

重症敗血症に対するステロイド投与は 敗血症性ショックを予防するか

2016-10-25 Journal club

東京ベイ・浦安市川医療センター/諏訪中央病院

小澤廣記

本日の論文: HYPRESS trial

PMID: 27695824

Research

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

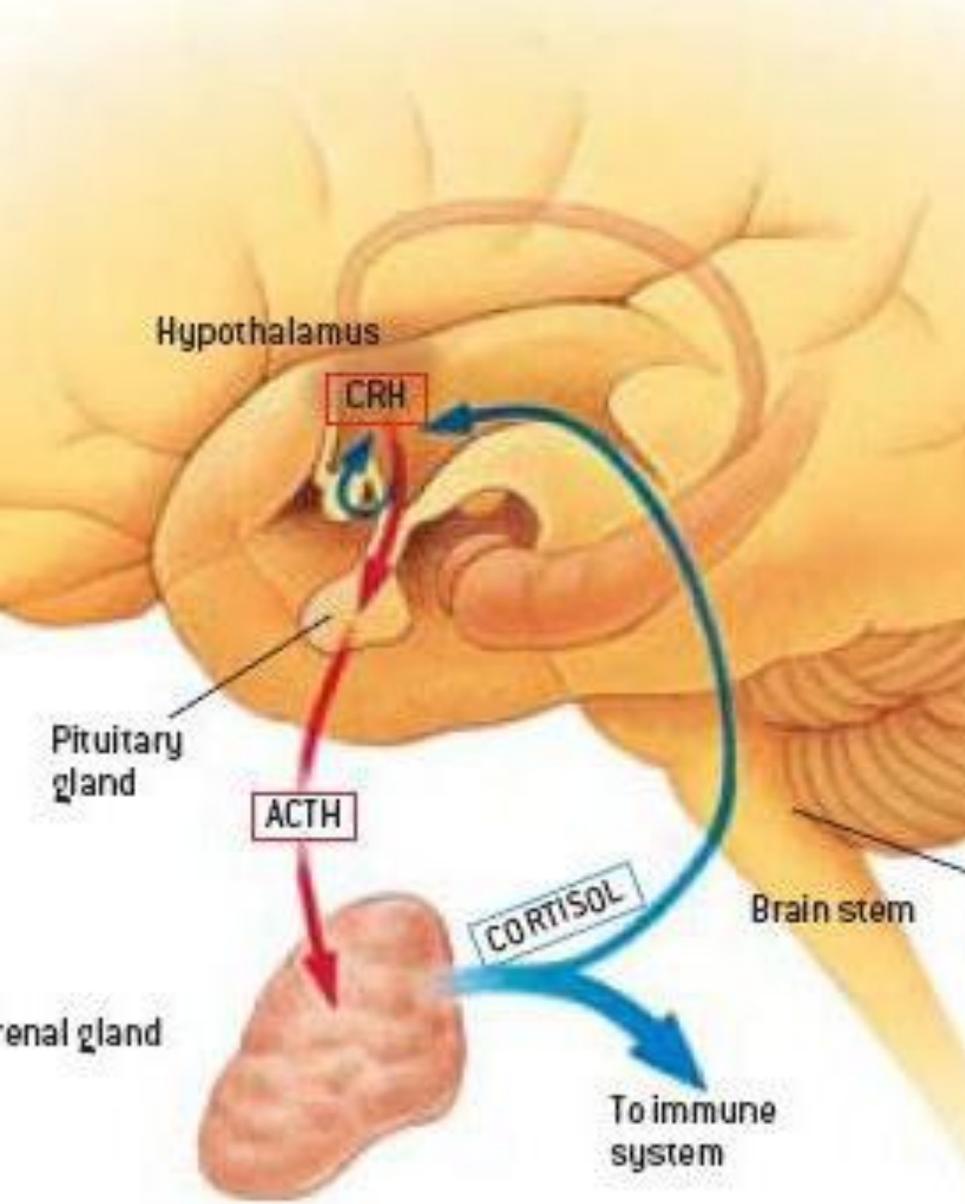
Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis The HYPRESS Randomized Clinical Trial

Didier Keh, MD; Evelyn Trips; Gernot Marx, MD; Stefan P. Wirtz, MD; Emad Abduljawwad, MD; Sven Bercker, MD; Holger Bogatsch, MD; Josef Briegel, MD; Christoph Engel, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD, MBA; Anton Goldmann, MD; Sven-Olaf Kuhn, MD; Lars Hüter, MD; Andreas Meier-Hellmann, MD; Axel Nierhaus, MD; Stefan Kluge, MD; Josefa Lehmke, MD; Markus Loeffler, MD; Michael Oppert, MD; Kerstin Resener, MD; Dirk Schädler, MD; Tobias Schuerholz, MD; Philipp Simon, MD; Norbert Weiler, MD; Andreas Weyland, MD; Konrad Reinhart, MD; Frank M. Brunkhorst, MD; for the SepNet-Critical Care Trials Group

敗血症性ショックにステロイドは有効か

Background

STRESS RESPONSE SYSTEM



ストレスとステロイド

HPA axisが反応し、コルチゾールが放出される

臓器	産生するホルモン
Hypothalamus 視床下部	CRH (corticotropin releasing hormone)
Pituitary gland 脳下垂体	ACTH (adrenocorticotrophic hormone)
Adrenal gland 副腎	コルチゾール

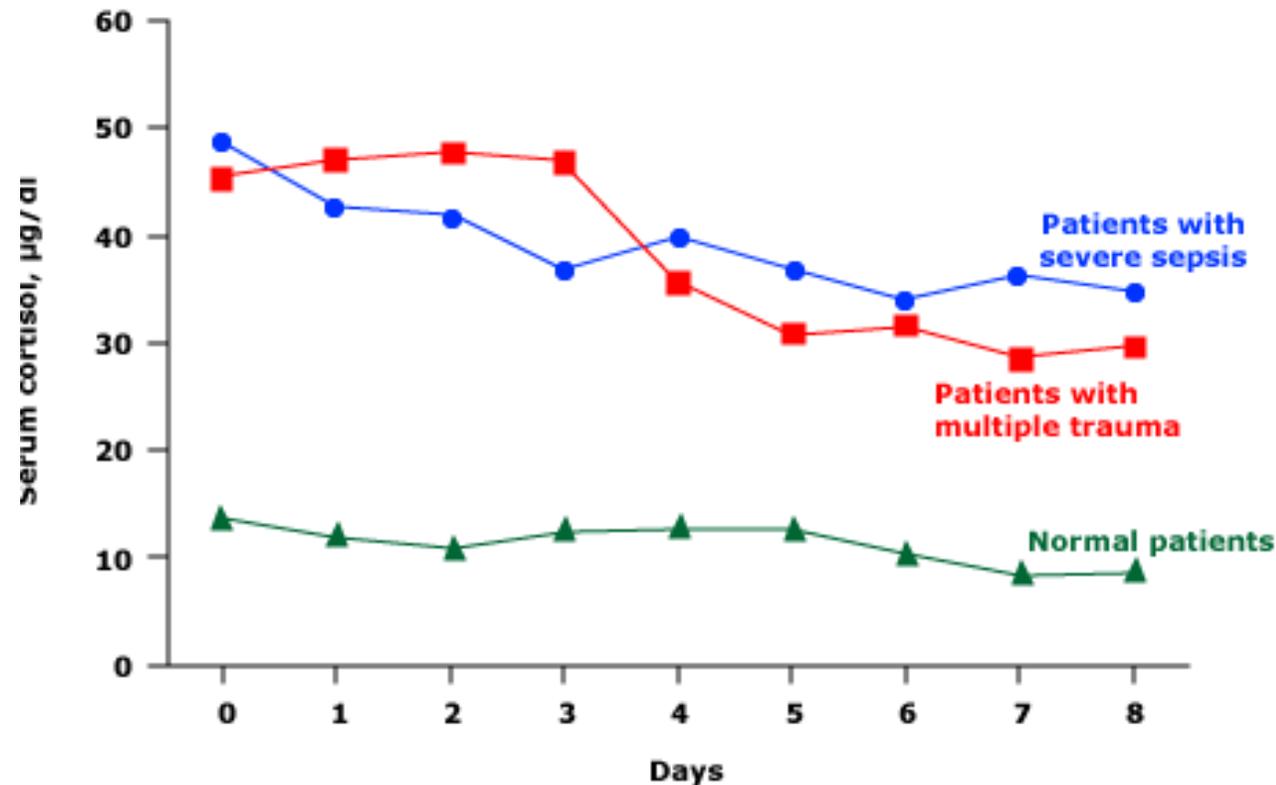
コルチゾール

- 免疫反応を惹起
- 視床下部へのネガティブフィードバック

重症例ではコルチゾール値が上昇する

重症敗血症や多発外傷により
40-50 $\mu\text{g/dL}$ に達する

通常患者群では10-20 $\mu\text{g/dL}$



重症疾患でのコルチゾール上昇機序

Uptodate - Corticosteroid therapy in septic shock (last updated: Oct 18, 2016.)

- **コルチゾール代謝の抑制**

- コルチゾール代謝酵素の産生低下・活性低下
- → コルチゾール濃度上昇およびACTH抑制
- N Engl J Med. 2013;368(16):1477.

- **腎機能の低下 → コルチゾールの半減期の延長**

- **コルチゾール結合グロブリン (cortisol binding globulin, CBG) とアルブミンが減少**

→ **遊離コルチゾールの上昇**

- N Engl J Med. 2003;348(8):727.
- Intensive Care Med. 2001;27(10):1584.
- J Clin Endocrinol Metab. 1990;71(1):34.

- **炎症性サイトカインの上昇**

- 糖質コルチコイドの受容体の親和性を高める
- グルココルチコイドの不活性化が阻害
- N Engl J Med. 2003;348(8):727.
- J Bone Miner Res. 2001;16(6):1037.
- J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(8):2834.

HPA axisが障害されるとき

Uptodate - Corticosteroid therapy in septic shock (last updated: Oct 18, 2016.)

●薬剤性の障害

- ・ ケトコナゾール
- ・ フェニトイン
- ・ **プロポフォール**

プロポフォールについては議論が分かれる

- × 単回投与でも敗血症性ショック患者でのアウトカムが悪化
- ケタミンとの比較RCT: アウトカムは変わらない (rapid ACTHへの反応は低下)

●その他の要因も多数

頭部外傷、中枢神経系の抑制剤、下垂体梗塞、副腎血腫、**感染症（敗血症）**、悪性腫瘍、過去のステロイド療法、

(補) ケトコナゾールでのHPA axis 阻害機序

- ケトコナゾールやフルコナゾールなど、アゾール系の薬剤は薬剤性の副腎不全をきたす。
- ケトコナゾールにいたってはCushing症候群など副腎皮質機能亢進症の治療に用いられるほどである。
 - 抗真菌剤としては真菌のCYPを阻害
 - ケトコナゾールの主な作用はシトクロムP450 14 α -脱メチル化酵素の阻害である。この酵素はラノステロールからエルゴステロール（ステロイドの前駆体）の変換に用いられるため、ステロイドの合成阻害を起こす。

敗血症性ショックへのステロイド投与 2つのRCT

French trial

- ・ Annane D, et al.
- ・ JAMA. 2002;288(7):862.
- ・ フランスでの多施設研究、二重盲検化あり

CORTICUS

- ・ Sprung CL, et al.
- ・ N Engl J Med. 2008;358(2):111.
- ・ 多施設研究、二重盲検化あり

French trial

JAMA. 2002;288(7):862.

P	昇圧剤に依存する敗血症性ショックの患者群 (n=300) (さらにACTH負荷試験により副腎機能を分類)
I	ハイドロコルチゾン(50mg 6時間毎)+フルドロコルチゾン(50 μ g/日) (ステロイド投与群)
C	プラセボの投与(プラセボ群)
O	相対的副腎不全患者の28日以内の死亡

- ✓ 敗血症性ショック (適切な輸液 AND 昇圧剤を1hr以上続けても血圧が90未満) の発症8時間以内に投与開始
- ✓ ステロイドは7日間継続し、終了 (漸減なし)
- ✓ ACTH負荷試験 (250mcg投与) でResponder (Δ コルチゾール >9 mcg/dL) /Non-responder (≤ 9 mcg/dL) に分類

- 死亡リスクはステロイド群全体で低下 (55% vs. 61%)
- Non-responder (相対的副腎不全患者) に限ると
 - 死亡率が低下 (53% vs. 63%)
 - ショックからの回復率も短縮 (57% versus 40%)
- 合併症は増加しなかった

CORTICUS

N Engl J Med. 2008;358(2):111.

P	敗血症性ショック（昇圧剤への依存性は問わない, n=499）
I	ヒドロコルチゾンの投与（ヒドロコルチゾン群）
C	プラセボの投与（プラセボ群）
O	相対的副腎不全患者の28日以内の死亡

- ✓ 敗血症ショック（適切な輸液 OR 昇圧剤を使用しても血圧が90未満）の発症後72時間以内
- ✓ ヒドロコルチゾン投与（50mg・6時間毎を5日間継続し、漸減）
- ヒドロコルチゾン群全体で死亡率は低下しなかった（35% vs. 32%）
- ACTH負荷試験（250mcg投与）結果での分類もしたが、結果は変わらず
 - Inadequate adrenal reserve（コルチゾール増加値 ≤9 mcg/dL）：39.2% vs. 36.1
 - adequate adrenal reserve（コルチゾール増加値 >9 mcg/dL）：28.8% vs. 28.7
- ヒドロコルチゾン投与群ではショックからの回復が早かった（3.3 vs. 5.8 日）
- 合併症として感染が増加（敗血症、敗血症性ショックを含む）

French trial

JAMA. 2002;288(7):862.

- 死亡率の低下
- ショックからの回復短縮

Rapid ACTH testへの反応が無い例では、NNT 10で死亡リスクが軽減

※患者の選別が厳しく、重症例の多い母集団
(昇圧剤に依存する敗血症性ショック)

CORTICUS

N Engl J Med. 2008;358(2):111.

- ×死亡率に差はなかった
- ショックからの回復短縮

Rapid ACTH testの結果に関わらず、死亡率は変わらない

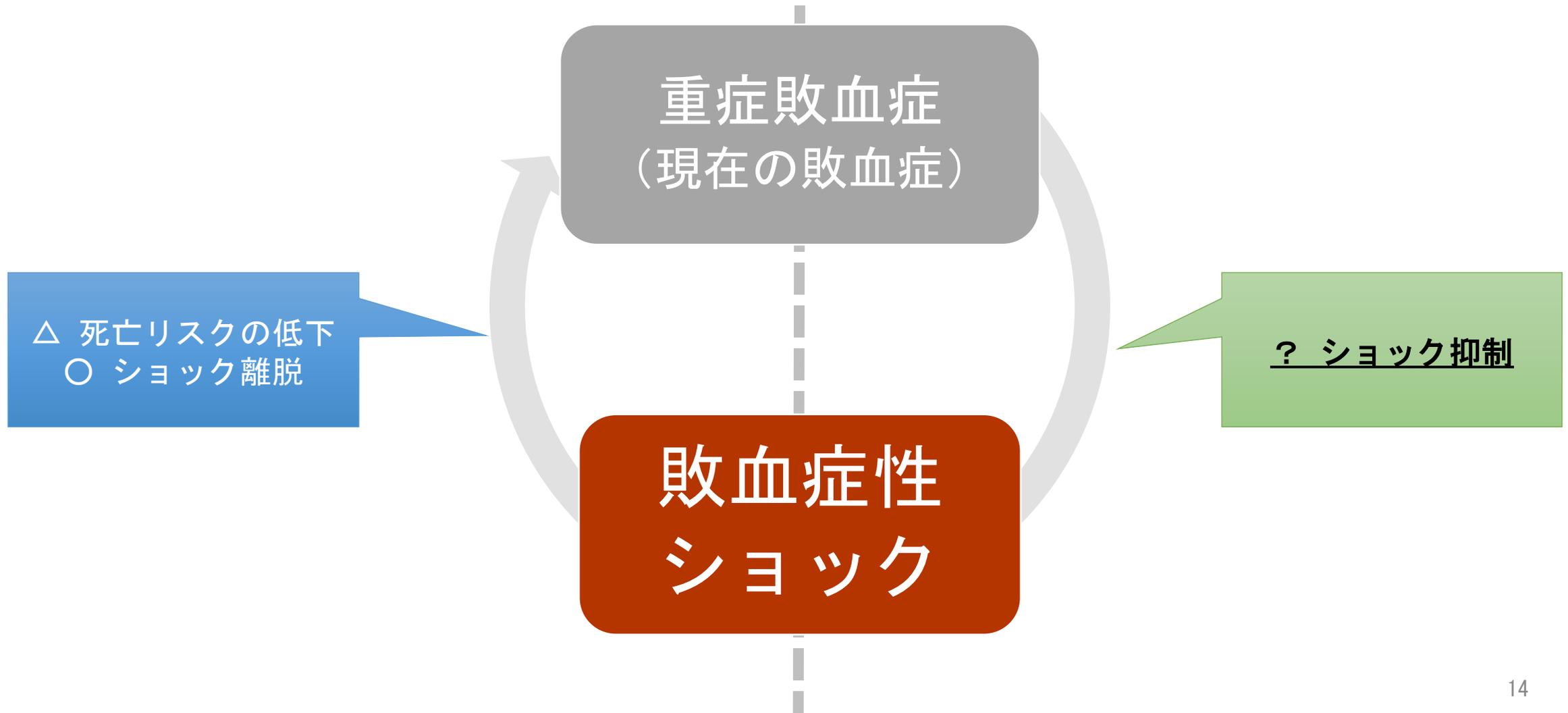
※プラセボ群での死亡率が予想より低かった (50% → 32%)

敗血症性ショックへのステロイドは有効か ～メタ解析の結果から～

Uptodate – Corticosteroid therapy in septic shock (last updated: Oct 18, 2016.)

- 死亡率
 - ステロイド投与は敗血症性ショックの死亡率の改善を認める
 - より重症例で利益が大きい
 - 軽症例ではむしろ有害
 - 出版バイアスの可能性あり
 - 研究間のHeterogeneityあり
- いずれのメタ解析でもショックからの回復時間の短縮あり

ステロイドが敗血症性ショックからの回復に有効なら、
ショックへの進展も**予防**できるのでは？



本論文のResearch Question

重症敗血症に対するステロイド投与は
敗血症性ショックへの進展を予防するか

Research

JAMA | **Original Investigation** | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Hydrocortisone on Development of Shock Among Patients With Severe Sepsis The HYPRESS Randomized Clinical Trial

Didier Keh, MD; Evelyn Trips; Gernot Marx, MD; Stefan P. Wirtz, MD; Emad Abduljawwad, MD; Sven Bercker, MD; Holger Bogatsch, MD; Josef Briegel, MD; Christoph Engel, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD, MBA; Anton Goldmann, MD; Sven-Olaf Kuhn, MD; Lars Hüter, MD; Andreas Meier-Hellmann, MD; Axel Nierhaus, MD; Stefan Kluge, MD; Josefa Lehmke, MD; Markus Loeffler, MD; Michael Oppert, MD; Kerstin Resener, MD; Dirk Schädler, MD; Tobias Schuerholz, MD; Philipp Simon, MD; Norbert Weiler, MD; Andreas Weyland, MD; Konrad Reinhart, MD; Frank M. Brunkhorst, MD; for the SepNet-Critical Care Trials Group

PMID: 27695824

P	ショックに至っていない重症敗血症患者
I	ハイドロコルチゾンの投与(ハイドロコルチゾン群)
C	プラセボの投与(プラセボ群)
O	14日以内の敗血症性ショックへの進展

Design

- 地域：ドイツ34施設のICU
- 登録期間：2009年1月13日～2013年8月27日
- 観察期間：180日
- 無作為化：施設と性別で層別化。internet-based computerized randomization。
- 盲検化：患者、治療介入者、アウトカム評価者、解析者、スポンサーはすべて盲検化。（四重盲検化）
- スポンサー：企業の関与なし

Inclusion Criteria

- 感染症の証拠があること
- SIRSクライテリアを少なくとも2つ以上満たすこと
- 48時間以内に臓器不全の証拠があること
(48時間以上経過したsevere sepsisは除外)

詳細は次ページ参照

3. Clinical evidence of *INFECTION* (may be present ≥ 48 hours) –
At least one of a-d is required.
 - a. Pathogenic micro-organism in blood, sputum, urine, or normally sterile body fluid
 - b. Identified focus of infection (e.g. ruptured bowel, purulent drainage or sputum)
 - c. Presence of granulocytes in normally sterile body fluid
 - d. Clinically suspected infection without positive culture of pathogenic microorganism (e.g. new infiltrate in chest X-ray, treated pneumonia, necrotizing fasciitis, purpura fulminans)
4. Evidence of *SIRS* (may be present ≥ 48 hours) – At least two of a-d are required.
 - a. Fever (≥ 38 °C) or hypothermia (≤ 36 °C)
 - b. Tachycardia (≥ 90 bpm)
 - c. Tachypnea (≥ 20 bpm) or hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 33$ mmHg [≤ 4.3 kPa], or mechanical ventilation)
 - d. Leukocytosis ($\geq 12.000 / \mu\text{l}$) or leukopenia ($\leq 4.000 / \mu\text{l}$) or ≥ 10 % immature forms
5. Evidence of *ORGAN DYSFUNCTION* (may NOT be present ≥ 48 hours) –
At least one organ dysfunction of a-e is required
 - a. Encephalopathy: Reduced vigilance, disorientation, agitation, delirium etc. in the absence of psychotropic drugs
 - b. Acute renal dysfunction: Oliguria: ≤ 0.5 ml/kg/h ≥ 2 h despite adequate volume replacement and/or creatinine increase > 2 x above the normal upper range, and/or need for renal replacement therapy.
 - c. Coagulation dysfunction: Platelets $\leq 100.000/\mu\text{l}$ or more than 30 % decrease from baseline within 24 hours. Thrombocytopenia may not be due to hemorrhage or immunologically induced.
 - d. Pulmonary dysfunction/hypoxemia: $\text{PaO}_2 \leq 75$ mmHg [≤ 10 kPa] at room air or $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$ mmHg [≤ 33 kPa] with oxygen application. Hypoxemia may not be due to primary cardiac or pulmonary dysfunction (e.g. emphysema)
 - e. Microcirculatory dysfunction: Lactate > 1.5 x above the normal upper range and/or base deficit ≥ 5 mmol/l and/or metabolic acidosis with $\text{pH} < 7.3$ and/or depressed capillary refill/mottling and/or significant body edema (capillary leakage syndrome)

Exclusion Criteria

- 敗血症性ショック
- 18歳未満
- ハイドロコルチゾンやマンニトール(プラセボ)への過敏症
- 他の疾患でステロイドを使用する、している患者
- 72時間以内のetomidateの使用、吸入ステロイドの使用、ステロイド軟膏の使用は除外しない

Definitions

- 敗血症性ショックの定義 → 十分な輸液負荷後も、MAP 65mmHg以下、もしくはSBP 90mmHg以下で、昇圧剤が必要な状態が、4時間以上持続
- Initial resuscitation時や挿管時の鎮静などの時に、一時的に血圧が低下して、昇圧剤を使用する場合はOK、エンロール前に少なくとも2時間以上昇圧剤を使用していなければ、ショックとは定義しない
- 十分な輸液負荷とは、CVP 8mmHg以上（挿管していれば12mmHg以上）とScvO₂ 70%以上を達成した場合
- DOA<5 γ は昇圧剤とは定義しない

ハイドロコルチゾン投与

- 最初に50mgボーラス
- その後5日間200mg/日持続静注
- 漸減プロトコル
- 6-7日目は100mg/日に、8-9日目は50mg/日に10-11日目は25mg/日に減量。
- プラセボはマンニトール投与

(補) プラセボをマンニトールとした理由

- 本文中には記載なし（マンニトールとしての投与量も不明）

先行研究に倣ったのか？

- French trialやCORTICUSではプラセボとしてマンニトールは使用していない。
- マンニトールがせん妄の誘発などに関わった可能性は否定できないが、Discussionなどでも特に言及なし。

Outcome

- Primary outcome
 - 14日以内の敗血症性ショックへの進展
- Secondary outcome
 - 敗血症性ショック発症までの時間
 - ICU死亡率
 - 院内死亡率
 - 180日時点での生存率
 - 二次性感染症
 - ウィーニングの失敗
 - 筋力低下
 - 高血糖

Statistical Analysis

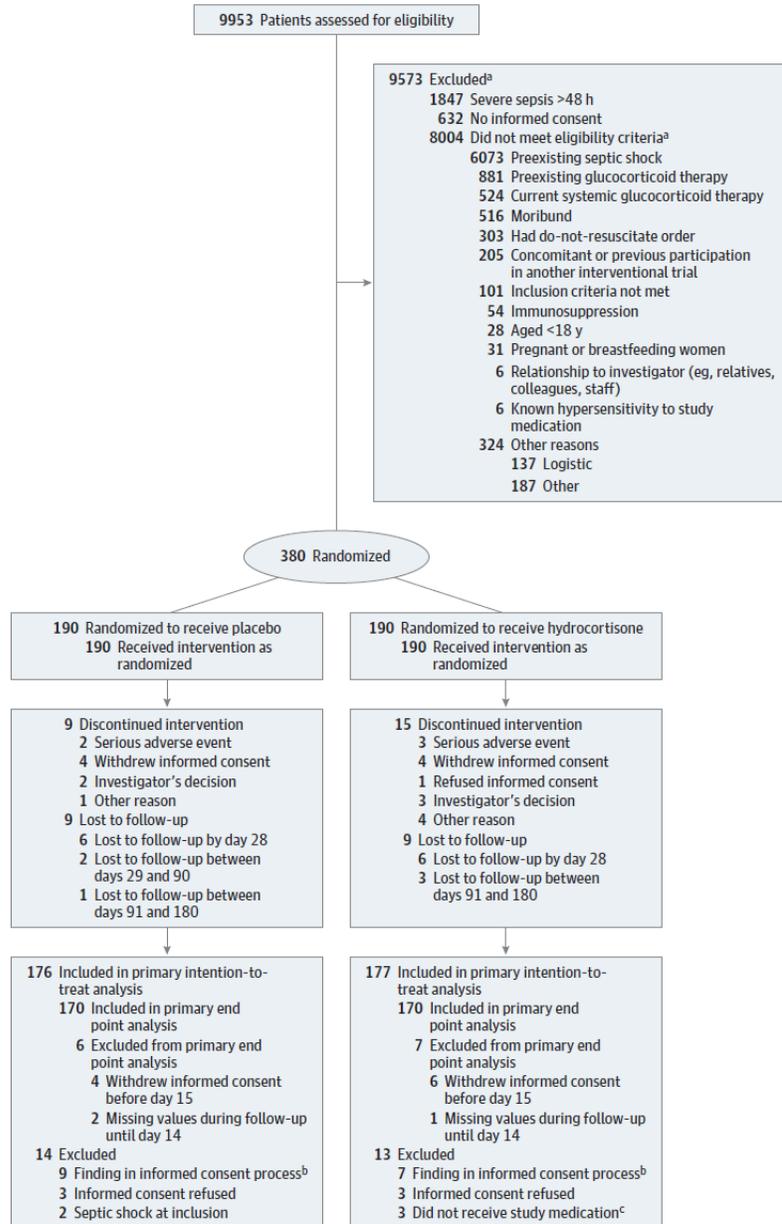
- 必要症例数：両群で380例（以下の見積もりで算出）
 - イベント発生率はプラセボ群で40%
 - ハイドロコルチゾンにより15%の絶対リスク低下
 - α level 0.05、 β power 0.8、ドロップアウト10%
- 解析：mITT解析

「重症敗血症のうち40%が敗血症性ショックをきたすと見積もり」の引用文献

- [JAMA.](#) 2002 Aug 21;288 (7) :862-71.
- [N Engl J Med.](#) 1987 Sep 10;317 (11) :653-8.
- [JAMA.](#) 1995 Jan 11;273 (2) :117-23.
 - The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study.
 - SIRSの自然経過を追った前向きを観察研究。
 - 18%が重症敗血症
 - 4%が敗血症性ショック
 - 単純計算で重症敗血症の22.2%が敗血症性ショック
 - 「40%」のイベント発生の見積もりは大きすぎたかもしれない
- [Crit Care Med.](#) 2003 Mar ;31 (3) :834-40.

Results

Figure 1. CONSORT Flow Diagram



症例数

380例

ハイドロコルチゾン群190例

プラセボ群190例

追跡率

ハイドロコルチゾン群176/190例 (92.6%)

プラセボ群177/190例 (93.1%)

Baseline Characteristics

- 肺炎がプラセボ群で多いこと以外は同等

- 重症度

SOFA 6.3

APACHE II 19.0

(French trialやCORTICUSより軽症)

Table 1. Baseline Characteristics*

Characteristic	Placebo (n = 176)	Hydrocortisone (n = 177)	Total (N = 353)
Male, No./total No. (%)	111/176 (63.1)	118/177 (66.7)	229/353 (64.9)
Age, mean (SD), y	64.6 (14.6)	65.5 (14.2)	65.0 (14.4)
Type of admission, No./total No. (%)			
Surgery, elective	42/176 (23.9)	27/176 (15.3)	69/352 (19.6)
Surgery, emergency	32/176 (18.2)	44/176 (25.0)	76/352 (21.6)
Nonsurgery, elective	4/176 (2.3)	5/176 (2.8)	9/352 (2.6)
Nonsurgery, emergency	98/176 (55.7)	100/176 (56.8)	198/352 (56.3)
SOFA score, mean (SD) ^{a,c}	6.2 (2.4)	6.4 (2.6)	6.3 (2.5)
APACHE II score, mean (SD) ^{b,d}	18.5 (6.0)	19.5 (6.9)	19.0 (6.5)
SAPS II score, mean (SD) ^{b,e}	52.2 (9.9)	56.1 (13.3)	54.1 (11.8)
SAPS 3 score, mean (SD) ^{b,f}	58.4 (11.0)	58.5 (11.9)	58.4 (11.4)
SIRS criteria, No./total No. (%)			
Temperature $\leq 36^{\circ}\text{C}$ or $\geq 38^{\circ}\text{C}$	141/176 (80.1)	129/177 (72.9)	270/353 (76.5)
Heart rate ≥ 90 beats/min	164/176 (93.2)	158/177 (89.3)	322/353 (91.2)
Tachypnea, hypoxemia, or mechanical ventilation	157/176 (89.2)	145/176 (82.4)	302/352 (85.8)
Leukocytosis, leukopenia, or left shift	132/176 (75.0)	131/177 (74.0)	263/353 (74.5)
Organ dysfunction, No./total No. (%)			
Central nervous system	47/176 (26.7)	41/175 (23.4)	88/351 (25.1)
Coagulation	26/176 (14.8)	35/177 (19.8)	61/353 (17.3)
Pulmonary	119/175 (68.0)	117/177 (66.1)	236/352 (67.0)
Renal	73/176 (41.5)	70/177 (39.5)	143/353 (40.5)
Microcirculatory	53/176 (30.1)	61/176 (34.7)	114/352 (32.4)
Source of infection, No./total No. (%)			
Community	83/176 (47.2)	82/177 (46.3)	165/353 (46.7)
Nosocomial, ICU	52/176 (29.5)	41/177 (23.2)	93/353 (26.3)
Nosocomial, ward	41/176 (23.3)	54/177 (30.5)	95/353 (26.9)
Focus of primary infection, No./total No. (%)			
Known focus	146/176 (83.0)	149/176 (84.7)	295/352 (83.8)
Pneumonia	78/146 (53.4)	56/149 (37.6)	134/295 (45.4)
Respiratory tract, other	10/146 (6.8)	8/149 (5.4)	18/295 (6.1)
Thoracic	2/146 (1.4)	9/149 (6.0)	11/295 (3.7)
Gastrointestinal	7/146 (4.8)	10/149 (6.7)	17/295 (5.8)
Intra-abdominal	24/146 (16.4)	37/149 (24.8)	61/295 (20.7)
Primary bacteremia	2/146 (1.4)	2/149 (1.3)	4/295 (1.4)
Bones or soft tissue	14/146 (9.6)	15/149 (10.1)	29/295 (9.8)
Surgical wound	3/146 (2.1)	4/149 (2.7)	7/295 (2.4)
Urogenital	21/146 (14.4)	24/149 (16.1)	45/295 (15.3)
Catheter	3/146 (2.1)	6/149 (4.0)	9/295 (3.1)
Medication within 72 h before randomization			
Intravenous glucocorticoids, No./total No. (%)	6/176 (3.4)	3/177 (1.7)	9/353 (2.5)
Hydrocortisone equivalent, median (range), mg	600 (392-1000)	200 (200-400)	400 (200-1000)
Etomidate, No. (%)			
No./total No. (%)	11/176 (6.3)	12/176 (6.8)	23/352 (6.5)
Mean (SD), mg	33.0 (13.8)	23.8 (10.4)	28.2 (12.8)

(補) 先行研究の母集団での重症度・死亡率

	French trial	CORTICUS	HYPRESS
SOFA	–	10.6	6.3
APACHE II	–	–	19.0
SAPS II	57–60	49	54.1
SAPS 3	–	–	58.4
コントロール群の死亡[%]			
18d	73	31.5	8.2
90d	–	–	16.7
180d	–	–	22.2

Table 1. Baseline Characteristics^a

Characteristic	Placebo (n = 176)	Hydrocortisone (n = 177)	Total (N = 353)
Male, No./total No. (%)	111/176 (63.1)	118/177 (66.7)	229/353 (64.9)
Age, mean (SD), y	64.6 (14.6)	65.5 (14.2)	65.0 (14.4)
Type of admission, No./total No. (%)			
Surgery, elective	42/176 (23.9)	27/176 (15.3)	69/352 (19.6)
Surgery, emergency	32/176 (18.2)	44/176 (25.0)	76/352 (21.6)
Nonsurgery, elective	4/176 (2.3)	5/176 (2.8)	9/352 (2.6)
Nonsurgery, emergency	98/176 (55.7)	100/176 (56.8)	198/352 (56.3)
SOFA score, mean (SD) ^{b,c}	6.2 (2.4)	6.4 (2.6)	6.3 (2.5)
APACHE II score, mean (SD) ^{b,d}	18.5 (6.0)	19.5 (6.9)	19.0 (6.5)
SAPS II score, mean (SD) ^{b,e}	52.2 (9.9)	56.1 (13.3)	54.1 (11.8)
SAPS 3 score, mean (SD) ^{b,f}	58.4 (11.0)	58.5 (11.9)	58.4 (11.4)
SIRS criteria, No./total No. (%)			
Temperature $\leq 36^{\circ}\text{C}$ or $\geq 38^{\circ}\text{C}$	141/176 (80.1)	129/177 (72.9)	270/353 (76.5)
Heart rate ≥ 90 beats/min	164/176 (93.2)	158/177 (89.3)	322/353 (91.2)
Tachypnea, hypocapnia, or mechanical ventilation	157/176 (89.2)	145/176 (82.4)	302/352 (85.8)
Leukocytosis, leukopenia, or left shift	132/176 (75.0)	131/177 (74.0)	263/353 (74.5)
Organ dysfunction, No./total No. (%)			
Central nervous system	47/176 (26.7)	41/175 (23.4)	88/351 (25.1)
Coagulation	26/176 (14.8)	35/177 (19.8)	61/353 (17.3)
Pulmonary	119/175 (68.0)	117/177 (66.1)	236/352 (67.0)
Renal	73/176 (41.5)	70/177 (39.5)	143/353 (40.5)
Microcirculatory	53/176 (30.1)	61/176 (34.7)	114/352 (32.4)

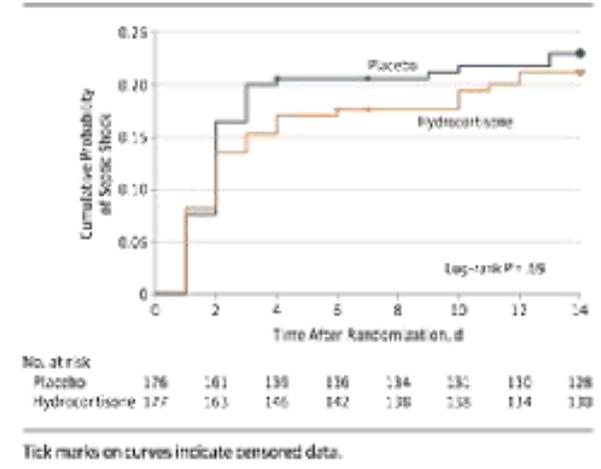
Source of infection, No./total No. (%)			
Community	83/176 (47.2)	82/177 (46.3)	165/353 (46.7)
Nosocomial, ICU	52/176 (29.5)	41/177 (23.2)	93/353 (26.3)
Nosocomial, ward	41/176 (23.3)	54/177 (30.5)	95/353 (26.9)
Focus of primary infection, No./total No. (%)			
Known focus	146/176 (83.0)	149/176 (84.7)	295/352 (83.8)
Pneumonia	78/146 (53.4)	56/149 (37.6)	134/295 (45.4)
Respiratory tract, other	10/146 (6.8)	8/149 (5.4)	18/295 (6.1)
Thoracic	2/146 (1.4)	9/149 (6.0)	11/295 (3.7)
Gastrointestinal	7/146 (4.8)	10/149 (6.7)	17/295 (5.8)
Intra-abdominal	24/146 (16.4)	37/149 (24.8)	61/295 (20.7)
Primary bacteremia	2/146 (1.4)	2/149 (1.3)	4/295 (1.4)
Bones or soft tissue	14/146 (9.6)	15/149 (10.1)	29/295 (9.8)
Surgical wound	3/146 (2.1)	4/149 (2.7)	7/295 (2.4)
Urogenital	21/146 (14.4)	24/149 (16.1)	45/295 (15.3)
Catheter	3/146 (2.1)	6/149 (4.0)	9/295 (3.1)
Medication within 72 h before randomization			
Intravenous glucocorticoids, No./total No. (%)	6/176 (3.4)	3/177 (1.7)	9/353 (2.5)
Hydrocortisone equivalent, median (range), mg	600 (392-1000)	200 (200-400)	400 (200-1000)
Etomidate, No. (%)			
No./total No. (%)	11/176 (6.3)	12/176 (6.8)	23/352 (6.5)
Mean (SD), mg	33.0 (13.8)	23.8 (10.4)	28.2 (12.8)

End points

Table 2. Primary and Secondary End Points^a

End Point	Placebo (n = 176)	Hydrocortisone (n = 177)	Total (N = 353)	P Value
Primary				
Septic shock, No./total No. (%) [95% CI]				
ITT population	39/170 (22.9) [17.2-30.0]	36/170 (21.2) [15.6-28.1]	75/340 (22.1) [17.9-26.9]	.70
PP population	33/156 (21.2) [15.4-28.4]	29/155 (18.7) [13.3-25.7]	62/311 (19.9) [15.8-24.8]	.59
Secondary				
Mortality, No./total No. (%) [95% CI]				
28 d	14/170 (8.2) [5.0-13.4]	15/171 (8.8) [5.4-14.0]	29/341 (8.5) [6.0-12.0]	.86
90 d	28/168 (16.7) [11.8-23.0]	34/171 (19.9) [14.6-26.5]	62/339 (18.3) [14.5-22.8]	.44
180 d	37/167 (22.2) [16.5-29.0]	45/168 (26.8) [20.7-34.0]	82/335 (24.5) [20.2-29.4]	.32
ICU	14/172 (8.1) [4.9-13.2]	13/171 (7.6) [4.5-12.6]	27/343 (7.9) [5.5-11.2]	.85
Hospital	22/172 (12.8) [8.6-18.6]	23/171 (13.5) [9.1-19.4]	45/343 (13.1) [10.0-17.1]	.86
LOS, median (IQR), d				
ICU	9 (6-17)	8 (5-15)	8 (5-16)	.23
Hospital	25 (16-40)	26 (16-46)	26 (16-43)	.36
Mechanical ventilation, No./total No. (%) [95% CI]	103/172 (59.9) [52.4-66.9]	91/171 (53.2) [45.8-60.5]	194/343 (56.6) [51.3-61.7]	.21
MV-free time, median (IQR), d	5 (2-7)	4 (2-7)	4 (2-7)	.34
RRT, No./total No. (%) [95% CI]	21/172 (12.2) [8.1-17.9]	21/171 (12.3) [8.2-18.0]	42/343 (12.2) [9.2-16.1]	.98
RRT-free time, median (IQR), d	7 (4-14)	6 (4-12)	7 (4-13)	.35
SOFA score until day 14, median (IQR) ^b	5.0 (3.5-6.8)	4.7 (3.5-6.5)	4.8 (3.5-6.6)	.69
Delirium, No./total No. (%) [95% CI]	25/102 (24.5) [17.2-33.7]	11/98 (11.2) [6.4-19.0]	36/200 (18.0) [13.3-23.9]	.01

Figure 2. Time to Septic Shock



Abbreviations: ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; ITT, intention-to-treat; LOS, length of stay; MV, mechanical ventilation; PP, per-protocol; RRT, renal replacement therapy; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

^a For rows including number/total number, the total number refers to the number of patients with valid data. Data are missing in up to 5% in the ITT population, except for SOFA (data missing in 25%) and delirium (data missing in 45%).

^b The SOFA score for each patient was calculated by the sum of daily SOFA scores divided by the observation time.

Table 2. Primary and Secondary End Points^a

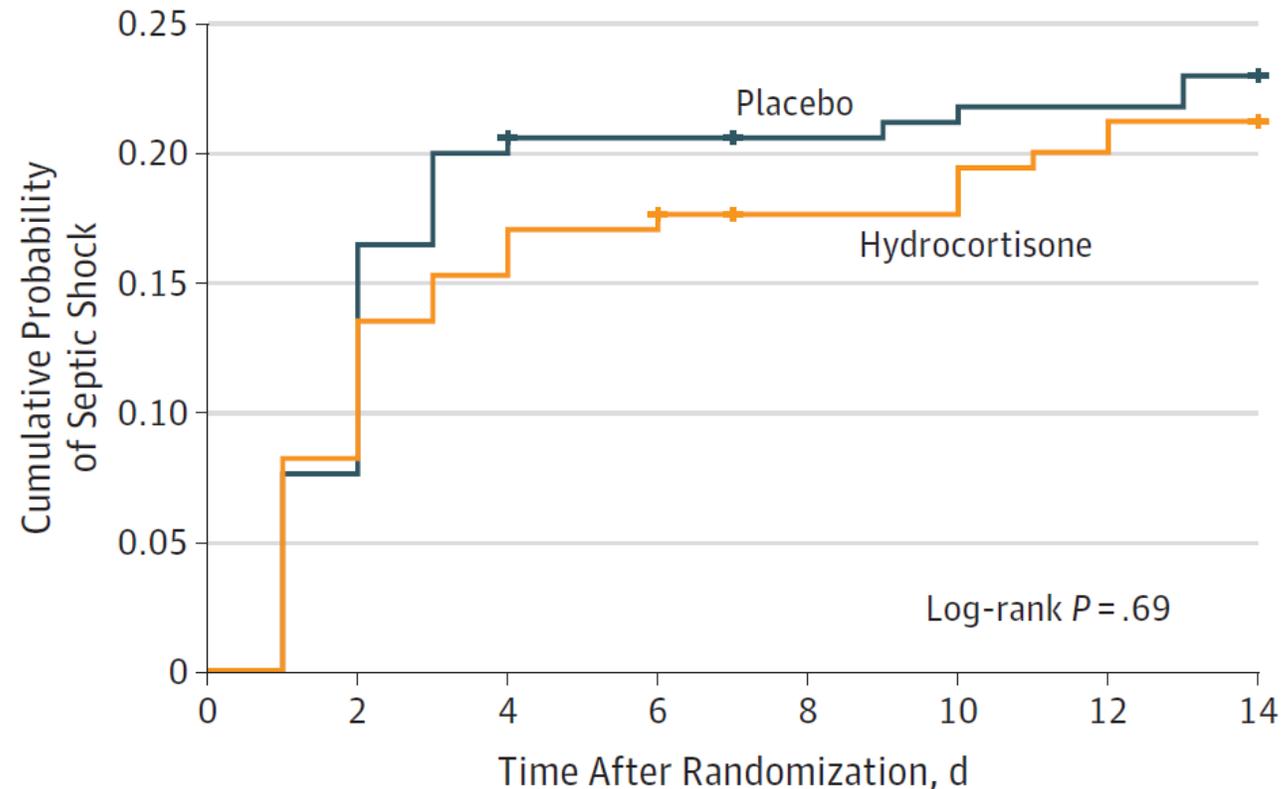
End Point	Placebo (n = 176)	Hydrocortisone (n = 177)	Total (N = 353)	P Value
Primary				
Septic shock, No./total No. (%) [95% CI]				
ITT population	39/170 (22.9) [17.2-30.0]	36/170 (21.2) [15.6-28.1]	75/340 (22.1) [17.9-26.9]	.70
PP population	33/156 (21.2) [15.4-28.4]	29/155 (18.7) [13.3-25.7]	62/311 (19.9) [15.8-24.8]	.59
Secondary				
Mortality, No./total No. (%) [95% CI]				
28 d	14/170 (8.2) [5.0-13.4]	15/171 (8.8) [5.4-14.0]	29/341 (8.5) [6.0-12.0]	.86
90 d	28/168 (16.7) [11.8-23.0]	34/171 (19.9) [14.6-26.5]	62/339 (18.3) [14.5-22.8]	.44
180 d	37/167 (22.2) [16.5-29.0]	45/168 (26.8) [20.7-34.0]	82/335 (24.5) [20.2-29.4]	.32
ICU	14/172 (8.1) [4.9-13.2]	13/171 (7.6) [4.5-12.6]	27/343 (7.9) [5.5-11.2]	.85
Hospital	22/172 (12.8) [8.6-18.6]	23/171 (13.5) [9.1-19.4]	45/343 (13.1) [10.0-17.1]	.86
LOS, median (IQR), d				
ICU	9 (6-17)	8 (5-15)	8 (5-16)	.23
Hospital	25 (16-40)	26 (16-46)	26 (16-43)	.36
Mechanical ventilation, No./total No. (%) [95% CI]	103/172 (59.9) [52.4-66.9]	91/171 (53.2) [45.8-60.5]	194/343 (56.6) [51.3-61.7]	.21
MV-free time, median (IQR), d	5 (2-7)	4 (2-7)	4 (2-7)	.34
RRT, No./total No. (%) [95%CI]	21/172 (12.2) [8.1-17.9]	21/171 (12.3) [8.2-18.0]	42/343 (12.2) [9.2-16.1]	.98
RRT-free time, median (IQR), d	7 (4-14)	6 (4-12)	7 (4-13)	.35
SOFA score until day 14, median (IQR) ^b	5.0 (3.5-6.8)	4.7 (3.5-6.5)	4.8 (3.5-6.6)	.69
Delirium, No./total No. (%) [95% CI]	25/102 (24.5) [17.2-33.7]	11/98 (11.2) [6.4-19.0]	36/200 (18.0) [13.3-23.9]	.01

敗血症性ショック移行率,
死亡リスクは有意差なし.

せん妄は
ไฮドロコルチゾン群で減少

ショック移行までの時間も有意差なし

Figure 2. Time to Septic Shock



No. at risk

Placebo	176	161	139	136	134	131	130	128
Hydrocortisone	177	163	146	142	138	138	134	130

Adverse events

ステロイド投与群で高血糖リスクが上昇

筋力低下、呼吸器離脱の失敗などは有意差なし

Table 3. Adverse Events in Safety Analysis Set

Adverse Event	Placebo (n = 189)	Hydrocortisone (n = 186)	Total (N = 375)	P Value ^a
Secondary infections, No. (%)	32 (16.9)	40 (21.5)	72 (19.2)	.26
MRC Scale for Muscle Strength score available, No. (%)	151 (79.9)	150 (80.6)	301 (80.3)	.86
Muscle weakness, No. (%) ^b	36 (23.8)	46 (30.7)	82 (27.2)	.18
Respiratory, No. (%)	24 (12.7)	24 (12.9)	48 (12.8)	.95
Weaning failure	16 (8.5)	16 (8.6)	32 (8.5)	.96
Respiratory failure	7 (3.7)	3 (1.6)	10 (2.7)	.34
Other	9 (4.8)	6 (3.2)	15 (4.0)	.45
Cardiovascular, No. (%)	19 (10.1)	17 (9.1)	36 (9.6)	.76
Arterial hypertension	1 (0.5)	5 (2.7)	6 (1.6)	.12
Other	18 (9.5)	14 (7.5)	32 (8.5)	.49
Abdominal, No. (%)	6 (3.2)	7 (3.8)	13 (3.5)	.76
Gastrointestinal bleeding	2 (1.1)	3 (1.6)	5 (1.3)	.68
Gastrointestinal ulcer	1 (0.5)	0	1 (0.3)	.99
Other	4 (2.1)	7 (3.8)	11 (2.9)	.35
Impaired wound healing, No. (%)	3 (1.6)	5 (2.7)	8 (2.1)	.50
Central nervous system, No. (%)	9 (4.8)	8 (4.3)	17 (4.5)	.83
Stroke, TIA, or convulsion	5 (2.6)	2 (1.1)	7 (1.9)	.45
Delirium	4 (2.1)	5 (2.7)	9 (2.4)	.75
Other	0	1 (0.5)	1 (0.3)	.50
Hypernatremia, No. (%) ^c	10 (5.3)	10 (5.4)	20 (5.3)	.97
Maximum sodium concentration, mean (SD), mEq/L	141 (6)	141 (5)	141 (6)	.29
Sodium concentration during study medication administration, mean (SD), mEq/L	140 (6)	141 (5)	141 (6)	.15
Hyperglycemia, No. (%) ^d	154 (81.5)	169 (90.9)	323 (86.1)	.009
Maximum glucose concentration, median (IQR), mg/dL	160 (134-196)	164 (145-204)	161 (140-201)	.04
Hyperglycemia during study medication administration, No. (%)	145 (76.7)	164 (88.2)	309 (82.4)	.004
Maximum glucose concentration during study medication administration, median (IQR), mg/dL	157 (133-198)	170 (147-208)	163 (141-201)	.006
Other, No. (%)	18 (9.5)	12 (6.5)	30 (8.0)	.27

CIRCIをきたした症例でも、 End pointに有意差は認めなかった ～Supplementary dataより～

eTable 6. Primary and Secondary End Points in Patients With Examined Adrenal Response to Corticotropin

	CIRCI (n=69)		p	No CIRCI (n=137)		p
	Placebo (n=37)	HC (n=32)		Placebo (n=67)	HC (n=70)	
Cortisol basal (µg/dl)	28.2 [20.6-44.0]	27.1 [22.2-56.1]	.38	16.1 [11.1-23.2]	20.0 [13.6-26.6]	.04
delta (µg/dl)	0.6 [-7.8-4.8]	1.9 [-7.4-6.4]	.59	19.7 [14.3-24.9]	19.8 [15.5-33.5]	.19
Septic shock	10/37 (27.0)	10/31 (32.3)	.64	9/66 (13.6)	9/70 (12.9)	.89
28-day-mortality	4/37 (10.8)	7/31 (22.6)	.19	5/66 (7.6)	5/70 (7.1)	1.00
90-day-mortality	8/37 (21.6)	10/31 (32.3)	.32	8/64 (12.5)	12/70 (17.1)	.45
180-day-mortality	10/37 (27.0)	14/30 (46.7)	.10	13/63 (20.6)	13/69 (18.8)	.80
ICU mortality	3/37 (8.1)	7/31 (22.6)	.17	4/67 (6.0)	1/70 (1.4)	.20
Hospital mortality	7/37 (18.9)	7/31 (22.6)	.71	6/67 (9.0)	7/70 (10.0)	.84
ICU LOS	10 [6-20]	8 [6-14]	.20	7 [5-12]	8 [5-16]	.61
Hospital LOS	29 [19-46]	23 [16-48]	.50	23 [15-33]	26 [17-42]	.18
Mechanical ventilation	23/37 (62.2)	19/31 (61.3)	.94	31/67 (46.3)	31/70 (44.3)	.82
- MV free days	5 [2-9]	4 [1-7]	.18	4 [2-6]	4. [2-7]	.84
Renal replacement therapy	10/37 (27.0)	6/31 (19.4)	.46	7/67 (10.4)	5/70 (7.1)	.49
- RRT free days	7 [4-15]	6 [5-12]	.32	5 [4-9]	7 [4-10]	.53
Secondary infections	6 (16.2)	8 (25.0)	.36	9 (13.4)	10 (14.3)	.89
SOFA until day 14	6.4 [4.3-7.7]	5.3 [3.6-10.1]	.80	4.1 [3.0-5.5]	4.8 [3.6-6.0]	.19

Data are presented as absolute frequencies and percentages in brackets, or median and interquartile range. LOS: length of stay (days), SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. P-values calculated by (exact) chi square test, Mann-Whitney-U-test, as appropriate.

CIRCI: Critical Illness-related Corticosteroid Insufficiency

CIRCI: critical illness-related corticosteroid insufficiency

※先行研究での相対的副腎不全に相当

Discussion 1/2 ~結果のまとめ~

- 今回のRCTではステロイド投与による敗血症性ショックの抑制効果は認めなかった。
- ステロイド投与群で高血糖リスクの上昇およびせん妄の低下を認めた。
- CIRCIをきたした患者では敗血症性ショックの発症リスクが高かったが、ステロイド投与の有無によるショック移行に関する違いは認めなかった。
- せん妄はステロイド群で低かった。コルチゾル濃度の関与が示唆されるが、サンプル数が足りない。

Discussion 2/2 ~Limitation~

- 同意が取れた症例のみ組み入れているので、早期に敗血症性ショックへ移行した患者が含まれていない
- ACTH負荷試験は必須ではなかったもので、全施設・全症例で施行したわけではない。
- 死亡率が低い母集団であったので、より死亡率の高い母集団では異なる結果が得られたかもしれない。

結論

重症敗血症に対しハイドロコルチゾンを投与しても、敗血症性ショックへの進展は抑制できない。

現在の敗血症に対するステロイド投与 SSCG 2012より

1. 適切な輸液と昇圧剤によって血行動態が安定した成人の敗血症性ショック患者ではヒドロコルチゾンを経脈内投与すべきではない。逆に血行動態が安定しない場合には、ヒドロコルチゾン200mg/日の経脈内投与を推奨する (grade 2C)。
2. 成人の敗血症性ショック患者にヒドロコルチゾンを投与すべきかどうか判断するためにACTH負荷試験を行うべきではない (grade 2B)。
3. 昇圧剤が不要となればヒドロコルチゾンは減量すべきである (grade 2D)。
4. ショックではない敗血症の治療のためにステロイドを投与すべきではない (grade 1D)。
5. ヒドロコルチゾンの投与を行う場合、持続投与で行う (grade 2D)。

当院での方針

- これまで通り、重症敗血症（現在の定義では、敗血症）の患者に対して、ショックへの移行を予防する目的でのステロイド投与は行わない
- 敗血症性ショックの患者で、ノルアドレナリンを高用量（具体的にはNAD 0.3 μ g以上）に投与しても、MAP 65mmHgを維持できない場合に、昇圧剤としてのヒドロコルチゾンの投与を検討する
- 投与は200mg/dayの持続投与を行う

敗血症性ショックに対するステロイドは死亡率の改善効果はあるのか？

The ADRENAL study protocol: ADjunctive corticosteroid tREatment iN criticAlly ill patients with septic shock

- ANZICS主導で行なわれている大規模多施設RCT
- 敗血症性ショックの患者を対象
- ハイドロコルチゾン200mg 7日間 vs プラセボ
- N=3800を予定
- Primary outcomeは、90日死亡率