

# 呼吸器・集中治療・周術期 文献紹介 by 石丸 直人

## 1. 敗血症の輸血閾値

TRISS研究 NEJM 2014;371:1381

## 2. 吸入ステロイド中止とCOPD増悪

WISDOM研究 NEJM 2014;371:1285

## 3. Early Goal Directed Therapy追試

ARISE研究 NEJM 2014;371:1496

## 4. 市中肺炎にβラクタム単剤療法

CAP-START研究 NEJM 2015;372:1312

## 5. 肺線維症にニンテタニブ

INPULSIS-2研究 NEJM 2014;370:2071

# Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock

<b>PICO</b>	<b>多施設, RCT, partially blinded partially concealed</b>
P	敗血症でICU入院 : Hb9g/dL以下、 18歳以上
I	低閾値群 ; 輸血閾値Hb7g/dL
C	高閾値群 ; 輸血閾値Hb9g/dL
O	90日死亡率

TRISS研究

N Engl J Med. 2014 Oct 9;371(15):1381-91

# 背景

1. 敗血症患者では輸血が行われることが多い

N Engl J Med 2012;367:124-34.

2. 輸血は重症患者で死亡率増加と相関

JAMA Intern Med 2013;173:132-9.

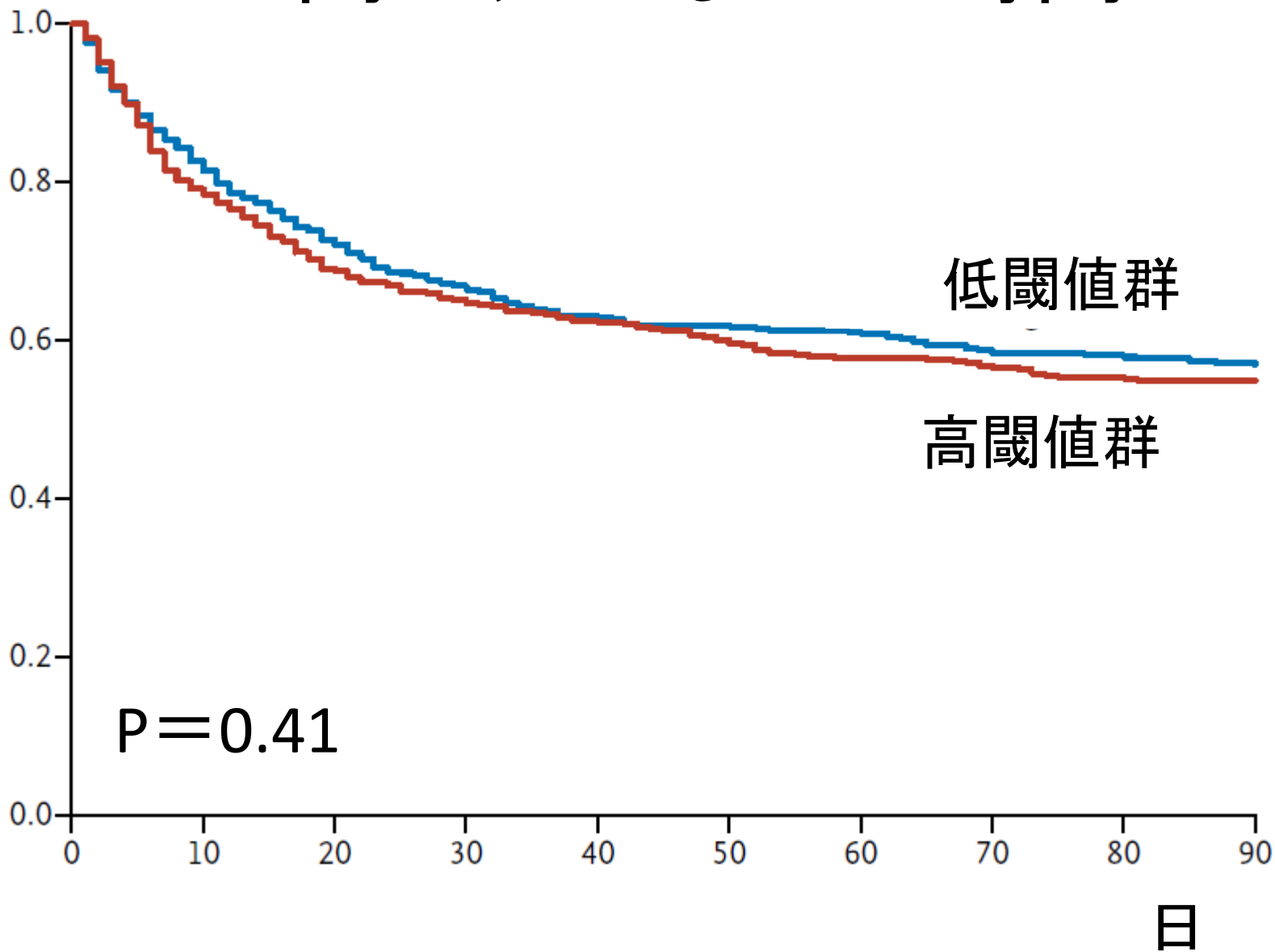
3. 敗血症患者では輸血により生存率改善

Crit Care Med 2012;40:3140-5.

# 患者の特徴

	低閾値群 N=502	高閾値群 N=496
年齢 (IQR)	67 (57-73)	67 (58-75)
女性 (%)	54.2	52.2
血培陽性率 (%)	45	50
SAPS II (IQR)	51 (7-50)	52 (7-43)
SOFAスコア (IQR)	10 (8-12)	10 (8-12)
RRT (%)	13.5	10.7
人工呼吸 (%)	68.7	70.6

# 生存率 90日間の死亡までの時間



# 90日死亡のRR

サブグループ

RR (95%CI)

年齢

0.85

>70歳

0.98(0.79-1.18)

≤70歳

0.94(0.75-1.14)

慢性心血管疾患

0.25

あり

1.08(0.75-1.40)

なし

0.90(0.75-1.06)

SAPS II

0.06

>53

0.83(0.64-1.04)

≤53

1.10(0.91-1.30)

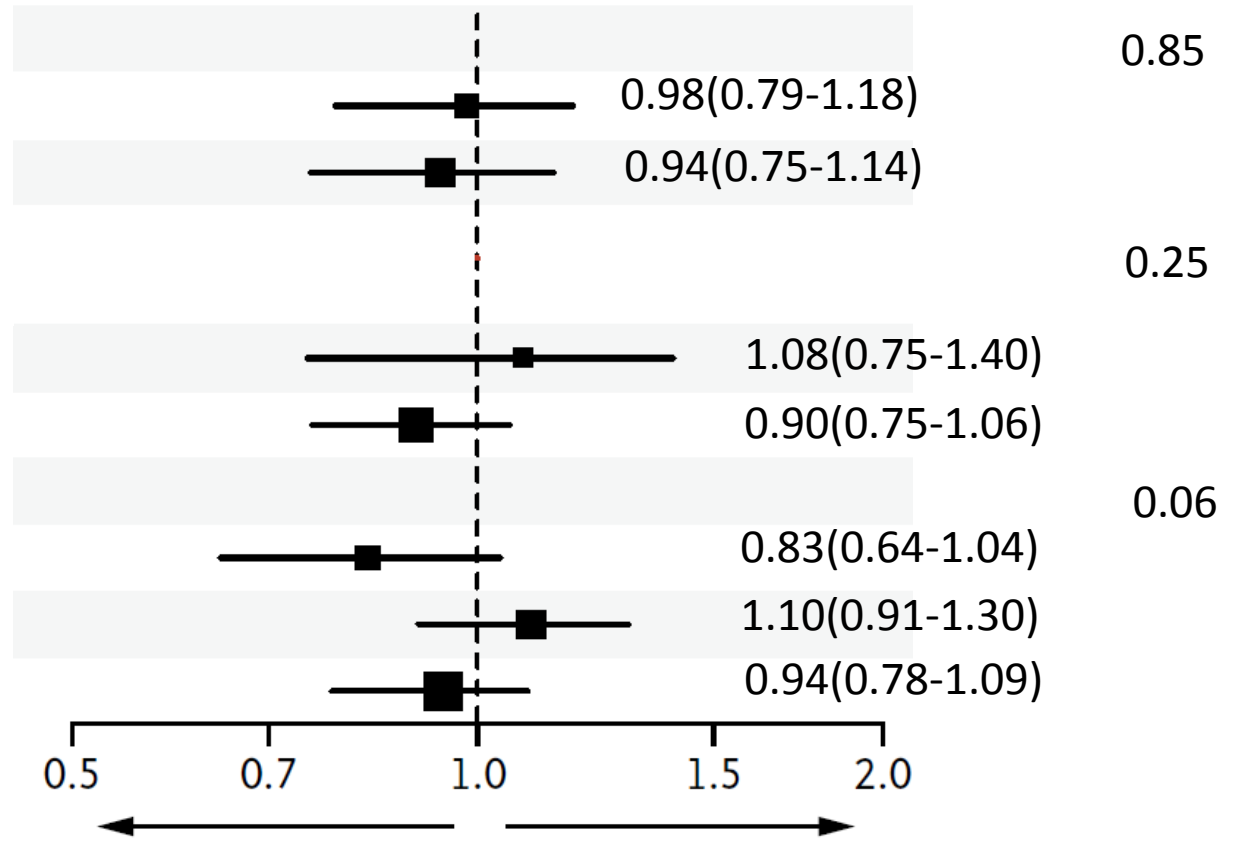
全患者

0.94(0.78-1.09)

0.5 0.7 1.0 1.5 2.0

← 低閾値群がよい

→ 高閾値群がよい



# 結論

敗血症患者における輸血閾値は、  
Hb7g/dLとHb9g/dLで、90日間の  
死亡率に差を認めなかった。

# Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD

**PICO 多施設, RCT, ITT, Blinded, Concealed**

P	<b>COPD患者</b> ; 1年以内の急性増悪歴、%FEV <sub>1.0</sub> 50%未満、40歳以上
I	中止群 ; チオトロピウム+サルメテロール+フルチカゾン漸減中止
C	継続群 ; チオトロピウム+サルメテロール+フルチカゾン
O	中等度以上の急性増悪までの時間



# 背景

## 1. COPD急性増悪は、肺機能と健康状態の悪化と関係

AJRCCM 2007;176:532-55.

## 2. LAMAとともに吸入ステロイド治療により、急性増悪率が減少AJRCCM

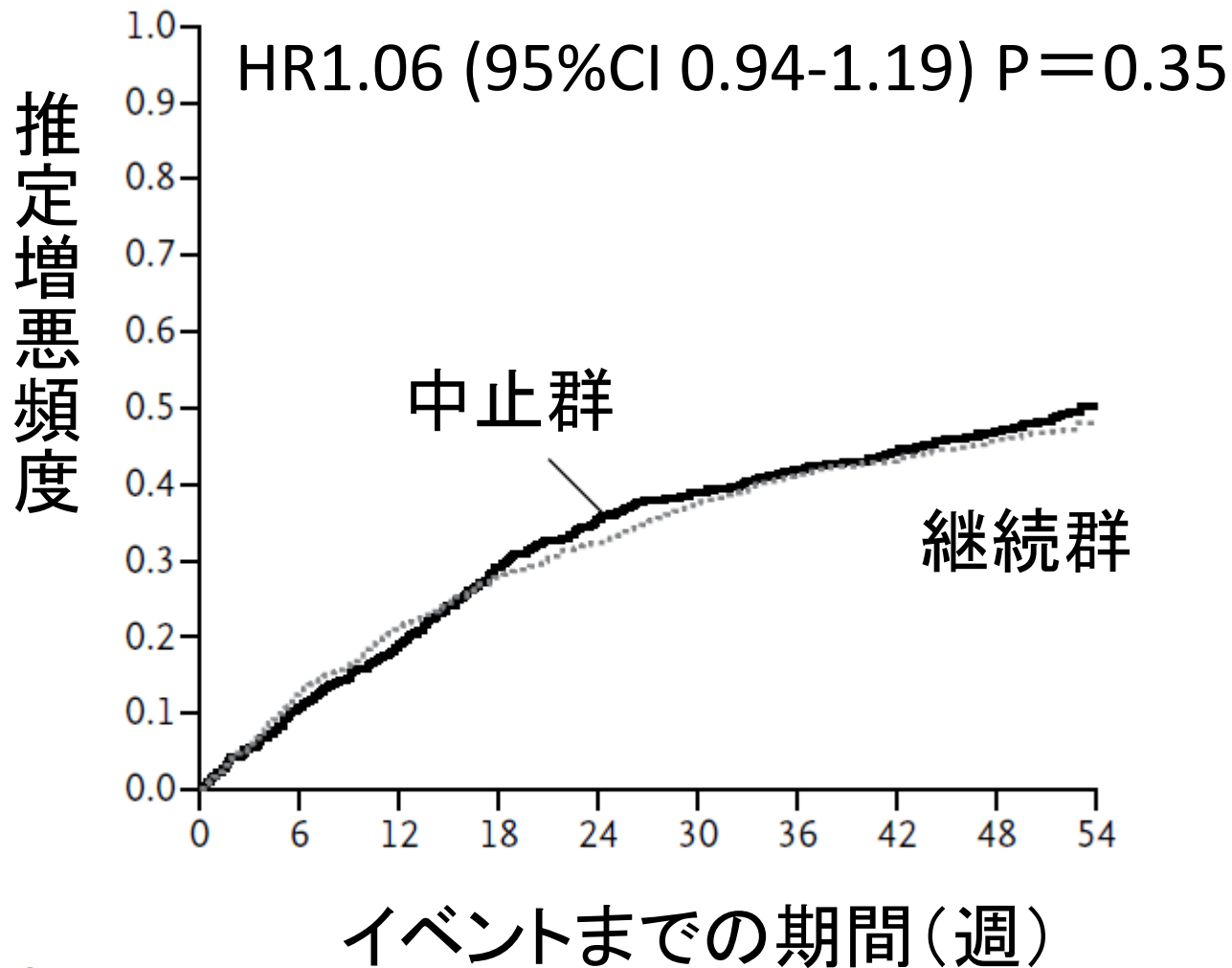
2013;187:347-65.

## 3. 重症COPD患者における長時間作用型気管支拡張薬と吸入ステロイド併用の有益性は不明

# 患者の特徴

	継続群 N=1243	中止群 N=1242
年齢	63.6 ± 8.6	64 ± 8.4
男性 (%)	81.5%	83.4%
%FEV <sub>1</sub> (%)	34.2 ± 11.2	34.3 ± 10.8
mMRCscale	1.8 ± 0.9	1.9 ± 0.9
SGRQ	46.35 ± 17.89	45.91 ± 18.19
3剤併用率 (%)	38.5%	39.5%

# 中等度-重度のCOPD増悪



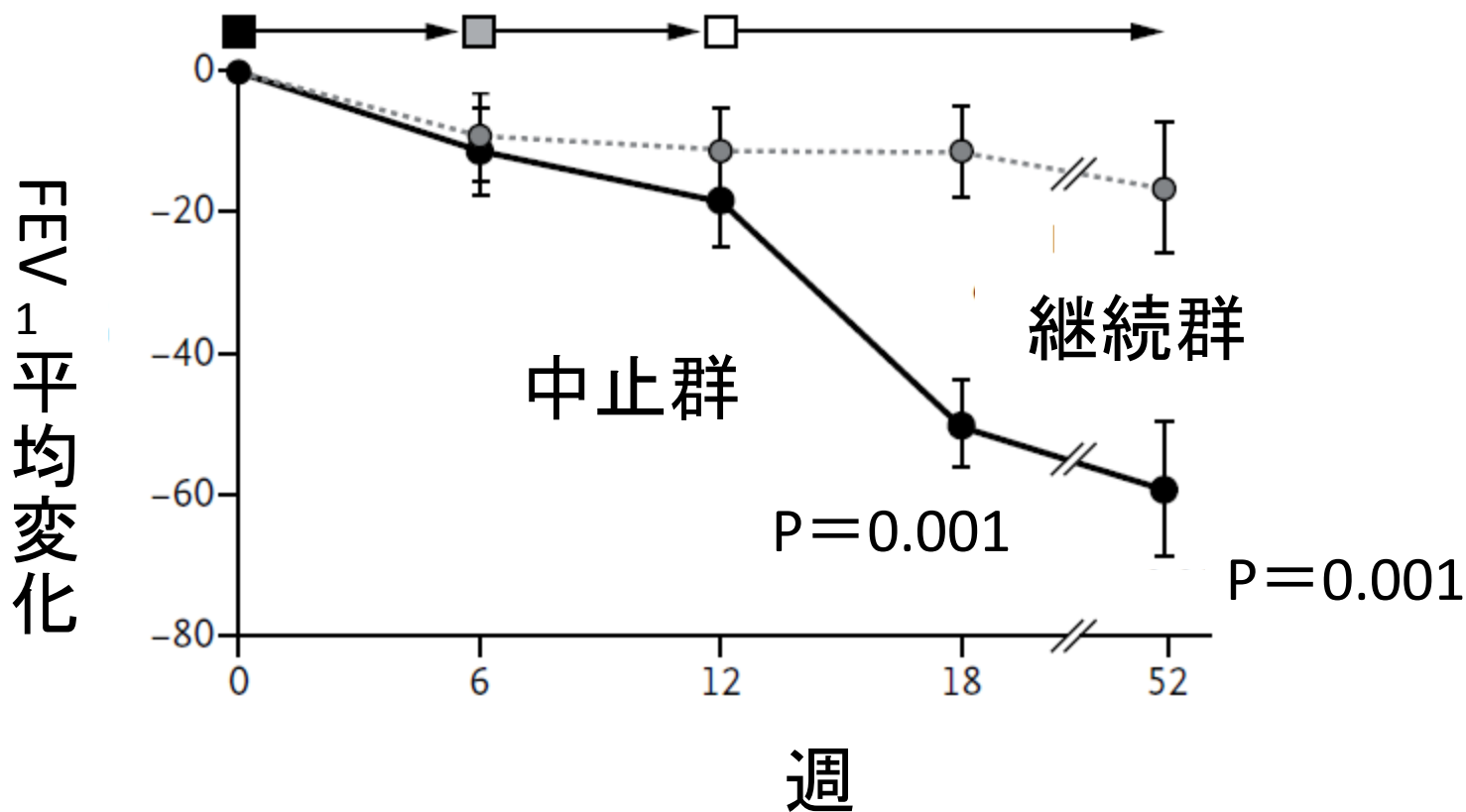
## No. at Risk

IGC continuation	1243	1059	927	827	763	694	646	615	581	14
IGC withdrawal	1242	1090	965	825	740	688	646	607	570	19

# FEV<sub>1</sub>トラフ値のベースラインからの変化

## 中止群におけるフルチカゾンの用量

Reduced to 500  $\mu$ g  
  Reduced to 200  $\mu$ g  
  Reduced to 0  $\mu$ g (placebo)



### No. at Risk

IGC continuation	1223	1135	1114	1077	970
IGC withdrawal	1218	1135	1092	1058	935

# 結論

チオトロピウムとサルメテロールを併用している重症COPD患者において、ステロイド中止群と継続群で中等度あるいは重度の増悪は同様であった。

# Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock

## PICO 多施設, RCT, ITT

P	感染症疑い ; SIRS基準 $\geq 2$ 項目 不応性低血圧 or 乳酸値 $\geq 4$ 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
O	90日以内の全原因入院死亡率

ARISE研究

N Engl J Med. 2014 Oct 16;371(16):1496-506.

# 背景

1. 米国の教育施設で行われたProCESS試験では、プロトコールに基づく蘇生は、通常治療と比べて、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せず

N Engl J Med 2014;370:1683-93.

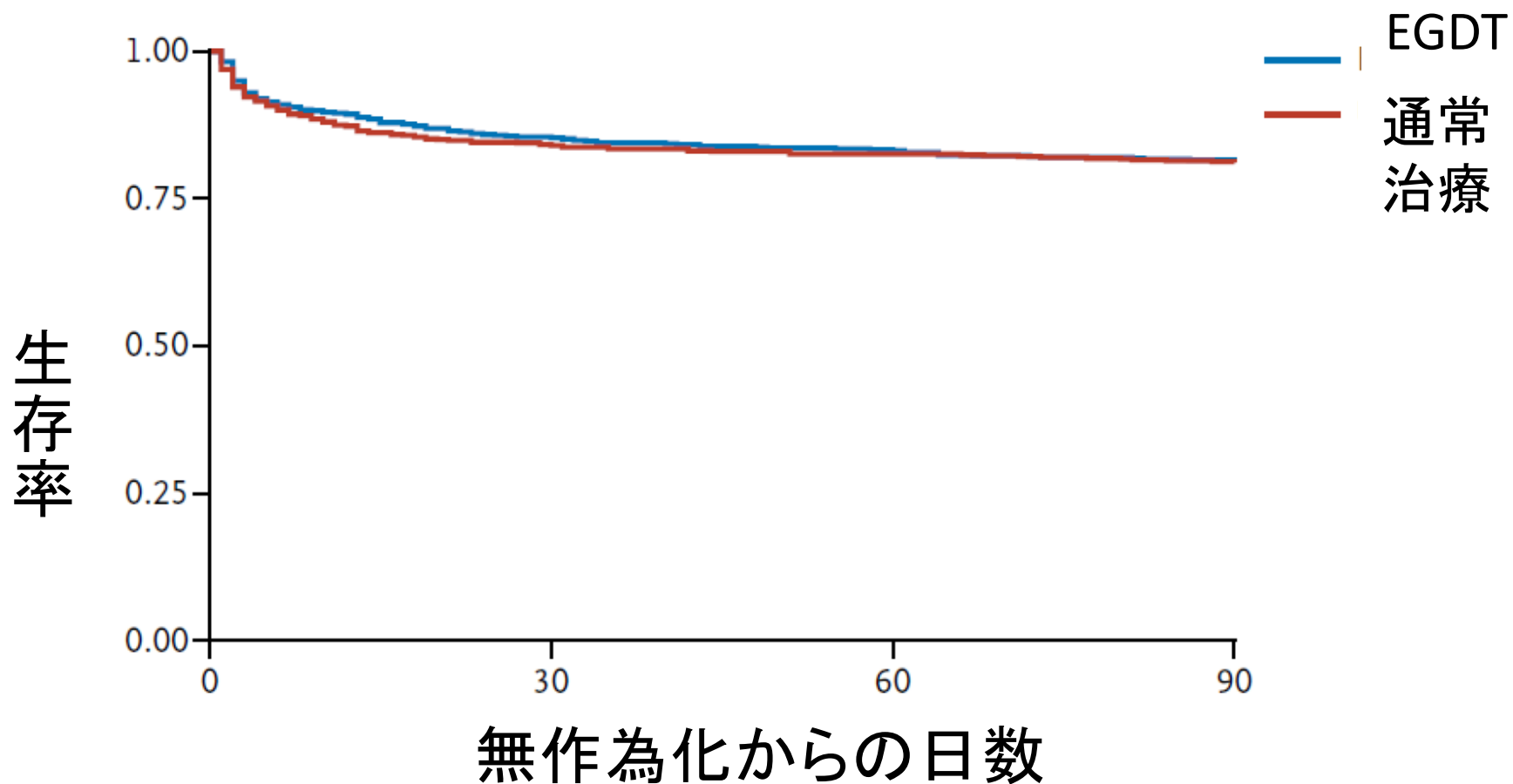
2. これらの結果が、米国以外の様々な臨床現場でも適応可能かは不明

# 患者の特徴

	EGDT群 N=793	通常治療群 N=798
年齢	62.7 ± 16.4	63.1 ± 16.0
男性 (%)	60.2%	59.3%
Charlson併存疾患score	1 (0-2)	1 (0-2)
APACHE II score	15.4 ± 6.4	15.8 ± 6.5
昇圧剤使用	21.8%	21.7%
総輸液量 (mL)	2515 ± 1244	2591 ± 1331
収縮期血圧 (mmHg)	78.8 ± 9.3	79.6 ± 8.4
血清乳酸値 (mmol/L)	6.7 ± 3.3	6.6 ± 2.8



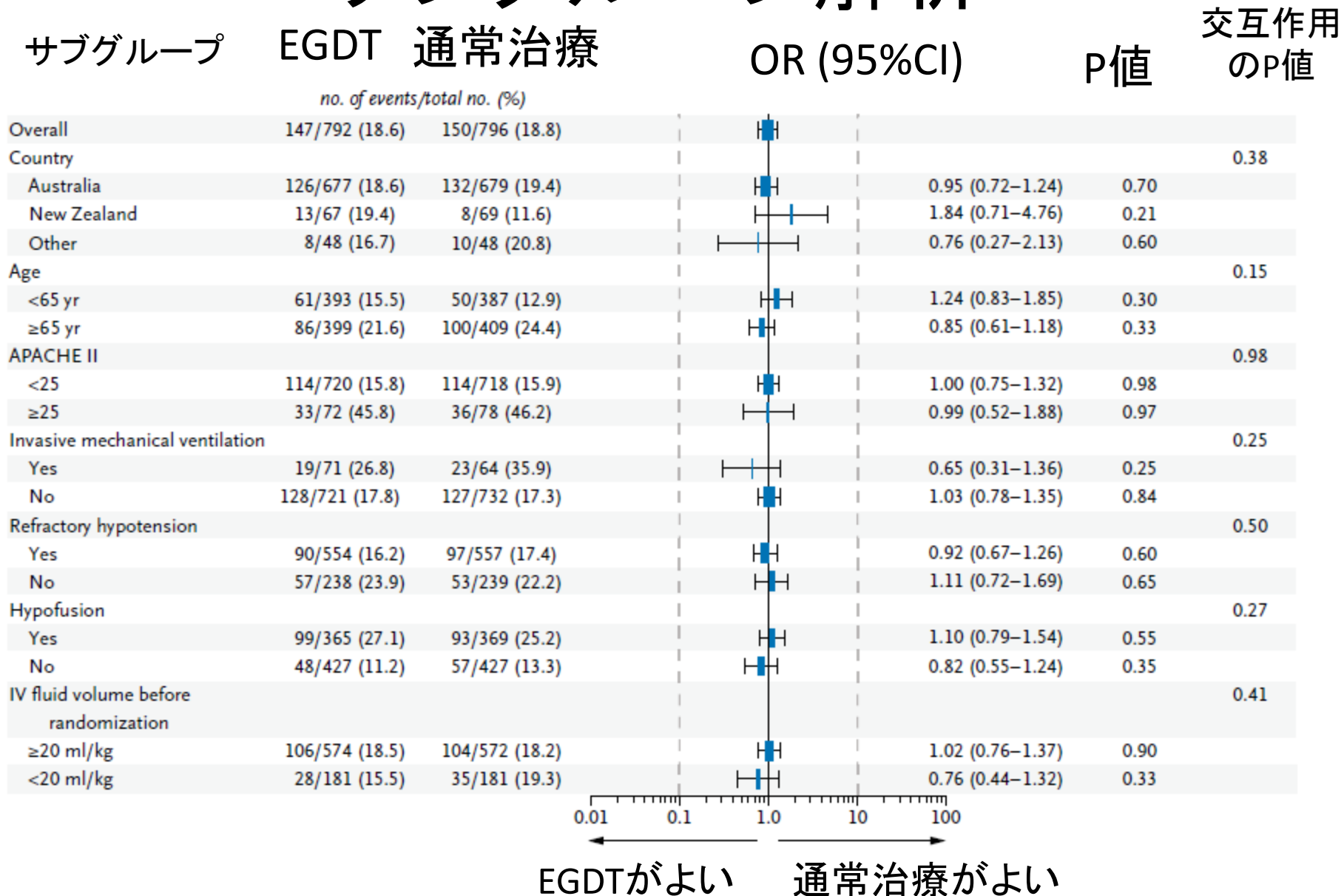
# 生存率



No. at Risk

EGDT	792	677	660	646
Usual care	796	670	657	646

# サブグループ解析



# 結論

初期の敗血症性ショックを呈する救急受診患者において、EGDTは90日死亡率を改善しなかった。

# Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults

PIC	多施設, cluster RCT, cross over, ITT
O	
P	市中肺炎患者 ; 18歳以上、抗菌薬治療 + 非ICU入院、CURB-65 2点以上
I	Bラクタム単剤
C	Bラクタム + マクロライド or キノロン
O	90日死亡率

CAP-START研究

N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1312-23.

# 背景

1. ガイドライン勧告;重症度に基づいた  
抗菌薬治療→マクロライド、キノロン  
使用の増加

Thorax 2009; 64: Suppl 3: iii1-iii55.

Clin Infect Dis 2007; 44: Suppl 2: S27-S72.

2. マクロライド、キノロン耐性増加

Clin Infect Dis 2005; 41: 118-21.

Lancet 2007; 369: 482-90.

3. 勧告を支持するエビデンスはない

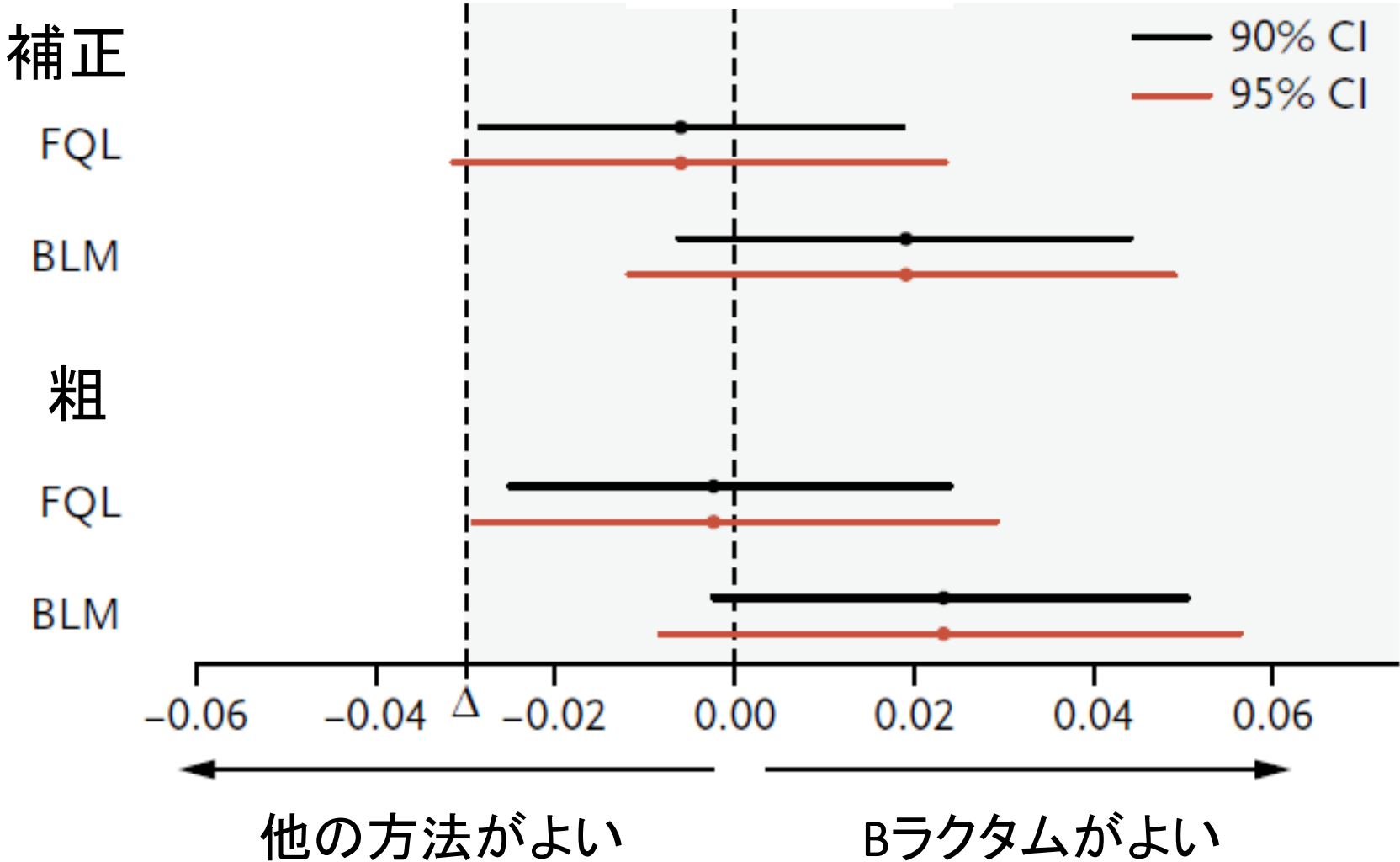
N Engl J Med 2014; 370: 1863.

# 患者の特徴

	Bラクタム群 N=656	マクロライド 併用群 N=739	キノロン併用 群 N=888
年齢	70 (60-79)	70 (59-80)	71 (59-79)
男性 (%)	58.1%	58.3%	56.9%
COPD or BA	39.6%	38%	42.5%
糖尿病	18.0%	13.7%	18.1%
PSI	84.6 ± 29.0	84.8 ± 27.8	85.4 ± 28.5
CURB-65	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)

# 非劣性プロット

リスク差



# 結論

非ICU入院肺炎患者において、βラクタム単剤療法は、βラクタム+マクロライドorキノロン併用療法と90日死亡率において劣ってはいなかった。



# Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

PICO	多施設, RCT, ITT, Blinded, Concealed
P	IPF患者 ; FVC > 50%
I	ニンテダニブ
C	プラセボ
O	FVC年間低下率

INPULSIS-2研究

N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2071-82.

# 背景

1. IPF発症にチロシンキナーゼを介した  
細胞信号伝達経路の活性化が関与

Eur Respir J 2007;29:976-85.

2. ニンテダニブ;チロシンキナーゼを標  
的とする細胞内阻害薬

Cancer Res 2008;68:4774-82.

3. ニンテダニブ150mg1日2回投与により  
IPF患者で肺機能低下・急性増悪が減少

N Engl J Med 2011;365:1079-87.

# 患者の特徴 INPULSIS- I

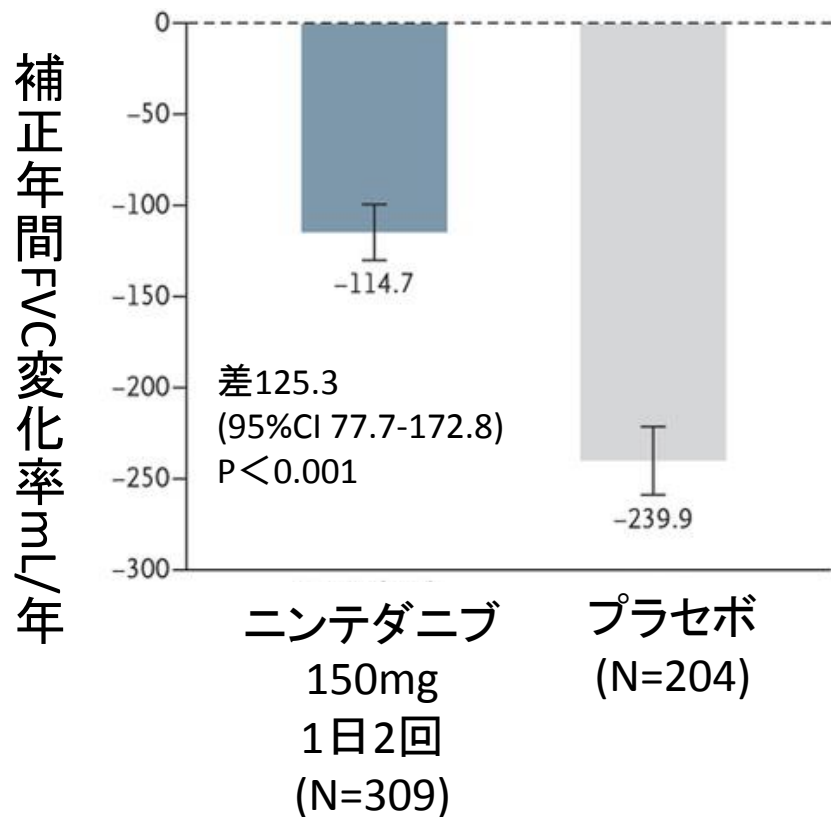
	ニンテダニブ群 N=309	プラセボ群 N=204
年齢	66.9 ± 8.4	66.9 ± 8.2
男性 (%)	81.2%	79.9%
ステロイド	22%	21.1%
FVC (mL)	2257 ± 735	2845 ± 820
DLco	4.0 ± 1.2	4.0 ± 1.1
SGRQスコア	39.6 ± 17.6	39.8 ± 18.5

# 患者の特徴 INPULSIS- II

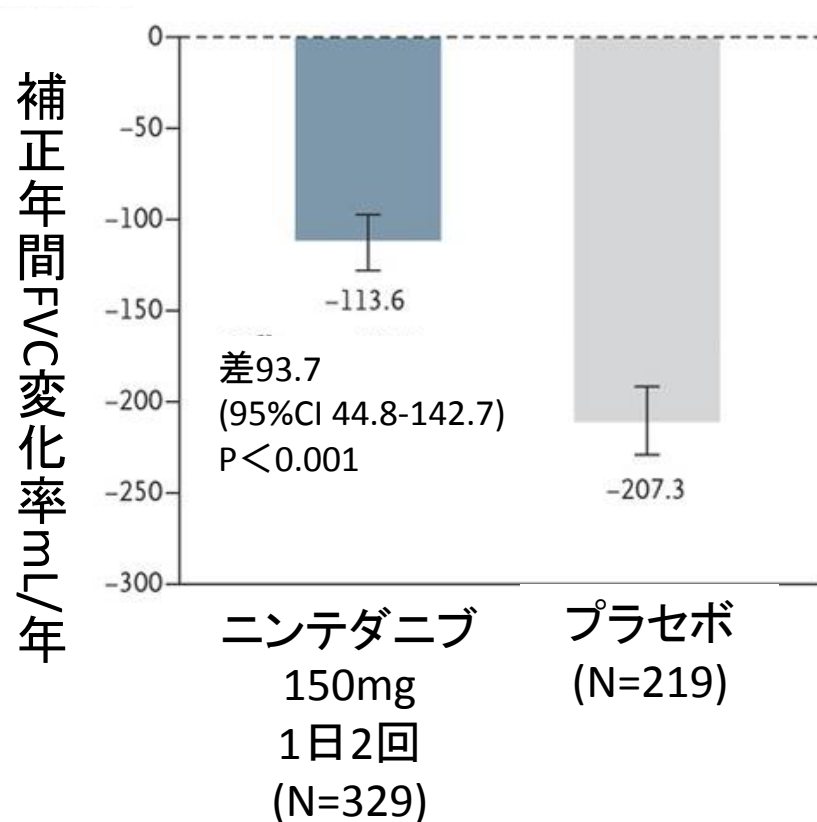
	ニンテダニブ群 N=329	プラセボ群 N=219
年齢	66.4 ± 7.9	67.1 ± 7.5
男性 (%)	77.8%	78.1%
ステロイド	20.7%	21.0%
FVC (mL)	2673 ± 776	2619 ± 787
Dlco	3.8 ± 1.2	3.7 ± 1.3
SGRQスコア	39.5 ± 20.5	39.4 ± 18.7

# FVC年間低下率

## INPULSIS-1

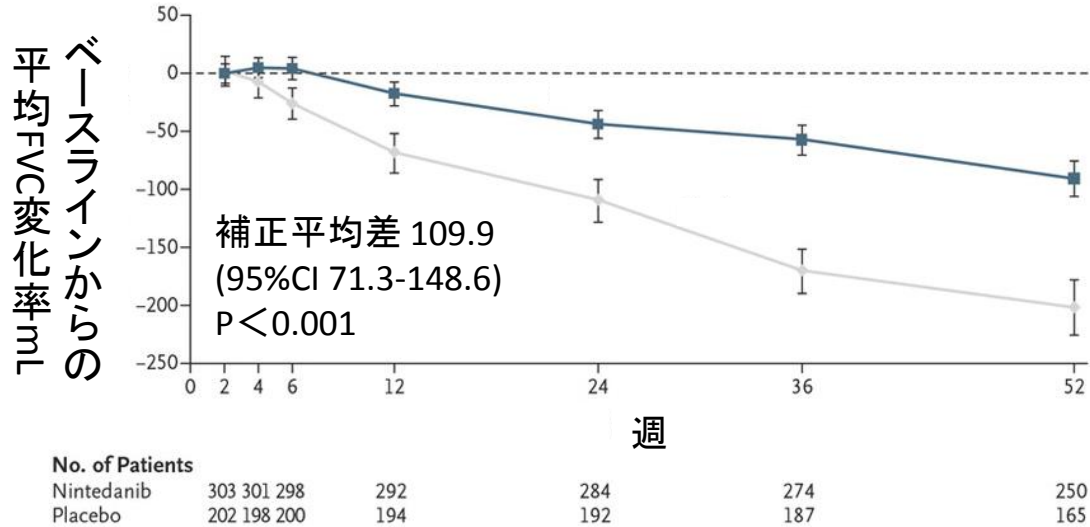


## INPULSIS-2

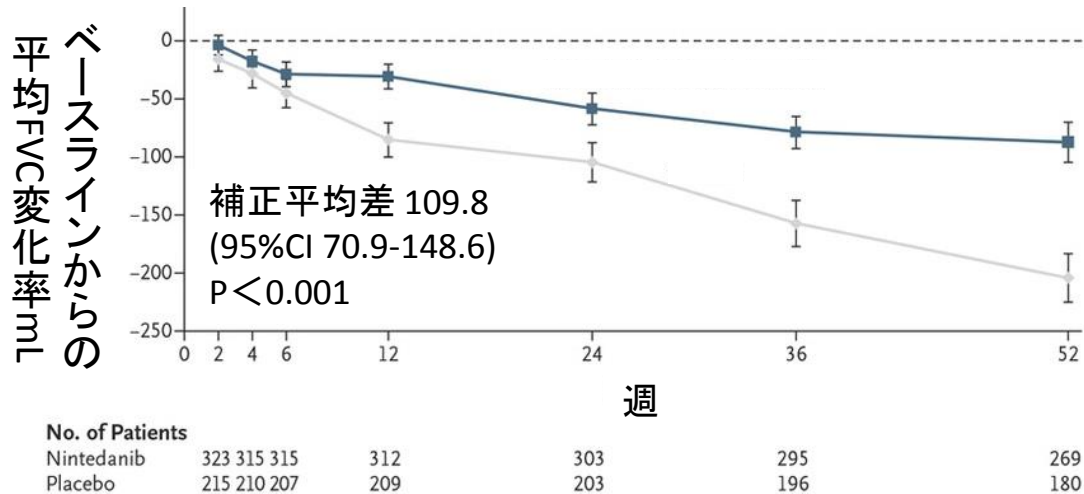


# FVC年間低下率

## INPULSIS-1



## INPULSIS-2



## 副作用 INPULSIS- I

	ニンテダニブ群 N=309	プラセボ群 N=204
下痢 (%)	61.5	18.6
悪心 (%)	22.7	5.9

## 副作用 INPULSIS- II

	ニンテダニブ群 N=329	プラセボ群 N=219
下痢 (%)	63.2	18.3
悪心 (%)	26.1	7.3

# 結論

IPF患者でニンテダニブはFVCの低下を抑制した。

下痢が多く認められた。



# 呼吸器・集中治療 コメント

八重樫牧人  
亀田総合病院

1. 敗血症性ショックでもHb  $\leq 7$ が輸血の閾値

TRISS研究, NEJM 2014;371:1381

2. COPD患者で吸入ステロイドが安全に  
taperできる?

WISDOM研究, NEJM 2014; 371:1285

3. EGDTは敗血症性ショックの予後変えず

ARISE研究, NEJM 2014;371:1496

4. 市中肺炎のエンピリック治療に非定型病原  
体のカバー不要

START-CAP研究, NEJM 2015; 372:1312

5. IPFにNintedanib

INPULSIS研究, NEJM 2014; 370:2071

EGDT: Early goal-directed therapy

# 1本目: 敗血症性ショックでもHb $\leq 7$ が輸血の閾値

TRISS研究, NEJM 2014;371:1381

Limitation: 

- ・1単位ずつ輸血は日本では2単位ずつに相当
- ・評価者のみ盲検化(患者・治療者にはオープン)
- ・輸血用赤血球の保存日数

Take home message:

- ・敗血症性ショック患者の輸血の閾値は $<7\text{g/dL}$
- ・ただし、AMI, 大量出血やECMOの患者は除く
- ・ただし、更に低くても安全かは知られていない

Hb:	7-8	5-7	3-5	$<3$
死亡:	0%	9%	30%	64%

## 2本目: COPD患者で吸入ステロイドが安全に taperできる? WISDOM研究, NEJM 2014; 371:1285

Limitation: 

- ・吸入ステロイド離脱群で43mLの1秒量低下
- ・入院を要する重症COPD急性増悪までの期間: ↑
- ・喘息合併のCOPD患者を除外
- ・スポンサーが雇用したmedical writerが関与

Take home message:

- ・長時間持続型 $\beta$ 刺激薬LABAと長時間持続型ムスカリン受容体拮抗薬LAMAの両方を吸入していれば、吸入ステロイドが安全にtaperできる可能性がある→私は時期尚早と考える

# 3本目:EGDTは敗血症性ショックの予後変えず

ARISE研究, NEJM 2014;371:1496

## 背景:EGDT(2001年)に対する反論

- 筆頭著者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 Lifesciences社より\$404000+ $\alpha$
- プリセップ<sup>®</sup>™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
- 単施設 → 多施設追試: ProCESS研究(米:1341名)、ProMISe研究(英:1260名)

NEJM 2001;345:1368

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

# 3本目: Early-Goal Directed Therapyは敗血症性 ショックの予後変えず

ARISE研究, NEJM 2014;371:1496

Limitation: 

- 敗血症性ショックの死亡率1%/年減少
- 初期輸液量は2001年のEGDT論文とほぼ同じ  
2.0L vs. 1.7L (最初の6時間で)
- 抗菌薬投与約70分 ⇔ EGDT論文では6時間

Take home message:

- 敗血症性ショックにEGDTは不要、でも
  - 抗菌薬を<1時間以内に投与(培養提出後)
  - 初期輸液は6時間で>1.7L以上投与
  - CV挿入 & 昇圧剤投与(ノルアドレナリン)

## 4本目: 市中肺炎のエンピリック治療に非定型病原体のカバー不要

START-CAP研究, NEJM 2015; 372:1312

Limitation: 

- ・病院をランダム化割り付け⇔肺炎は冬に多い
- ・非定型病原体(レジオネラ、マイコプラズマ、クラミドフィラ): 2%のみ
- ・25%は割り付けから意図的に逸脱

Take Home Message:

- ・可能なら喀痰グラム染色をみて入院する市中肺炎患者の抗菌薬を決める
- ・曝露歴・シックコンタクト等も考慮して抗菌薬を決める
- ・良質の痰が得られない場合かつ軽症なら非定型カバーなしでβラクタム単剤も選択肢

# 5本目: IPFにNintedanib

INPULSIS研究, NEJM 2014; 370:2071

Limitation: 

- ・軽症患者。重症患者でのデータ不明
- ・1年間のデータ。長期データ不明
- ・下痢: 60%、肝逸脱酵素上昇: 約5%, MI: 約1.5%
- ・コスト不明
- ・FVC低下は代替アウトカム

Take home message:

- ・IPFの予後は悪い(3年生存率50%)
- ・今まで有効な治療が無かった。
- ・ピルフェニドン, Nintedanibは有効な治療?