

敗血症性ショック時に ノルアドレナリンとバソプレシン を併用後 どちらを先に減量すべきか？

2018年6月

天理よろづ相談所病院

総合診療教育部

明保洋之、佐田竜一

症例 77歳女性

主訴：発熱・腰背部痛・ショックバイタル

【主訴】 血圧低下、腰背部痛、意識障害

【現病歴】 要介護3だがポータブルトイレで排泄可能な方

入院前日より腰背部痛が出現、傾眠傾向へ

受診時、BT 37.5°C, PR 92bpm, reg-reg, BP 64/38 mmHg,

RR 28cpm, SpO2 93% (R.A.), GCS E2V3M4

【既往歴】 脳梗塞→左不全麻痺、高血圧症

【服薬歴】 クロピドグレル、ランソプラゾール

バルサルタン、ヒドロクロロチアジド

Q-SOFA3点、Sepsisのマネジメント開始！

症例 77歳女性

主訴：発熱・腰背部痛・ショックバイタル

血液培養採取の上ABPC/ SBT 3g 開始したが、大量輸液でも shock vitalが遷延したため、ノルアドレナリン(NAD)開始
それでも改善乏しくバソプレシン(AVP)開始
ソルコーテフも併用

造影CTで肝膿瘍を認め、これによるseptic shockと診断
ICUに入室(SOFA 14点)

その後バイタルが安定し、第2病日に膿瘍ドレナージ施行
血圧・尿量・乳酸とも改善 ソルコーテフの漸減を開始

レジデントより質問

『昇圧剤は、AVPから先に減らしてよいですか？』

Clinical Question



敗血症性ショックに際して
NADとAVPを併用したとき
いずれを先に減量すべきか？

EBM の 5 steps



Step 1 疑問の定式化(PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化



P: NADとAVPの併用を要した
敗血症性ショックの患者

I: NADから漸減・中止

C: AVPから漸減・中止

O: 予後(死亡率、有害事象)に差はあるか

→『予後』に関しての疑問

Step 2 論文の検索



PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed

Create RSS Create alert Advanced Help

Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability
Abstract
Free full text
Full text

PubMed Commons
Reader comments
Trending articles
Publication dates

Format: Summary ▼ Sort by: Most Recent ▼ Per page: 20 ▼

Send to ▼ Filters: [Manage Filters](#)

See 2 citations found by title matching your search:
[Discontinuation of Vasopressin Before Norepinephrine in the Recovery Phase of Septic Shock.](#)
Hammond DA et al. J Intensive Care Med. (2017)
[Discontinuation of vasopressin before norepinephrine increases the incidence of hypotension in patients recovering from septic shock: a retrospective cohort study.](#) Bauer SR et al. J Crit Care. (2010)

Find related data
Database:

Search details
("shock, septic"[MeSH Terms] OR ("shock"[All Fields] AND "septic"[All Fields]) OR "septic shock"[All Fields] OR ("septic"[All

Search results
Items: 8

PubMedにアクセス(2017年10月1日)
キーワード: septic shock, discontinuation,
norepinephrine, vasopressin.
題名のよく似た2つの後ろ向きコホートがあった
より sample size が大きい方を選択した

- Similar articles
- ☐ [Discontinuation of Vasopressin Before Norepinephrine in the Recovery Phase of Septic Shock.](#)
 - 4. Hammond DA, McCain K, Painter JT, Clem OA, Cullen J, Brotherton AL, Chopra D, Meena N. J Intensive Care Med. 2017 Jan 1;885066617714209. doi: 10.1177/0885066617714209. [Epub ahead of print]
PMID: 28018919

背景①

昇圧剤としてのAVP



- AVPを敗血症性ショック患者に投与すると、血管平滑筋の収縮、血管抵抗の増加、昇圧作用を認める Crit Care Med. 2001;29(3):487-93.
- AVPはV1受容体を介して直接的な血管収縮作用を示すだけでなく、カテコラミンの血管収縮作用を増強する Am J Physiol. 1997;272(3 Pt 2):H1087-93.
- AVPはACTH分泌を亢進させて、副腎皮質ステロイドを分泌させる Crit Care Med. 2007;35(1):33-40.
- 上記のため、敗血症性ショックに際して有効であるが、SSCG 2016における第一推奨の昇圧剤はNADである Crit Care Med. 2017;45(3):486-552.

背景②



敗血症性ショックにおけるAVP

- 敗血症性ショックは初期、維持期、回復期の3期に分けられる
JAMA. 2016;315(8):801–810.
- 維持期にAVPの血中濃度は低下して相対的AVP不全となっており、
不用意にAVPを中止すると、低血圧をきたす
N Engl J Med. 2008;358(9):877–887.
Crit Care Med. 2002;30(3):497–500.
- 回復期の昇圧剤使用・漸減法について、SSCGでの推奨はない
Crit Care Med. 2017;45(3):486–552.
- AVPをNADに先行して中止したとき、
重度の低血圧の頻度が増したという先行報告がある
J Crit Care. 2010;25(2):362.e7–362.e11.

Step 3 批判的吟味：今回のPICO



- P: NADとAVPを併用し、
回復期にある敗血症性ショックの患者
- I: AVPから漸減・中止
- C: NADから漸減・中止
- O: 予後（低血圧の発生頻度）に差はあるか

方法



- 研究デザイン
 - 過去起点コホート
- 期間
 - 2014年5月～2016年7月にいずれかの昇圧剤を中止
- 施設
 - 3次医療施設(332床、ICU 52床)、単施設

Patient



- **Inclusion criteria**

- 18歳以上
- 呼吸器・集中治療病棟に入院
- 敗血症性ショック(sepsis 3に準拠)であり、
NADとAVPを同時に使用し、いずれかを先に中止した

- **Exclusion criteria**

- 入院から2回目までのカルテ記録に、下記のいずれかを認める
末期腎不全/ 透析・末期肝不全・他院からの転送
- NADとAVPを同時に中止
- 昇圧剤中止後、6時間以内に再開
- 緩和ケアに移行
- ICU入室から48時間以内に死亡

Intervention/ Comparison



- Intervention
 - AVPを先に中止する
- Comparison
 - NADを先に中止する

Outcome



- **Primary endpoint**

- 臨床的に重要な低血圧の発生: MAP < 60 mmHg
and 下記のいずれか

- 残していた昇圧剤の増量 or
 - 中止した昇圧剤の再開 or
 - 晶質液 500ml 以上 を 500ml/ h 以上で投与 or
 - 5% 人血清アルブミン 500ml を 500ml/ h以上で投与

- **Secondary endpoint**

- 入院日数
 - ICU滞在日数
 - 入院・28日死亡率
 - AVP・NADの投与期間

統計解析/ 倫理的配慮



- 連続変数は student t 検定で比較
- カテゴリー変数は Pearson χ^2 検定、および、Fisherの正確確率検定で比較
- 調整解析はロジスティック回帰分析を用いた
 - 変数は相関係数 < 0.2 (低い相関)のものを選択
- 事前分析を行い、各群に31人以上の登録を決定
 $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.95$, 低血圧の絶対リスク減少: 40%

J Crit Care. 2010;25(2):362.e7–362.e11.

- 施設内の倫理委員会の承認を受けている
- 利益相反や資金援助はない

①患者サンプルは代表的か？

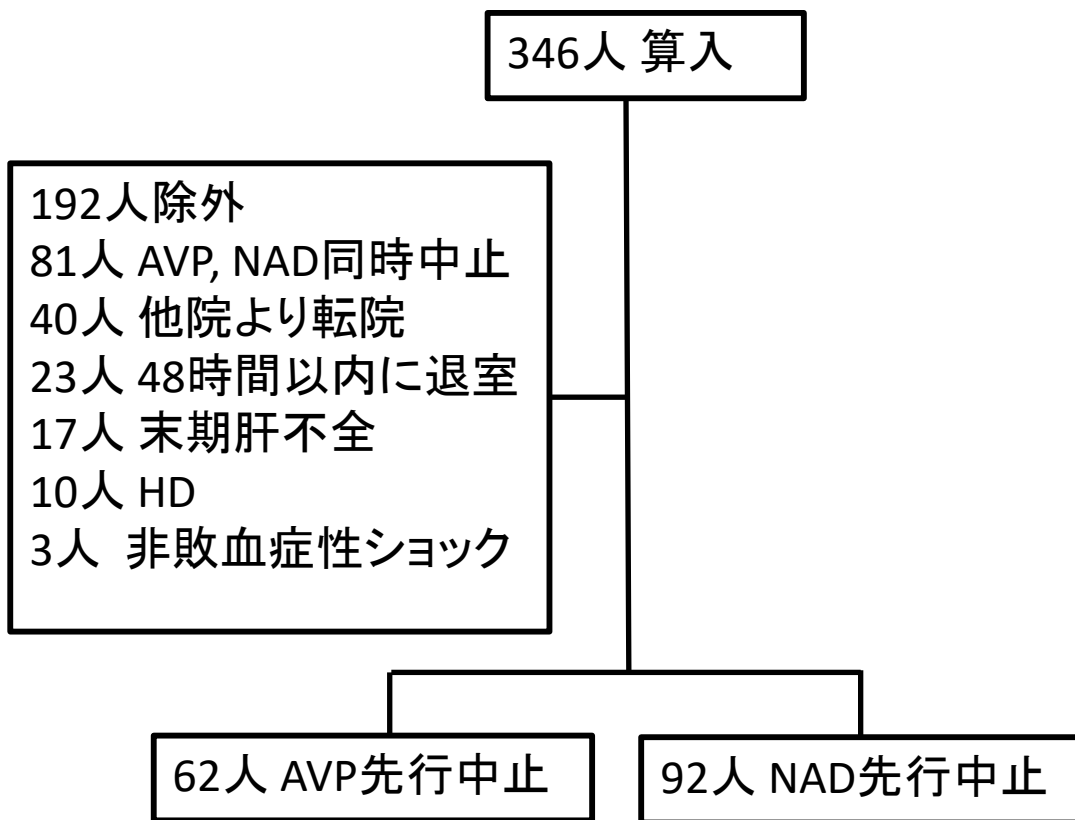


図1. Inclusion and Exclusion を改変

- 当初の目標であった各群31人以上の登録を達成
- 組み込みと除外の定義は明確
- AVP先行中止群62人
- NAD先行中止群92人
- 重症化のリスクとなる腎不全と肝不全を除外

②患者らの予後リスクは均質か？



表1. Baseline and Clinical Characteristics を改変

特徴	AVP 先行中止群(n = 62)	NAD 先行中止群(n = 92)	p 値	特徴	AVP 先行中止群(n = 62)	NAD 先行中止群(n = 92)	p 値
年齢,平均(SD)	60.9 (15.7)	57.3 (14.6)	0.147	培養陽性,n(%)	28 (45.2)	48 (52.2)	0.393
男性,n(%)	29 (46.8)	49 (53.3)	0.430	非ラクトース発酵 GNR,n(%)	15 (24.2)	21 (22.8)	0.844
体重 kg,平均(SD)	92.8 (30.0)	84.5 (21.6)	0.050	多剤耐性菌,n(%)	17 (27.4)	20 (21.7)	0.418
SOFA 6 時間,平均(SD)	9.6 (3.2)	9.7 (3.2)	0.866	感染巣			0.892
SOFA 24 時間,平均(SD)	10.4 (3.6)	9.9 (3.3)	0.428	不明,n(%)	12 (19.4)	19 (20.7)	
SOFA 72 時間,平均(SD)	7.9 (4.0)	7.6 (3.9)	0.679	CNS,n(%)	0	2 (2.2)	
APACHE II 24 時間,平均(SD)	28.9 (8.9)	28.1 (9.9)	0.621	肺,n(%)	22 (35.5)	27 (29.3)	
高血圧,n(%)	34 (54.8)	51 (55.4)	0.942	腹腔内,n(%)	4 (6.5)	7 (7.6)	
CKD,n(%)	14 (22.6)	19 (20.7)	0.775	皮膚軟部,n(%)	5 (8.1)	13 (14.1)	
COPD,n(%)	12 (19.4)	7 (7.6)	0.030	尿路,n(%)	11 (17.7)	15 (16.3)	
肝疾患,n(%)	15 (24.2)	13 (14.1)	0.112	骨関節,n(%)	6 (9.7)	7 (7.6)	
悪性疾患,n(%)	22 (35.5)	40 (43.5)	0.321	ライン/ 血流,n(%)	2 (3.2)	2 (2.2)	
DM,n(%)	14 (22.6)	26 (28.3)	0.430	昇圧剤/ 強心剤			
心不全,n(%)	13 (21.0)	14 (15.2)	0.357	AD,n(%)	13 (21.0)	17 (29.3)	0.702
昇圧剤開始時 HR bpm,平均(SD)	102 (22.0)	101 (25.0)	0.784	フェニレフリン,n(%)	21 (33.9)	37 (40.2)	0.425
昇圧剤開始時 MAP mmHg,平均(SD)	58.4 (13.1)	59.1 (11.9)	0.731	DOA,n(%)	3 (4.8)	14 (15.2)	0.064
				DOB,n(%)	10 (16.1)	7 (7.6)	0.098
				ミルリノン,n(%)	3 (4.8)	3 (3.2)	0.830
				ミドドリン,n(%)	10 (16.1)	11 (29.3)	0.707
				ハイドロコルチゾン,n(%)	27 (43.5)	47 (51.1)	0.358

- 体重、COPDの有病率、DOA/ DOBの使用頻度に差がありそうな印象
- リスク因子となる免疫抑制の有無についてはDM以外に記載なし
- 昇圧剤の選択、漸減のタイミングや速度など、定まったプロトコルなし

③追跡は十分に完了したか？



- 28日死亡率の測定までは
全例脱落なく追跡を完遂できている
- それ以降の長期のアウトカムは不明

④アウトカム基準は客観的かつバイアスがないか？



- Primary endpoint: 血圧の低下
 - 定義は明確で、数値であり、客観的
 - 2群間でのバイアスは同等と推定
 - 臨床的重要性は不定
- Secondary endpoint: 日数・死亡率・投与期間
 - 定義は明確で、数値であり、客観的
 - 本来、死亡率やICU滞在日数・入院日数を
真のアウトカムとしたいが、
検出には各群300人ほどが必要

結果について



表2. Univariate Analyses を改変

	AVP 先行中止群(n = 62)	NAD 先行中止群(n = 92)	p 値
介入を要する血圧低下, 平均(%)	42 (67.8)	10 (10.9)	< 0.001
AVP 中止後 NAD 増量	31 (50)	–	
AVP 中止後 再開	21 (33.9)	5 (5.4)	
NAD 中止後 再開	–	5 (5.4)	
晶質液投与	0	0	
入院中死亡率, n(%)	22 (35.5)	48 (52.2)	0.041
28 日死亡率, n(%)	16 (29.6)	38 (46.3)	0.051
ICU 滞在期間 時間, 平均(SD)	216 (222)	174 (159)	0.178
入院期間 時間, 平均(SD)	473 (443)	470 (514)	0.977
NAD 投与期間 時間, 平均(SD)	96.7 (92.5)	63.7 (83.3)	0.022
AVP 投与期間 時間, 平均(SD)	38.2 (55.4)	55.9 (59.8)	0.071

- Primary endpoint: AVP先行中止群で血圧低下が多い
- Secondary endpoint: 院内死亡率はAVP先行中止群で低い
NAD投与期間はAVP先行中止群で長く、
AVP投与期間は2群間で差がない

結果について



表3. Adjusted Logistic Regression Outcome Results を改変

事象	オッズ比 (95% 信頼区間)		
	臨床的に有意な血圧低下	院内死亡率	28 日死亡率
AVP 先行中止	13,837 (3.403-56.250)	0.659 (0.204-2.137)	0.215 (0.037-1.246)
入院時年齢 歳	1.043 (0.995-1.092)	0.998 (0.960-1.037)	1.037 (0.992-1.085)
昇圧剤開始時の HR bpm	1.040 (1.012-1.069)	—	—
昇圧剤開始時の MAP mmHg	—	0.980 (0.921-1.043)	0.887 (0.834-0.944)
培養陽性	0.167 (0.042-0.671)	—	—
SOFA 72 時間	1.101 (0.948-1.280)	1.340 (1.143-1.573)	1.490 (1.112-1.979)
昇圧剤開始前の晶質液投与量 ml	—	0.999 (0.999-1.000)	0.999 (0.999-1.000)
定数項	0.001 (0.001-0.037)	0.189(0.001-24.093)	2.363 (0.033-167.110)

- Primary endpoint: AVP先行中止群で13.8倍ほど血圧低下が多い
- Secondary endpoint: 2群間で有意差なし

結果は何か？



- 時間とともにアウトカムはどれくらい起きやすいか
 - 時間経過、低血圧発生のタイミングについて記載なし
 - 生存曲線などの図示もなし

結果の解釈は？



Strong point

DOA/ DOBの使用頻度と死亡率について、いちおう有意差はなく、AVPとNADの比較の結果そのものについては、ある程度参考になると考えた

(内的妥当性)

先行報告と異なる施設・治療内容で、同様の傾向(AVP先行中止群での低血圧)を認めた

(外的妥当性)

Limitation

DOA/DOBの使用頻度が2群間で異なった傾向にあり、かつ、NAD先行中止群で死亡率が高い傾向にあったため、2群間での重症度が均質であったのか
疑問が残る点が最大の懸念

死亡率やICU滞在期間を検討するには、各群300例ほど必要であり、結果は参考程度

統一したプロトコルに従っておらず、使用した薬剤などは各医師に委ねられていた

結果を患者のケアに適用できるか？



- 研究対象患者とその管理は、自身の診察している患者と似ていたか
 - 敗血症性ショックにAVP + NAD 使用という点は合致
- 追跡は十分長期間だったか
 - 28日後の死亡率まで確認しており、十分と判断
- 自身が診察する患者管理に結果を使用できるか
 - 死亡率が低下する傾向にあり、
本結果を参考にして問題ないと判断

Step 4 症例への適応



- 死亡率に差がないならば、
低血圧を回避することを狙って、
NADより漸減、中止した
- NAD中止後、緊急的な介入を要する低血圧を
認めなかった
後日AVPも中止し、療養病院に転院した

Step 5 Step 1 - 4 の見直し



- Step 1

問題の形式化をPICOで適切に表現した

- Step 2

PubMed®を用いて短時間で情報収集した

- Step 3

ある程度の外的・内的妥当性を有すると判断した
最良のエビデンスは過去起点コホートに限定された

- Step 4

本文献を参考に診療を行った

論文のまとめ



- NADとAVPを併用をした敗血症性ショックの患者について、これらの薬剤の減量/中止に際して、AVPを先行して中止すると、緊急的介入を要する低血圧の発生頻度が高くなる可能性がある
- プロトコルを統一して、多施設でのRCTを行い、例数を増やして、死亡率や入院日数などのアウトカムも含めて本結果を検証することが望ましい