

JHOSPITALIST network

敗血症性ショックに対する 早期のノルエピネフリン投与は有効か

論文名 : Early Use of Norepinephrine
in Septic Resuscitation (CENSER)

市立福知山市民病院総合内科

作成 井上祐

監修 安原大生、北村友一

症例

71歳男性

【主訴】発熱

【現病歴】

X-4日 発熱が出現。

X-1日 悪寒戦慄を伴うようになった。

X-0日 解熱せず倦怠感増強し救急受診。

【既往歴】

急性骨髄性白血病(4年前に治療終了し寛解中)

胆嚢結石で胆嚢摘出後、前立腺肥大症、高血圧症

【内服薬】

ネキシウム(20)1C、ウルソデオキシコール酸(100)3T

アムロジピン(5)0.5T、ユリーフ(4)1T、ステーブラ(0.1)2T

症例

【来院時現症】

意識清明

BP 71/51mmHg、HR 88/min、SpO₂ 100%(room air)、

RR 24/min、BT 38.4°C

眼瞼結膜：黄染著明 心音：整、雑音なし 呼吸音：清

腹部：平坦、軟、圧痛なし 背部：CVA叩打痛なし

検査所見

【血液検査】

WBC	730	/ μ L	T-Bil	6.3	mg/dL
Hb	7.9	g/dL	AST	57	IU/L
Plt	3.8×10^4	/ μ L	ALT	56	IU/L
			LDH	134	IU/L

【腹部造影CT】

総胆管結石あり

総胆管拡張・肝内胆管拡張あり

ALP	869	IU/L
γ -GTP	444	IU/L
BUN	16	mg/dL
Cre	0.86	mg/dL
CRP	17.45	mg/dL

【経過】

閉塞性胆管炎による敗血症と診断。

細胞外液投与、MEPM投与を開始。

細胞外液約1500mL投与でも血圧上昇得られず敗血症性ショックと診断し、ノルエピネフリン投与を開始。

その後、緊急ERCPにて総胆管結石を除去。

血圧維持のため一時ノルエピネフリン $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ まで必要とした。

MEPM投与など加療継続し、ノルエピネフリンは徐々に減量、X+3日にノルエピネフリンは終了できた。

症例の疑問点

低血圧のある敗血症患者に対して、
初めからノルエピネフリンを投与したら、
より早く循環動態を安定化できるのでは？

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の見直し

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の見直し

疑問の定式化 (PICO)

P: 低血圧のある敗血症患者

I: 早期にノルエピネフリンを使用

C: 輸液への反応が悪い場合にノルエピネフリン使用

O: ショック離脱や死亡率

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の見直し

論文の検索

PubMedで
“septic shock”
“early use”
“norepinephrine”
でCore clinical journals
に絞って検索。

The screenshot shows the PubMed search interface. The search query is "septic shock, early use, norepinephrine". The search results are filtered to "Core clinical journals". The results list includes:

- 1. [Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial.](#)
Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, Santhakumaran S, Ashby D, Brett SJ; VANISH Investigators. JAMA. 2016 Aug 2;316(5):509-18. doi: 10.1001/jama.2016.10485. PMID: 27483065 **Free Article** [Similar articles](#)
- 2. [Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012.](#)
Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Crit Care Med. 2013 Feb;41(2):e588-636. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827b632f. PMID: 23366017 [Similar articles](#)
- 3. [Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation \(CENSER\). A Randomized Trial.](#)
Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Am J Respir Crit Care Med. 2019 May 1;199(9):1097-1105. doi: 10.1164/rccm.201806-1034OC. PMID: 30704260 [Similar articles](#)

The third result is circled in red.

論文の検索

CENSER:

敗血症性ショック蘇生における
ノルエピネフリンの早期使用に関するRCT

ORIGINAL ARTICLE

Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER) A Randomized Trial

Chairat Permpikul¹, Surat Tongyoo¹, Tanuwong Viarasilpa¹, Thavinee Trainarongsakul¹, Tipa Chakorn², and Suthipol Udompanturak³

¹Department of Medicine, ²Department of Emergency Medicine, and ³Office of Research and Development, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

ORCID ID: 0000-0003-3772-2990 (S.T.).

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の見直し

背景

低血圧を呈する敗血症患者に対して、十分な輸液でも目標血圧を維持できない場合に血管収縮薬を使用する。

Crit Care Med 2007; 35: 1736.

ノルエピネフリンの早期使用により、目標血圧達成までの時間短縮、死亡率が低下するといった後方視的研究がいくつかある。

Resuscitation 2004; 62: 249.

Crit Care 2010; 14: R142.

Crit Care 2014; 18: 532.

しかし、ノルエピネフリン使用のタイミングに関する大規模な前向き研究はない。

ORIGINAL ARTICLE

Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER) A Randomized Trial

Chairat Permpikul¹, Surat Tongyoo¹, Tanuwong Viarasilpa¹, Thavinee Trainarongsakul¹, Tipa Chakorn², and Suthipol Udompanturak³

¹Department of Medicine, ²Department of Emergency Medicine, and ³Office of Research and Development, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

ORCID ID: 0000-0003-3772-2990 (S.T.).

【研究デザイン】single-center, double-blind, RCT

【場所】Siriraj Hospital, Mahidol University Bangkok

【期間】2013/10-2017/3

【倫理的配慮】

- ・本研究プロトコールはSiriraj IRBにより承認されている。
- ・ヘルシンキ宣言の原則に則っている。
- ・患者本人、不可能な場合は後見人よりインフォームド・コンセントを行い同意を得ている。

PICO

- ・P: 低血圧を伴う敗血症患者
- ・I: 早期ノルエピネフリン使用
- ・C: プラセボ (5% Glu)
- ・O: 診断から6時間後のショック離脱割合

ショック離脱の定義:

平均血圧 \geq 65mmHg

+

十分な組織灌流

(2時間以上連続で尿量 $>$ 0.5ml/kg/h or 10%以上乳酸低下)

Patient

✓ 低血圧を伴う敗血症患者

【Inclusion criteria】

- ・18歳以上
- ・感染が原因と思われる低血圧（平均血圧<65mmHg）
- ・Surviving sepsis campaign2012に基づくSepsisの基準を満たす

【Exclusion criteria】

- ・ランダム化までに1時間以上敗血症性ショックの状態
- ・急性脳血管障害、急性冠症候群、急性肺水腫、喘息発作、不整脈、活動性消化管出血、妊娠、痙攣、薬物過量内服、熱傷、外傷、緊急手術が必要、進行がん
- ・輸液、昇圧剤、挿管を含む治療を拒否している患者

Intervention & Comparison

【両群共通】Surviving Sepsis Campaignに則って治療

- ・晶質液の投与、輸液速度・量は担当医判断
- ・適切な抗菌薬、感染源コントロール
- ・臓器障害の治療
- ・十分な輸液 ($\geq 30\text{mL/kg}$) 後もMAP $\geq 65\text{mmHg}$ を達成できない場合、open-labelの血管収縮薬を使用してもよい

【介入群】ノルエピネフリン4mg+5% Glu 250mL (16 $\mu\text{g/mL}$)を末梢ラインまたはCVから0.05 $\mu\text{g/kg/min}$ で24時間投与

【対照群】5% Glu 250mLを末梢ラインまたはCVから24時間投与

Outcome

【主要評価項目】

6時間後のショック離脱割合

ショック離脱の定義:

平均血圧 ≥ 65 mmHg

+

十分な組織灌流

(2時間以上連続で尿量 > 0.5 ml/kg/h or 10%以上
乳酸低下)

Outcome

【副次評価項目】

- 28日死亡割合
- 院内死亡割合
- 人工呼吸器管理を要する呼吸不全の割合
- 腎代替療法必要の腎不全の割合
- 28日のorgan support free daysの割合
- 新規発症の不整脈
- 臓器虚血
- 心原性/非心原性肺水腫

批判的吟味

- ・結果は妥当か

- ・結果は何か

結果は妥当か

- 患者はランダム割り付けされていたか
- ランダム化割り付けは隠蔽化されていたか
- base lineは同等か
- 研究はどの程度盲検化されていたか
- 追跡率・脱落率はどうか
- 患者はIntention to treat解析されていたか
- 試験は早期中止されたか

患者はランダム割り付けされていたか

After enrollment, patients were randomly assigned in a 1:1 ratio by their sequential number of enrollment to receive either early norepinephrine administration (early norepinephrine group) or placebo (standard treatment group), together with fluid resuscitation at the initiation of hypotension resuscitation. Randomization was performed using a computer-generated randomization table derived from www.randomization.com. This process was

performed by an investigator (S.T.) who had no other role in patient enrollment or management. The other investigators, the patients, the patients' relatives, the attending physicians, and the nurses were all blinded to the study assignment. The study drug (norepinephrine or placebo) was prepared by a pharmacist, who had no other role in the trial. The study drugs were packaged in identically shaped containers labeled with sequential numbers according to the randomization table order. For the

- 1:1にランダム割り付けされた
- www.randomization.com.を使用し、コンピュータでランダム化

ランダム化割り付けは隠蔽化されていたか

After enrollment, patients were randomly assigned in a 1:1 ratio by their sequential number of enrollment to receive either early norepinephrine administration (early norepinephrine group) or placebo (standard treatment group), together with fluid resuscitation at the initiation of hypotension resuscitation. Randomization was performed using a computer-generated randomization table derived from

www.randomization.com. This process was performed by an investigator (S.T.) who had no other role in patient enrollment or management. The other investigators, the patients, the patients' relatives, the attending physicians, and the nurses were all blinded to the study assignment. The study drug (norepinephrine or placebo) was prepared by a pharmacist, who had no other role in the trial. The study drugs were packaged in identically shaped containers labeled with sequential numbers according to the randomization table order. For the

- ・患者の登録や治療に関わっていない解析者が computer-generated randomization table を使ってランダム化し、隠蔽化

- ・解析者、患者、患者家族、医師、看護師は全員盲検化

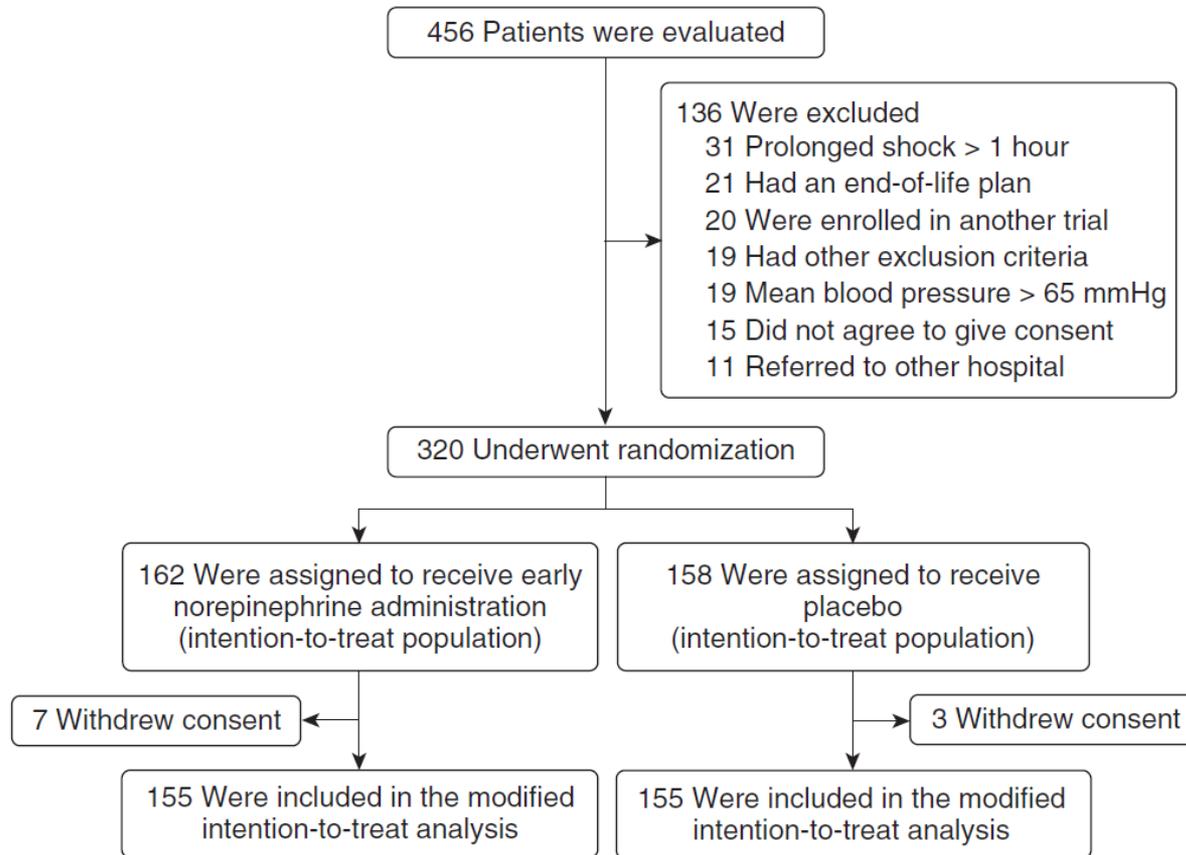
- ・試験薬とプラセボ薬は、同じ見た目の容器に入れられた

Baselineは同等か

Characteristics	Early Norepinephrine (n = 155)	Standard Treatment (n = 155)
Age, median (IQR), yr	65 (54–76)	68 (55–77)
Male sex, n (%)	71 (45.8)	77 (49.7)
Body mass index, median (IQR), kg/m ²	21.6 (19.6–23.8)	22.1 (19.4–24.3)
APACHE II score, median (IQR) [†]	21 (15–26)	20 (16–26)
Time from emergency room arrival to diagnosis, median (IQR), min	23 (5–168)	25 (10–185)
<u>Comorbidities, n (%)</u>		
Hypertension	77 (49.7)	85 (54.8)
Diabetes mellitus	51 (32.9)	53 (34.2)
Malignancy	41 (26.5)	41 (26.5)
Immunosuppression	38 (24.5)	34 (21.9)
Chronic kidney disease	27 (17.4)	37 (23.9)
Coronary artery disease	25 (16.1)	28 (16.8)
Stroke	19 (12.3)	15 (9.7)
Cirrhosis	14 (9)	13 (8.4)
<u>Source of infection, n (%)</u>		
Urinary tract infection	47 (30.3)	45 (29)
Pneumonia	40 (25.8)	37 (23.9)
Intraabdominal infection	31 (20)	33 (21.3)
Skin and soft tissue infection	15 (9.7)	12 (7.7)
Others	12 (7.7)	14 (9)
Unable to identify source of infection	10 (6.5)	14 (9)
Hemoculture positive for organism	25 (16.1)	27 (17.4)
<u>Identified pathogens, n (%)[‡]</u>		
Gram-positive cocci	20 (12.7)	21 (13.5)
Gram-negative bacilli	87 (56.1)	73 (47.1)
Fungus	2 (1.3)	4 (2.6)
Virus	3 (1.9)	6 (3.9)
Unable to identify pathogen	39 (26.2)	51 (33.1)
<u>Physiologic variables, median (IQR)</u>		
Temperature, °C	38.0 (36.8–38.9)	38.1 (36.8–39.0)
Initial mean arterial pressure, mm Hg	56 (50–59)	57 (52–62)
Initial heart rate, beats/min	110 (90–128)	108 (86–122)
Initial respiratory rate, breaths/min	24 (22–30)	24 (24–32)
White cell count, cells/mm ³	11,990 (7,070–19,890)	13,690 (6,480–19,630)
Platelet count, platelets/mm ³	169,000 (85,000–266,000)	157,000 (79,000–251,000)
Lactate, mmol/L	3.0 (1.8–5.7)	2.7 (1.8–4.8)
Lactate >2 mmol/L, n/total n (%)	106/155 (68.3)	102/155 (65.8)

- ・年齢、性別
 - ・病原微生物
 - ・併存症
 - ・バイタルサインや検査所見
 - ・感染巣
- 同等と言える

追跡率・脱落率はどうか



介入群に162人、対照群に158人が割り付け
介入群で7人、対照群で3人が同意撤回により脱落
→脱落率は3%

患者はIntention to treat解析されていたか

- ・ITT解析されている。

error of 0.05. All primary and secondary outcomes analyses were based on the intention-to-treat principle. Patients who

試験は早期中止されているか

- ・早期中止はされていない。

サンプルサイズはどうか

According to our previous study (12), the sample size calculation was based on a predicted rate of shock control by 6 hours after sepsis with hypotension resuscitation of 60% in the standard treatment group versus 80% in the early norepinephrine group. Enrollment of 150 participants per group would provide at least 80% power to assess the difference in the primary outcome between the two groups at a two-sided alpha error of 0.05. All primary and secondary

- ・80%の検出率、 α 0.05として
 - ・6時間後のショック離脱率
- 介入群80%
対照群60%
と推定
→各群150人が必要
→確保できている

治療

介入群で早期
のノルアドレナ
リン投与が行わ
れた

他の血管作動
薬、輸液量など
は同等

Data on Hemodynamic Management and Organ Support	Early Norepinephrine (n = 155)	Standard Treatment (n = 155)	P Value
Time from diagnosis to study drug initiation, median (IQR), h:min	1:10 (0:50–1:30)	1:10 (0:45–1:40)	0.66
Time from diagnosis to open-label norepinephrine initiation, median (IQR), h:min	3:00 (2:12–4:30)	2:47 (2:05–4:33)	0.38
Time from diagnosis to any norepinephrine initiation, median (IQR), h:min	1:10 (0:50–1:30)	2:47 (2:05–4:33)	<0.001
Time from emergency room arrival to administration of any norepinephrine, median (IQR), h:min	1:33 (1:12–1:54)	3:12 (2:30–4:58)	<0.001
vasopressors (open label)			
Norepinephrine, n (%)	105 (67.7)	124 (80)	0.014
Maximum dose, median (IQR), $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^*$	0.1 (0.05–0.18)	0.1 (0.05–0.15)	0.59
Epinephrine, n (%)	27 (17.4)	31 (20)	0.56
Maximum dose, median (IQR), $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^*$	0.41 (0.28–1.2)	0.4 (0.26–0.60)	0.41
Dopamine, n (%)	6 (3.9)	3 (1.3)	0.31
Maximum dose, median (IQR), $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^*$	10.3 (4.7–14.7)	6.7 (4.9–7.2)	0.31
Dobutamine, n (%)	5 (3.2)	5 (3.2)	1.0
Maximum dose, median (IQR), $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^*$	4.7 (2.4–6.7)	3.8 (3.3–4.3)	0.69
Fluid administered			
Fluid administered before study drug initiation, median (IQR), ml	800 (600–1,000)	800 (500–1,000)	0.34
Fluid administered before open-label norepinephrine initiation, median (IQR), ml	2,080 (1,400–2,600)	1,900 (1,345–2,278)	0.32
Fluid administered before open-label norepinephrine initiation, median (IQR), ml/kg	32.3 (24.5–45.9)	29.8 (21.8–40.9)	0.3
Fluid administered in first 1 h, median (IQR), ml	800 (600–1,000)	800 (600–1,000)	0.64
Fluid administered in 0–6 h, median (IQR), ml	2,450 (1,914–3,200)	2,600 (2,154–3,240)	0.33
Fluid administered in Day 1, median (IQR), ml	5,032 (3,950–6,060)	5,025 (3,855–5,853)	0.66
Fluid administered in Day 2, median (IQR), ml	1,825 (964–2,575)	1,680 (987–2,275)	0.28
Fluid administered in Day 3, median (IQR), ml	845 (185–1,733)	1,000 (120–1,755)	0.87
Central venous catheter insertion, n (%)	67 (43.8)	71 (46.1)	0.68
Time from diagnosis to central venous catheter insertion, median (IQR), h:min, (n = 138)	4:10 (2:45–8:30)	4:00 (2:30–6:40)	0.64
Initial central venous pressure, median (IQR), mm Hg, (n = 138)	8 (5–14)	9 (7–12)	0.41
ICU admission, n (%)	85 (54.8)	80 (51.6)	0.57
Time from diagnosis to ICU admission, median (IQR), h:min, (n = 165)	6:36 (4:35–9:52)	6:35 (5:15–10:30)	0.34
Time from diagnosis to general medical ward admission, median (IQR), h:min, (n = 145)	6:23 (4:25–10:34)	6:45 (4:24–10:54)	0.66
ICU length of stay, median (IQR), d, (n = 165)	2 (0–6)	1 (0–5)	0.57
Hospital length of stay, median (IQR), d, (n = 310)	10 (6–21)	10 (7–17)	0.37

結果

【主要評価項目】

6時間後のショック離脱割合

早期ノルエピネフリン使用群 vs プラセボ群:

76.1% vs 48.1% (OR 3.4, 95% CI 2.09-5.53, $p < 0.001$)

Outcome	Early Norepinephrine (<i>n</i> = 155)	Standard Treatment (<i>n</i> = 155)	Odds Ratio or Relative Risk (95% CI)*	<i>P</i> Value
Primary outcome, <i>n</i> (%)				
Achieved target mABP + tissue perfusion goal by 6 h	118 (76.1)	75 (48.4)	3.4 (2.09–5.53)	<0.001
Achieved target mABP + urine output + lactate clearance >10% by 6 h	48 (31.0)	27 (17.4)	2.13 (1.24–3.64)	0.005
Achieved target mABP + urine output by 6 h	55 (35.5)	38 (24.5)	1.69 (1.04–2.77)	0.04
Achieved target mABP + lactate clearance >10% by 6 h	15 (9.7)	10 (6.5)	1.55 (0.68–3.57)	0.3

結果

【副次評価項目】

早期ノルエピネフリン群 vs プラセボ群

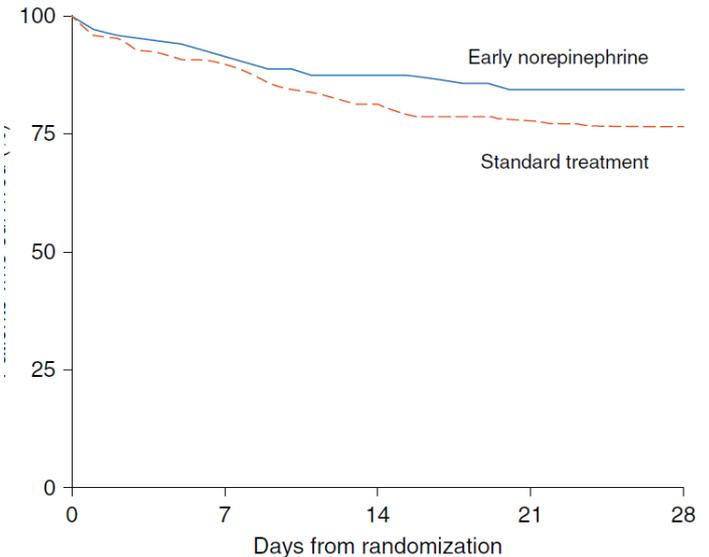
28日死亡 15.5% vs 21.9% (P=0.15)

院内死亡 22.6% vs 24.5% (P=0.69)

人工呼吸器管理 37.4% vs 38.1% (P=0.91)

腎代替療法 12.3% vs 14.8% (P=0.51)

Secondary outcomes	Early norepinephrine	Standard treatment	OR (95% CI)	P-value
Mortality at 28 d, n (%)	24 (15.5)	34 (21.9)	0.79 (0.53–1.11)	0.15
Hospital mortality, n (%)	35 (22.6)	38 (24.5)	0.95 (0.72–1.24)	0.69
Time from initial treatment to achieving target mABP + tissue perfusion goal, median (IQR), h:min	4:45 (3:30–5:56)	6:02 (4:20–9:18)		<0.001
Achieved target mABP by 6 h, n (%)	134 (86.5)	104 (67.1)	3.13 (1.77–5.53)	<0.001
Mean arterial pressure at 6 h, median (IQR), mm Hg	74 (69–79)	72 (66–78)		0.22
Time from initial treatment to achieving target mABP ≥65 mm Hg, median (IQR), h:min	3:30 (2:09–5:00)	4:45 (3:15–7:00)		<0.001
Achieved target urine output within 6 h, n (%)	107 (69)	75 (48.4)	2.47 (1.55–3.95)	<0.001
Achieved target urine output by 0–2 h, n (%)	13 (8.4)	12 (7.7)	1.09 (0.48–2.47)	0.84
Time from initial treatment to achieving target urine output, median (IQR), h:min	4:30 (3:00–5:52)	5:10 (4:00–9:37)		0.003
Achieved target lactate clearance >10% by 6 h, n (%)	64 (41.3)	43 (27.7)	1.87 (1.16–3.02)	0.009
Lactate level <2 mmol/L by 6 h	73 (47.1)	62 (40.3)	1.32 (0.84–2.07)	0.23
Time from initial treatment to achieving target lactate <2 mmol/L, median (IQR), h:min	6:00 (3:57–15:12)	8:45 (5:10–13:45)		0.003
Days alive and free of vasopressors to Day 28, median (IQR), d [†]	26 (23–27)	25 (7–27)		0.35
Mechanical ventilator support, n (%)	58 (37.4)	59 (38.1)	0.99 (0.79–1.24)	0.91
Days alive and free of mechanical ventilator to Day 28, median (IQR), d [†]	28 (14–28)	28 (7–28)		0.42
Renal replacement therapy, n (%)	19 (12.3)	23 (14.8)	0.89 (0.67–1.22)	0.51
Days alive and free of renal replacement therapy to Day 28, median (IQR), d [†]	28 (20–28)	28 (20–28)		0.7
Days alive and free of organs support to Day 28, median (IQR), d [†]	25 (0–27)	25 (0–26)		0.23



結果

【副次評価項目】

心原性肺水腫	14.4% vs 27.7% (P=0.004)
新規発症不整脈	11% vs 20% (P=0.03)
四肢and/or腸管虚血	3.2% vs 1.9% (P=0.47)
皮膚壊死	0.6% vs 0.6% (P=1.0)

Events	Early Norepinephrine (n = 155)	Standard Treatment (n = 155)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Adverse events, n (%)				
<u>Cardiogenic pulmonary edema</u>	22 (14.4)	43 (27.7)	0.70 (0.56–0.87)	<u>0.004</u>
Acute respiratory distress syndrome	17 (11)	14 (9)	1.12 (0.75–1.68)	0.56
<u>New-onset cardiac arrhythmia</u>	17 (11)	31 (20)	0.74 (0.56–0.94)	<u>0.03</u>
Hospital-acquired infection	22 (14.5)	21 (13.7)	1.03 (0.74–1.43)	0.85
Upper gastrointestinal hemorrhage	6 (3.9)	5 (3.2)	1.12 (0.58–2.15)	0.73
<u>Acute limb and/or intestinal ischemia</u>	5 (3.2)	3 (1.9)	1.35 (0.55–3.32)	0.47
<u>Skin necrosis</u>	1 (0.6)	1 (0.6)	1.0 (0.25–4.02)	1.0
Causes of in-hospital death, n (%)				
Sequelae of multiple organ system failure	18 (11.6)	22 (14.2)	0.9 (0.66–1.22)	0.5
Refractory septic shock	4 (2.6)	6 (3.9)	0.83 (0.49–1.39)	0.52
Recurrent infection	6 (3.9)	4 (2.6)	1.26 (0.58–2.71)	0.75
Sudden cardiac death unrelated to septic shock	5 (3.2)	3 (1.9)	1.34 (0.55–3.31)	0.72
Other causes	2 (1.3)	3 (1.9)	0.83 (0.40–1.72)	0.66

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の見直し

研究患者は今回の患者と似ていたか

合致している。

患者に重要なoutcomeはすべて考慮されたか

ショック離脱率、28日死亡率、院内死亡率、
有害事象（新規不整脈、臓器虚血、肺水腫）
を見ており、考慮されている。

見込まれる治療の利益は 考えられる害やコストに見合うか

・治療効果

28日死亡率の改善は証明できなかったものの、6時間後のショック離脱率、心原性肺水腫・新規不整脈発症率は改善する。

・副作用

臓器虚血などの有害事象を増やすことはない。

・コスト

ノルアドレナリン注1mg 1A 92.0円であり比較的安価。

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の見直し

Step1-4の見直し

Step1

PICOで適切に問題を定式化した。

Step2

PubMedを用いて適切な論文を検索できた。

Step1-4の見直し

Step3

フォーマットを用いて、批判的吟味できた。

Step4

本症例では早期からのノルエピネフリン投与は行わなかったが、本論文の患者に似た患者の場合には適用してもよいかもかもしれない。

本論文のまとめ

- ・低血圧を伴う敗血症患者に対し、早期に少量ノルエピネフリンを投与することで6時間後のショック離脱率が有意に改善した。
- ・28日死亡率に有意差は見られなかった。
- ・ノルエピネフリン群で心原性肺水腫、新規不整脈の発症が有意に減少した。
- ・臨床現場への活用のために、さらなる研究が待たれる。

結語

低血圧を呈する敗血症患者で、とくに心機能低下や不整脈が併存している場合、輸液と並行して早期のノルエピネフリン投与を考慮してもいいかもしれない。