

Journal Club

敗血症性ショックに対する バソプレシン vs ノルアドレナリン (VANISH trial)

東京ベイ・浦安市川医療センター

ICUローテーター PGY2

山内 陽介

本日の論文

JAMA | **Original Investigation**

Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock The VANISH Randomized Clinical Trial

Anthony C. Gordon, MD; Alexina J. Mason, PhD; Neeraja Thirunavukkarasu, MSc; Gavin D. Perkins, MD; Maurizio Cecconi, MD; Magda Cepkova, MD; David G. Pogson, MB BCh; Hollmann D. Aya, MD; Aisha Anjum, BSc; Gregory J. Frazier, MSc; Shalini Santhakumaran, MSc; Deborah Ashby, PhD; Stephen J. Brett, MD; for the VANISH Investigators

JAMA,
2016;316(5):509-518
PMID: 27483065

バソプレシン

- 視床下部にて合成され下垂体後葉から分泌されるペプチドホルモン
- 主に、**腎集合体のV2受容体**に作用して、水の再吸収を調整する抗利尿ホルモンとしての作用と、**血管平滑筋のV1受容体**に作用して、末梢血管を収縮させて血圧を上昇させる作用

Anesthesiology. 2006 Sep;105(3):599-612.

Crit Care. 2011 Aug 11;15(4):226.

ショックにおけるバソプレシン

- 普段は動脈圧制御に対するバソプレシンの役割は少ないが、**ショックの初期には動脈圧を維持するのに大きな役割を持つ**とされている
- 実際に**ショックでは血中のバソプレシン濃度が上昇**（動脈圧維持を行うためのバソプレシンの有効血中濃度 (9~187pmol/l) は、抗利尿ホルモンとしての有効血中濃度 (0.9~6.5pmol/l) より高い)

ショックにおけるバソプレシン

- ショックが遷延すると、蓄えられていたバソプレシンが枯渇し、血中濃度が低下

Crit Care Med. 2003 Jun;31(6):1752-8.

- ノルアドレナリン抵抗性ショックの一つの原因？

N Engl J Med. 2001 Aug 23;345(8):588-95.

ノルアドレナリン抵抗性のショックに対して、
“ホルモンの補充”としてのバソプレシン投与が
考慮される

敗血症性ショックにおける バソプレシン (VASTT trial)

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 28, 2008

VOL. 358 NO. 9

Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock

James A. Russell, M.D., Keith R. Walley, M.D., Joel Singer, Ph.D., Anthony C. Gordon, M.B., B.S., M.D., Paul C. Hébert, M.D., D. James Cooper, B.M., B.S., M.D., Cheryl L. Holmes, M.D., Sangeeta Mehta, M.D., John T. Granton, M.D., Michelle M. Storms, B.Sc.N., Deborah J. Cook, M.D., Jeffrey J. Presneill, M.B., B.S., Ph.D., and Dieter Ayers, M.Sc., for the VASST Investigators*

カナダ、オーストラリア、アメリカの27施設で行われた
二重盲検ランダム化比較試験

VASST trial のPICO

- P** : 16歳以上の敗血症性ショック患者
ノルアドレナリン 5 μ g/min以上使用
- I** : バソプレシン+ノルアドレナリン
バソプレシン0.01~0.03U/min
- C** : ノルアドレナリン
- O** : 28日死亡率

Characteristic	Norepinephrine Group (N=382)	Vasopressin Group (N=397)	P Value
Age — yr	61.8±16	59.3±16.4	0.03
Male sex — no. (%)	229 (59.9)	246 (62.0)	0.56
Recent surgical history — no. (%)	132 (34.6)	151 (38.0)	0.31
Elective	8 (2.1)	6 (1.5)	
Emergency	124 (32.5)	145 (36.5)	
APACHE II score	27.1±6.9	27.0±7.7	0.84
White race — no. (%)†	320 (83.8)	336 (84.6)	0.97
Preexisting conditions — no. (%)			
Ischemic heart disease	65 (17.0)	68 (17.1)	0.62
Congestive heart failure	30 (7.9)	28 (7.1)	0.56
Chronic obstructive pulmonary disease	72 (18.8)	55 (13.9)	0.11
Chronic renal failure	48 (12.6)	40 (10.1)	0.34
Diabetes	88 (23.0)	77 (19.4)	0.29
Liver disease	36 (9.4)	52 (13.1)	0.16
Alcoholism	53 (13.9)	55 (13.9)	0.62
Injection-drug abuse	14 (3.7)	20 (5.0)	0.40
Cancer	104 (27.2)	85 (21.4)	0.11
Compromised immune system	72 (18.8)	67 (16.9)	0.48
Solid-organ transplant	17 (4.5)	14 (3.5)	0.50
Corticosteroid use	86 (22.5)	82 (20.7)	0.51
Recent trauma	16 (4.2)	23 (5.8)	0.30

年齢は60歳前後
APACHE II スコアは27点程度、CKDは10%程度

New organ failure — no. (%)			
Cardiovascular	382 (100)	397 (100)	1.00
Respiratory	341 (89.3)	342 (86.1)	0.15
Renal	258 (67.5)	264 (66.5)	0.68
Hematologic and coagulation	84 (22.0)	118 (29.7)	0.02
Neurologic	89 (23.3)	101 (25.4)	0.48
No. of organ dysfunctions	3.4±1.1	3.5±1.1	0.04
Source of infection — no. (%)			
Lung	165 (43.2)	162 (40.8)	0.77
Abdomen	100 (26.2)	111 (28.0)	
Other‡	117 (30.6)	124 (31.2)	
Pathogen type in cultures — no. (%)			
Gram-positive alone	59 (15.4)	80 (20.2)	0.19
Gram-negative alone	43 (11.3)	40 (10.1)	
Mixed organisms	139 (36.4)	143 (36.0)	
Other	51 (13.4)	62 (15.6)	
No pathogen	90 (23.6)	72 (18.1)	
Hemodynamic variables			
Systolic blood pressure — mm Hg	110±17	108±17	0.10
Mean arterial pressure — mm Hg	73±10	72±9	0.23
Arterial pH	7.31±0.1	7.32±0.1	0.71
Serum lactate level — mmol/liter	3.5±3.0	3.5±3.2	0.96

敗血症の原因は、肺が40%程度、腹部が27%程度
ランダム化時のMAPは72-73mmHg、lactate 3.5mmol/L

Characteristic	Norepinephrine Group (N= 382)	Vasopressin Group (N= 397)	P Value
Vasoactive drug dosage at randomization§			
Norepinephrine — $\mu\text{g}/\text{min}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	20.7±18.1 (0.28±0.26)	20.7±22.1 (0.26±0.27)	0.97
Epinephrine — $\mu\text{g}/\text{min}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	8.6±9.4 (0.12±0.15)	14.6±16.9 (0.20±0.29)	0.12
Dopamine — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	7.3±5.3	7.6±6.4	0.88
Dobutamine — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	5.1±3.7	6.4±5.2	0.18
Milrinone — $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.4±0.3	0.3±0.1	0.23
Phenylephrine — $\mu\text{g}/\text{min}$ ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	151±74 (2.03±1.17)	157±90 (2.04±1.31)	0.61
Vasoactive drug infusions — no. (%)			
Norepinephrine alone	222 (58.1)	224 (56.4)	0.63
No norepinephrine	53 (13.9)	53 (13.4)	0.83
Two or more vasopressors	111 (29.1)	124 (31.2)	0.51
Other therapy for sepsis — no. (%)			
Corticosteroids	293 (76.7)	296 (74.6)	0.49
Activated protein C	56 (14.7)	61 (15.4)	0.78
Baseline tidal volume — ml/kg	7.4±2.5	7.2±2.5	0.43
Time from meeting inclusion criteria to study-drug infusion — hr	11.5±9.4	11.9±8.9	0.57

ランダム化時のノルアドレナリンの投与量は0.26–0.28 γ
ステロイドは約75%の患者で投与

Variable	Norepinephrine Group (N = 382)	Vasopressin Group (N = 396)	P Value†
	<i>no./total no. (%)</i>		
Patients who underwent randomization and infusion			
28-day mortality	150/382 (39.3)	140/396 (35.4)	0.26
90-day mortality	188/379 (49.6)	172/392 (43.9)	0.11
Patients who underwent randomization			
28-day mortality	154/395 (39.0)	144/404 (35.6)	0.33
90-day mortality	194/392 (49.5)	177/400 (44.2)	0.14
<i>median (interquartile range)</i>			
Days alive‖			
Free of organ dysfunction			
Cardiovascular	17 (0–24)	19 (0–24)	0.58
Vasopressor use**	17 (0–24)	19 (0–24)	0.61
Respiratory	2 (0–14)	3.5 (0–16)	0.15
Ventilation††	6 (0–20)	8.5 (0–20)	0.24
Renal	18.5 (3–28)	21.5 (4–28)	0.54
Renal-replacement therapy	23 (5–28)	25 (6–28)	0.64

死亡率に
差はなし

腎障害も
差はなし

Stratum	Norepinephrine Group no./total no. (%)	Vasopressin Group	P Value†	Absolute Risk Reduction (95% CI) %	Relative Risk (95% CI)
More severe septic shock					
28-day mortality	85/200 (42.5)	88/200 (44.0)	0.76	-1.5 (-11.2 to 8.2)	1.04 (0.83 to 1.3)
90-day mortality	105/199 (52.8)	103/199 (51.8)	0.84	1.0 (-8.8 to 10.8)	0.98 (0.81 to 1.18)
Less severe septic shock					
28-day mortality	65/182 (35.7)	52/196 (26.5)	0.05	9.2 (-0.1 to 18.5)	0.74 (0.55 to 1.01)
90-day mortality	83/180 (46.1)	69/193 (35.8)	0.04	10.4 (0.4 to 20.3)	0.78 (0.61 to 0.99)

Variable	Norepinephrine Group (N=382) no. (%)	Vasopressin Group (N=396) no. (%)	P Value*
At least one serious adverse event	40 (10.5)	41 (10.3)	1.00
Acute myocardial infarction or ischemia	7 (1.8)	8 (2.0)	1.00
Cardiac arrest	8 (2.1)	3 (0.8)	0.14
Life-threatening arrhythmia	6 (1.6)	8 (2.0)	0.79
Acute mesenteric ischemia	13 (3.4)	9 (2.3)	0.39
Hyponatremia†	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Digital ischemia	2 (0.5)	8 (2.0)	0.11
Cerebrovascular accident	1 (0.3)	1 (0.3)	1.00
Other‡	2 (0.5)	5 (1.3)	0.45

ランダム化時のノルアド投与量が少量 (5~14 μg/min) であった群では、バソプレシン群で死亡率低下

バソプレシン併用で副作用は増えない

VASST trialのまとめ

- 敗血症性ショックの患者に対して、ノルアドレナリンに併用する形で低用量バソプレシンを投与しても死亡率は改善しない
- ノルアドレナリンの投与量が少ない時点で始めるといいのかもしれない
- バソプレシンを併用すると、有害事象は増えることなく、ノルアドレナリンの必要量は減少する

VASST trial post hoc analysis

- ランダム化時点でAKIがある群（RIFLE分類でrisk）では、バソプレシン併用群の方がRIFLE分類でFailure / Lossとなるのが少なく、腎代替療法の施行が少なかった

Intensive Care Med. 2010 Jan;36(1):83-91.

- バソプレシンとステロイドを併用した群で死亡率が低かった

Int Care Med. 2009 Mar;37(3):811-8.

ガイドラインでの記載

- Surviving Sepsis Campaign Guideline 2012
- Vasopressin 0.03 units/minute can be added to norepinephrine (NE) with intent of either raising MAP or decreasing NE dosage (UG).
- Low dose vasopressin is not recommended as the single initial vasopressor for treatment of sepsis-induced hypotension and vasopressin doses higher than 0.03–0.04 units/minute should be reserved for salvage therapy (failure to achieve adequate MAP with other vasopressor agents) (UG).
- 日本版敗血症ガイドライン2012
ノルアドレナリンへの反応性が低下している場合には、ノルアドレナリン (0.05 μ g/kg/分[~])に加えて、バソプレシン(0.03 単位/分)の併用を考慮する (2B)

当院でのバソプレシンの使用

- 敗血症性ショック時の昇圧剤としての、第一選択薬はノルアドレナリン
- ノルアドレナリンの必要量が増加し
15 $\mu\text{g}/\text{min}$ (50kgで0.3 γ) 程度の投与量になった時点で、バソプレシンの併用を考慮する
- 投与速度は0.03U/minで開始、基本的に増量はしない

(※) 0.03-0.04U/min以上の高用量の投与については腎臓や肝臓、腸管などの臓器虚血との関連が報告

本日の論文

JAMA | **Original Investigation**

Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock The VANISH Randomized Clinical Trial

Anthony C. Gordon, MD; Alexina J. Mason, PhD; Neeraja Thirunavukkarasu, MSc; Gavin D. Perkins, MD; Maurizio Cecconi, MD; Magda Cepkova, MD; David G. Pogson, MB BCh; Hollmann D. Aya, MD; Aisha Anjum, BSc; Gregory J. Frazier, MSc; Shalini Santhakumaran, MSc; Deborah Ashby, PhD; Stephen J. Brett, MD; for the VANISH Investigators

JAMA,
2016;316(5):509-518
PMID: 27483065

本論文のPICO

- P** : 輸液抵抗性の敗血症性ショック患者
- I** : バソプレシン (±ヒドロコルチゾン)
- C** : ノルアドレナリン (±ヒドロコルチゾン)
- O** : 腎不全に至るまでの日数

Design

- 多施設共同二重盲検化ランダム化比較試験
(イギリス18施設のICU)
- 対象：2013年2月から2015年5月までの期間で
感染症によりSIRS項目を2つ以上満たす成人で、
輸液蘇生に抵抗性で昇圧剤を必要とした患者

Crit Care Med. 1992;20(6):864-874.

Patients

Inclusion criteria

- 16歳以上
- 24時間以内の感染症によりSIRS項目を2つ以上満たす
- 4時間以内に少なくとも1L以上の輸液蘇生を受けても低血圧が持続する

Exclusion criteria

- 既に昇圧薬が6時間以上持続投与されている
- 過去3ヶ月以内に全身ステロイド治療を受けている
- 副腎不全
- 末期腎不全
- 腸間膜虚血
- レイノー現象、全身性強皮症、その他血管攣縮性の疾患
- 妊娠
- 本試験に影響するような他の試験に組み入れられている
- 試験薬に対し過敏症の既往

Randomization and Masking

- バソプレシン+ヒドロコルチゾン群
 - ノルアドレナリン+ヒドロコルチゾン群
 - バソプレシン+プラセボ群
 - ノルアドレナリン+プラセボ群
- の4群に均等割付
-
- 施設で層別化し、computer-generated random numbersを用いて割り付け

Intervention

- 十分な輸液蘇生が行われたところで、
試験薬①：バソプレシン(最大0.06U/min)または
ノルアドレナリン(最大12 μ g/min)をCVから投与
MAP65-75を目標に用量設定
- 試験薬①が最大用量まで達したところで、
試験薬②：ヒドロコルチゾン(50mg)またはプラセボ(生食)を
6時間毎5日間、12時間毎3日間、1日毎3日間投与

Intervention

- 試験薬②初回投与でもMAP65達成できない場合、open label昇圧薬(バソプレシン以外)を追加投与
目標MAPに達したら、まずopen label昇圧薬を漸減中止
次に試験薬①を漸減中止
- 試験薬①中止後24時間以内に低血圧再燃した場合、
試験薬①を投与
24時間以上経過後ではopen label昇圧薬を投与
- 緊急事態で試験薬①が用意できない場合、
open label昇圧薬を投与。6時間以内に試験薬①に置換
6時間以上かかった場合は試験から除外

Adult patient who has sepsis and requires vasopressors to maintain blood pressure despite adequate fluid resuscitation

RANDOMISE

A

**Vasopressin infusion
(0-0.06U/min) titrated to BP.**

Continues until shock resolved

B

**Vasopressin infusion
(0-0.06U/min) titrated to BP.**

Continues until shock resolved.

C

**Noradrenaline infusion
(0-12µg/min) titrated to BP.**

Continues until shock resolved.

D

**Noradrenaline infusion
(0-12µg/min) titrated to BP.**

Continues until shock resolved.

**If BP still low
Hydrocortisone**

(50mg IV 6 hourly for 5 days then tapered to 50mg every 12 hours for days 6 to 8, 50mg every 24 hours for days 9 to 11 and then stopped.)

**If BP is still low
Placebo**

(0.5ml 0.9% Saline IV 6 hourly for 5 days then tapered to every 12 hours for days 6 to 8, every 24hours for days 9 to 11, and then stopped).

**If BP is still low
Hydrocortisone**

(50mg IV 6 hourly for 5 days then tapered to 50mg every 12 hours for days 6 to 8, 50mg every 24 hours for days 9 to 11 and then stopped.)

**If BP is still low
Placebo**

(0.5ml 0.9% Saline IV 6 hourly for 5 days then tapered to every 12 hours for days 6 to 8, every 24hours for days 9 to 11, and then stopped).

If BP still low, catecholamine vasopressors at physician discretion

Blood and urine research sample collection on days 1, 3, 5 and 7. Daily routine clinical data collection from notes while on ICU. 28-day and hospital survival status.

Study Outcome

Primary Outcome

- Acute Kidney Injury Network(AKIN) stage 3 を腎不全と定義し、割付後28日の間に腎不全に至るまでの日数
 - (1)28日間で腎不全に至らなかった生存者の割合
 - (2)腎不全または死亡までの日数の中央値

Secondary Outcome

- 透析率、透析期間
- 生存者および死亡者の腎不全の期間
- 28日後、ICU、病院滞在中の死亡率
- SOFAスコアでの臓器不全に至るまでの期間

AKIN(Acute Kidney Injury Network)分類

本研究ではstage 3 = 腎不全と定義

ステージ	血清Cr基準	尿量基準
ステージ 1	≥0.3 mg/dlの増加 or 1.5 ~ 2 倍に増加	<0.5 ml/kg/時 (6 時間以上持続)
ステージ 2	2-3 倍	<0.5 ml/kg/時 (12 時間以上持続)
ステージ 3	血清Cr ≥3 倍 or ≥4.0 mg/dlの増加で 急激なCr 0.5 mg/dl上昇を伴う (腎代替療法患者はstage 3)	<0.3 ml/kg/時 (24 時間持続) or 無尿 (12 時間持続)

Statistical Analysis

- 先行研究より、全体の急性腎不全の発生率が30～50%と想定し、バソプレシン群でノルアドレナリン群と比較して20～25%の相対リスク減少があると想定し、 α エラー0.05, power 80%とすると400人必要と計算し、3%のwithdrawalを想定し412人をサンプルサイズとした

Intensive Care Med. 2010;36(1):83-91.

Crit Care Med. 2014;42(6):1325-1333.

- Primary outcomeは、バソプレシン群とノルアドレナリン群の腎不全に至るまでの日数の分布の差をMann-Whitney U testで検定した
- ロジスティック回帰モデルおよびCox回帰モデルにて4群間の透析率、死亡率を分析し、バソプレシンとヒドロコルチゾンの相互作用を解析した

Result

2213 Patients assessed for eligibility

1792 Excluded^a

90 Did not meet 2 of the 4 systematic inflammatory response criteria

1236 Received open-label vasopressor for >6 h

88 Previous vasopressor infusion during current ICU admission

339 Regular steroid therapy within the last 3 months

4 Adrenal dysfunction

78 End-stage renal failure

6 Pregnancy

71 Mesenteric ischemia

19 Vasospastic diseases

157 Medical team not committed to full active treatment

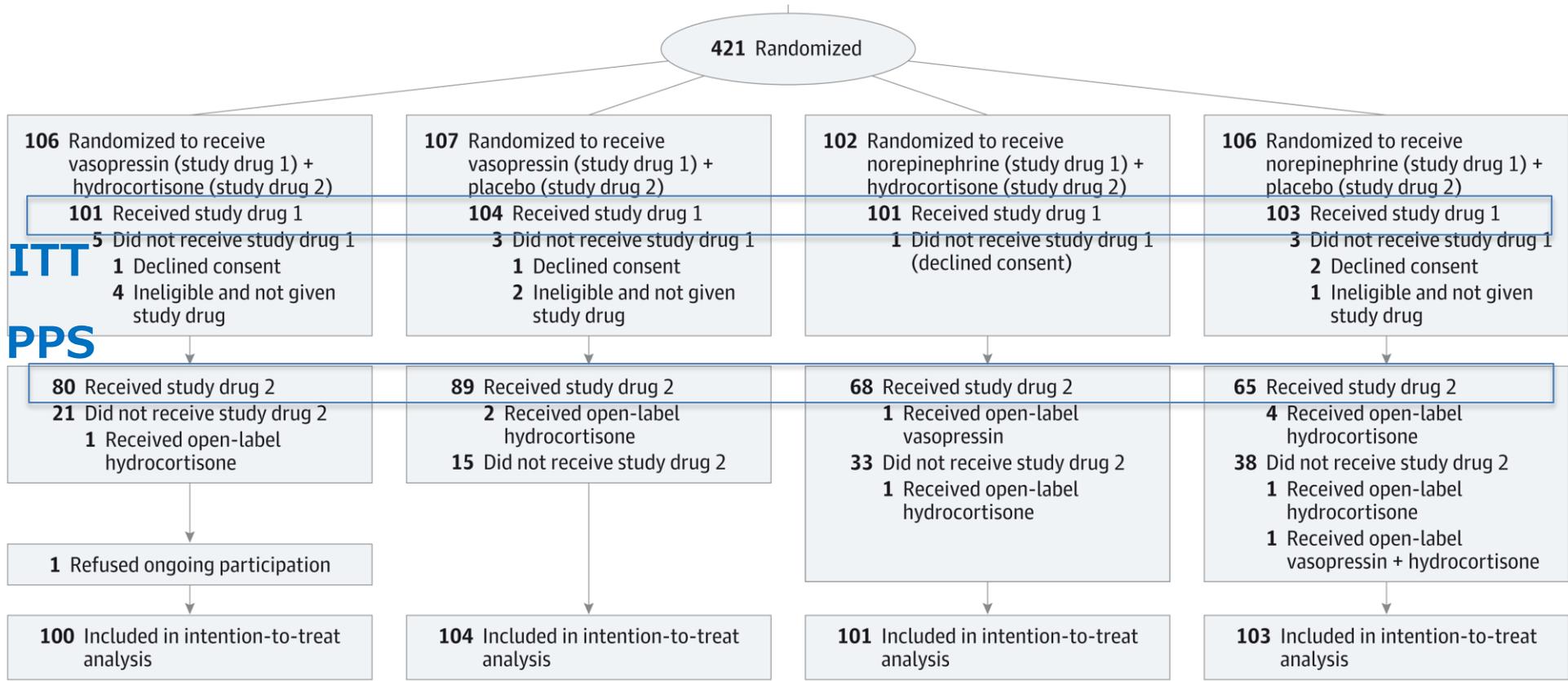
31 Enrolled in another trial with potential drug interaction

26 Consent declined or unable to consent

1 Other

421 Randomized

・除外の一番の原因は
6時間以上open label
昇圧薬の持続使用あり。



ITT
PPS

Baseline Characteristics of Patients with Septic Shock

	Vasopressin + Hydrocortisone (n = 101)	Vasopressin + Placebo (n = 104)	Norepinephrine + Hydrocortisone (n = 101)	Norepinephrine + Placebo (n = 103)	Total Trial Population (n = 409)
Age, median (IQR), y	66 (57-76)	67 (59-77)	63 (52-76)	66 (54-76)	66 (54-77)
Men, No. (%)	59 (58)	52 (50)	62 (61)	65 (63)	238 (58)
Weight, median (IQR), kg	75 (63-90)	70 (60-85)	75 (65-89)	73 (64-90)	75 (62-87)
BMI, median (IQR)	26 (23-32)	24 (22-29)	26 (23-30)	25 (23-30)	26 (22-30)
Caucasian ethnicity, No. (%)	85 (84)	89 (86)	87 (86)	88 (85)	349 (85)
Recent surgical history, No. (%) ^a	17 (17)	21 (20)	18 (18)	17 (17)	73 (18)
APACHE II score, median (IQR)	24 (19-30)	24 (19-29)	24 (20-30)	23 (18-30)	24 (19-30)
Preexisting conditions, No. (%)					
Ischemic heart disease	20 (20)	11 (11)	12 (12)	19 (18)	62 (15)
Severe COPD	2 (2)	4 (4)	6 (6)	3 (3)	15 (4)
Chronic kidney failure	9 (9)	8 (8)	5 (5)	5 (5)	27 (7)
Cirrhosis	5 (5)	3 (3)	2 (2)	5 (5)	15 (4)
Cancer	14 (14)	11 (11)	8 (8)	14 (14)	47 (11)
Immunocompromised	9 (9)	4 (4)	8 (8)	7 (7)	28 (7)
Diabetes	19 (19)	20 (19)	22 (22)	29 (28)	90 (22)
Organ failure, No. (%) ^b					
Respiratory	32 (32)	39 (38)	40 (40)	38 (38)	149 (37)
Kidney	19 (19)	19 (18)	24 (24)	23 (22)	85 (21)
Liver	4 (4)	4 (4)	6 (6)	6 (7)	20 (5)
Hematological	6 (6)	6 (6)	6 (6)	4 (4)	22 (6)
Neurological	33 (35)	33 (33)	32 (34)	30 (31)	128 (33)

- 年齢60代で体重75kgの白人、APACHE IIスコアは24点
- ベースラインで既に腎不全をきたしている症例がおよそ20%存在

	Vasopressin + Hydrocortisone (n = 101)	Vasopressin + Placebo (n = 104)	Norepinephrine + Hydrocortisone (n = 101)	Norepinephrine + Placebo (n = 103)	Total Trial Population (n = 409)
Physiological variables, median (IQR)					
Mean arterial pressure, mm Hg	71 (62-80)	69 (62-75)	68 (61-75)	70 (63-78)	70 (62-77)
Heart rate, beats/min	98 (85-109)	96 (84-108)	99 (83-112)	96 (84-110)	97 (84-110)
Central venous pressure, mm Hg ^c	12 (9-17)	13 (10-16)	13 (9-17)	13 (8-17)	13 (9-17)
Lactate, mmol/L	2.1 (1.4-4.3)	2.3 (1.5-3.9)	2.6 (1.4-4.5)	2.2 (1.4-3.2)	2.3 (1.4-4)
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg	190 (122-318)	189 (122-301)	171 (104-264)	195 (130-328)	188 (121-302)
Creatinine, mg/dL	1.36 (0.89-2.69)	1.26 (0.83-2.02)	1.44 (0.83-2.26)	1.5 (0.84-2.32)	1.38 (0.84-2.32)
Bilirubin, mg/dL	0.94 (0.47-1.62)	0.99 (0.53-1.67)	0.85 (0.51-1.42)	0.79 (0.45-1.45)	0.88 (0.47-1.58)
Platelets, ×10 ³ /μL	194 (122-289)	176 (116-284)	182 (125-293)	198 (122-270)	188 (121-288)
GCS	14 (6-15)	14 (4-15)	14 (3-15)	14 (5-15)	14 (4-15)
Mechanical ventilation, No. (%)	55 (54)	58 (56)	62 (61)	61 (59)	236 (58)
Renal replacement therapy, No. (%)	2 (2)	4 (4)	2 (2)	3 (3)	11 (3)
Volume of IV fluid in previous 4 h, median (IQR), mL	1200 (757-2021)	1092 (725-2010)	1168 (606-2000)	1100 (613-2132)	1134 (662-2039)

- 割り付け時のMAPは70前後、lactateは2台前半
- 割付け前4時間で1100ml程度の輸液蘇生が行われている

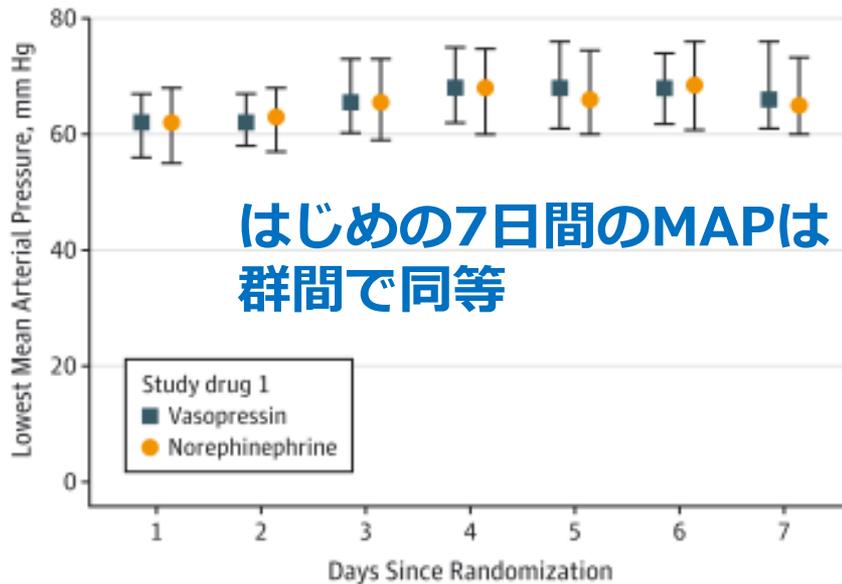
	Vasopressin + Hydrocortisone (n = 101)	Vasopressin + Placebo (n = 104)	Norepinephrine + Hydrocortisone (n = 101)	Norepinephrine + Placebo (n = 103)	Total Trial Population (n = 409)
Patients receiving open-label vasopressor at randomization, No. (%)	91 (90)	89 (86)	86 (85)	82 (80)	348 (85)
Time from onset of shock to receiving first study drug, median (IQR), h	3.2 (1.8-5)	3.5 (2-5.4)	3.7 (1.7-5)	3.5 (1.4-5.4)	3.5 (1.8-5.2)
Norepinephrine dose at randomization, median (IQR), $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0.16 (0.1-0.3) (n = 76)	0.15 (0.1-0.28) (n = 79)	0.2 (0.12-0.42) (n = 81)	0.16 (0.1-0.27) (n = 73)	0.16 (0.1-0.31) (n = 309)
Source of infection, No. (%)					
Lung	43 (44)	39 (38)	44 (45)	39 (38)	165 (41)
Abdomen	20 (20)	26 (25)	25 (26)	22 (22)	93 (23)
Soft tissue or line	5 (5)	5 (5)	3 (3)	6 (6)	19 (5)
Other	30 (31)	32 (31)	26 (27)	35 (34)	123 (31)

- 80～90%で割付け前に既にopen label昇圧薬が投与されている
その内ノルアドレナリンが使われていたのが88%
- 割付け前のノルアドレナリンの投与用量は $0.16\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
体重の中央値が75kgだからおよそ $12\mu\text{g}/\text{min}$
⇒less severe septic shock($< 15\mu\text{g}/\text{min}$)
に相当するものが半分以上
- 敗血症性ショック発生から試験薬①投与までの時間は3.5時間
(open label昇圧薬を使用して6時間以上経過したものは除外済み)
- 敗血症の原因は、VASST trialとほぼ同じ割合

MAP and maximum total norepinephrine dose over the first 7 days by study drug 1

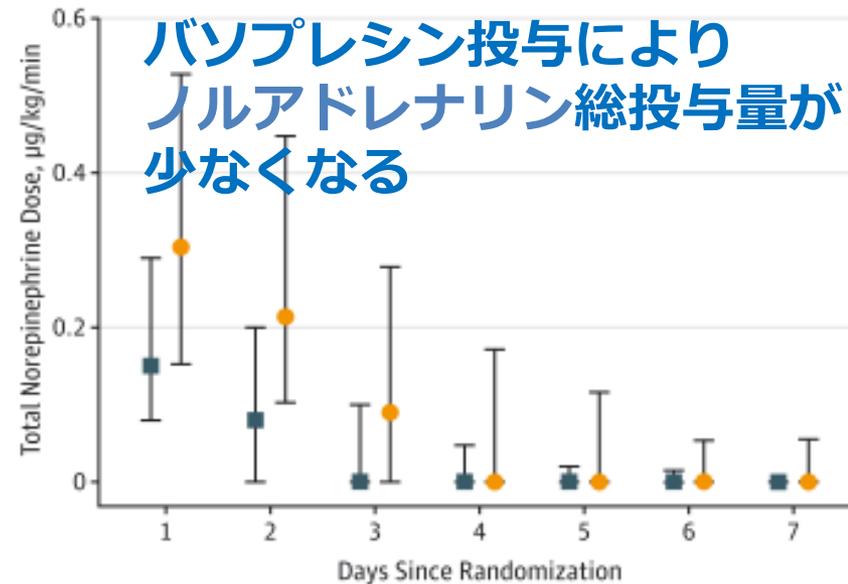
Figure 2. Mean Arterial Pressure and Maximum Total (Study and Open-Label) Norepinephrine Dose Over the First 7 Days by Study Drug 1

A Lowest mean arterial pressure



No. of patients	1	2	3	4	5	6	7
Vasopressin	205	189	178	155	141	128	111
Norepinephrine	204	198	182	154	131	112	96

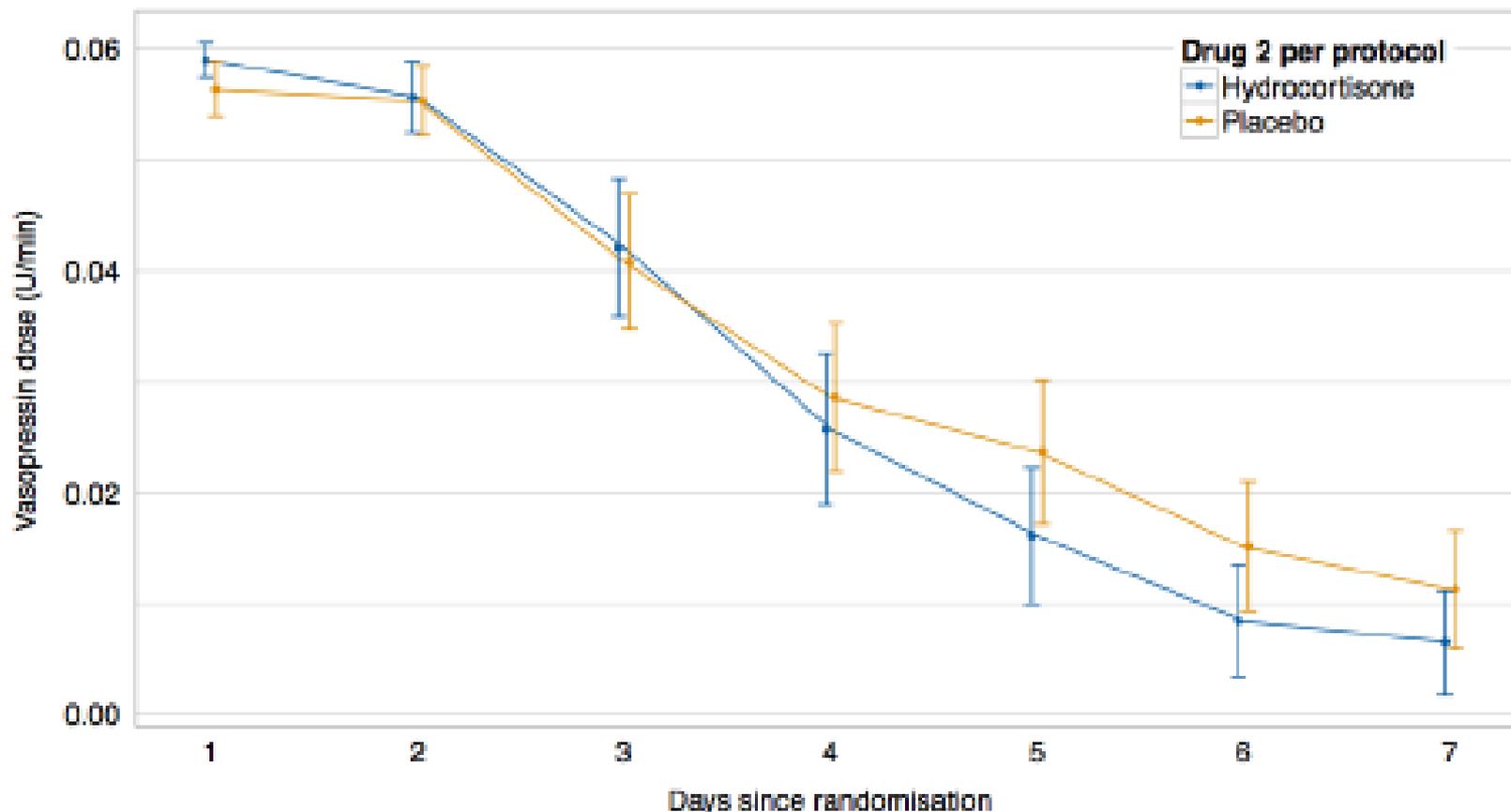
B Maximum total (study and open-label) norepinephrine dose



No. of patients	1	2	3	4	5	6	7
Vasopressin	205	189	180	158	144	131	118
Norepinephrine	204	199	183	157	134	115	102

Squares and circles indicate the median. The error bars indicate the interquartile range. Day 1 runs from the time of randomization to the end of the "ICU calendar day" and is therefore less than 24 hours and varies in duration between patients.

Maximum vasopressin dose over the first seven days for those patients given study drug 2

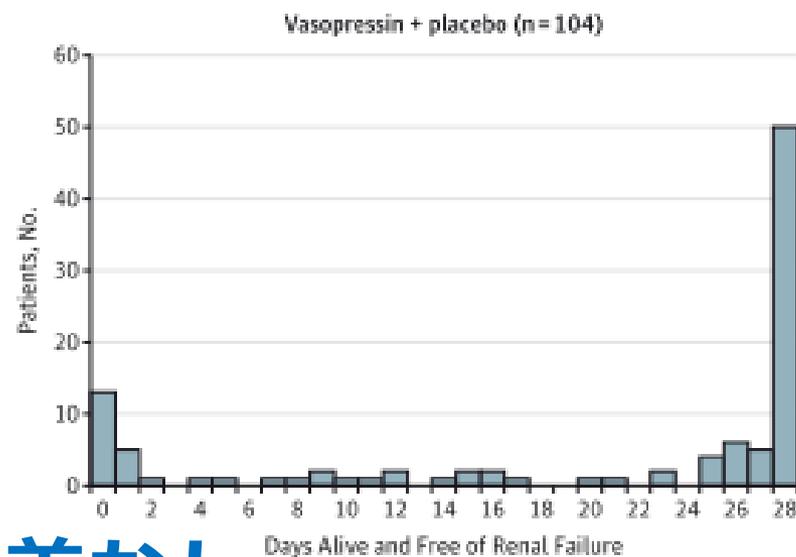
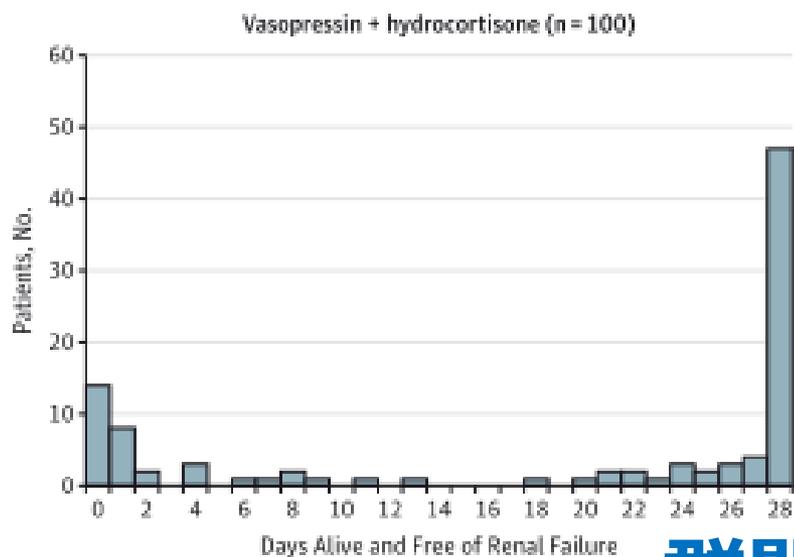


Hydrocortisone	80	74	69	67	66	64	63
Placebo	87	82	79	75	73	72	72

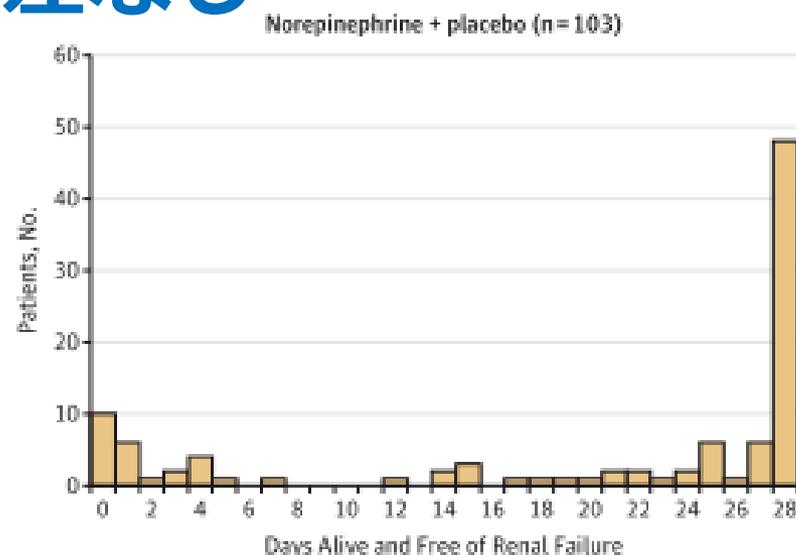
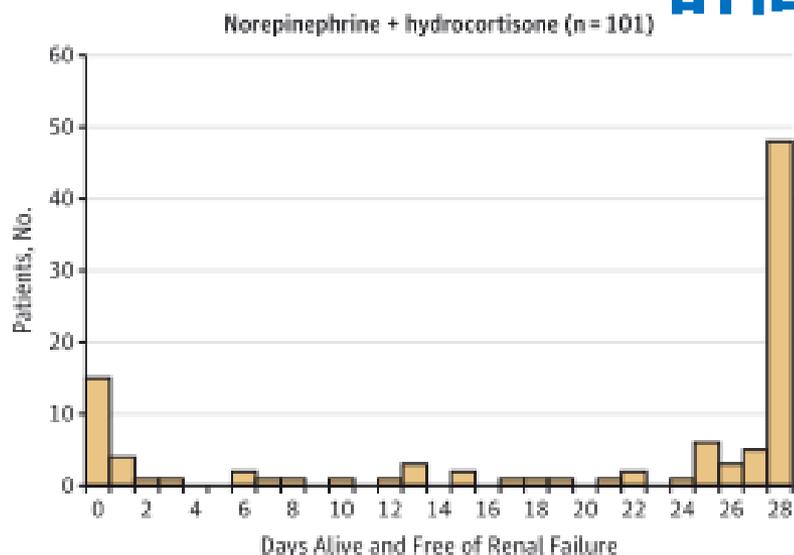
Primary Outcome

Figure 3. Kidney Failure-Free Days by Randomized Treatment Group

Kidney failure-free days per treatment group (primary outcome)



群間で差なし



The column at 28 days represents survivors who never developed kidney failure, other columns represent patients who did not survive, who experienced kidney failure, or both at any time.

Secondary Outcome

Table 2. Outcome Data in the 4 Treatment Groups and Comparison of the Vasopressin Group With the Norepinephrine Group

Primary	Vasopressin			Norepinephrine			Vasopressin vs Norepinephrine, Absolute Difference (95% CI) ^b
	Hydrocortisone ^a	Placebo	Total ^a	Hydrocortisone	Placebo	Total	
28-d Survivors who never developed kidney failure, No./total (%) ^c	46/81 (56.8)	48/84 (57.1)	94/165 (57.0)	46/77 (59.7)	47/80 (58.8)	93/157 (59.2)	-2.3 (-13.0 to 8.5) ^d
Kidney failure-free days in other patients, median (IQR), d ^e	5 (0-23)	12 (1-25)	9 (1-24)	13 (0-25)	14 (1-24)	13 (1-25)	-4 (-11 to 5) ^d
28-d Mortality, No./total (%)	33/100 (33.0)	30/104 (28.8)	63/204 (30.9)	29/101 (28.7)	27/103 (26.2)	56/204 (27.5)	3.4 (-5.4 to 12.3)
ICU mortality, No./total (%)	32/100 (32.0)	26/104 (25.0)	58/204 (28.4)	24/101 (23.8)	27/103 (26.2)	51/204 (25.0)	3.4 (-5.2 to 12.0)
Hospital mortality, No./total (%)	35/100 (35.0)	33/104 (31.7)	68/204 (33.3)	31/101 (30.7)	29/103 (28.2)	60/204 (29.4)	3.9 (-5.1 to 12.9)
Kidney failure, No./total (%)	41/101 (40.6)	46/104 (44.2)	87/205 (42.4)	46/101 (45.5)	51/103 (49.5)	97/204 (47.5)	-5.1 (-15.2 to 5.0)
Survivors	21/67 (31.3)	26/74 (35.1)	47/141 (33.3)	26/72 (36.1)	29/76 (38.2)	55/148 (37.2)	-3.8 (-15.5 to 7.9)
Nonsurvivors	20/33 (60.6)	20/30 (66.7)	40/63 (63.5)	20/29 (69)	22/27 (81.5)	42/56 (75)	-11.5 (-29.6 to 6.6)
Duration of kidney failure, median (IQR), d	4 (1 to 7)	2 (1 to 6)	3 (1 to 7)	3 (2 to 6)	4 (2 to 8)	4 (2 to 8)	-1 (2 to 0)
Survivors	4 (2 to 7)	3 (2 to 8)	4 (2 to 8)	4 (2 to 8)	4 (3 to 8)	4 (2 to 8)	0 (-3 to 2)
Nonsurvivors	2 (1 to 7)	2 (1 to 3)	2 (1 to 7)	3 (2 to 5)	2 (1 to 8)	3 (2 to 7)	-1 (-3 to 0)
Use of RRT, No./total (%)	29/101 (28.7)	23/104 (22.1)	52/205 (25.4)	32/101 (31.7)	40/103 (38.8)	72/204 (35.3)	-9.9 (-19.3 to -0.6)
Survivors	15/67 (22.4)	13/74 (17.6)	28/141 (19.9)	15/72 (20.8)	18/76 (23.7)	33/148 (22.3)	-2.4 (-12.5 to 7.7)
Nonsurvivors	14/33 (42.4)	10/30 (33.3)	24/63 (38.1)	17/29 (58.6)	22/27 (81.5)	39/56 (69.6)	-31.5 (-50.2 to -12.9)
Duration of RRT, median (IQR), d	4 (2 to 7)	3 (2 to 5)	3 (2 to 7)	3 (2 to 8)	4 (2 to 8)	3 (2 to 8)	0 (-2 to 2)
Survivors	4 (2 to 8)	3 (3 to 14)	4 (2 to 10)	4 (2 to 10)	6 (2 to 12)	5 (2 to 11)	-1 (-4 to 2)
Nonsurvivors	4 (1 to 7)	2 (1 to 4)	2 (1 to 6)	3 (2 to 4)	3 (2 to 6)	3 (2 to 6)	-1 (-2 to 2)

差なし

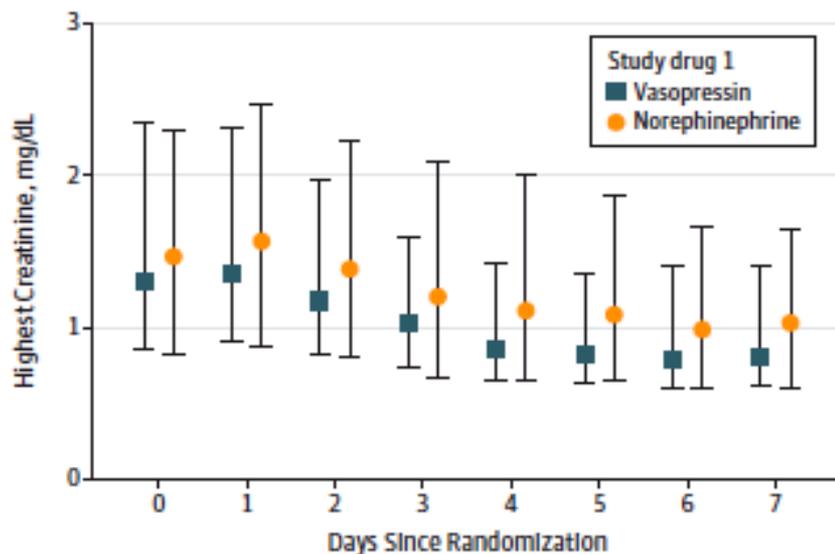
差なし

差あり

- Primary outcomeに差なし
- 死亡率に差なし
- 透析使用に差あり = バソプレシン投与群で有意に少ない

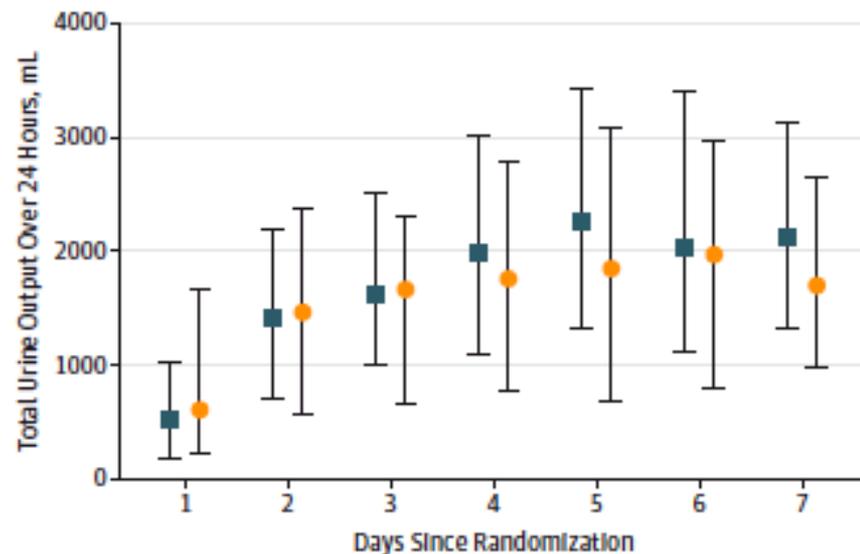
Serum Creatinine and Urine Output Over the First 7 Days by Study Drug 1

A Serum creatinine



No. of patients ^a	0	1	2	3	4	5	6	7
Vasopressin	203	202	186	175	153	141	127	111
Norepinephrine	204	204	197	175	151	129	112	97

B Urine output



No. of patients ^a	1	2	3	4	5	6	7
Vasopressin	205	189	179	158	144	129	114
Norepinephrine	204	198	182	157	133	114	99

• Cre値、尿量は、両群で差なし

Table 2. Outcome Data in the 4 Treatment Groups and Comparison of the Vasopressin Group With the Norepinephrine Group

	Vasopressin			Norepinephrine			Vasopressin vs Norepinephrine, Absolute Difference (95% CI) ^b
	Hydrocortisone ^a	Placebo	Total ^a	Hydrocortisone	Placebo	Total	
No. weaned from vasopressors for >24 h, No./total (%)	88/101 (87.1)	91/104 (87.5)	179/205 (87.3)	91/101 (90.1)	88/103 (85.4)	179/204 (87.7)	0.4 (-6.8 to 6.0)
Time to shock reversal, median (IQR), h	50 (28 to 92)	59 (27 to 112)	51 (28 to 99)	46 (23 to 72)	44 (23 to 90)	45 (23 to 75)	6 (-4 to 20)
Use of inotropes, No./total (%) ^f	31/101 (30.7)	24/104 (23.1)	55/205 (26.8)	24/101 (23.8)	17/103 (16.5)	41/204 (20.1)	6.7 (-1.5 to 14.9)
Duration of mechanical ventilation, median (IQR), d	5 (2 to 10)	6 (3 to 12)	5 (2 to 10)	5 (2 to 16)	5 (2 to 12)	5 (2 to 13)	0 (-2 to 2)
Mean total SOFA score, mean (SD)	6.1 (3.4)	5.8 (3.1)	6.0 (3.3)	6.1 (3.1)	6.3 (3.5)	6.2 (3.3)	-0.2 (-0.9 to 0.4)
ICU length of stay, median (IQR), d	6 (3 to 10)	7 (3 to 14)	7 (3 to 11)	5 (3 to 15)	6 (3 to 11)	5 (3 to 13)	2 (-1 to 3)
Hospital length of stay, median (IQR), d	13 (7 to 31)	17 (9 to 40)	16 (7 to 36)	16 (8 to 42)	15 (8 to 36)	16 (8 to 38)	0 (-5 to 4)
Patients who had ≥1 serious adverse events, No./total (%)	9/101 (8.9)	13/104 (12.5)	22/205 (10.7)	11/101 (10.9)	6/103 (5.8)	17/204 (8.3)	2.5 (-3.3 to 8.2)
Digital ischemia ^g	4/101 (4.0)	7/104 (6.7)	11/205 (5.4)	2/101 (2.0)	1/103 (1.0)	3/204 (1.5)	3.9 (-0.1 to 7.9)
Mesenteric ischemia ^g	2/101 (2.0)	3/104 (2.9)	5/205 (2.4)	4/101 (4.0)	1/103 (1.0)	5/204 (2.5)	0.0 (-3.0 to 3.0)
Life-threatening arrhythmia ^g	2/101 (2.0)	0/104 (0.0)	2/205 (0.98)	1/101 (1.0)	4/103 (3.9)	5/204 (2.5)	-1.5 (-4.5 to 1.5)
Acute coronary syndrome ^g	4/101 (4.0)	3/104 (2.9)	7/205 (3.4)	2/101 (2.0)	0/103 (0.0)	2/204 (1.0)	2.5 (-0.9 to 5.8)
Other ^g	2/101 (2.0)	2/104 (1.9)	4/205 (2.0)	3/101 (3.0)	1/103 (1.0)	4/204 (2.0)	0.0 (-2.7 to 2.7)

- 副作用発現率で差なし
- その他すべての評価項目で差なし

差なし

Summary of results

- Primary outcomeに関して、

本試験では早期のバソプレシン投与を行っても、

- 腎不全に至らなかった生存者の割合
- 腎不全または死亡までの日数の中央値
- 死亡率

に影響を与えなかった

バソプレシンとヒドロコルチゾンとの間に相互作用は見られなかった

Discussion①

- VASSTで重症度の低い敗血症性ショック（必要ノルアドレナリン $<15\mu\text{g}/\text{min}$ ）ではバソプレシン併用で死亡率低下する可能性があったのが本試験の出発点だった

VASST. NEJM. 2008;358(9):877-887

【仮説】

① VASSTでは試験薬開始までに12時間要しており、バソプレシンは状態が悪化する前の早期投与で効果を発揮するのでは？

⇒本試験では試験薬開始まで6時間以内とし中央値は3.5時間。

② VASSTではバソプレシン用量が $0.03\text{U}/\text{min}$ までであり、用量が足りなかったのでは？

⇒本試験では $0.06\text{U}/\text{min}$ まで増量。

③ バソプレシンと高用量のノルアドレナリンが有害な相互作用を起こすのでは？

⇒本試験での割付時のノルアドレナリン中央値 $<15\mu\text{g}/\text{min}$ 。

④ VASSTの結果はただの偶然だった、、 😞

Discussion②

- VASSTのPost-hoc分析でバソプレシン併用により腎機能悪化が防げるかもしれない。

Post-hoc analysis of VASST. Intensive Care Med. 2010;36(1):83-91

但し割付時にすでに急性腎障害がある場合にはバソプレシン無効であり、敗血症の早期のバソプレシン投与が重要。

⇒本試験では試験薬開始まで6時間以内とし中央値は3.5時間
しかしながら割付時の腎不全が既に20%程度あった
バソプレシンによる腎機能悪化防止作用は示せなかった

本試験で唯一有意差がでたものとして、透析の割合がバソプレシン群で低かった

但し、なぜバソプレシン群で透析導入が多かったのか、その理由については不明

Discussion③

- VASSTでバソプレシン用量が0.03U/minまでであり、用量が足りなかったのでは？

VASST. NEJM. 2008;358(9):877-887

⇒本試験では0.06U/minまで用量を増量。

Pilot studyでは0.06U/min投与でショック時に生理的にみられるバソプレシン濃度より十分高い血中濃度（300pmol/L）が得られている

0.2U/minまで高用量を使用した試験もあるが、過度の血管収縮に伴う虚血の有害事象があり、問題があると考え

Discussion④

- VASSTではバソプレシンとステロイドの併用はノルアドレナリンとステロイドの併用より死亡率を減少させた

Post-hoc analysis of VASST. Crit Care Med. 2009;37(3):811-818

⇒生理学的には下垂体前葉のV1b受容体に結合したバソプレシンがACTHを分泌し、コルチコステロイドがサイトカインを介してV受容体のダウンレギュレーションを回復させる

Intensive Care Med. 2015;41(12):2177-2179

Shock. 2007;27(3):281-288

本試験では36%が試験薬②(ステロイドor生食)を投与されなかったため検出力不足だった可能性あり

Limitation

- 透析導入のタイミングや血行動態モニタリングの程度について、施設間で統一されていなかった
- 28日間という短い期間でしか解析していないため、長期的な影響について検討できていない
- バソプレシン群で透析率が低かったことについて医療経済的な側面での分析ができていない
- 腎不全または死亡までの日数の中央値に関してバソプレシン群とノルアドレナリン群で有意差はなかったものの、バソプレシン群の方が成績が良い傾向があり、今回より大きな試験が望まれる

Conclusion

- 成人の敗血症性ショックでのバソプレシンの早期投与はノルアドレナリン群と比べて腎不全までの日数に影響を与えなかった
- 本研究の結果はノルアドレナリンの代わりにバソプレシンを初期治療に用いることを推奨するものではないが、バソプレシン投与により臨床的に重要な利点（腎機能悪化防止作用）をもつ可能性はあるので、今回より大きな試験が望まれる

当院での見解

- 今回の研究では、ノルアドレナリンの代わりにバソプレシンを使用する利点（腎機能保護作用）は感じない（副作用は変わらないが）
- バソプレシン併用によりノルアドレナリン使用量が減少するのは確かであり、これまで通り、ノルアドレナリン不応性の敗血症性ショックに対して、バソプレシンを併用する