患者はランダムに割り付けられていたか
→されていた
computer-generated assignment sequenceである
- ランダム化割り付けは隠蔽化されていたか
→ × open label 試験である
- Baseline characteristicは同等か
→いずれも有意差を認めなかった(table.1)
- 研究は盲検化されていたか
→ ×
盲検化：患者、research staff,
member of the safety and writing committee

非盲検化：治療者

治療者には盲検化されていないので、Day6以降の治療に影響を与えた可能性あり

Step3 論文の批判的吟味

- 追跡は完了しているか
→90日まで追跡して死亡率を出している
90日までの追跡率 97%
- 患者は intention to treat解析されたか
→されている。論文中に明記あり。
- 試験は早期に中止されたか
→ × 2010年5月～2011年11月

limitation

- low target 群での死亡率(34%)は、過去のstudyでの死亡率から予測していた死亡率(45%)よりも低かった。この為に死亡率の差に有意差が出にくくなった可能性がある。
- 心房細動の副作用がhigh target群に有意に多くなり、カテコラミン量が関与していることが示唆された。しかし、心房細動の症例数が少なかったため、交絡因子については除外できなかった。
- 目標血圧値よりも実際は高値になっていた症例が多かった。
- グルココルチコイドや活性化プロテインCの使用頻度が高かった。
- 研究のinclusion criteriaが狭かった。

Step4 症例への適応

- 本症例では、inclusion criteriaを満たしている。
- 未治療の高血圧があった。

平均動脈血圧を80-85mmHg を目標に保つことで死亡率は変化しないが、腎代替療法の必要性が減る可能性がある。(high target群 42.2% vs low target群 31.7%)

ただし、心房細動をきたすリスクがあるので、注意が必要である。

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いないか？
→短時間で検索できた。
- 適切な論文を選択できたか？
→高血圧患者のアウトカムはこの論文では、secondary outcomeであり、高血圧患者での死亡率の結果は解析されていなかった。注意して適応させる必要がある。

論文のまとめ

敗血症性ショック患者の蘇生において、ルーチンに平均動脈圧の目標値を 80～85 mmHg としても、65～70 mmHg とした場合と比較して、28 日死亡率・90 日死亡率に有意差は生じなかった。

高血圧患者では、平均血圧目標値を高く保つことで腎機能障害の割合を少なくすることができるかもしれない。

しかし、心房細動の割合も有意に増えることが予想される。