

敗血症性ショック EGDT有効性について

Individual Patient Data
に基づくメタアナリシス
～PRISM～

Journal Club 2017/05/16

聖マリアンナ医科大学病院 救急医学

遠藤 拓郎

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

March 21, 2017

Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis

The PRISM Investigators*

Introduction

背景 ①

敗血症性ショックに対しての治療 EGDTが2001年に提示された

*Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group.
Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and
septic shock.*

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al;
N Engl J Med 2001; 345: 1368-77

EGDT は院内死亡率を 46.5% から 30.5% に落とす

NNT=6 という驚異的な数字

背景 ②

それから10年以上が経過し
敗血症性ショックEGDTへ疑義

- ・ 本当にそこまで死亡率の改善があるのか？
- ・ そこまで厳密な管理が必要なのか？

EGDT

Early goal
directed therapy
6時間以内に達成

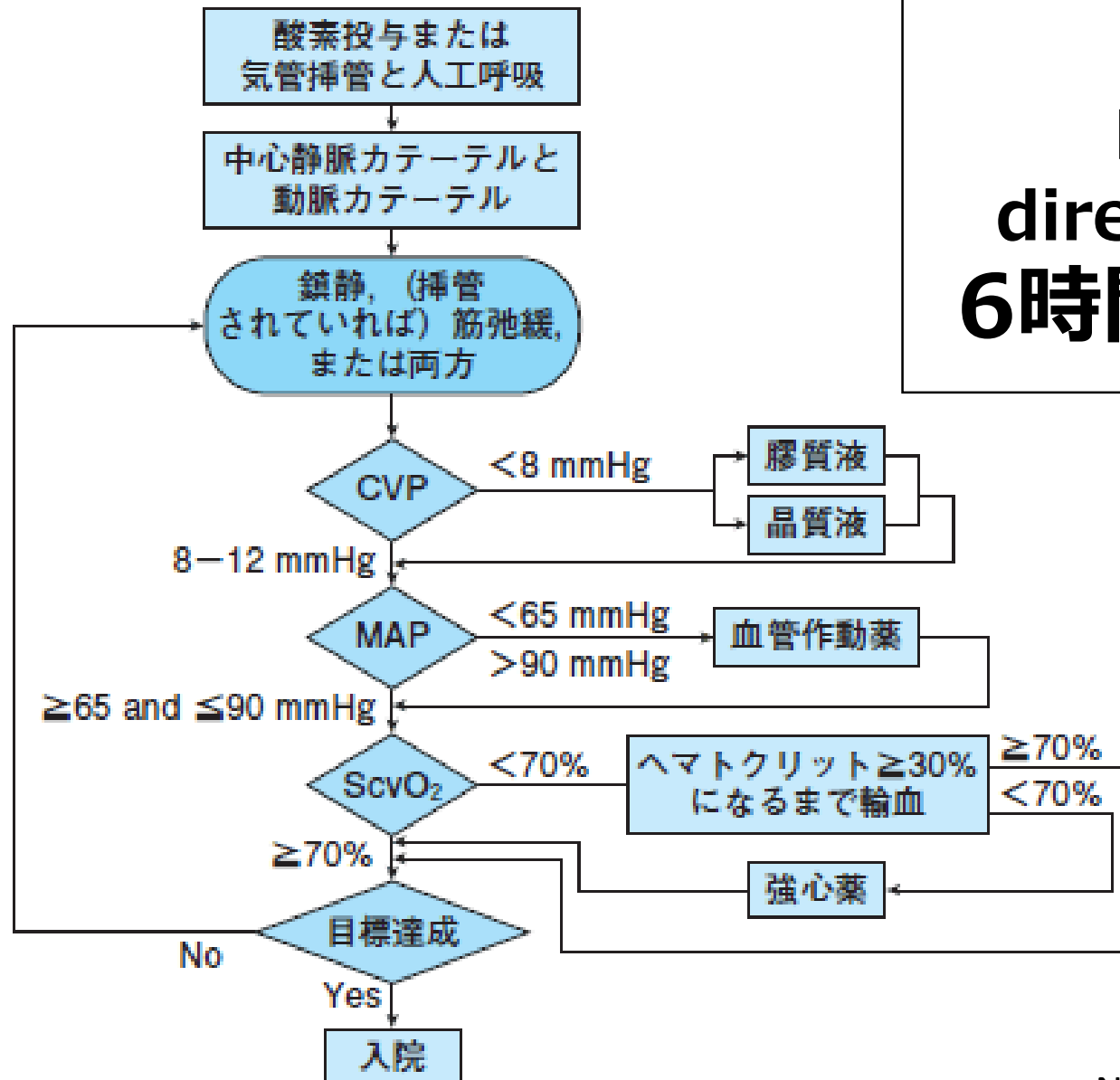
院内死亡率

EGDT

30.5%

Usual Care

46.5%



N Engl J Med 2001;345:1368-77

背景 ③

2014年以降に発表された3つのRCTでは
EGDTに対して否定的見解が示された



- *the United States*

[ProCESS](#) *Protocolized Care for Early Septic Shock*



- *Australasia*

[ARISE](#) *Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation*



- *the United Kingdom*

[ProMISe](#) *Protocolised Management in Sepsis*

【3つのトライアルの比較】

	ProCESS	ARISE	ProMISE
Publish	2014, May 1	2014, Oct 16	2015, March 17
国／施設数	US / 31施設	AUS・NZ / 51施設	UK / 56施設
症例数	903	1600	1260
EGDT	445	796	630
Usual care	458	804	630
APACHE II			
EGDT	20.8	15.4	18.7
Usual care	20.7	15.8	18.0
90日死亡率			
EGDT	31.9%	18.6%	29.5%
Usual care	33.7%	18.8%	29.2%
6時間輸液量			
EGDT	2.8L	1.9L	2.0L
Usual care	2.3L	1.7L	1.8L

⇒重症度・補液量と90日死亡率に正の相関あり？

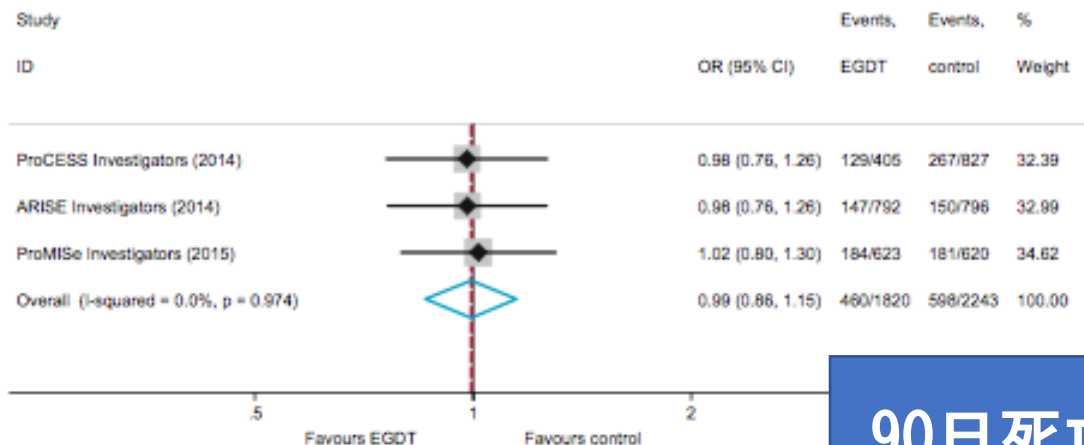
背景 ③

これら3つのデータを用いてのメタ分析でも
否定的な見解が2015年に報告された

A meta-analysis combining the average results of the trials also indicated no overall benefit from EGDT .

A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators. Intensive Care Med 2015;41: 1549-60.

B 90-day mortality



90日死亡率に有意差なし

背景 ④

この背景にはSSCGのBundle普及が影響

3時間以内に達成すべき項目

- 1) 乳酸値を測定する
- 2) 抗生剤投与前に血液培養を採取する
- 3) 広域抗生剤を投与する
- 4) 低血圧もしくは乳酸値 $\geq 4\text{mmol/L}$ に対して 30mL/kg の晶質液を投与する

6時間以内に達成すべき項目

- 5) (初期輸液蘇生に反応しない低血圧に対して) 平均血圧(MAP) $\geq 65\text{mmHg}$ を維持するように昇圧薬を投与する
- 6) 輸液蘇生にもかかわらず低血圧が遷延する(敗血症性ショック)もしくは治療初期の乳酸値が 4mmol/L (36mg/dL)以上であったとき:
 - ・中心静脈圧(CVP)*を測定する
 - ・上大静脈血酸素飽和度(ScvO_2)*を測定する
- 7) 治療初期の乳酸値が上昇していた場合は乳酸値を再測定する*

*ガイドラインに示される数値目標は、CVP $\geq 8\text{mmHg}$ 、 $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ 、乳酸値の正常化

図1. Surviving Sepsis Campaignのケアバンドル

背景 ⑤

これらの分析に対しても、支持派からは疑義。
そのため更に強いメタアナリシスの結果が待たれた。
それが **PRISM**

“The Protocolized Resuscitation in Sepsis Meta-Analysis study”
A prospective meta-analysis of individual patient data

“最強のメタアナリシス”

- ・ 論文毎に報告された結果ではなくすべての個人データを集めて解析対象とする
- ・ 解析対象に対して一貫した適合基準・除外規準を用いることが可能。また、解析方法を標準化することができ、元論文とは異なる解析方法も可能

「Individual Participant Data に基づくメタアナリシス」野間 統計数理研究所

本研究の目的

The goals of the current study

- ・ EGDТの効果を90日死亡率で評価し、
対象群より優位かを判定する事

Methods

Study design

- 本研究はすでに終了している前述の3試験に参加した患者のIndividual Patient Dataに基づくメタアナリシス
- 研究を開始する前に統計解析手法をあらかじめ定めた
 - ✓ データ収集の前に、各臨床試験のプロトコール、各症例の記録様式を確認した
 - ✓ 各試験の実施者にどのようなデータセットが必要かを伝えた(次ページ参照)
 - ✓ データを受け取った後に、データ欠損や重複について確認した

データセットの項目

- いずれの試験に含まれたか
- 割り当てられた治療
- 患者背景
- 敗血症としての適格基準 血圧、乳酸値等
- 病院前輸液の状況
- 救急外来受診からランダム化までの時間
- ランダム化直前のバイタルサイン
- 救急外来受診から治療開始までの時間、治療内容、モニタリング
- ランダム化後の治療
- 転機 滞在日数 死亡率

■プライマリアウトカム

- ✓90日での死亡率

■セカンダリーアウトカム

- ✓院内死亡率、28日死亡率、生存期間(最長1年までフォロー)
- ✓外来滞在時間、ICU滞在期間、在院日数、
- ✓人工呼吸管理期間、血管収縮使用期間、腎代替療法使用期間
- ✓90日での費用及び費用対効果

- サブグループは患者背景、年齢、性別、併存疾患、感染巣、重症度をもとに設定した
- 重症度の評価は以下の8つの方法で行った
 1. 持続する低血圧/乳酸値上昇の有無
 2. 乳酸値
 3. APACH II Acute Physiology Score
 4. APACH II Score
 5. Sequential Organ Failure Assessment score
 6. 人工呼吸有無
 7. 昇圧剤有無
 8. 死亡リスク

■ 治療提供の内容をもとにサブグループを設定した

- ✓ 救急外来受診から治療群割り当てまでの時間

- ✓ 治療割り当てがおこなわれた日時

 - 平日/週末、日/夜勤帯のいずれか

- ✓ 救急外来受診から抗菌薬投与までの時間

- ✓ 治療の手厚さ

 - 特に昇圧剤使用有無と輸液の量について

Statistical analysis

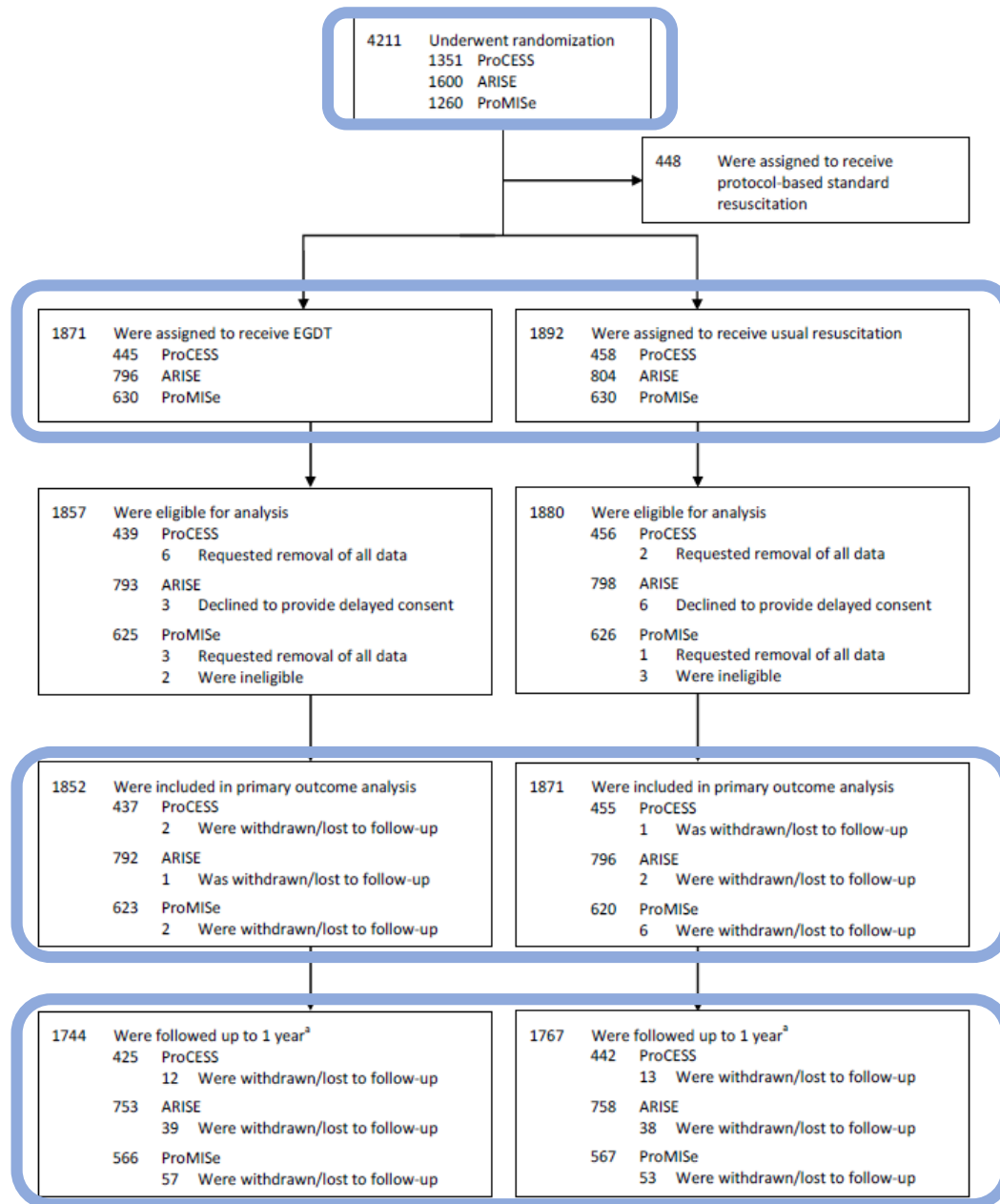
- コントロール群のイベント発生率(90日死亡率)を25-35%とし、Power80%、両側検定で $P < 0.05$ を有意差ありとすると、本研究は90日死亡率での差4-5%を検出することが可能
 - ✓ サンプルサイズはあらかじめ限られており α 、 β を設定することで検出可能な差が算出された
- 全サンプル数の半数が含まれるサブグループ解析ではオッズ比1.5
- 四分の一が含まれるサブグループ解析ではオッズ比1.6を検出することが可能

- すべての解析はITT解析でおこなった
- One-stage階層回帰モデリングを使用した
- Binominalデータは階層回帰
 - ✓ オッズ比と95%信頼区間で示した
- 生存時間はCox proportional-hazards regression
 - ✓ ハザード比と95%信頼区間で示した
- 連続変数には階層型線形回帰
 - ✓ 平均値と95%信頼区間で示した
- 生存曲線はKaplan-Meierカーブで示した

- 費用対効果分析では90日までの結果とコストを比較した
 - ✓ 死亡率については3つ試験を統合した結果を示したが、コストや費用対効果に関しては各国で背景が異なるため臨床試験ごとに解析を行った
 - ✓ 生存率とquality of life scoreからQuality-adjusted life-years (QALYs)を算出した
- すべての解析はSAS software 9.4またはStata software 11.2でおこなった

Results

Figure S1 Enrollment and follow-up



ProCESS – Protocolized Care for Early Septic Shock; ARISE – Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation; ProMiSe – Protocolised Management in Sepsis; EGDT – early, goal-directed therapy.

^a Established to be alive in the 12th month (≥ 335 days)

・138病院で4,211人の患者が登録。
2008年3月から2014年7月

・ProCESS試験でプロトコルベースの標準治療を受けるために無作為に割り当てられた448人は除外。

・残りの3,763人をEGDT群（1,871人）とusual care 群（1,892人）に割り当て

・同意を撤回したか、誤ってランダム化した、または90日後にフォローアップできなかった患者を除外

・3,723人（98.9%）が一次分析の対象となった

・そのうち、3,511人（93.3%）が1年まで追跡

Characteristic	EGDT (N=1857)	Usual Care (N=1880)
Patient characteristics		
Age — yr†		
Median	65	65
IQR	53–75	53–76
Male sex — no. (%)	1065 (57.4)	1104 (58.7)
≥1 Severe coexisting condition — no./total no. (%)‡	546/1854 (29.4)	526/1880 (28.0)
Site of infection — no. (%)		
Lungs	657 (35.4)	620 (33.0)
Abdomen	172 (9.3)	163 (8.7)
Blood	172 (9.3)	172 (9.1)
Central nervous system	28 (1.5)	19 (1.0)
Soft tissue	154 (8.3)	153 (8.1)
Urinary tract	356 (19.2)	371 (19.7)
Other	113 (6.1)	149 (7.9)
Unknown	196 (10.6)	218 (11.6)
Determined ultimately to have no infection	9 (0.5)	15 (0.8)
Entry criterion met — no./total no. (%)		
Refractory hypotension only	821/1854 (44.3)	833/1880 (44.3)
Hyperlactatemia only	717/1854 (38.7)	732/1880 (38.9)
Both refractory hypotension and hyperlactatemia	316/1854 (17.0)	315/1880 (16.8)
Last values before randomization		
Systolic blood pressure — mm Hg		
Median	94	94
IQR	83–112	82–111
Mean arterial pressure — mm Hg		
Median	67	67
IQR	59–78	59–78
Serum lactate — mmol/liter		
Median	4.3	4.2
IQR	2.5–5.9	2.4–5.9
APACHE II Acute Physiology Score — median (IQR)§	11 (7–15)	11 (7–15)
APACHE II score — median (IQR)¶	16 (12–21)	16 (12–21)
SOFA score — median (IQR)‖	4 (2–6)	4 (2–6)
Customized risk of death — median (IQR)	0.21 (0.11–0.37)	0.22 (0.11–0.36)
Care-delivery characteristics		
Time from ED presentation to inclusion criteria met — min		
Median	85	81
IQR	40–150	36–145
Time from ED presentation to randomization — min		
Median	162	159
IQR	119–223	115–221

Table 1. (Continued.)

Characteristic	EGDT (N=1857)	Usual Care (N=1880)
Receiving antimicrobial agents at randomization — no./total no. (%)	1726/1856 (93.0)	1742/1880 (92.7)
Time from ED presentation to first IV antimicrobial agents — min ^{★★}		
Median	75	72
IQR	42–120	42–119
IV fluids administered before hospital presentation until randomization — no./total no. (%)	1801/1846 (97.6)	1818/1871 (97.2)
Volume administered — ml		
Median	2000	2000
IQR	1250–3000	1200–3000
Volume administered per kilogram of body weight — ml		
Median	27.5	27.7
IQR	16.5–42.3	16.2–41.7

Primary Outcome

90日間の死亡率 -2群間で有意差なし

- ✓ EGDT群死亡：1852例のうち462例（24.9％）
- ✓ UsualCare群死亡：1871例のうち475例（25.4％）
- ✓ 調整オッズ比は0.97、95％信頼区間[CI]、0.82-1.14、P = 0.68

Table 2. Outcomes.*

Outcome	EGDT (N=1857)	Usual Care (N=1880)	Incremental Effect (95% CI)	P Value	
				Overall Comparison	Comparison among Trials
Primary outcome: death at 90 days — no./total no. (%)	462/1852 (24.9)	475/1871 (25.4)	0.97 (0.82 to 1.14) ^{†‡}	0.68	0.73

Secondary Outcomes

ICU滞在期間

- ✓初回入院・再入院も含めた総日数
- ✓EGDT群ではUsual-care群より長かった

Table 2. Outcomes.*					
Outcome	EGDT (N = 1857)	Usual Care (N = 1880)	Incremental Effect (95% CI)	P Value	
				Overall Comparison	Comparison among Trials
Secondary outcomes: duration of stay from randomization					
In ED — hr					
Median	1	1			
IQR	0 to 3	0 to 3			
Mean	2.1±3.3	2.2±3.0	−0.1 (−0.3 to 0.1)¶	0.19	<0.001
In ICU					
Admitted to ICU — no. (%)	1684 (90.7)	1532 (81.5)			
First stay — days					
Median among patients admitted	3	4			
IQR	2 to 6	2 to 6			
Mean overall	4.9±6.6	4.5±6.4	0.5 (0.1 to 0.9)¶	0.02	0.76
Total stay, including readmissions — days					
Median among patients admitted	4	4			
IQR	2 to 7	2 to 7			
Mean overall	5.3±7.1	4.9±7.0	0.5 (0.0 to 0.9)¶	0.04	0.78

Secondary Outcomes

- 心血管サポート
 - ✓ 受けた患者の割合および期間
 - ✓ EGDТ群では Usual-care群より長かった

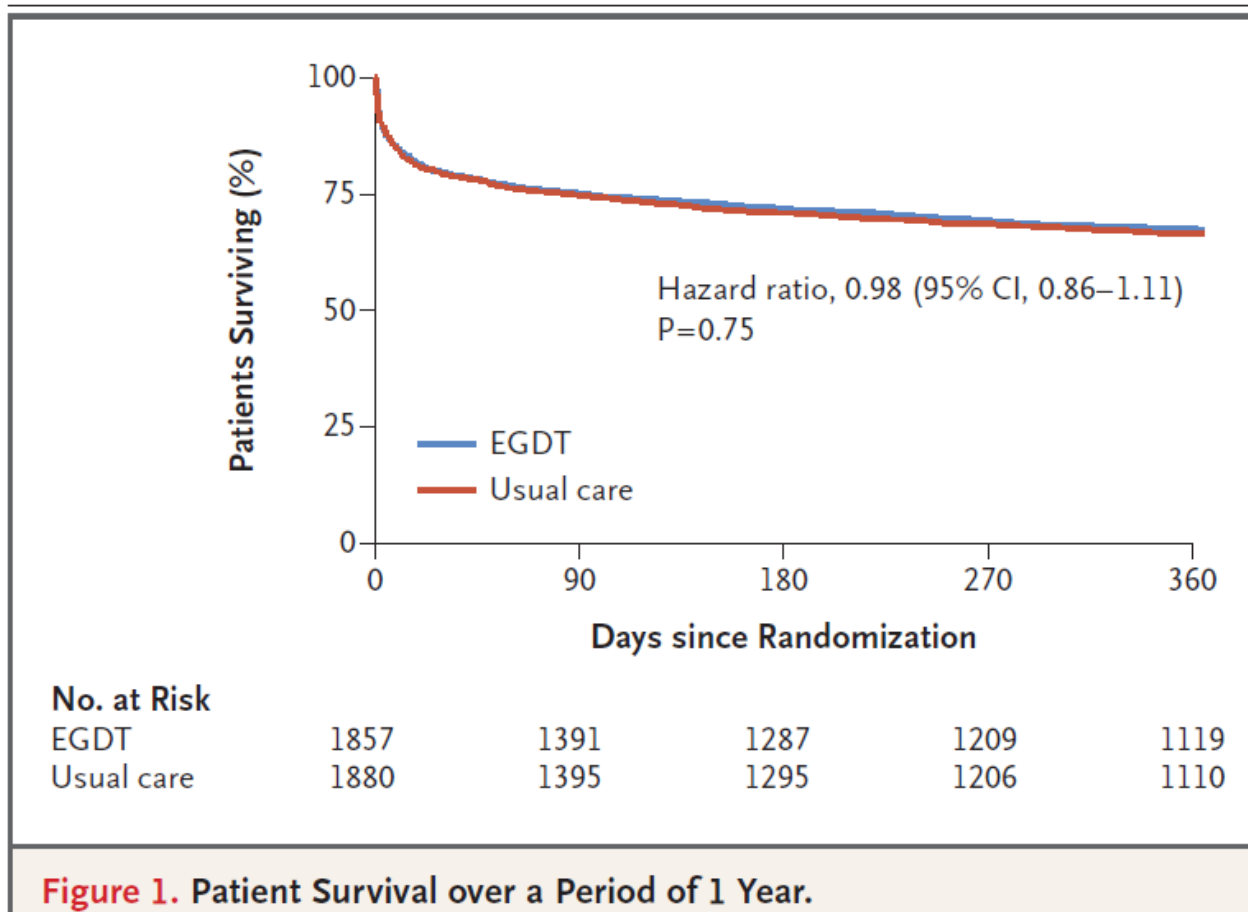
Table 2. Outcomes.*					
Outcome	EGDT (N=1857)	Usual Care (N=1880)	Incremental Effect (95% CI)	P Value	
				Overall Comparison	Comparison among Trials
Secondary outcomes: receipt and duration of organ support in ICU					
Cardiovascular support: vasopressors or inotropes in ICU					
Receipt — no./total no. (%)	1040/1854 (56.1)	923/1873 (49.3)	1.42 (1.23 to 1.64)†	<0.001	0.40
Duration — days					
Median among patients receiving support	2	2			
IQR	1 to 4	1 to 4			
Mean overall	1.9±3.7	1.6±2.9	0.3 (0.1 to 0.5)¶	0.01	0.52

- それ以外では差はなし

Secondary Outcomes

✓3つの試験いずれにおいても、90日間のコストに関して、EGDTがUsual Careよりも高い

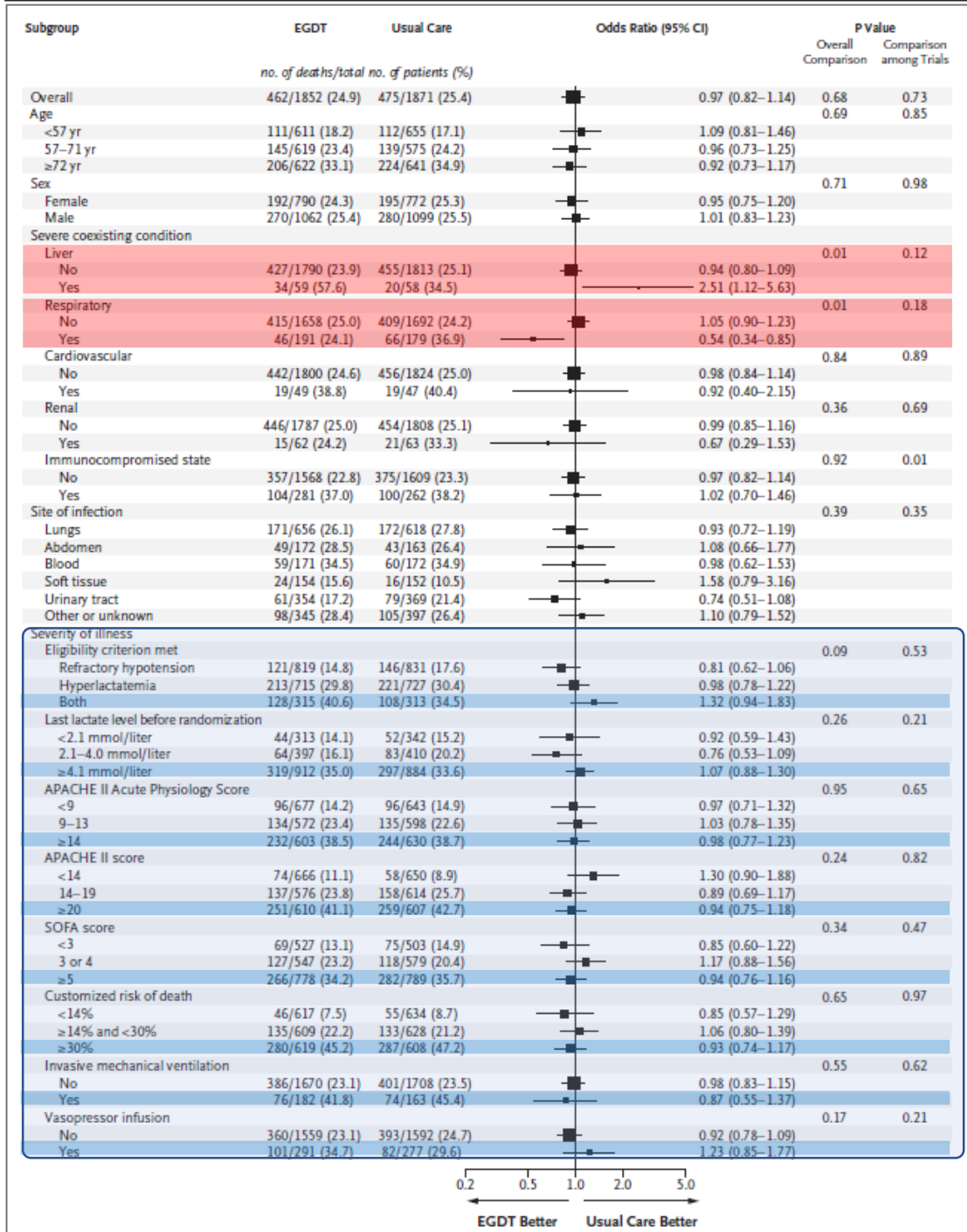
Table 2. Outcomes.*				
Outcome	EGDT (N=1857)	Usual Care (N=1880)	Incremental Effect (95% CI)	P Value
				Overall Comparison
				Comparison among Trials
Total costs up to 90 days — \$				
ProCESS	32,178±30,181	30,930±30,150	1276 (−1799 to 4352)¶	0.42
ARISE	25,014±25,737	22,973±22,822	2042 (−264 to 4352)¶	0.08
ProMiSe	14,112±15,120	12,906±16,017	1183 (−1418 to 3783)¶	0.37
EQ-5D-5L score among survivors at 90 days‡‡	0.623±0.313	0.625±0.309	−0.002 (−0.039 to 0.000)¶	0.91
QALYs among all patients to 90 days	0.058±0.048	0.058±0.048	0.000 (−0.004 to 0.004)¶	0.96
Incremental net benefit at 90 days — \$§§				
ProCESS			−1266 (−4373 to 1841)	0.43
ARISE			−2032 (−4378 to 314)	0.09
ProMiSe			−1172 (−3813 to 1469)	0.39



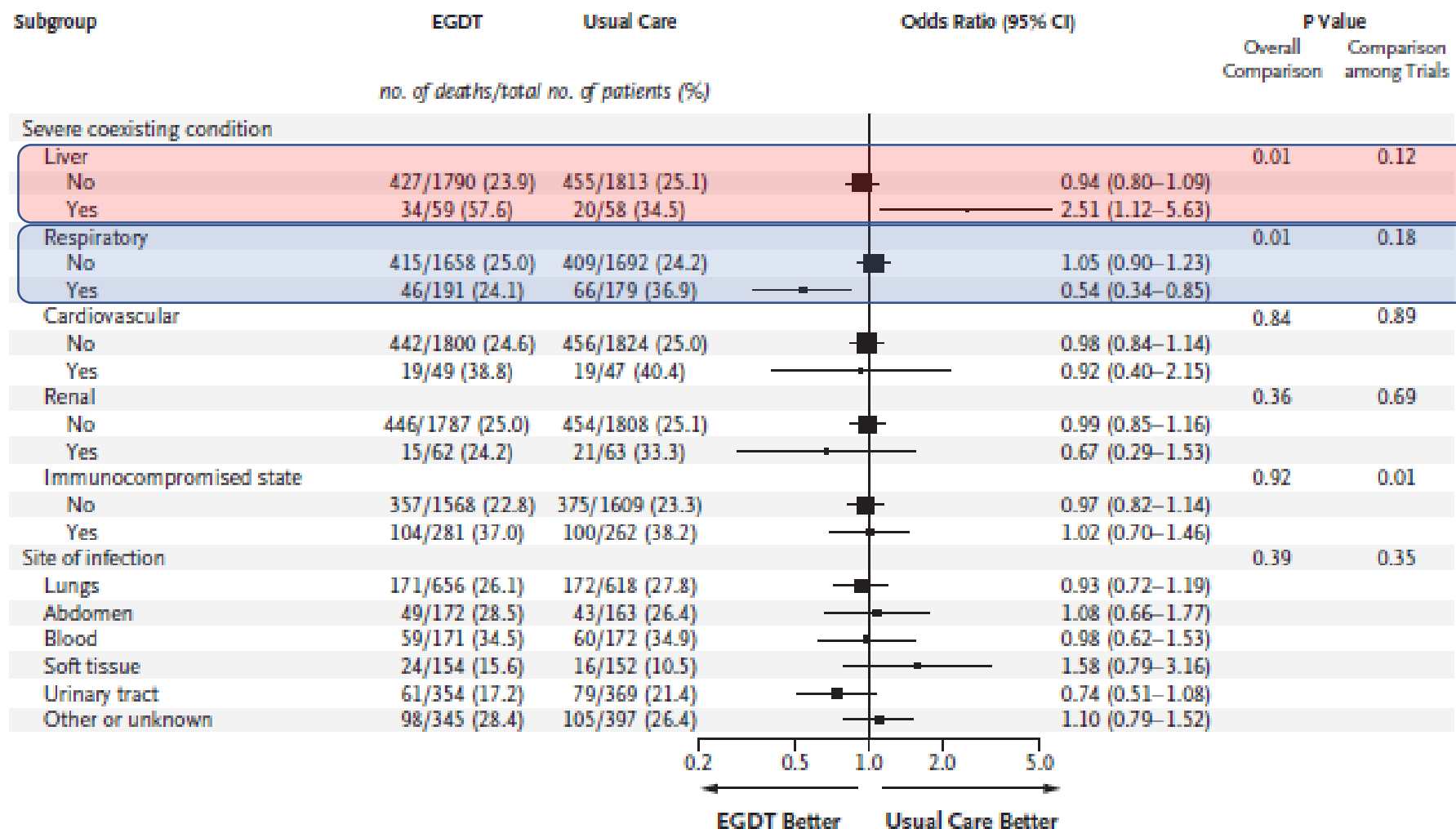
There was no significant difference in the duration of survival to 1 year between the two groups (hazard ratio, 0.98; 95% CI, 0.86 to 1.11; P = 0.75)

Subgroup Analyses

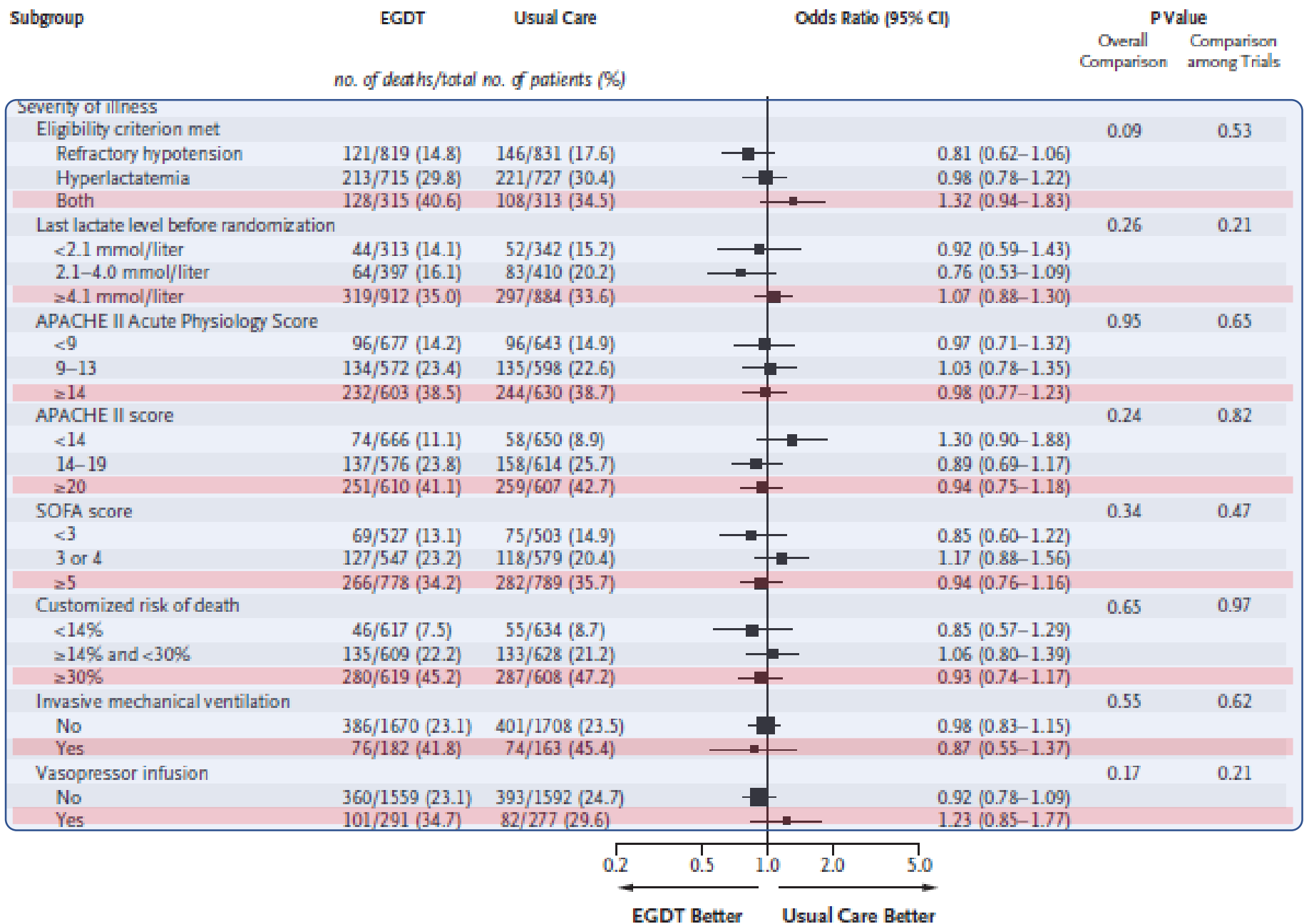
- 16のサブグループ分析では2つでsignificant interactionsあり
 - ✓ 重症の慢性肝疾患がある群の死亡率は3.1%で、ない群に比べると高い
 - ✓ 重症の慢性呼吸器疾患がある群の死亡率は9.9%ででない群に比べると低い
- 特記すべきこととして、敗血症の特に重症の群であっても（8つの方法で選別）死亡率に差はなかった



- サブグループ分析では2つでsignificant interactionsあり
 - 重症の慢性肝疾患群の死亡率は3.1%で、ない群に比べると高い
 - 重症の慢性呼吸器疾患群の死亡率は9.9%で、ない群に比べると低い
 - それ以外の比較では差はない

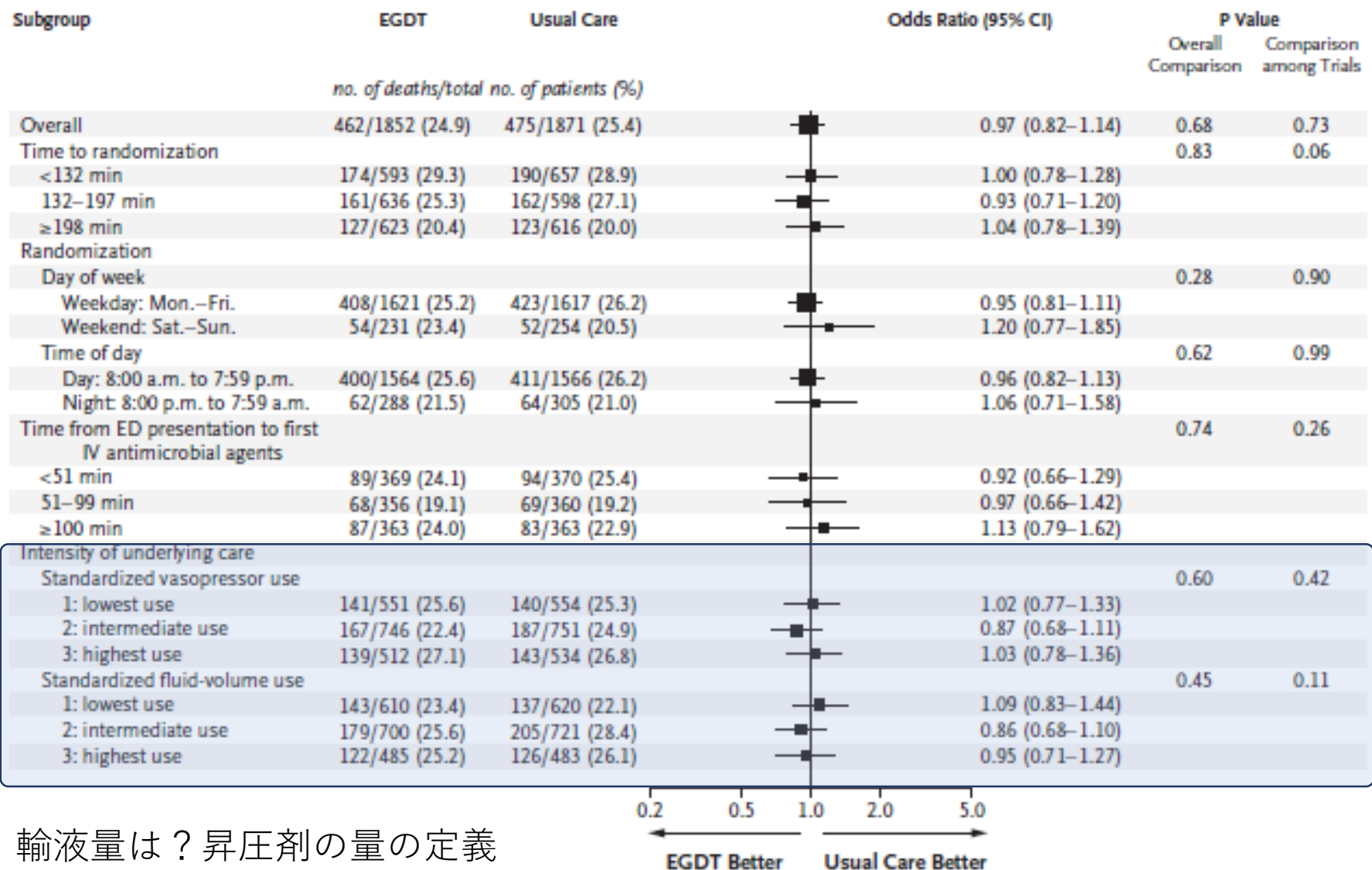


敗血症超重症の群であってもEGDTとUsual Care群で死亡率に差はなし



救急外来における治療行為の内容に関してのサブグループ解析でも、EGDT群と Usual Care群で死亡率に差はなし

有意差はなし



輸液量は？昇圧剤の量の定義

Discussions

① 死亡率に有意差なし

- EGDТが通常のケアよりも死亡率が低くなったという証拠は見つけられなかった。
- 個々の患者データのメタ分析の結果は、個々の試験の結果および試験的レベルのメタ分析の結果よりも、ERで敗血症性ショックを呈する患者に関してのEGDTの通常の治療と比較しての全般的有効性について詳細で堅牢な洞察を提供する
- 我々は3つの試験が地理的に異なるシステムのもとで行われたが、試験特有の効果の証拠はなかったことも見出した。

② 重症群でも有意差なし

- Riversらによる試験と3つの大規模で多施設の無作為化比較試験との間に相違のある所見があるのは、Riversらによる試験には患者により重症が含まれているためであるという懸念が存在した。
- 今回、重症度の高い患者でのEGDTの治療効果の証拠はみられなかった。非常に重症な患者サブグループ群を識別するために8つのアプローチを使用し、それはRivers試験でのサイズよりもかなり大きかった。
- 例えば、死亡リスク上位3分の1の群では、Riversらの試験の4倍以上のサンプル数であり、EGDT群および通常ケア群で同様の死亡率を示した（約45%）。また、その死亡率は、Riversらによる試験における対照群の死亡率と同様であった。
- したがって、重症度の違いが結果の相違を説明するとは考えられない。

③ Usual care

- 最近の試験について提起されたもう一つの重要な懸念は、EGDTの効果を示した試験に比べて3つの試験では Usual Care 群の内容が優れておりそのためEGDTの効果が示されなかったのではないかということだった。
- サブグループ解析では、EGDTの効果が救急外来における通常の治療行為の内容に依存しているかどうかを調べた。実際には幅広い変化があつたにもかかわらず、最も積極的でない病院であっても利益の証拠はなかった。
- 以前に述べたように、3つの試験はいずれも Rivers らによる試験よりも最近に実施されており、すべての治療群で敗血症の早期認知と輸液および抗菌剤の迅速な投与が実施されていた。
- 敗血症および敗血症性ショックに対するケアの提供における全般的な進歩はすべての患者の利益となっており、Rivers らの試験と最近の試験の間で見の相違の一部または全部を説明する可能性が残っている。

④ meta-analysis of individual patient data

- EGDTの継続的な使用を裏付ける証拠として提案された以下2つの観察研究の結果とは異なり、この個々の患者データの前向きに定義された分析であり、非常に強力な分析。

Crit Care 2009;13:R167-R167

Eur J Emerg Med 2012;19:235-240

- 独立して実施された研究の主要な方法論的側面を事前に調和させることができており、敗血症性ショックという複雑な状態に対処して臨床医を適切に導くことに寄与できるもの。

⑤ Limitation

- ・全体のサンプルサイズは大きいものの、臨床的に重要な幾つかのサブグループではサンプルサイズが小さい
- ・本分析は3つのTrialsをもとにしており、それらの内的かつ外部的妥当性によって制限される。そして、3ついずれも盲検化されてはいない
- ・異なる地域の様々な病院が参加しているが、本分析のコントロールグループで行われている診療が、すべての環境・特に低所得国や中所得国の一般的な診療を代表するものではない

⑥ Unresolved questions

- 我々の分析では、包括的ケアのプロトコルとしての**EGDT**は通常のケアよりも優れていないことが確認されている。
- しかし、最も効果的な輸液および昇圧剤レジメン、血行力学的モニタリングの役割および敗血症患者の蘇生における適切な標的に関しては未解決である。

⑥ CVP ・ ScvO₂

- 敗血症を有するすべての患者の**CVP**および**ScvO₂**の日常的な測定を義務付けた方針では結果が改善されないことは分かった。
- それを特定の場面で使用するかについての臨床的判断は検討されるべきである。
- なぜならどれも個別の場面での有用性については検討はできていないので。

⑦ Individualized approach

- 敗血症治療の未来はより個別化されたアプローチを可能にするプロトコルであるべき。
- それは個々の病態生理学的特徴、および感染性因子の複雑な相互作用のより確かな理解、患者遺伝診断学に基づくものである。

⑦ Individualized approach

- ***Genomic landscape of the individual host response and outcomes in sepsis: a prospective cohort study.***

Lancet Respir Med 2016; 4: 259-71.

敗血症患者の白血球の遺伝子発現を解析

- ***Individual gene expression and personalised medicine in sepsis.***

Lancet Respir Med 2016; 4: 242-3.

上記論文に対するコメント 以下の用語が使用されている

Precision medicine, Personalized medicine, Poorly characterized Pt

- ***Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock.***

Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 309-15.

小児敗血症患者でステロイド受容体シグナリングに関する
遺伝子の発現をしらべた

まとめ

- 敗血症性ショックに対する**Early Goal-Directed Therapy**の有用性は否定された。死亡率は変わらない、コストも高くなる、入院期間も長くなる
- **Usual Care**の質が**EGDT**に近づいた事が主因。その意味では**EGDT**は歴史的役割を終えたとも言える
- 今後、敗血症性ショックで**ScvO2**、**CVP**圧は必須ではないと結論づけられた。**SSCG2016**でも**EGDT**は記載が外れている

当施設の見解

- 敗血症性ショックの治療において**EGDT**の理念は大切
- 具体的な治療指針は**SSCG2016**にそって；2016からは**EGDT**記載なし