

Journal Club 敗血症性ショックに対するビタミンC

[Original Research **Critical Care**]



Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock



A Retrospective Before-After Study



*Paul E. Marik, MD, FCCP; Vikramjit Khangoora, MD; Racquel Rivera, PharmD; Michael H. Hooper, MD;
and John Catravas, PhD, FCCP*

Chest. 2017 Jun;151(6):1229-1238.

2017.8.8

東京ベイ・浦安市川医療センター
救急集中治療科 木村 信彦

高い敗血症死亡率

- 世界で年間1500万～1900万例

Critical care and the global burden of critical illness in adults.

Adhikari NK, et al. Lancet. 2010;376(9749):1339-1346.

- 途上国では敗血症の死亡率は60%

- 先進国でも敗血症性ショックの死亡率は50%

Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012.

Kaukonen KM, et al. JAMA. 2014;311:1308-1316.

敗血症の薬物治療

- 過去30年間で100を超えるPhase 2+Phase3の臨床研究
- 重症敗血症/敗血症性ショックの予後を改善したものはない
- 効果的で、安価で、安全な薬物治療が求められている

Sepsis and scientific revolutions.

Artenstein AW, Higgins TL, Opal SM. Crit Care Med. 2013;41(12):2770-2772.

さらなる予後改善のために

Hemodynamic resuscitation

- Fluid resuscitation etc.
- 酸素供給を上げることの重要性は確立



Metabolic resuscitation

- 細胞内代謝・酸素の利用障害
 - ミトコンドリアの機能不全
- これらに対するアプローチが必要

Metabolic resuscitation in sepsis: a necessary step beyond the hemodynamic?

Leite HP, de Lima LF. J Thorac Dis. 2016 Jul;8(7):E552-7.

敗血症でのビタミンの枯渇

- 敗血症患者では血中ビタミンC濃度が低下している

Vitamin C in sepsis.

Wilson JX, Wu F. Subcell Biochem. 2012;56:67-83.

- 約1/3の敗血症患者でビタミンB1欠乏がある

Thiamine supplementation in the critically ill.

Manzanares W, Hardy G. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2011 Nov;14(6):610-7.



なぜビタミンC？

ビタミンC



レモン1個
ビタミンC 20mg



アセロラ1粒
ビタミンC 100mg



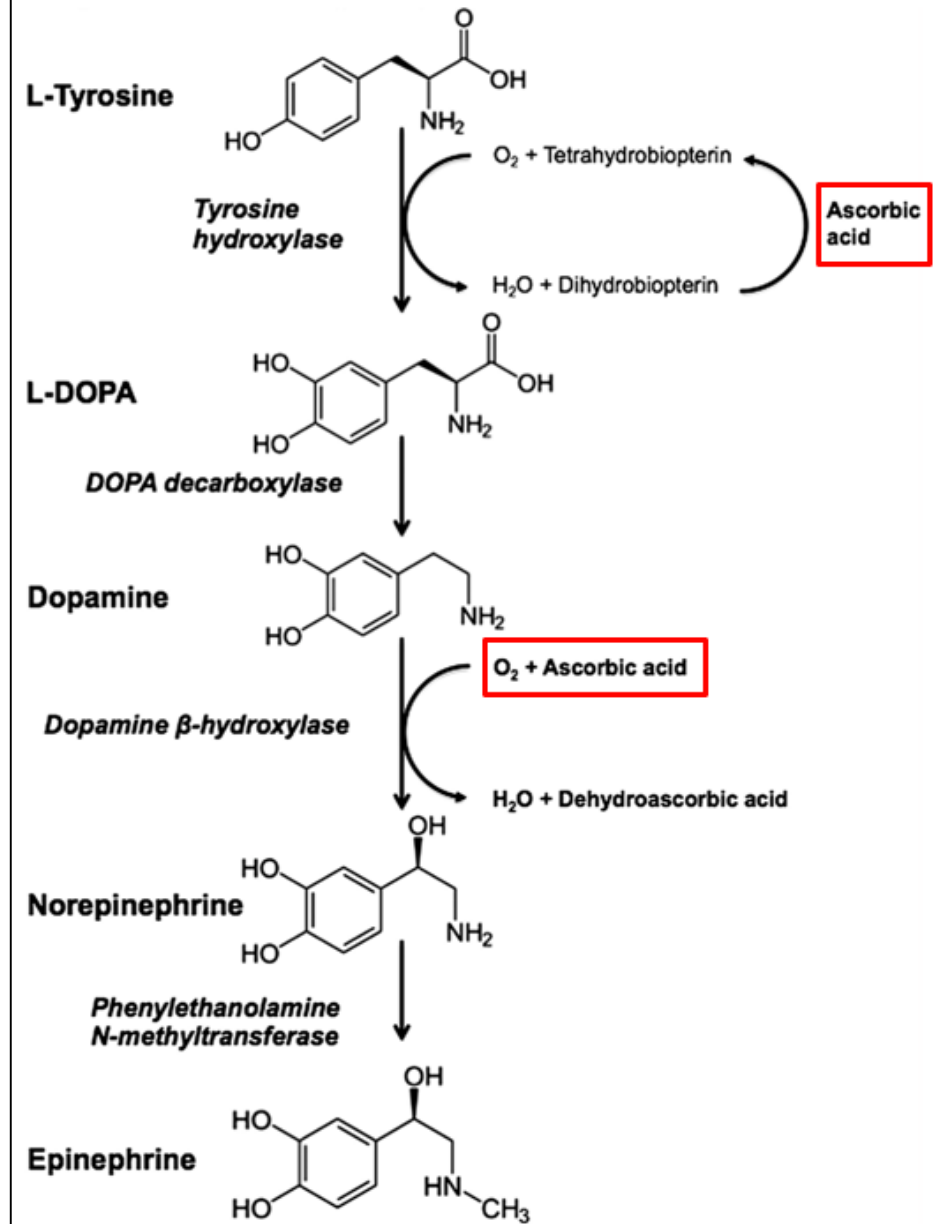
CCレモン500ml
ビタミンC 1000mg

ビタミンC

- 結合組織・血管内皮の維持
- カテコラミンやコルチゾールの合成

壊血病（ビタミンC欠乏）
コラーゲンの水酸化が障害
→ 脆弱血管・歯肉出血/腫脹
関節腫大・貧血

Vitamin C is required to synthesize catecholamines



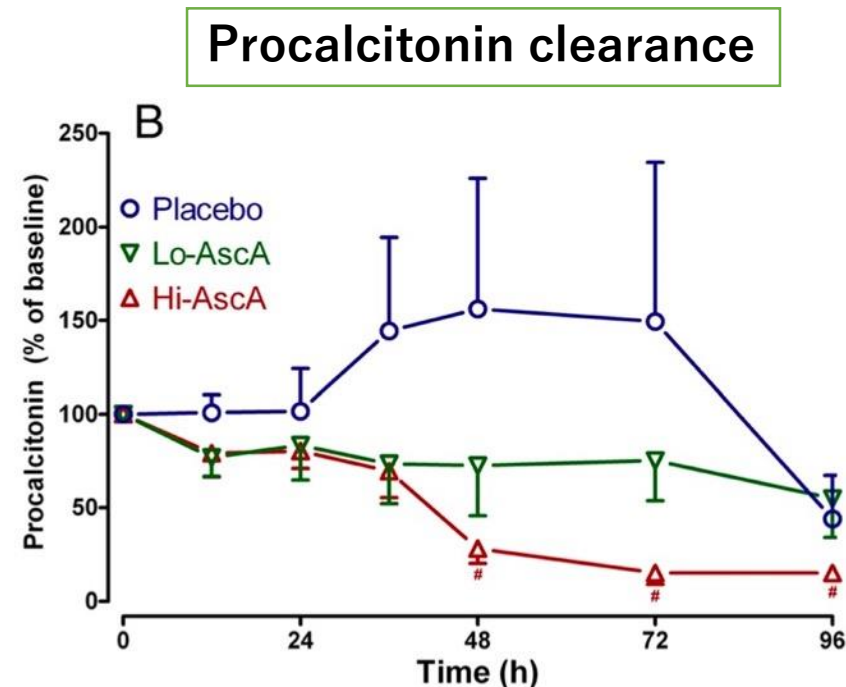
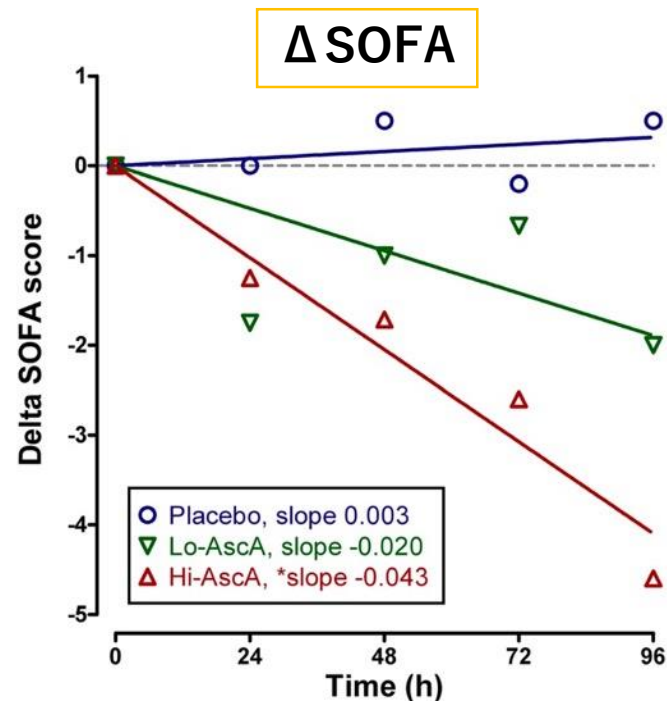
Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis

Fowler A et al. J Transl Med. 2014; 12: 32.

二重盲検RCT

ICUの24例の重症敗血症患者を高用量ビタミンC投与群・低用量ビタミンC投与群・コントロール群に分割

Lo-AscA (50 mg/kg/24 h, n = 8), or *Hi-AscA* (200 mg/kg/24 h, n = 8), or *Placebo* (5% dextrose/water, n = 8)



ビタミンCの副作用の可能性

シュウ酸腎症

- ビタミンC→シュウ酸へと代謝
- シュウ酸産生は用量依存性
- 高用量(>40g/day)で報告あり

Oxalate Nephropathy After Continuous Infusion of High-Dose Vitamin C as an Adjunct to Burn Resuscitation

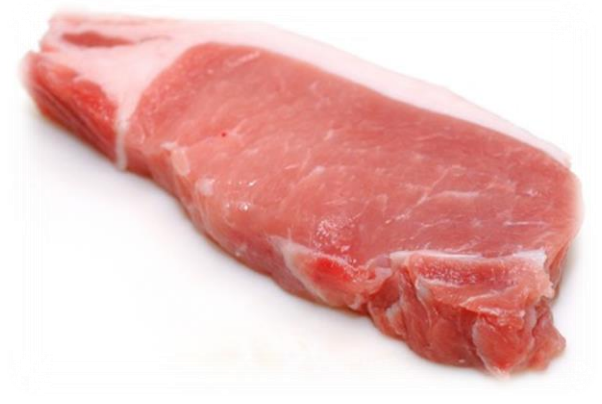
Michelle Buehner, et al. J Burn Care Res. 2016 Jul; 37(4): e374–e379.

- ビタミンB1はビタミンC→シュウ酸への代謝を抑制

- 高用量(1.6g/kg/day)でも副作用なし

Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study.

Tanaka H, et al. Arch Surg. 2000 Mar;135(3):326-31.



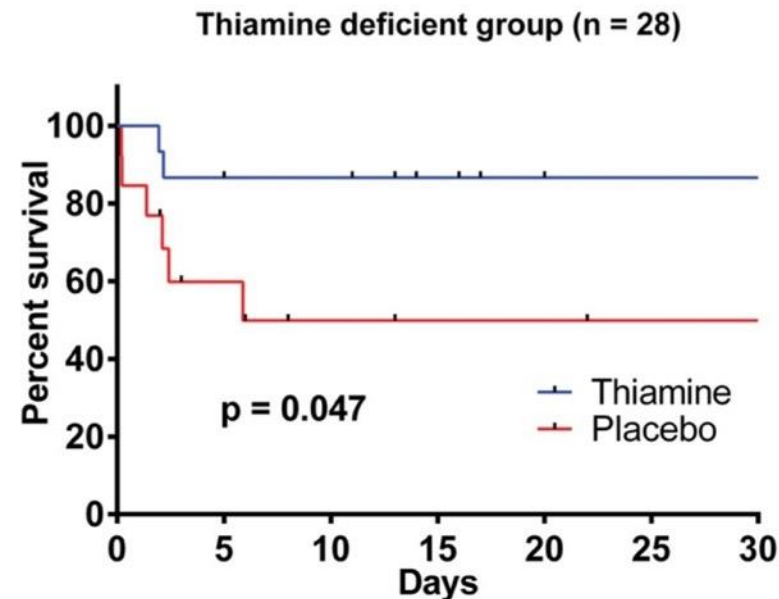
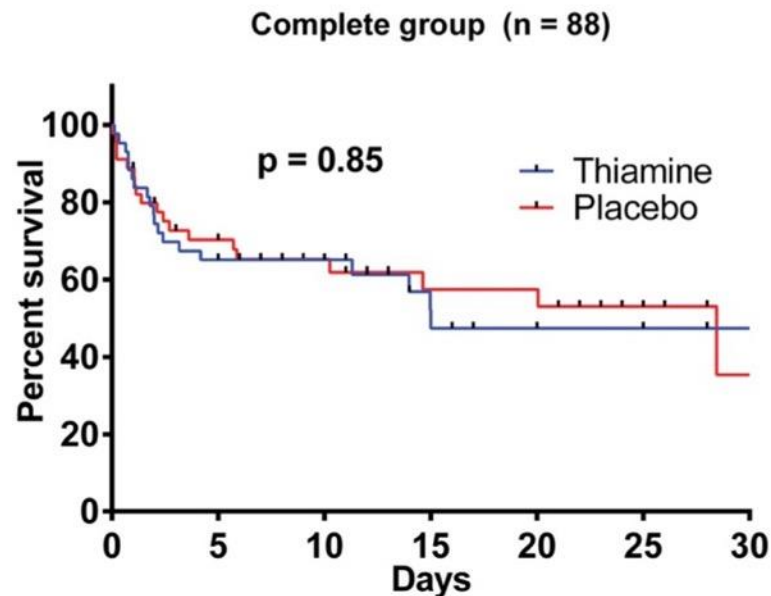
なぜビタミンB1？

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study

Donnino MW, et al. Crit Care Med. 2016 Feb; 44(2): 360–367.

二重盲検RCT

- 敗血症性ショック（+Lactate >3 mmol/L）の88例をThiamine投与群とプラセボ群に分割
- Lactate clearance、ショック離脱時間、死亡率に有意差なし
- ビタミンB1欠乏群のsubgroup解析ではLactate clearance、死亡率で有意差あり



ビタミンC & ステロイド

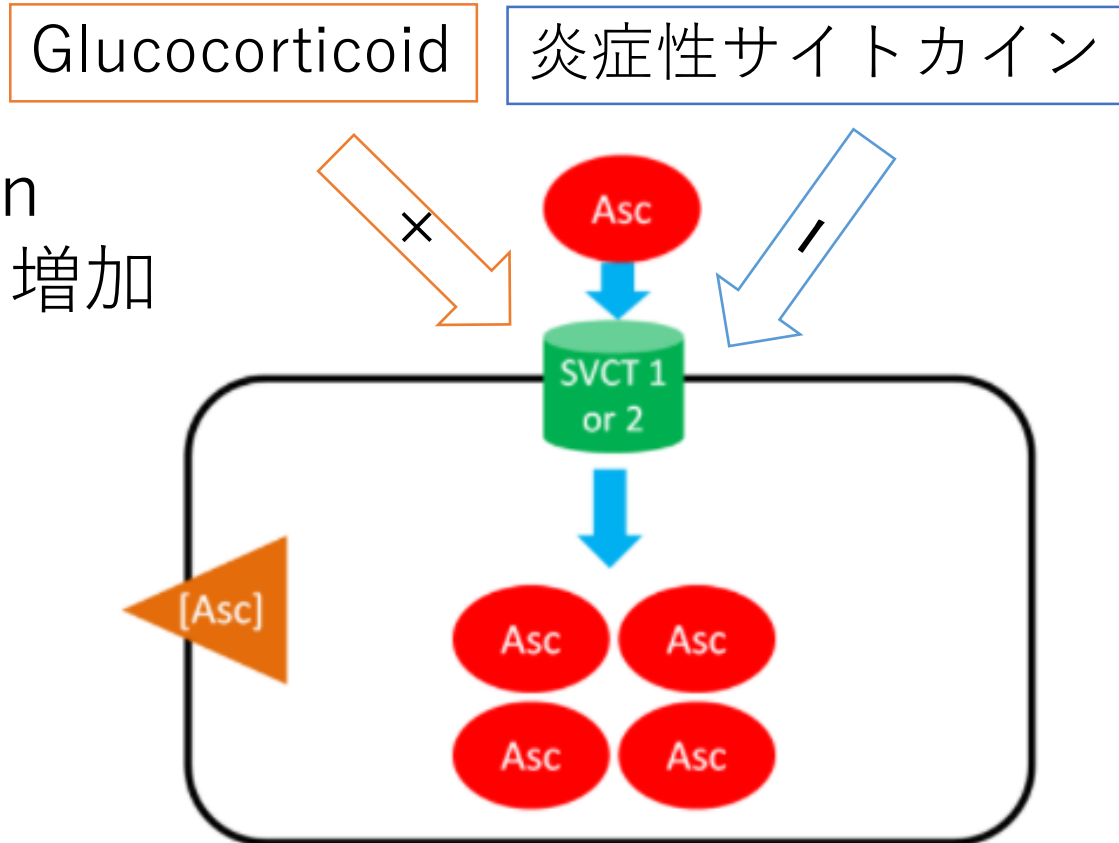
共通する役割

- NF- κ Bの活性化の抑制
- 炎症性サイトカインのdown-regulation
- 血管内皮や上皮細胞のtight junctionを増加

- SVCT2

Sodium-vitamin C transporter-2

ビタミンCの細胞内への輸送



Eastern Virginia Medical School



Dr. Marik

- 3例の激烈な敗血症性ショック患者にビタミンCとステロイドを投与
→劇的な回復
- 以降ICUでルーチンで重症敗血症/敗血症性ショックに使用

Paul Marik, MD, FCCP, FCCM



- 南アフリカ出身
- Eastern Virginia Medical Schoolの呼吸器・集中治療科教授
- 400以上の論文・50以上の教科書の執筆
- 集中治療領域の各種ガイドラインの作成

(SCCMの集中治療領域のエコー・重症患者の副腎不全のガイドラインetc)

”One of the most distinguished intensivists in the United States”
American College of Emergency Physicians

<https://www.acep.org/Content.aspx?id=108778>

本日の論文

[Original Research **Critical Care**]



Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock



A Retrospective Before-After Study



*Paul E. Marik, MD, FCCP; Vikramjit Khangoora, MD; Racquel Rivera, PharmD; Michael H. Hooper, MD;
and John Catravas, PhD, FCCP*

Chest. 2017 Jun;151(6):1229-1238.

PICO

Patients：ICU入院中の重症敗血症/敗血症性ショックの患者

Intervention：Vitamin C Protocol

(ビタミンC、Hydrocortisone、ビタミンB1の経静脈投与)

Comparison：Vitamin C Protocolを適用しなかった群

Outcome：予後を改善するか

(Primary outcome/Secondary outcome後述)

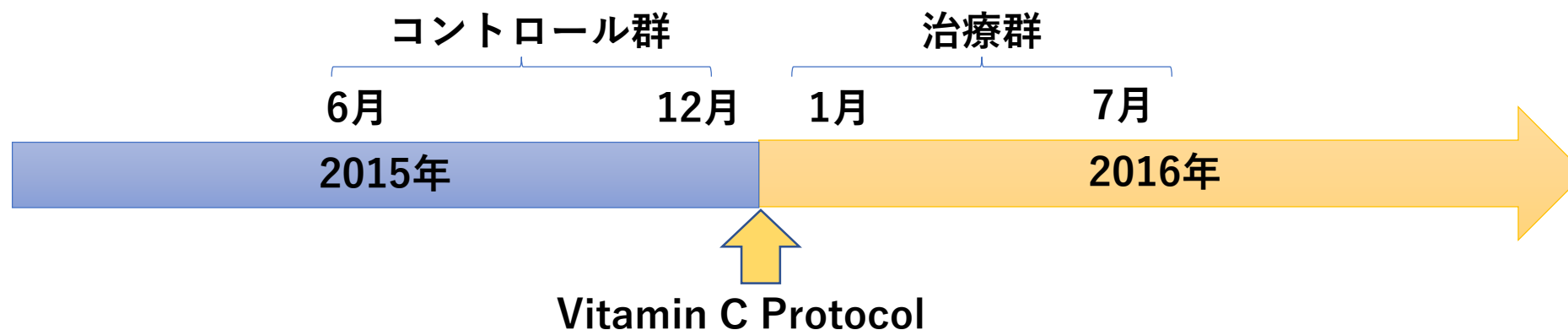
研究デザイン



- 電子カルテを基にした後ろ向き観察研究
- 単一施設 Sentara Norfolk General Hospital

Eastern Virginia Medical School附属の三次医療施設

- 下記の期間に重症敗血症/敗血症性ショックの診断でICU入院となった患者
- Before-after研究



Inclusion criteria

- 重症敗血症/敗血症性ショックの診断でICU入院となった患者
- $\text{PCT} \geq 2\text{ng/mL}$ (PCT: procalcitonin)
- 重症敗血症/敗血症性ショックは1992年のACCP/SCCMの定義
- PCT:同施設では敗血症のスクリーニング・病勢のモニタリングのためにルーチンで計測
- 対象が重症の敗血症である確からしさを増すために 2ng/mL をカットオフ

Exclusion criteria

- 18歳未満の患者
- 妊婦
- 治療に制限のある患者

Standard ICU Care —両群間で変わらない治療—

両期間でICUのプロトコールに変化なし

- 広域抗菌薬の使用→細菌学的検査/臨床経過の結果でdeescalation
- MAP>65mmHgを目標
 - ①細胞外液の投与
 - ②ノルアドレナリンを第一選択とした昇圧薬
 - ③目標達成しない場合：バソプレシン（0.04単位/分で固定）
- 肺保護戦略に基づいた人工呼吸管理
- 限定的な鎮静剤の使用（プレセデックスetc）
- 経腸栄養はICU入室24時間以降に状態が安定していれば開始
- Permissive hyperglycemia
- DVT予防（エノキサパリン＋間欠的空気圧迫法）
- ルーチンでのストレス潰瘍予防はなし

Vitamin C Protocol

下記を経静脈投与

- Vitamin C: 1.5g 6時間ごと 4日間 or ICU退室まで
- Hydrocortisone: 50mg 6時間ごと 7日間 or ICU退室 + 3日で漸減off
- Thiamine: 200mg 12時間ごと 4日間 or ICU退室まで

- ビタミンC投与前に血中ビタミンC濃度の測定

—————

- コントロール群の期間ではビタミンC, ビタミンB1の投与はなし
- ステロイド使用は指導医の裁量 使用する場合は50mg 6時間ごと

Vitamin C Protocol

-日本での薬価より-



アスコルビン酸注 500mg
82円



ソル・コーテフ注射用100mg
321円



メタボリン注射液
92円

Vitamin C: 1.5g 6時間ごと	984円	2362円/day
Hydrocortisone: 50mg 6時間ごと	642円	
Thiamine: 200mg 12時間ごと	736円	

Outcome

Primary outcome

- 院内死亡率

Secondary outcome

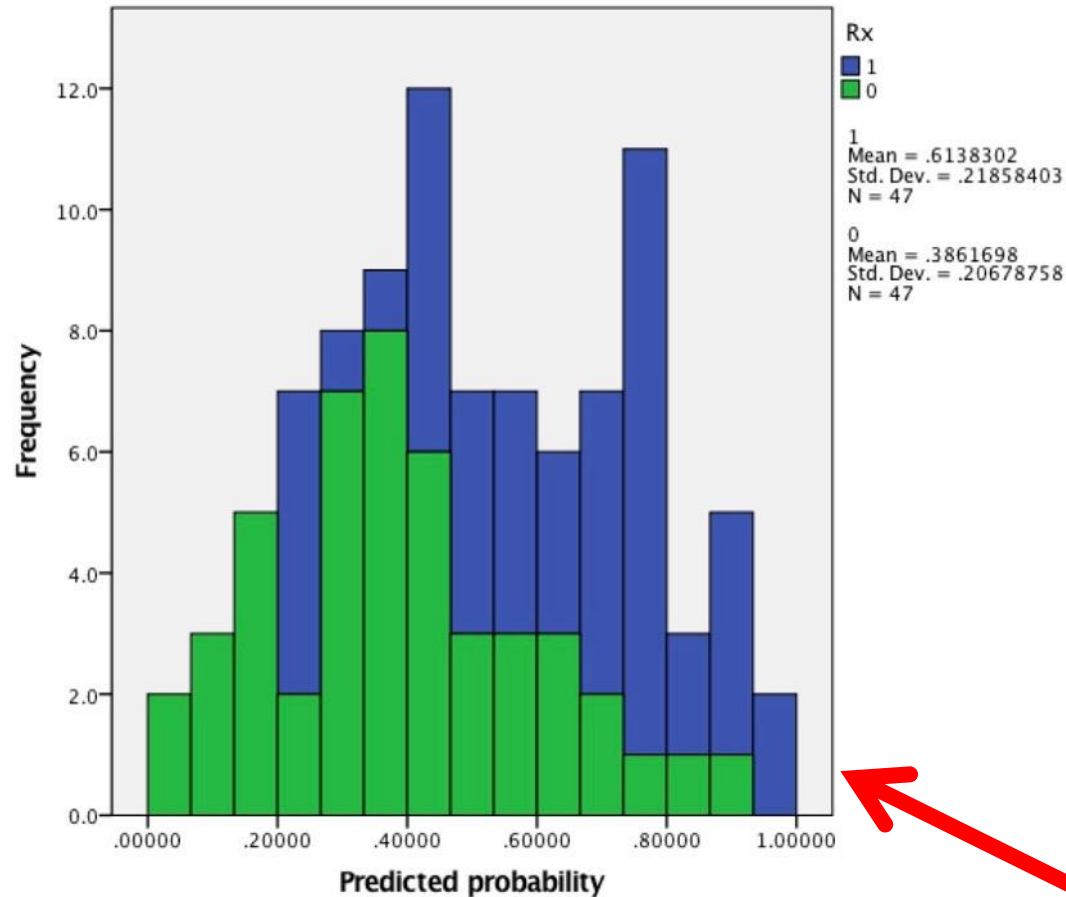
- 昇圧薬使用期間
- AKIに対するRRT
- ICU滞在期間
- 入院後72時間ProcalcitoninとSOFAスコアの変動

$$\text{PCT clearance} = \frac{\text{Initial PCT} - \text{PCT at 72h}}{\text{Initial PCT}} \times 100$$

Data analysis

- 両群の比較には χ^2 検定/Fisher検定とStudent t検定を使用
- 非正規分布の場合はMann-WhitneyのU検定
- $p \leq 0.05$ を統計学的有意
- 独立した死亡率の予測因子を決定するためにLogistic discriminant analysisを施行
- 統計分析にはNCSS 11とSPSS 24を使用
- 両群のベースラインの違いの補正のためにPropensityスコアを算出
算出には下記を使用：
年齢・体重・性別・APACHE IVスコア・来院時の人工呼吸管理や昇圧薬の必要性・
WBC・乳酸値・PCT・クレアチニン値

Propensity score distribution



e-Figure 1. Propensity score distribution among the patients in the treatment group (Rx=1) and the Control Group (Rx=0)

Propensity score

- ある治療を割り当てられる確率
- 観察研究では治療群とコントロール群の背景因子が異なるため、治療の影響を評価する事が困難
- 2群の背景因子のバランスを調整が目的
- 各患者でスコアを算出し、同じスコアの患者をペアとして解析
- 観察研究においてもRCTと同様に、介入の影響を評価する事が可能

プロペンシティブスコアの分布について
オーバーラップに欠ける

Results -Baseline-

TABLE 1] Baseline Characteristics of Treated and Control Patients

Variable	Treated (n = 47)	Control (n = 47)
Age, mean $\pm$ SD, y	58.3 $\pm$ 14.1	62.2 $\pm$ 14.3
Sex, male, No. (%)	27 (57)	23 (49)
Comorbidities, No. (%)		
None	2 (4)	1 (2)
Diabetes	16 (34)	20 (42)
Hypertension	20 (43)	25 (53)
Heart failure	15 (32)	16 (34)
Malignancy	5 (11)	7 (15)
COPD	8 (17)	7 (15)
Cirrhosis	6 (13)	3 (6)
CVA	8 (17)	5 (11)
CRF	7 (15)	8 (17)
Morbid obesity	6 (13)	8 (17)
Immunocompromised ^a	6 (13)	4 (9)
Drug addiction	5 (11)	5 (11)

各群47例

併存疾患

糖尿病・高血圧・心不全etc

2群間でベースラインに有意な差なし

Results -Baseline-

Primary diagnosis, No. (%)		
Pneumonia	18 (38)	19 (40)
Urosepsis	11 (23)	10 (21)
Primary bacteremia	7 (15)	7 (15)
GI/biliary	6 (13)	6 (13)
Other	5 (11)	5 (11)
Mechanical ventilation, No. (%)	22 (47)	26 (55)
Vasopressors, No. (%)	22 (46)	22 (46)
Acute kidney injury, No. (%)	31 (66)	30 (64)
Positive blood cultures, No. (%)	13 (28)	13 (28)
WBC, ^b mean $\pm$ SD, $\times 10^9$	20.6 $\pm$ 13.5	17.1 $\pm$ 13.4
Lactate, mean $\pm$ SD, mM	2.7 $\pm$ 1.5	3.1 $\pm$ 2.8
Creatinine, ^c mean $\pm$ SD, mg/dL	1.9 $\pm$ 1.4	1.9 $\pm$ 1.1
Procalcitonin, median and IQR, ng/ml	25.8 (5.8-93.4)	15.2 (5.9-39.0)
Day 1 SOFA, mean $\pm$ SD	8.3 $\pm$ 2.8	8.7 $\pm$ 3.7
APACHE II, mean $\pm$ SD	22.1 $\pm$ 6.3	22.6 $\pm$ 5.7
APACHE IV, mean $\pm$ SD	79.5 $\pm$ 16.4	82.0 $\pm$ 27.4
Predicted mortality, mean $\pm$ SD	39.7 $\pm$ 16.7	41.6 $\pm$ 24.2

- 肺炎が最多
- 血培陽性は各群13例(28%)
治療群
大腸菌(6)、Gram陽性菌(3)
コントロール群
Gram陽性菌(6)、大腸菌(4)
- 昇圧薬使用は各群22例(47%)
＝敗血症性ショック

Results -Outcomes-

TABLE 2] Outcome and Treatment Variables

Variable	Treated (n = 47)	Control (n = 47)
Hospital mortality, No. (%)	4 (8.5)	19 (40.4) ^a
ICU LOS, median and IQR, d	4 (3-5)	4 (4-10)
Duration of vasopressors, mean ± SD, h	18.3 ± 9.8	54.9 ± 28.4 ^a
RRT for AKI, No. (%)	3 of 31 (10%)	11 of 30 (33%) ^b
ΔSOFA, 72 h	4.8 ± 2.4	0.9 ± 2.7 ^a
Procalcitonin clearance, median % and IQR, 72 h	86.4 (80.1-90.8)	33.9 (-62.4 to 64.3) ^a

AKI = acute kidney injury; LOS = length of stay; RRT = renal replacement therapy; ΔSOFA = change in Sepsis-Related Organ Failure Assessment score.

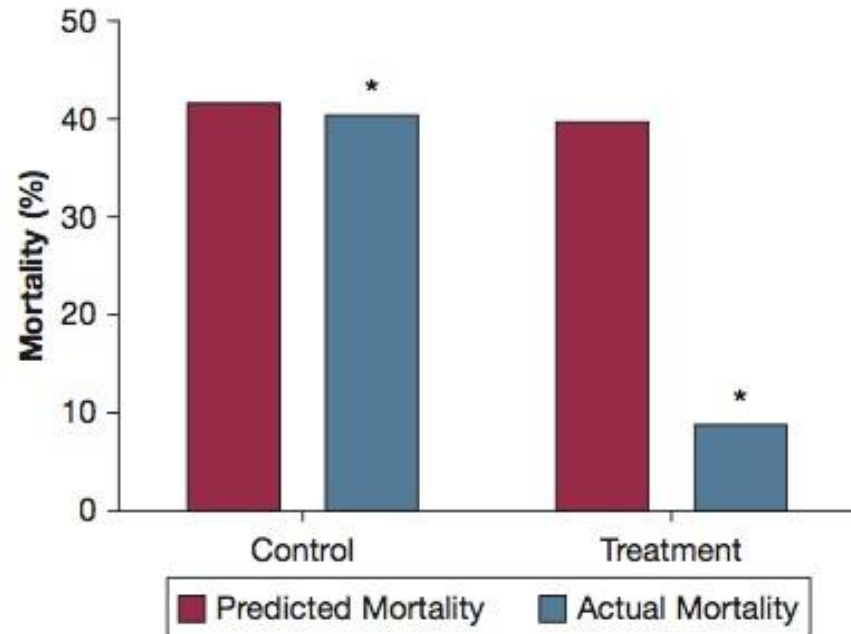
See Table 1 legend for expansion of other abbreviations.

^a $P < .001$.

^b $P = .02$.

- 院内死亡率、昇圧薬使用期間、ΔSOFAで有意差あり ($p < 0.001$)
- AKIに対するRRTでも有意差あり ($p = 0.02$)
- ICU滞在期間では有意差なし

Results -予測死亡率 vs 実際の死亡率-



- APACHE IVスコアを元に予測した死亡率
 - コントロール群と治療群で実際の死亡率と比較
- 治療群では予測死亡率より実際の死亡率が低い

Figure 1 – Predicted and actual mortality in the treatment and control groups. Predicted mortality was derived from APACHE IV scoring system results. * $P < .001$ for comparison of treatment group vs control group (see text). APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Results -Logistic discriminant analysis-

死亡率の独立した予測因子

1. Vitamin C protocol (F value, 17.33; $P < 0.001$)
2. APACHE IVスコア (F value, 13.29; $P < 0.001$)
3. 人工呼吸の必要性 (F value, 3.75; $P = 0.05$)

Results

- **Propensityスコアで補正したVitamin C protocol治療群の死亡率のodds比は0.13 (95%CI, 0.04-0.48; P=0.002)**
- 治療群の死亡例（4例）はいずれもSepsis関連ではない（原疾患の重度認知症/重症心不全/サルコイドーシス/COPD）
- 治療群の死亡例はICU退室となり一般床で緩和ケアを受けた
- ICU滞在期間の平均は両群で有意差なし（治療群4(3-5)日、コントロール群4(4-10)日）

Results -昇圧薬使用期間-

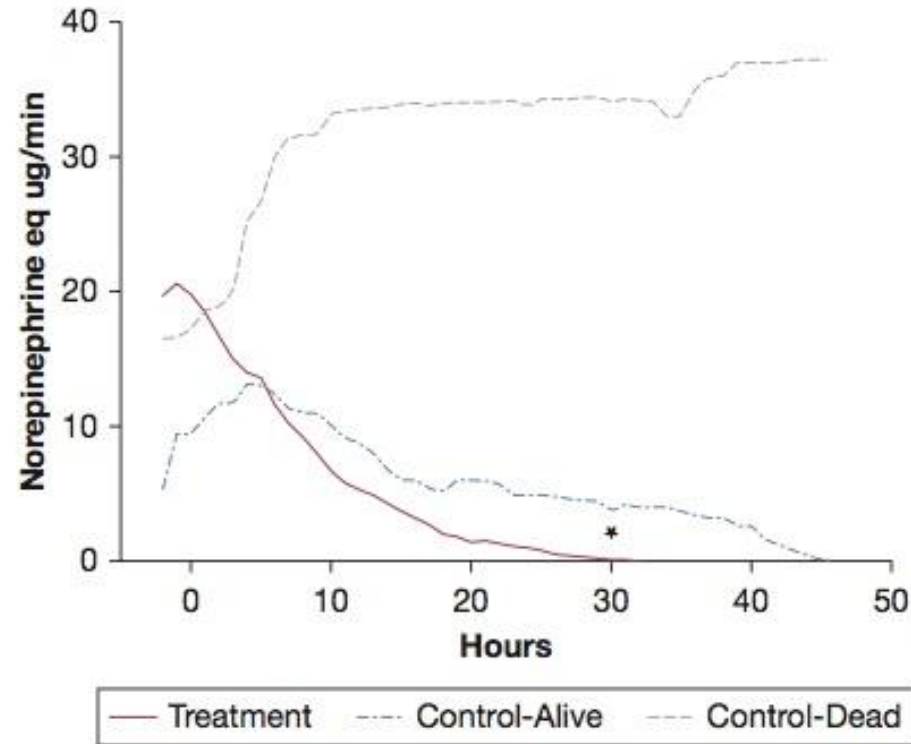


Figure 2 - Time course of vasopressor dose (in norepinephrine equivalents) in the treatment group and in the control group survivors and nonsurvivors. * $P < .001$ for comparison of treatment group vs control group (see text).

昇圧薬の平均使用期間($P < 0.001$)

- 治療群 $18.3 \pm 9.8h$
- コントロール群 $54.9 \pm 28.4h$
 - 死亡例(9例) $61.4 \pm 33.8h$
 - 生存例 $38.7 \pm 6.5h$

Results -SOFA Score-

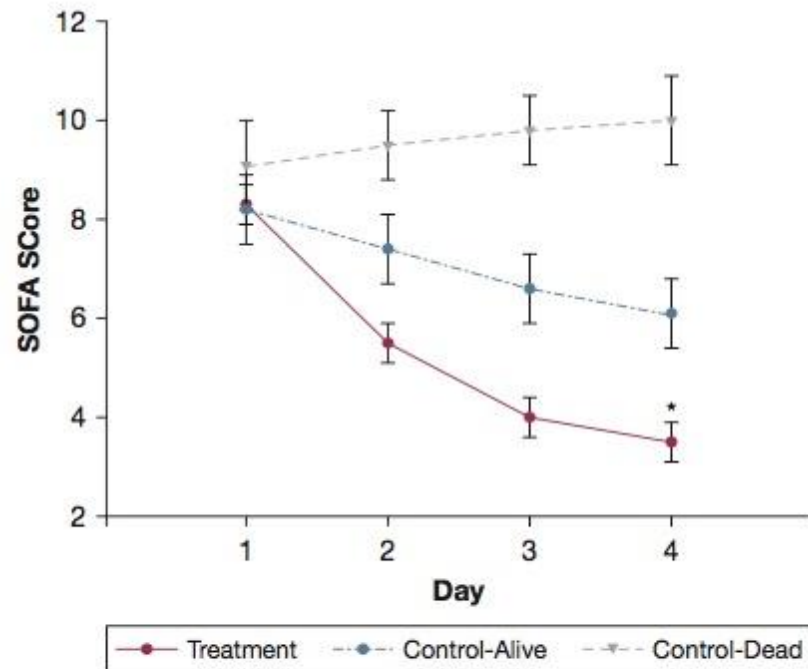


Figure 3 – Time course of the SOFA score over the 4-day treatment period in the treatment group and in the control group survivors and nonsurvivors. *P < .001 for comparison of treatment group vs control group (see text). SOFA = Sepsis-Related Organ Failure Assessment.

72hの Δ SOFA ($P < 0.001$)

- 治療群 4.8 ± 2.4
- コントロール群 0.9 ± 2.7

Results -Procalcitonin clearance-

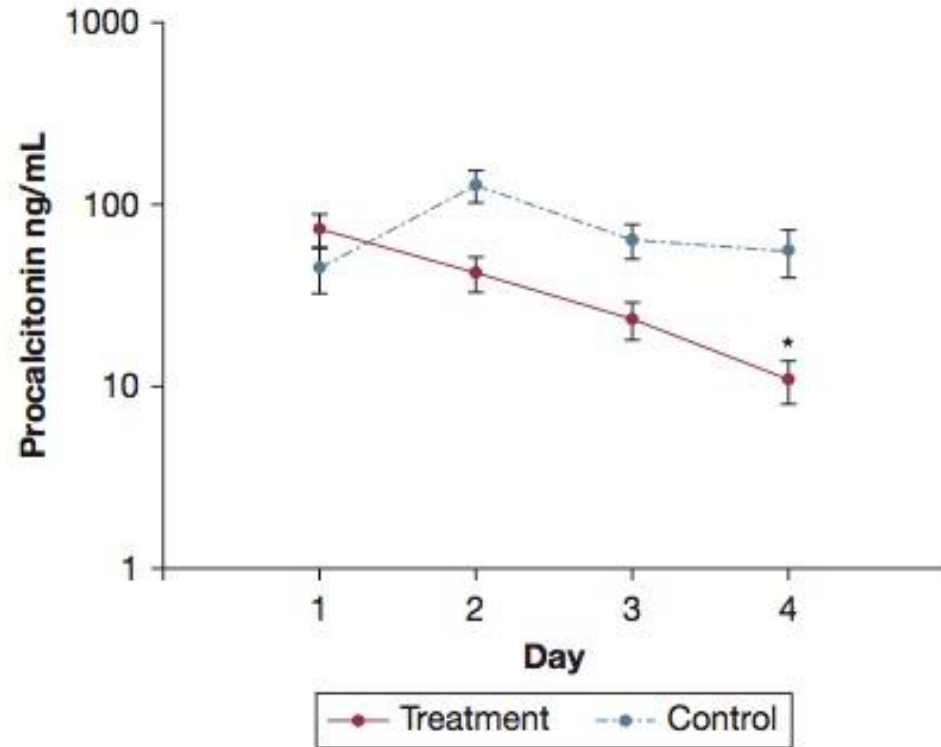


Figure 4 - Time course of the PCT score over the 4-day treatment period in the treatment group and in the control group plotted on a semilog scale. * $P < .001$ for comparison of treatment group vs control group (see text). PCT = procalcitonin.

72hのPCT clearance($P < 0.001$)

- 治療群 86.4% (80.1-90.8%)
- コントロール群 33.9% (-62.4~64.3%)

Discussion

- 基準を満たす敗血症の全ての症例を含めた
 - i. 敗血症研究では適格な患者の20%以下しか研究に含めていないものが多い
(妥当性や一般化に難あり)
 - ii. より実臨床に近いセッティング
- 高価な/特許で守られたデザイナー分子ではない
 - i. ビタミンC, ステロイド, ビタミンB1は全て安価、入手容易、安全性が確立
- ビタミンC, ステロイド, ビタミンB1 の組み合わせの初めての研究
 - i. 相乗効果を期待

Limitation

- サンプル数が少ない
- 単一施設
- RCTでない（治療群とコントロール群で期間が異なる観察研究）
—————
- Propensityスコアでの補正を行なっている
→ 内的妥当性あり
- ビタミンC, ステロイド, ビタミンB1はいずれも安全性が確立
- 臨床的均衡（clinical equipoise）がないこと、救命の可能性のある介入をしないことの倫理的問題から同施設ではRCTができなかった

Future issues

- 最適なビタミンCの投与量と投与期間の検討
- ビタミンB1の役割の検討



Critical Appraisal ①

- RCTでない・単一施設・少ないサンプル数
- Propensity scoreの妥当性（オーバーラップにやや欠ける）
- 含まれていない交絡因子（入院前の合併症など）
- 治療群とコントロール群で異なる時期・季節
- 治療群とコントロール群で全く同じサンプル数
- コントロール群では60%でステロイド治療
- ビタミンC、ステロイド、ビタミンB1のどれが効果的だったか、相乗効果なのか、適切な用量はどれくらいかについて不明
- 治療群ではルーチンでステロイドが入ることになる
- 敗血症に対するステロイドのルーチンの使用は推奨されない

Hydrocortisone therapy for patients with septic shock.

Sprung CL, et al. N Engl J Med. 2008;368:111-124.

Critical Appraisal ②

- コントロール群での死亡率40.4%
(重症敗血症/敗血症性ショックの死亡率は20-25%)
Early, goal-directed therapy for septic shock – a patient-level meta-analysis.
PRISM Investigators. N Engl J Med. 2017;376(23):2223-2234.
A randomized trial of protocol-based care for early septic shock.
ProCESS Investigators, et al. N Engl J Med. 2014;370:1683-1693.
- 治療群の死因は明記されているが、コントロール群では詳細不明
- 敗血症の定義が旧定義

Conclusion

- 重症敗血症、敗血症性ショックの患者にビタミンC、ステロイド、ビタミンB1の投与をすることで、臓器障害の進行を抑え、死亡率を低下させる可能性が示された
- 標準的な治療として採用するためには、やはりRCTが必要

現在進行中のRCT

ADjunctive coRticosteroid trEatment iN criticAlly iL Patients With Septic Shock (ADRENAL)

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor:
The George Institute

Collaborators:
National Health and Medical Research Council, Australia
Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group

Information provided by (Responsible Party):
The George Institute

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01448109

First received: October 5, 2011
Last updated: May 2, 2017
Last verified: May 2017
[History of Changes](#)

ADRENAL study (オーストラリア多施設)
敗血症性ショックに対するステロイド
N=3800, アウトカム=90日死亡率

Vitamin C Infusion for Treatment in Sepsis Induced Acute Lung Injury (CITRIS-ALI)

This study is currently recruiting participants.

See [▶ Contacts and Locations](#)

Verified May 2017 by Virginia Commonwealth University

Sponsor:
Virginia Commonwealth University

Collaborator:
National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)

Information provided by (Responsible Party):
Virginia Commonwealth University

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02106975

First received: March 27, 2014
Last updated: May 3, 2017
Last verified: May 2017
[History of Changes](#)

CITRIS-ALI study (アメリカ多施設)
敗血症性+ALIに対するビタミンC
N=170, アウトカム=SOFAスコアの改善

Thiamine Supplementation in Patients With Septic Shock

This study is currently recruiting participants.

See [▶ Contacts and Locations](#)

Verified April 2017 by Jinesh Mehta, The Cleveland Clinic

Sponsor:
The Cleveland Clinic

Information provided by (Responsible Party):
Jinesh Mehta, The Cleveland Clinic

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT03122678

First received: February 16, 2017
Last updated: April 18, 2017
Last verified: April 2017
[History of Changes](#)

Cleveland clinic (アメリカ単施設)
敗血症性ショックに対するビタミンB1
N=100, アウトカム=ショックからの離脱