

Journal Club

感染症による発熱に対する アセトアミノフェン

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

救命救急センター

三上翔平

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection

Paul Young, M.D., Manoj Saxena, M.D., Rinaldo Bellomo, M.D.,
Ross Freebairn, M.D., Naomi Hammond, R.N., M.P.H.,
Frank van Haren, M.D., Ph.D., Mark Holliday, B.Sc., Seton Henderson, M.D.,
Diane Mackle, M.N., Colin McArthur, M.D., Shay McGuinness, M.D.,
John Myburgh, M.D., Ph.D., Mark Weatherall, M.D., Steve Webb, M.D., Ph.D.,
and Richard Beasley, M.D., D.Sc., for the HEAT Investigators and the Australian
and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group*

N Engl J Med 2015;373:2215-24.

背景

- アセトアミノフェンの投与による解熱は病院の内外で広く行われている
- ICUにおいては、発熱は重症患者にさらにストレスが加わる事になるので、それを防ぐという考えのもとにアセトアミノフェンの投与が行われている

Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 10-4.

- これは、最近のRCT※で、敗血症患者での発熱に対し、物理的冷却により血管収縮薬の使用や早期死亡が減少したという結果に基づく

※ *Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 1088*

背景

- 一方で、発熱は免疫細胞機能の増強や病原体の成長を阻害したり、抗菌薬の活性を増強する効果があるとされ、観察研究では感染症によるICU在室患者の死亡リスクの低下と関連するとされる

Am J Trop Med Hyg 1981; 30: 318-21.

A viruses in nature.J Virol 1982; 41: 353-9.

J Lab Clin Med 1926; 57: 665-76.

Infect Immun 1986; 52: 484-7.

- 感染症の発熱に対しアセトアミノフェンを使用する事が良い事なのか悪い事なのか、高いレベルのエビデンスはない

PLoS One 2015;10(2): e0117279.

目的

- この疑問に答えるため、多施設共同ランダム化盲検試験を行う事とした

本論文のPICO

P	38度以上の発熱が出て感染症が疑われ抗生剤が投与されたICU入室患者
I	6時間ごとにアセトアミノフェン1gを静注する群
C	5%ブドウ糖液を6時間ごとに静注する群
O	28日ICU free days

方法:Design

- 多施設共同前向きグループ並列ランダム盲検試験
- ニュージーランドの14施設、オーストラリアの9施設からなる研究グループ (HEAT trial)
- web based の暗号によるランダム化：
6症例ずつのブロック化をおこなったが、調査者はブロックのサイズを知らされていない

方法:Patient

- 16歳以上で、12時間以内に38℃以上の発熱があり、感染があるあるいは疑われる患者
- 主な除外基準：
急性脳障害・CPA蘇生後
アトアミノフェン使用が禁忌となる肝障害
(詳細は次ページ)

Table S1. Exclusion Criteria.

AST or ALT greater than five times the upper limit of normal, or bilirubin greater than twice the upper limit of normal, or any other contraindication to 4 g acetaminophen per day*

A requirement for ongoing use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (in excess of low-dose (300mg/day) aspirin)

Admission to ICU following a cardiac arrest which is currently being treated with therapeutic hypothermia or where a need for therapeutic hypothermia is anticipated

Evidence of acute brain injury during the current hospital admission (defined as any acute traumatic brain injury, subarachnoid haemorrhage, acute ischaemic stroke, acute intracerebral haemorrhage, or acute intracranial infection)

Hyperthermic syndromes including heat stroke; current biochemical evidence of thyrotoxicosis (thyroid function tests are not required before recruitment into the trial unless clinically indicated); malignant hyperthermia, neuroleptic malignant syndrome, or other drug-induced hyperthermia

Limitation of therapy order or aggressive treatment is deemed unsuitable

Moribund; death is perceived to be imminent (within 24 hours)

Rhabdomyolysis deemed by the treating clinician to be clinically significant

Transferred from another ICU where they spent > 12 hours and fulfilled all inclusion criteria while there

Pregnancy

Previously enrolled or previously eligible for enrollment during the current ICU admission but not enrolled in the study (i.e. patients who were not enrolled within 12 hours of onset of fever in association with satisfying other eligibility criteria may not be enrolled at a later point in the ICU admission)

* ALT denotes alanine aminotransferase and ASP denotes aspartate aminotransferase.

方法: Intervention

- 治療群とプラセボ群に1:1に割り付け
- 治療群：6時間毎にアセトアミノフェン1g静注
- プラセボ群：6時間毎に5%ブドウ糖静注
- いずれも1回あたり100mlに調製
- 投与プロトコール →次ページ

Flow diagram illustrating the process for determining resolution of fever

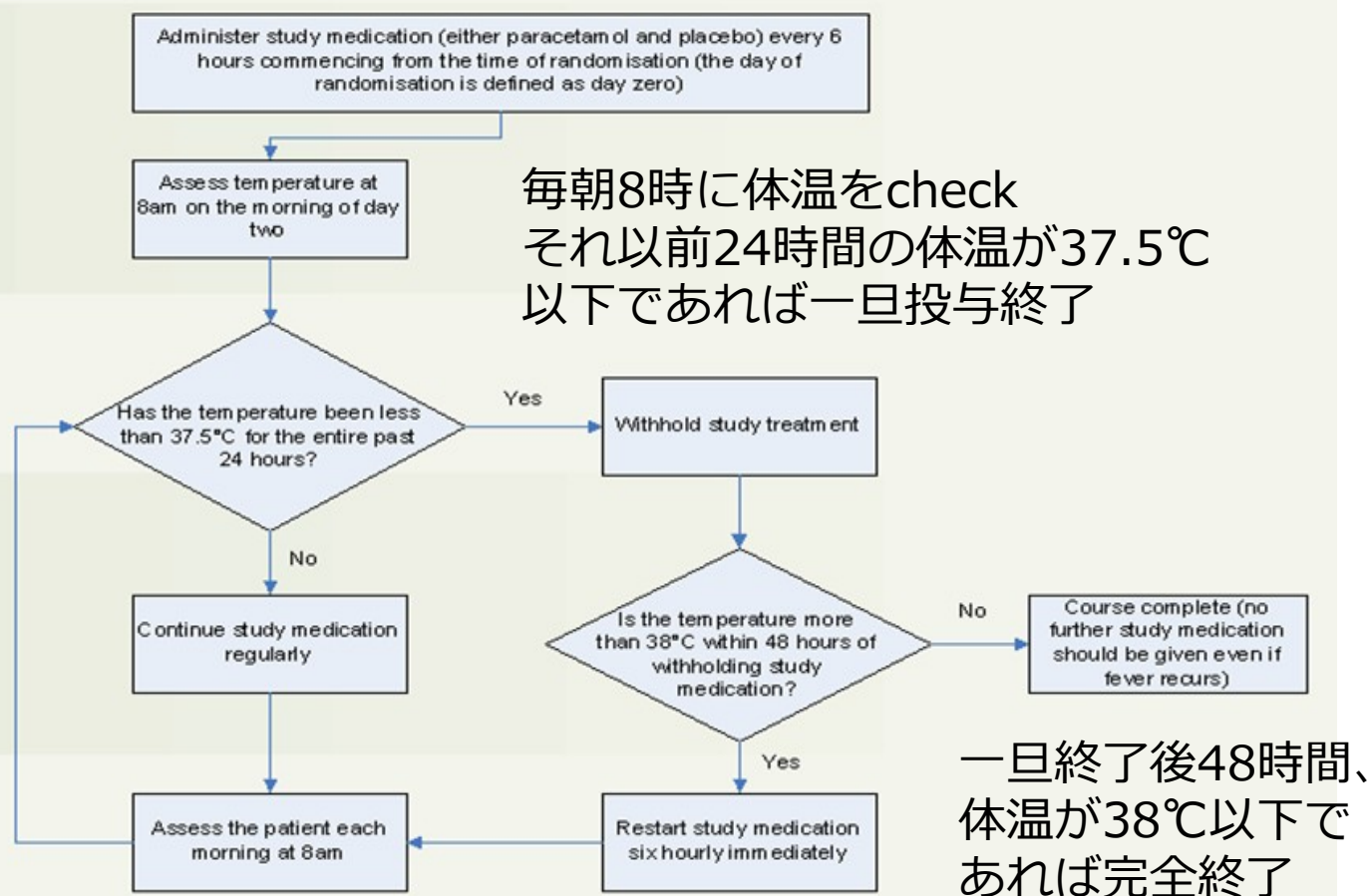


Figure S1. Algorithm for determining resolution of fever.

プロトコール完全終了後の発熱にはOpen label acetaminophenを使用

追加治療

- 体温 39.5°C 以上では物理的冷却を容認
- プロトコール完全終了後においては
Open-label での アセトアミノフェン使用を許可
- これ以外の体温低下療法は制限
- 発熱に対するNSAIDsの使用は禁止
- それ以外の目的でのアスピリンについては300mg以下の使用は許可

Primary outcomes

- 28日目までのICU-free days
= 28 - (ランダム化後のICU在室日数)

1日の一部だけいた日も在室日数として含む
再入室分はICU-free daysに含まない
死亡例のICU-free daysは0 dayとする

Secondary outcomes

- 28日目から90日目までの間の死亡率
- 90日目までの間の生存日数
- ICU在室日数
- 在院日数
- Hospital-free days
- 機械的呼吸補助非使用日数
- 陽性変力薬あるいは血管収縮薬非使用日数
- 透析療法非使用日数
- ICU退室までの間に、ICU内で施行される何らかの補助療法（機械的呼吸補助、陽性変力薬、血管収縮薬、透析療法）を1日中うける事なく過ごした日数

Primary outcome

に関するサブグループ解析

- 敗血症性ショックの有無
- アスピリン使用の有無
- 高熱（登録前12時間以内の体温 39°C 以上）の有無
- 感染発生場所（市中、院内、ICU）

の4条件でサブグループに分けて解析

統計

- 以前の研究から、ICU-free daysの平均値は 16.0 ± 9.2 日と本研究では推定した
- これに、順位検定（ノンパラメトリック検定）の為に標本数を15%増しとした
- フォローアップ脱落分として5%増しとした
- 28日時点で0.05%の α エラーで2.2日のICU-free daysの有意差を出すのに、80%の検出力(β エラー20%)で必要なサンプルサイズは両群合わせて700人と計算された

統計

- 全ての解析でITT解析を行った
- 途中で研究参加の意思を撤回した患者は除いた
- 欠落値に対する補填は行わなかった
- ICU-free daysに関する統計はウィルコクソン順位和検定を使用
- 対応のある2変量の違いの解析にはホジグズ・レーマン推定を使用

統計

- 28日と90日の死亡リスクの推定には多変量ポアソン回帰を使用し、年齢、ICU入室経路、APACHE II スコアについて補正を行った
- 90日までの生存はカプラン・マイヤー曲線を使用して比較
- 死亡についてのハザード比算出には、コックス比例ハザード比モデルを使用した

統計

- サブグループ解析にはICU-free daysを0-7日、8-14日、15-21日、22-27日に区分し、比例オッズ分析を使用した
- 統計ソフトはSAS version 9.3を使用した

結果 Baseline

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Acetaminophen (N = 347)	Placebo (N = 344)
Age — yr	59.1±16.9	57.9±17.4
Male sex — no. (%)	224 (64.6)	225 (65.4)
Weight — kg	86.2±26.0	85.4±24.8
Ethnic group — no. (%)†		
New Zealand European	137 (39.5)	123 (35.8)
Australian European	108 (31.1)	113 (32.8)
Maori	26 (7.5)	32 (9.3)
Pacific Islander	19 (5.5)	21 (6.1)
Aboriginal or Torres Strait Islander	8 (2.3)	4 (1.2)
Other	49 (14.1)	51 (14.8)
Coexisting conditions — no. (%)		
Cancer	74 (21.3)	67 (19.5)
Chronic pulmonary disease	41 (11.8)	47 (13.7)
Congestive heart failure	13 (3.7)	19 (5.5)
Diabetes	91 (26.2)	86 (25.0)
End-stage renal failure	10 (2.9)	5 (1.5)
HIV infection	7 (2.0)	3 (0.9)
Ischemic heart disease	52 (15.0)	52 (15.1)
Severe neurologic dysfunction	15 (4.3)	26 (7.6)

Source of admission to ICU — no. (%)

Emergency department	115 (33.1)	116 (33.7)
Hospital ward	128 (36.9)	96 (27.9)
Transfer from another ICU	14 (4.0)	18 (5.2)
Transfer from another hospital, except from another ICU	22 (6.3)	24 (7.0)
Operating room after elective surgery	15 (4.3)	23 (6.7)
Operating room after emergency surgery	53 (15.3)	67 (19.5)
Time from admission to randomization — days	1.3±1.8	1.4±2.3

Physiological characteristics‡

Peak temperature in the 12 hr before randomization — °C	38.8±0.6	38.7±0.6
Mean arterial pressure — mm Hg	76.7±12.8	76.9±12.2
Heart rate — beats/min	100.2±20.6	99.8±20.7
Minute ventilation — liters/min	10.3±4.0	9.8±3.3

Sepsis status — no. (%)§

Sepsis	346 (99.7)	344 (100)
Severe sepsis	289 (83.3)	285 (82.8)
Septic shock	65 (18.7)	73 (21.2)

APACHE II score¶

Physiological support — no. (%)		
Inotropic or vasopressor support	174 (50.1)	181 (52.6)

Characteristic	Acetaminophen (N = 347)	Placebo (N = 344)
Mechanical ventilation		
Invasive	176 (50.7)	182 (52.9)
Noninvasive	21 (6.1)	23 (6.7)
Renal-replacement therapy	12 (3.5)	12 (3.5)
Other extracorporeal therapy	0	1 (0.3)
Receiving glucocorticoid therapy — no./total no. (%)	49/320 (15.3)	62/327 (19.0)
Receiving aspirin therapy — no. (%)	53 (15.3)	54 (15.7)

両群で大きな違いはない

結果 入院時診断

Table S3. ICU admission diagnoses.*

Variable	Acetaminophen (n=347)*	Placebo (n=344)
Operative ICU admission diagnoses –n/N(%)	69/347 (19.9)	91/344 (26.5)
Cardiovascular	13/69 (18.8)	20/91 (22.0)
Gastrointestinal	26/69 (37.7)	33/91 (36.3)
Gynaecological	1/69 (1.4)	1/91 (1.1)
Neurological	2/69 (2.9)	1/91 (1.1)
Orthopaedic	10/69 (14.5)	13/91 (14.3)
Renal	1/69 (1.4)	5/91 (5.5)
Respiratory	7/69 (10.1)	8/91 (8.8)
Trauma	3/69 (4.3)	2/91 (2.2)
Other post-operative	6/69 (8.7)	8/91 (8.8)
Non-operative ICU admission diagnoses –n/N(%)	278/347 (80.1)	253/344 (73.6)
Cardiovascular	13/278 (4.7)	9/253 (3.6)
Gastrointestinal	15/278 (5.4)	4/253 (1.6)
Haematological	7/278 (2.5)	4/253 (1.6)
Metabolic	8/278 (2.9)	6/253 (2.4)
Neurological	3/278 (1.1)	6/253 (2.4)
Renal	1/278 (0.4)	4/253 (1.6)
Respiratory	107/278 (38.5)	104/253 (41.1)
Sepsis	116/278 (41.7)	108/253 (42.7)
Trauma	8/278 (2.9)	8/253 (3.2)

*Data are available for 347 acetaminophen patients because one patient who withdrew consent for study follow-up approved the use of study data which were collected prior to withdrawal of consent. There were no significant differences between treatment groups.

結果 感染症の状況

Table S4. Microbiological and sepsis status data.*

Variable	Acetaminophen (n=347)*	Placebo (n=344)
Sepsis status –n (%)		
Sepsis	346 (99.7)	344 (100)
Severe sepsis	289 (83.3)	285 (82.6)
Shock	65 (18.7)	73 (21.2)
Location where sepsis was acquired –n (%)		
Community	232 (66.9)	237 (68.9)
Hospital (in ICU)	37 (10.7)	42 (12.2)
Hospital (outside ICU)	78 (22.5)	65 (18.9)
Primary site of infection –n (%)		
Pulmonary	176 (50.7)	150 (43.6)
Intra-abdominal	44 (12.7)	48 (14.0)
Pleural	1 (0.3)	4 (1.2)
Other infectious diseases of the thorax	0 (0.0)	6 (1.7)
Ear, nose and throat / dental	5 (1.4)	12 (3.5)
Vascular catheter related	2 (0.6)	4 (1.2)
Bone and joint	12 (3.5)	7 (2.0)
Skin and soft tissue	25 (7.2)	29 (8.4)
Urinary tract	32 (9.2)	34 (9.9)
Gynaecological	4 (1.2)	5 (1.5)
Endocarditis	3 (0.9)	4 (1.2)
Blood stream	16 (4.6)	13 (3.8)
Neutropenic sepsis	9 (2.6)	6 (1.7)
No clear source	18 (5.2)	22 (6.4)
Causative organisms–n (%)		
Infesting organism identified – n(%)	217 (62.5)	214 (62.2)
Blood culture positive –n(%)	97 (28.0)	85 (24.7)
Gram positive bacteria –n†	122	128
Gram negative bacteria –n†	112	118
Others (fungi, viruses, etc) –n†	51	34

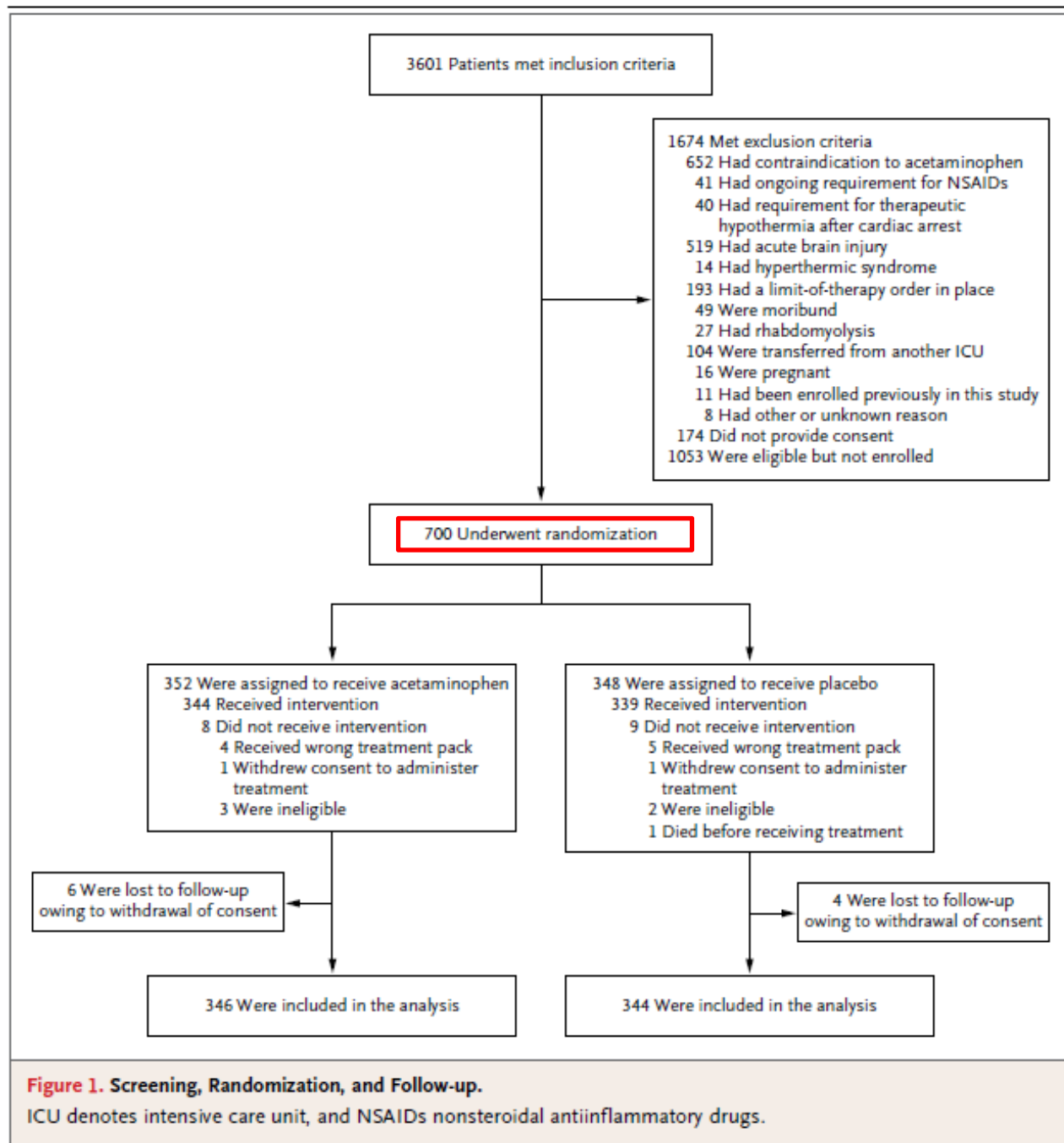
*Data are available for 347 acetaminophen patients because one patient who withdrew consent for study follow-up approved the use of study data which were collected prior to withdrawal of consent. There were no significant differences between treatment groups.

† Participants could have more than one organism identified

結果 Inclusion and exclusion

ITT解析 同意が取れ
なかったひとは一部
解析できてない

80%の検出力(ベータ
エラー20%)で必要な
サンプルサイズは
700人
⇒足りている



プロトコルの施行状況

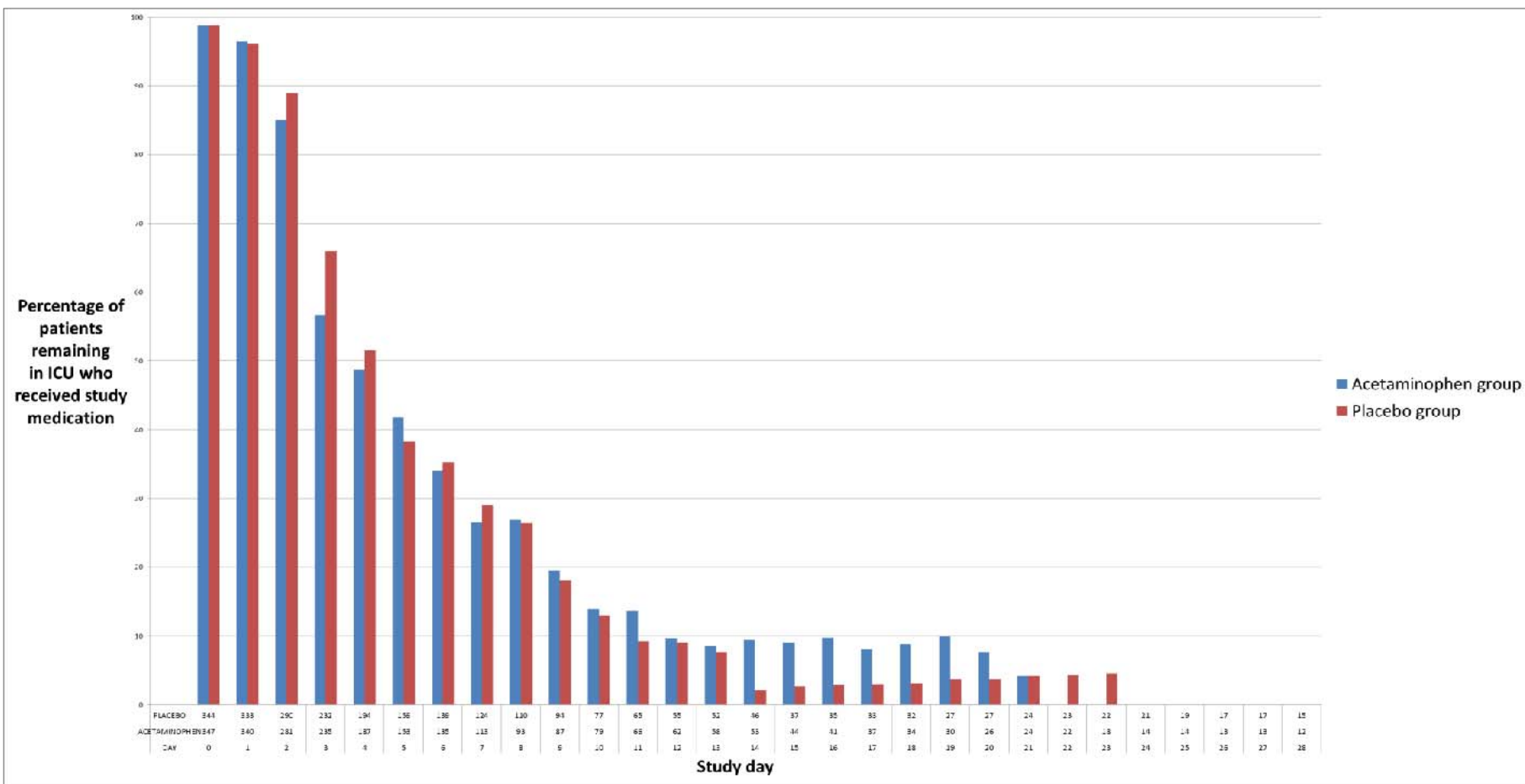


Figure S2A. Receipt of study medication by treatment group*

* The number of patients remaining in ICU on each study day by treatment group is shown on the horizontal axis. Day zero is the day of randomization.

Open labelでの アセトアミノフェンの使用

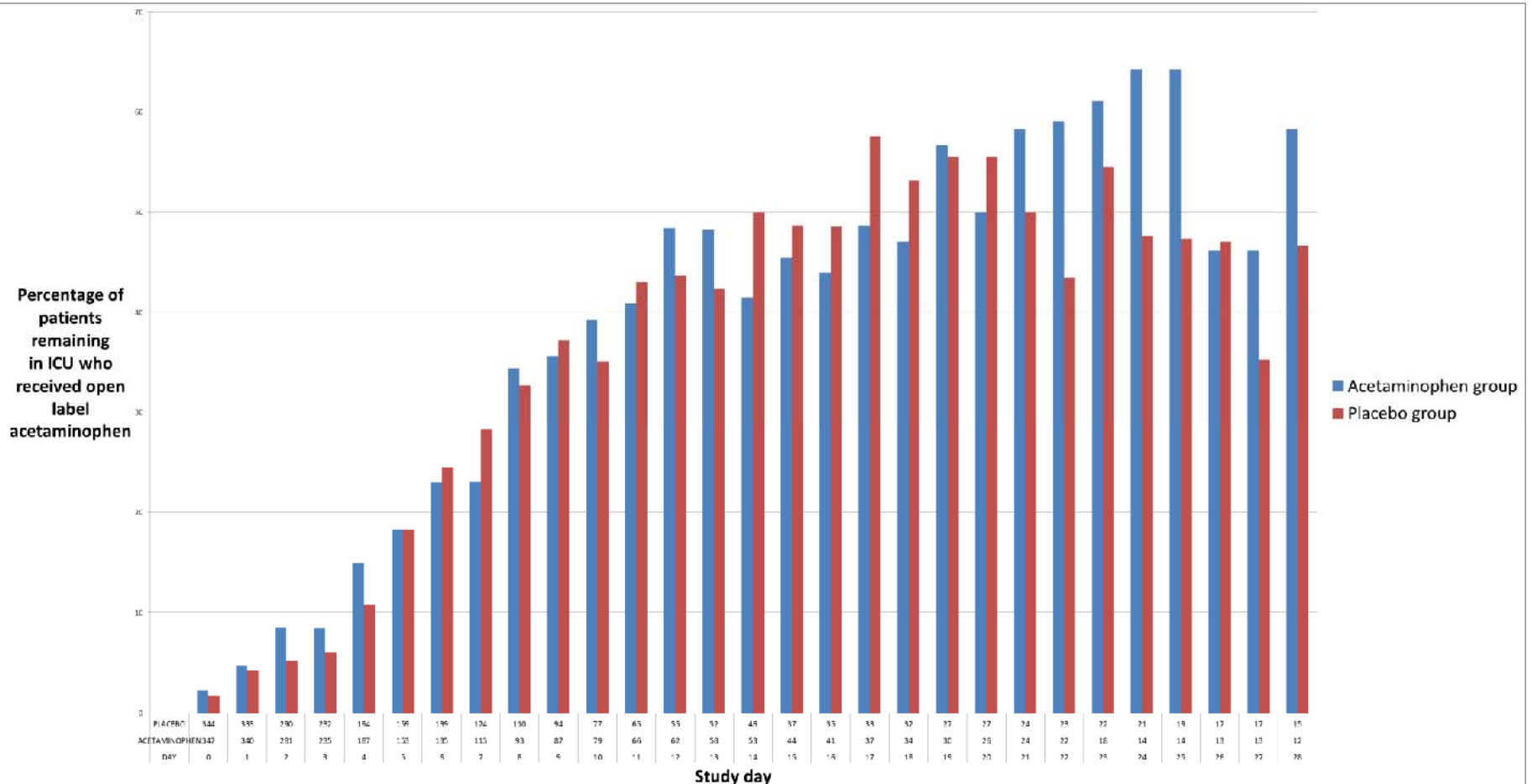


Figure S2B. Use of open label acetaminophen in study participants remaining in the Intensive Care Unit*

* The number of patients remaining in ICU on each study day by treatment group is shown on the horizontal axis. Day zero is the day of randomization.

Physical coolingの使用状況

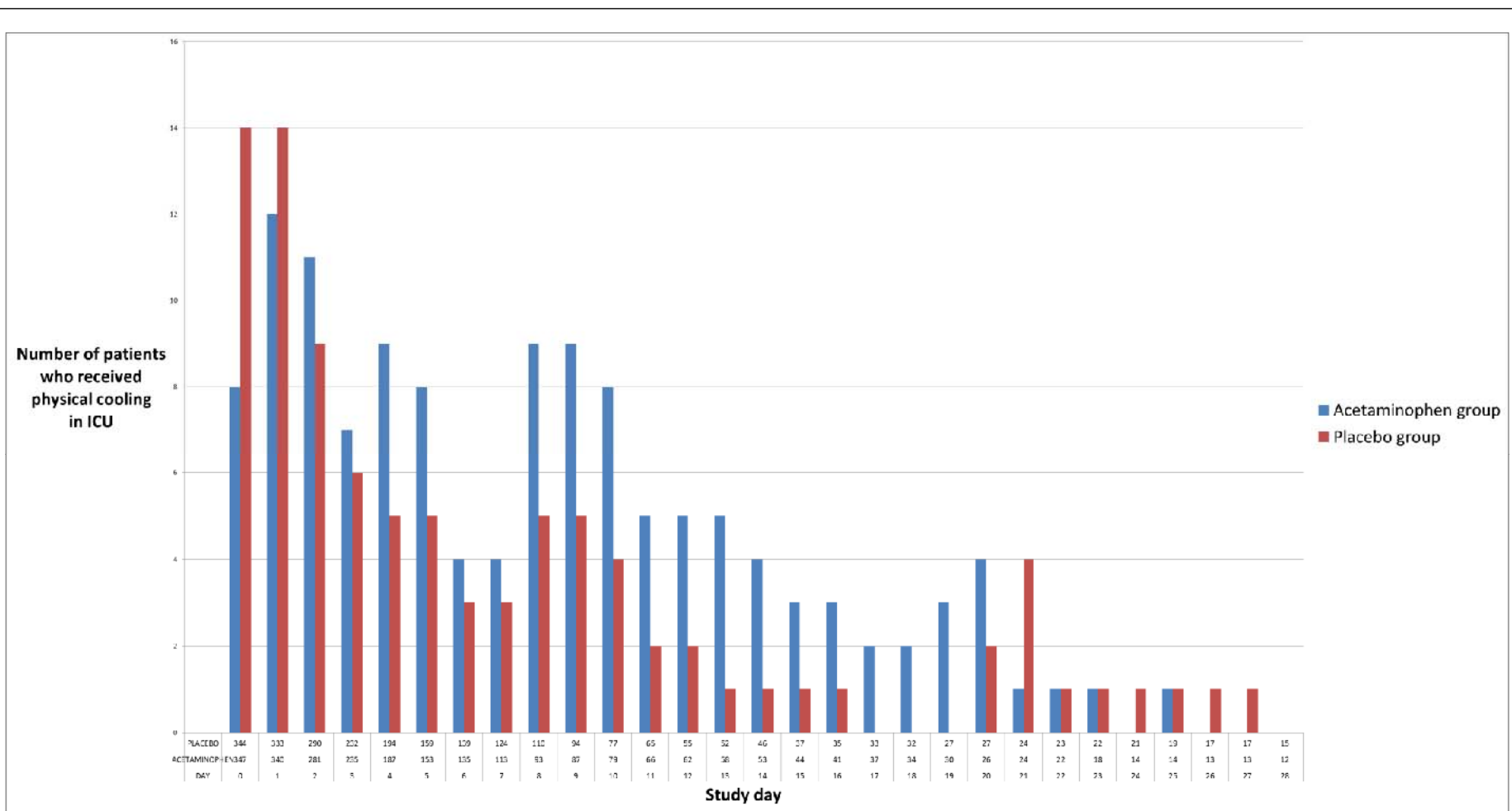


Figure S3. Use of physical cooling in study participants remaining in the Intensive Care Unit*

* The number of patients remaining in ICU on each study day by treatment group is shown on the horizontal axis. Day zero is the day of randomization.

実際に体温は下がったか

Table S8. Daily temperature comparisons by study day when study drug given.*				
Temperature - °C (n)	Acetaminophen	Placebo	Difference† (95% CI)	P Value‡
Day 0				
Maximum	37.9±0.9 (307)	38.2±0.9 (296)	-0.34 (-0.48 to -0.21)	<0.001
Mean	37.4±0.8 (252)	37.7±0.9 (247)	-0.34 (-0.49 to -0.20)	<0.001
Day 1				
Maximum	37.6±0.9 (328)	38.1±0.8 (320)	-0.47 (-0.61 to -0.34)	<0.001
Mean	37.0±0.8 (327)	37.5±0.8 (320)	-0.48 (-0.59 to -0.36)	<0.001
Day 2				
Maximum	37.6±0.8 (239)	37.7±0.9 (258)	-0.18 (-0.33 to -0.03)	0.021
Mean	36.9±0.7 (239)	37.2±0.8 (258)	-0.29 (-0.42 to -0.16)	<0.001
Day 3				
Maximum	37.8±0.8 (133)	37.9±0.7 (153)	-0.06 (-0.24 to 0.12)	0.13
Mean	37.2±0.8 (133)	37.3±0.7 (153)	-0.08 (-0.25 to 0.09)	0.34
Day 4				
Maximum	38.0±0.9 (91)	38.0±0.8 (100)	0.03 (-0.22 to 0.28)	0.79
Mean	37.3±0.8 (91)	37.4±0.7 (100)	-0.03 (-0.24 to 0.18)	0.83
Day 5				
Maximum	38.1±0.9 (64)	38.1±0.7 (61)	0.0 (-0.29 to 0.29)	0.99
Mean	37.3±0.7 (64)	37.4±0.7 (61)	-0.1 (-0.30 to 0.19)	0.65
Day 6				
Maximum	38.0±0.9 (46)	38.0±0.8 (48)	0.10 (-0.25 to 0.44)	0.58
Mean	37.5±0.8 (46)	37.4±0.8 (48)	0.14 (-0.20 to 0.46)	0.43
Day 7				
Maximum	38.2±0.9 (30)	38.1±0.8 (36)	0.1 (-0.35 to 0.48)	0.47
Mean	37.6±1.0 (30)	37.5±0.8 (36)	0.1 (-0.35 to 0.52)	0.71

* ± values are mean ± SD.

† acetaminophen minus placebo

‡ T test comparison

結果

Table 2. Study Outcomes.*

Outcome	Acetaminophen (N= 346)	Placebo (N= 344)	Absolute Difference† days (95% CI)		P Value	
Primary outcome: ICU-free days — median (IQR)	23 (13–25)	22 (12–25)	0 (0–1)‡		0.07	
Key secondary outcomes						
Hospital-free days — median (IQR)	12 (0–19)	10 (0–18)	0 (0–0)		0.27	
Days free from mechanical ventilation — median (IQR)	27 (19–28)	26 (17–28)	0 (0–0)		0.14	
Days free from inotropes or vaso-pressors — median (IQR)	27 (25–28)	27 (24–28)	0 (0–0)		0.36	
Days free from renal-replacement therapy — median (IQR)	28 (28–28)	28 (28–28)	0 (0–0)		0.53	
Days free from ICU support — median (IQR)	26 (16–27)	25 (15–27)	0 (0–1)		0.14	
			Relative Risk (95% CI)		P Value	
			Unadjusted	Adjusted§	Unadjusted	Adjusted§
Death by day 28 — no. (%)	48 (13.9)	47 (13.7)	1.02 (0.68–1.52)	1.00 (0.67–1.50)	0.94	0.99
Death by day 90 — no. (%)¶	55 (15.9)	57 (16.6)	0.96 (0.66–1.39)	0.94 (0.65–1.35)	0.84	0.73

* CI denotes confidence interval, and IQR interquartile range.

† Shown is the Hodges–Lehmann estimate of absolute difference between acetaminophen and placebo. The Hodges–Lehmann estimate is the median of all paired differences between observations in the two samples.

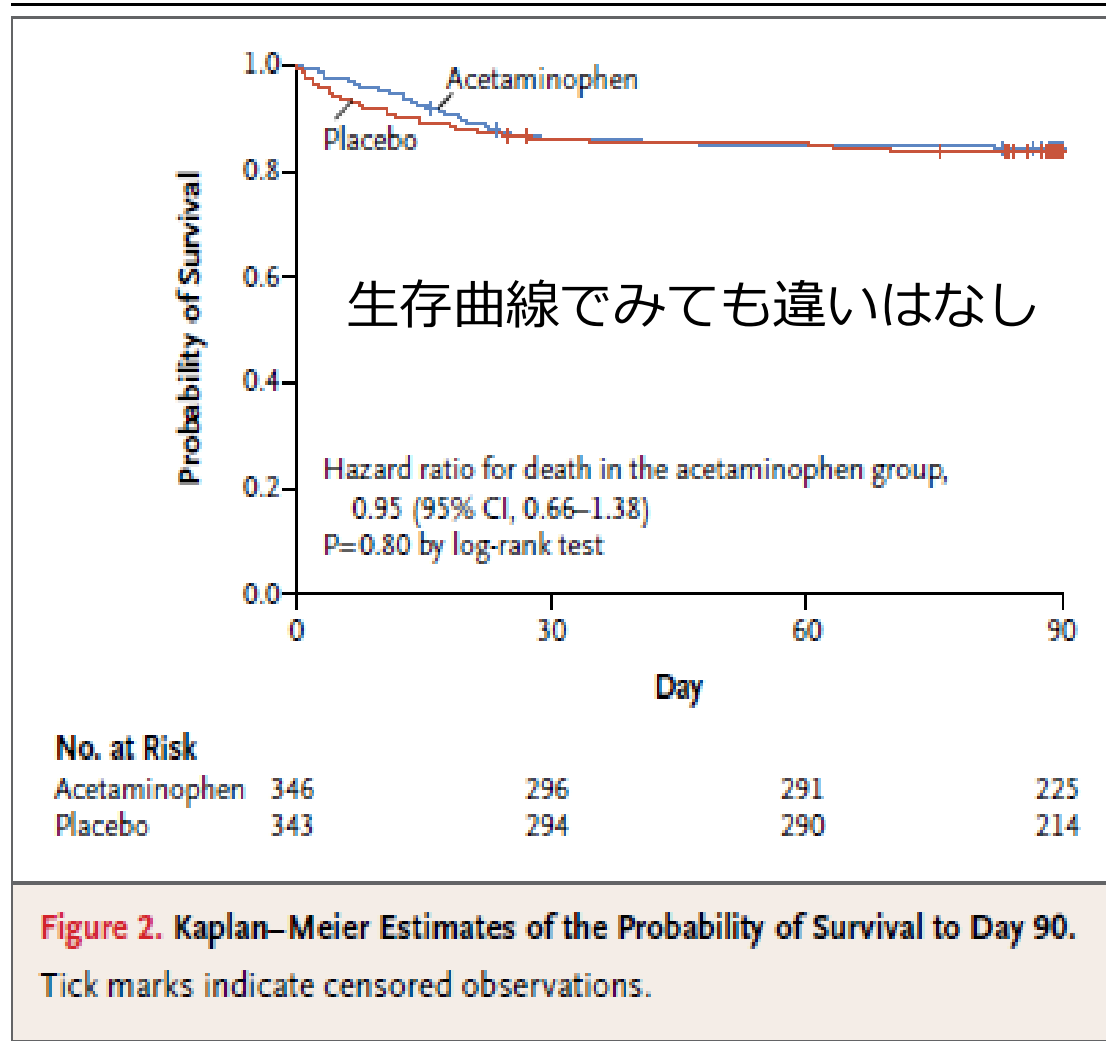
‡ A 96.2% confidence interval was used for the primary outcome to account for the interim analysis.

§ The relative risk was adjusted for the source of admission, age, and APACHE II score.

¶ Vital status at day 90 was not available for one patient assigned to acetaminophen.

Primary outcomeやSecondary outcome、
死亡率などは全く両群で違いない

結果



結果

Table 3. Logarithmic Transformation Analysis of ICU and Hospital Length of Stay among Survivors versus Nonsurvivors.*

Variable	Acetaminophen <i>median no. of days (IQR)</i>	Placebo	Difference in Logarithms (95% CI)	Exponent of Difference (95% CI)	P Value	P Value for Interaction
Hospital length of stay						<0.001
Nonsurvivors	13.9 (7.1 to 22.2)	7.7 (2.9 to 17.0)	0.64 (0.30 to 0.99)	1.90 (1.35 to 2.69)	<0.001	
Survivors	13.2 (7.7 to 25.0)	14.1 (8.1 to 27.1)	-0.12 (-0.27 to 0.04)	0.89 (0.76 to 1.04)	0.13	
ICU length of stay						<0.001
Nonsurvivors	10.4 (4.1 to 16.9)	4.0 (1.7 to 9.4)	0.75 (0.36 to 1.14)	2.12 (1.43 to 3.13)	<0.001	
Survivors	3.5 (1.9 to 6.9)	4.3 (2.1 to 8.9)	-0.18 (-0.35 to 0.01)	0.84 (0.70 to 0.99)	0.01	

* The exponent of the difference in natural logarithms can be interpreted as the ratio of mean values. An exponent of more than 1 implies a longer stay with acetaminophen than with placebo and an exponent of less than 1 a shorter stay.

生存者ではICU在室が短く、死亡者では長い

サブグループ解析

Table S11. Subgroup analyses.					
Median ICU-free days by subgroup (IQR); n	Acetaminophen	Placebo	Difference* (95% CI) days	P Value	Interaction P value
Septic shock					0.23
Septic shock present	22 (0-25); 65	22 (11-25); 73	0 (-1 to 1)	0.90	
Septic shock absent	23 (17-25); 281	22 (12-25); 271	0 (0 to 1)	0.07	
Aspirin use					0.84
On aspirin	22 (9-25); 52	22 (0-26); 54	0 (-1 to 1)	0.83	
Not on aspirin	23 (13-25); 294	22 (13-25); 290	0 (0 to 1)	0.04	
High fever					0.65
Temperature >39°C	24 (11-26); 113	23 (15-25); 88	0 (0 to 2)	0.18	
Temperature <39°C	23 (13-25); 233	22 (7.5-25); 256	0 (-1 to 0)	0.24	
Location of Infection acquisition					0.77
Community-acquired	24 (13-26); 232	22 (15-25); 237	0 (0 to 1)	0.12	
Hospital-acquired	23 (18-25); 78	22 (6-25); 65	1 (0 to 2)	0.25	
ICU-acquired	18 (0-23); 36	16.5 (0-24); 42	0 (-3 to 3)	0.90	

*Hodges-Lehman estimate for acetaminophen minus placebo. The Hodges-Lehmann estimate of difference is the median of all paired differences between observations in the two samples.

敗血症性ショック、アスピリンの使用、39℃以上の発熱か、市中感染か院内感染か、でサブグループ解析したが、特にICU free daysに差は認められず

考察

- 本研究の結果では、アトアミノフェンの早期導入はICU-free daysに影響を与えなかった
- 生存者においては、アトアミノフェン使用群はプラセボ群よりICU在室が短かった
- 死亡者においてはアトアミノフェン使用群はプラセボ群よりICU在室が長かった
- 28日時点死亡率、90日時点死亡率、90日までの生存期間、については有意差がなかった
- アトアミノフェン群では体温が有意に低かったが、副作用についてはプラセボ群と有意差はなかった

考察

- 体温低下の程度は、虚血性脳卒中患者やSIRSを伴う重症発熱患者を対象とした他の研究と一致している
- 死亡者についてICU在室日数や在院日数がセトアミノフェン群がプラセボ群より長い
⇒正常体温への物理的冷却により人工呼吸を必要とする敗血症患者の死亡を遅らせる事ができたとする過去の研究と矛盾しない
- また、これらの観察は、ICUでセトアミノフェンを使用した患者がそうでない患者より死亡までの期間が長かったとする研究とも矛盾しない

研究の限界

- 研究対象薬の使用が比較的短い事
- 研究対象薬使用プロトコル終了後に約1/3の症例はアセトアミノフェンの投与を受けている事
(Open-label acetaminophen)
→この結果、今回研究はICUでの発熱に対するアセトアミノフェンの早期使用に関する知見となっている
- ICU入室前、ICU退室後のアセトアミノフェン使用に関する情報がない事

考察

- 感染によると思われるICU発熱患者について、アトアミノフィン使用はICU-free daysの減少に結びつかなかった
- 発熱に対するアトアミノフィンの早期使用は、死亡者ではICU在室期間の延長に、生存者ではICU在室期間の短縮に関連したが、これは解釈に注意を要し、仮説として扱うべきである
- なぜなら、これは解熱の生理的効果と関連しているかもしれないし、臨床医による患者の重症度の認識と予後予測に影響を与えた結果かも知れない
- さらに、別の解釈として、アトアミノフィンが敗血症の自然歴に影響を与えているという解釈も考えられる

考察

- 今回は、発熱に対する比較的短期のアセトアミノフェン使用に関し検討した
- このため、より長期のアセトアミノフェン使用に関しては検討できていない

結論

- 感染によると思われる発熱に対するアトアミノフェンの使用はICU-free daysに影響を与えなかった
- 28日死亡、90日死亡、90日目までの生存期間についてもアトアミノフェン使用は影響を与えなかった

聖マリアンナ西部救急として

- 本研究では感染による発熱に対しアトアミノフェンを早期から使用する事で予後に差はない
- しかし、生存者ではICU在室が短く、死亡者では長い
→アトアミノフェン投与による解熱が臨床的判断に影響を与えている可能性も否定できない
- 例えば、より重症な患者をアトアミノフェンで解熱する事で、病態がマスクされ適切な対応がとられなくなり、ICU滞在が延長さらに死亡につながっているかもしれない
- 発熱が消耗などリスクになり得る患者ではアトアミノフェン投与が考慮されるが、あくまで対症療法である事を認識し、原疾患への対応をしっかりと行う事が望まれる