

敗血症性ショックに対する ステロイド投与は死亡率を改善するか

2018-02-27 Journal club

東京ベイ・浦安市川医療センター/湘南鎌倉総合病院

鱈口清満

本日の論文: ADRENAL trial

ORIGINAL ARTICLE

Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock

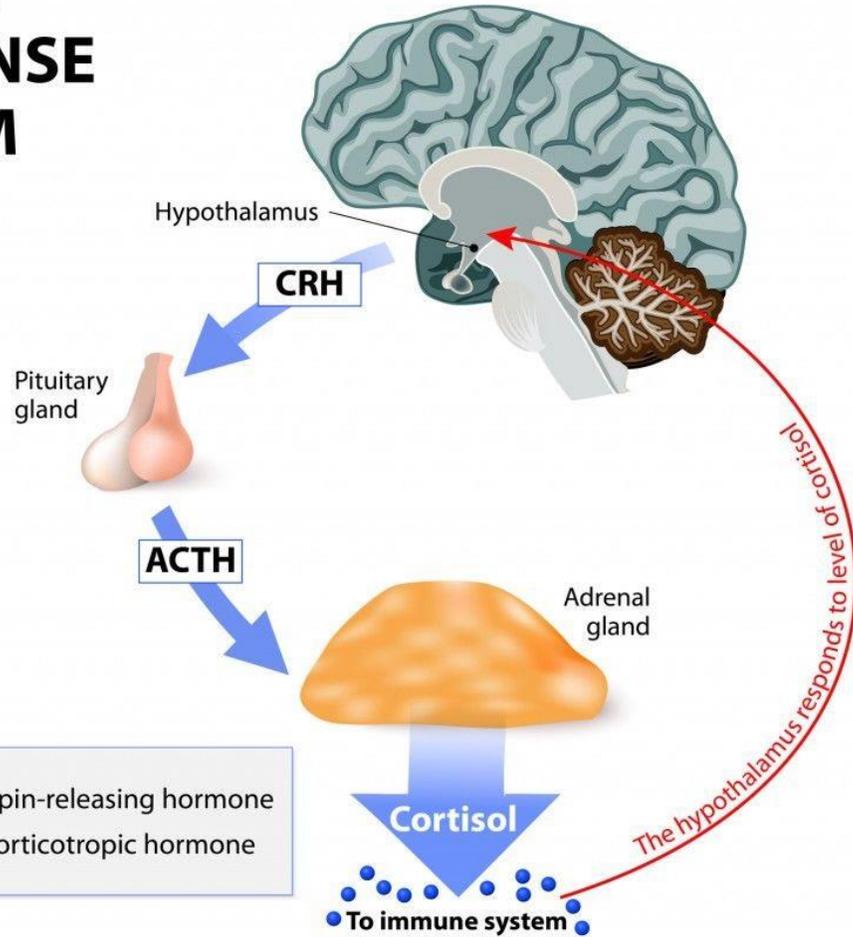
B. Venkatesh, S. Finfer, J. Cohen, D. Rajbhandari, Y. Arabi, R. Bellomo, L. Billot, M. Correa, P. Glass, M. Harward, C. Joyce, Q. Li, C. McArthur, A. Perner, A. Rhodes, K. Thompson, S. Webb, and J. Myburgh, for the ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group*

敗血症性ショック患者の死亡率改善に ステロイドは有効か

Background

Introduction

STRESS RESPONSE SYSTEM



<http://barefoothealth.me/do-you-have-adrenal-fatigue/>

ストレスとステロイド

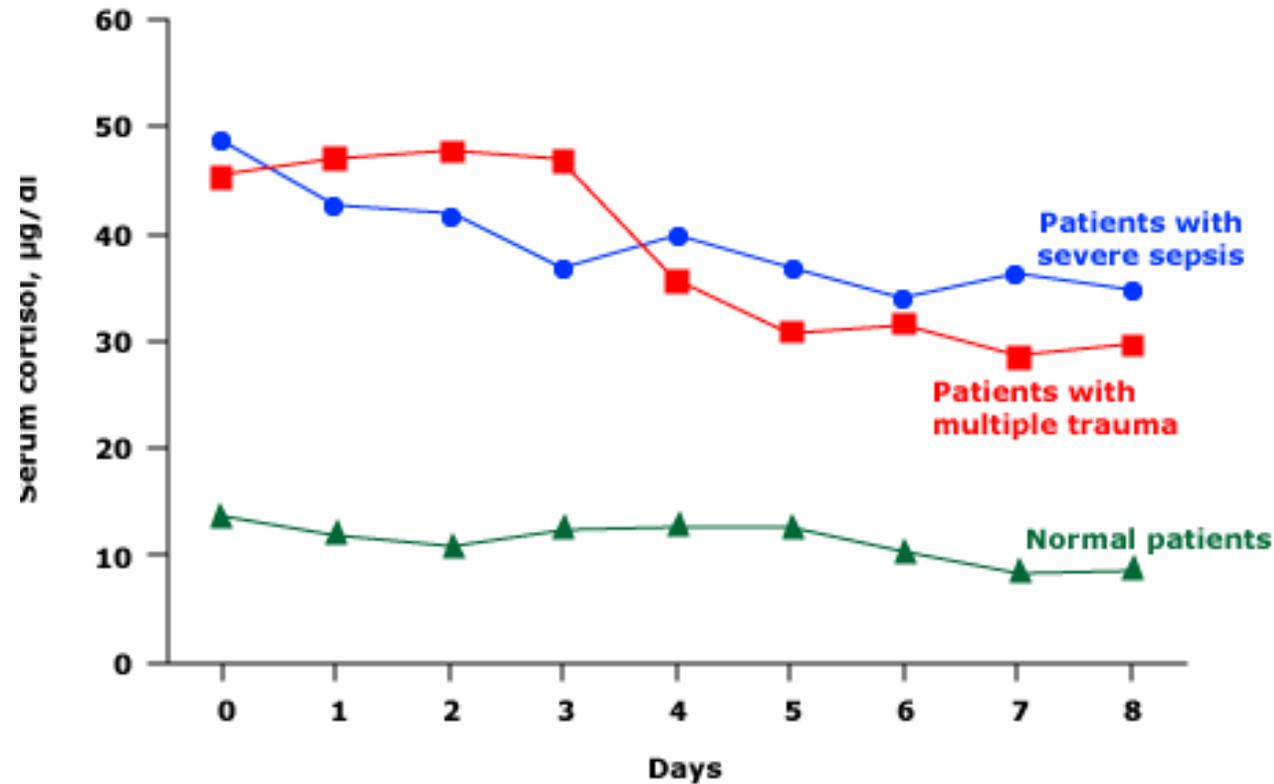
HPA axisが反応し、コルチゾールが放出される

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
血管収縮作用

重症例ではコルチゾール値が上昇する



通常患者群では5-24 $\mu\text{g/dL}$

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

J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:1238.

重症疾患におけるコルチゾールの変化

Uptodate – Corticosteroid therapy in septic shock (last updated: Jan 23, 2018.)

- **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

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とアルブミンが減少**

遊離型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**

コルチコイド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の障害

Uptodate – Corticosteroid therapy in septic shock (last updated: Jan 23, 2018.)

●要因は多数

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

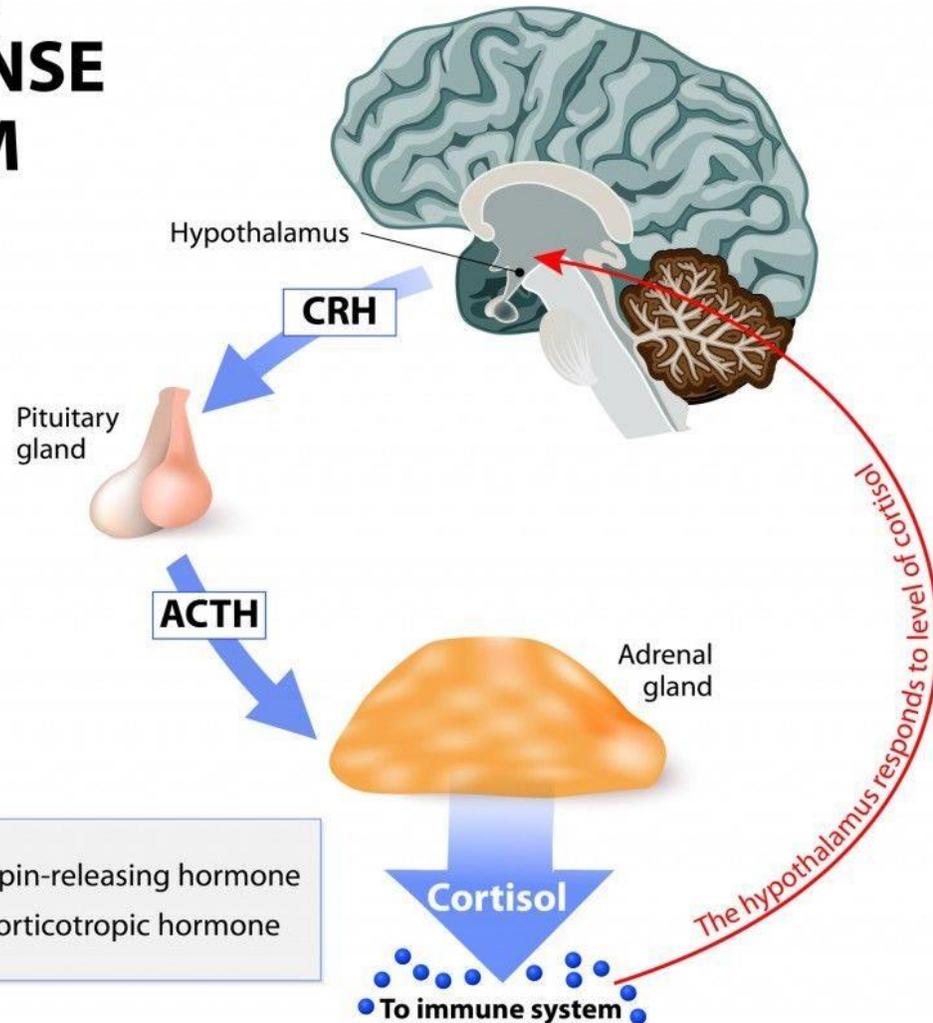
N Engl J Med. 2003;348(8):727.

●薬剤性の障害

- エトミデート
- ケトコナゾール
- フェニトイン

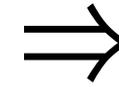
*N Engl J Med. 2003;348(8):727.
Intensive Care Med 2005; 31:388*

STRESS RESPONSE SYSTEM



<http://barefoothealth.me/do-you-have-adrenal-fatigue>

ストレス



コルチゾール放出 ↑

副腎貯蓄 ↓

上位ホルモン ↓

コルチゾール抵抗性 ↑

重症患者では
相対的副腎不全が起こりうる

HPA axisの障害は評価できるのか

Uptodate – Corticosteroid therapy in septic shock (last updated: Jan 23, 2018.)

- **A C T H 刺激試験**

健常者と違い、重症患者では反応と解釈が一定しない

Intensive Care Med. 2017; 43:1751.

- **遊離型コルチゾール濃度の測定**

正確な測定は液体クロマトグラフィであるがほとんどの施設で
免疫アッセイ法が使用されている

*N Engl J Med. 2004; 351:395.
N Engl J Med. 2009; 360:2328.
Intensive Care Med. 2009; 35:2151.*

- **相対的副腎不全、C I R C I** (critical illness-related corticosteroid insufficiency)

実態が不確かで、診断も定まっていない。

*N Engl J Med. 2003;348(8):727.
Intensive Care Med. 2017; 43:1751.*

HPA axisの障害は評価できるのか

Uptodate – Corticosteroid therapy in septic shock (last updated: Jan 23, 2018.)

SCCMとESICMのガイドライン

重症患者関連副腎不全を診断する **妥当な** 試験はない

Intensive Care Med. 2017; 43:1751.

Clinical Evidence

1980年代に行われた重症患者へのステロイド投与のRCT

高容量メチルプレドニゾン投与群 (30mg/kg * 4回)

V S

プラセボ群

14日死亡率 ↑

N Engl J Med. 1984; 311:1137.
N Engl J Med. 1987; 317:653.
N Engl J Med. 1987; 317:659.

敗血症性ショック患者に対して

低容量 **低容量** ハイドロコルチゾン (200mg/日) 投与を行った2つのRCT

JAMA. 2002 Aug 21;288(7):862-71.

Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.

Annane D¹, Séville V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troché G, Chaumet-Riffaud P, Bellissant E.

French trial

- JAMA. 2002;288(7):862.

N Engl J Med. 2008 Jan 10;358(2):111-24. doi: 10.1056/NEJMoa071366.

Hydrocortisone therapy for patients with septic shock.

Sprung CL¹, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group.

CORTICUS

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

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したが有意差なし (55% vs. 61%) (p=0.09)
- Non-responder (相対的副腎不全患者) に限ると
 - 死亡率が有意に低下 (53% vs. 63%) (p=0.02)
 - 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(50mg 6時間毎)(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.

○Rapid ACTH負荷試験の
non-responderでは28日死亡率の低下
(63%→53%) (NNT=10)

○ショックからの回復短縮

※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)
(SAPS II 60点程度)

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

※重症度はFrench trialに比べ低く、プラセボ群での死亡率が予想より低かった (50% → 32%)
(SAPS II 50点程度)

敗血症性ショック患者に対して

低容量ハイドロコルチゾン（200mg/日）投与を行った2つのRCT

French trial

- JAMA. 2002;288(7):862.

CORTICUS

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

- French trialでは、rapid ACTH負荷試験でのnon-responderに限り、死亡率改善
→しかし、患者数は少ない
- CORTICUSでは、重症度が低かったため、死亡率改善への効果が認められなかった？
→しかも、rapid ACTH負荷試験による効果の差は認められなかった
→より重症度を高く、患者数を多くすれば、敗血症性ショック患者に対するステロイドの死亡率改善効果を示せるのでは？

Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock*

Crit Care Med 2009; 37:811–818

- 敗血症性ショックのバソプレシンの効果を検討した大規模試験VASSTのpost hoc analysis
- VASSTでは、NAD単剤と比較してのバソプレシンを併用することでの死亡率改善は認められなかった
- バソプレシンとステロイドを併用している群では、NAD単剤と比較して28日死亡率が改善 (35.9% vs 44.7%, $p=0.03$)
- 一方、バソプレシンにステロイドを併用していない群では、NAD単剤と比較して28日死亡率が高い傾向 (33.7% vs 21.7%, $p=0.06$)
- バソプレシンにステロイドを併用すると、血中バソプレシン濃度がより上がった

→NAD不応性の敗血症性ショックに、バソプレシンとステロイドを両方併用するといいのかもしれない

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: Jan 23, 2018.)

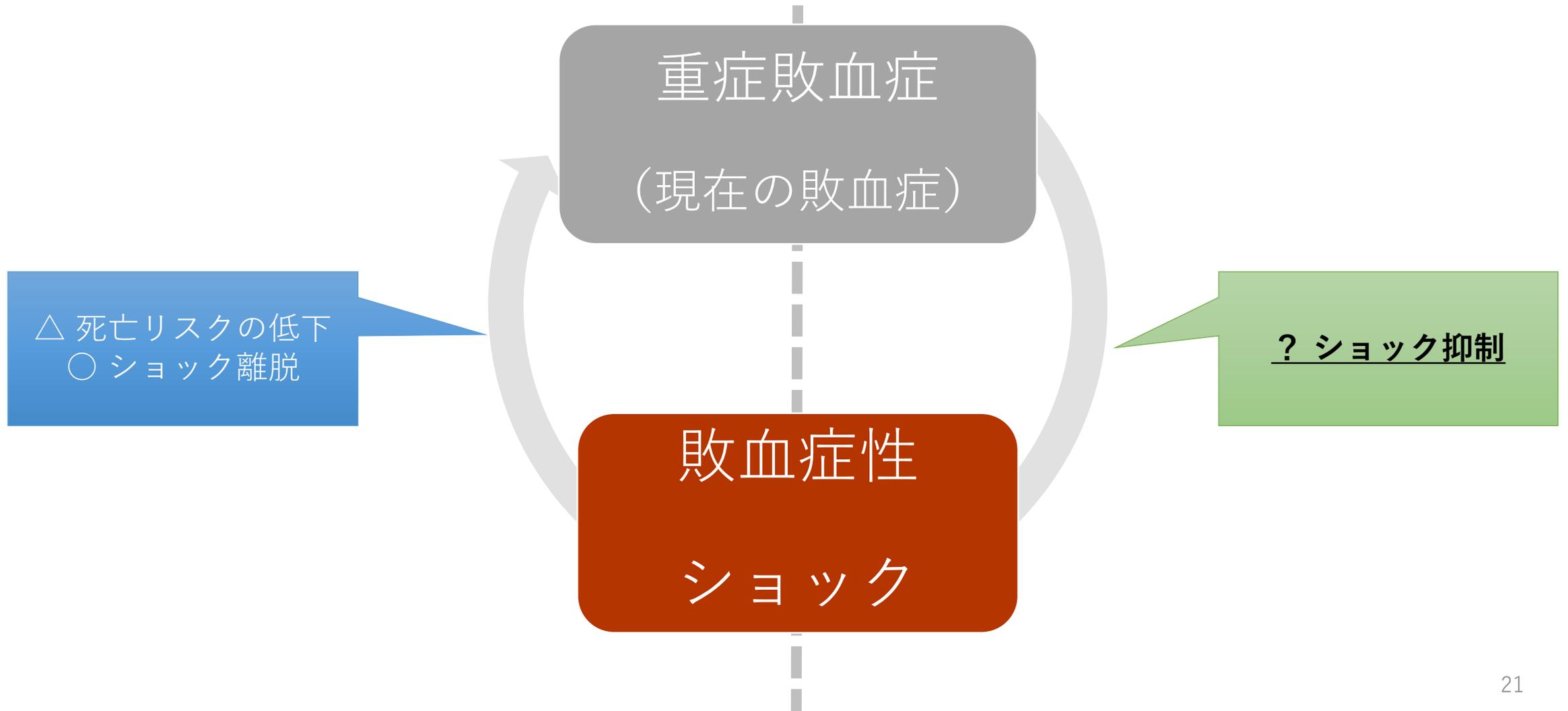
- 死亡率

ステロイド投与は敗血症性ショックの死亡率を改善させる可能性がある
より重症例で利益が大きい
軽症例ではむしろ有害

- 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

*JAMA 2009; 301: 2362.
Clin Microbiol Infect 2009; 15:308.
Clin Infect Dis 2009; 49: 93.
Cochrane Database Syst Rev 2015*

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？



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

HYPRESS trial

JAMA. 2016; 316:1775.

P	ショックに至っていない重症敗血症患者(n=380)
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	14日以内の敗血症性ショックへの進展

- ✓ 感染症、SIRS2項目以上、48時間以内の臓器不全所見のあるショックでない患者
- ✓ ヒドロコルチゾンは最初50mg ボーラスし、200mgを5日間継続、漸減し11日使用

- 敗血症性ショック移行率, 死亡リスクは有意差なし.
- 合併症：高血糖はリスク上昇 (91% vs. 82% P=0.009)

Figure 2. Time to Septic Shock

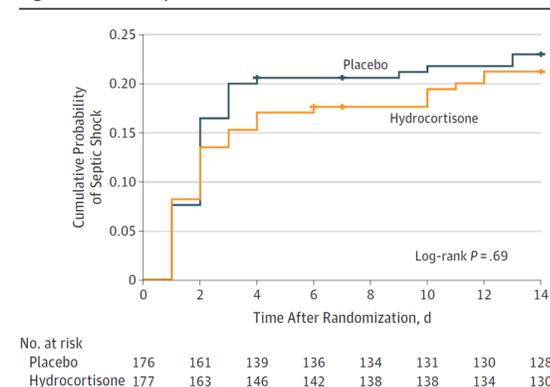


Table 2. Primary and Secondary End Points^a

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

現在の敗血症に対するステロイド投与 SSCG 2016より

1.十分な輸液投与と血管作動薬により循環動態の改善が得られた敗血症性ショック患者の治療には、ヒドロコルチゾンの静脈内投与は提案されない。しかし、循環動態の改善が得られない場合は、200mg/日のヒドロコルチゾンの静脈内投与を提案する
(弱い推奨、低いエビデンスレベル)



敗血症性ショック患者に対し、
ヒドロコルチゾン投与群とプラセボ投与群で死亡率を比較する
大規模多施設RCT: **ADRENAL trial**が行われた。

本論文のResearch Question

敗血症性ショック患者の死亡率改善に
ステロイドは有効か

ORIGINAL ARTICLE

Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock

B. Venkatesh, S. Finfer, J. Cohen, D. Rajbhandari, Y. Arabi, R. Bellomo, L. Billot, M. Correa, P. Glass, M. Harward, C. Joyce, Q. Li, C. McArthur, A. Perner, A. Rhodes, K. Thompson, S. Webb, and J. Myburgh, for the ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group*

P	人工呼吸器を装着した敗血症性ショックの患者
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	90日以内の死亡

Trial Design

- Double-blind, parallel group, randomized controlled trial
- 地域：A U S (45), U K (12), N Z (8), S A (3), D K (1), 69施設のICU
- Trial sponsor：the George Institute for Global Health, Australia
- Pfizer社がhydrocortisoneを、Radpharm Scientific社がplaceboを提供したが、研究デザインやデータ収集、統計解析、論文執筆には一切関わっていない
- Trial protocolと統計解析プランについては事前に出版した
Crit Care Resusc 2013; 15: 83-8.
Crit Care Resusc 2017; 19: 183-91.
- 各施設の倫理委員会を通し、すべての参加者に説明と同意を得た

Inclusion Criteria

- 18歳以上
- 感染症の証拠があること
- SIRSクライテリアを2つ以上満たすこと
- 人工呼吸器装着中
- ランダム化時に昇圧薬や陽性変力薬を4時間以上使用していること
(SBP \geq 90mmHg, MAP \geq 60mmHgもしくはは治療者が決めた目標を目指して)

詳細は次ページ参照

Table S2a: Inclusion criteria

1. Aged 18 years or older
2. Documented site of infection, or strong suspicion of infection
3. Two of the four clinical signs of inflammation:
 1. Core temperature > 38°C or < 36°C
 2. Heart rate > 90 beats per minute
 3. Respiratory rate > 20 breaths per minute, or PaCO₂ < 32 mmHg, or mechanical ventilation.
 4. White cell count > 12 x 10⁹/L or < 4 x 10⁹/L or > 10% immature neutrophils
4. Being treated with mechanical ventilation at the time of randomization (including both via presence of an endotracheal tube or non-invasive ventilation with bi-level of continuous positive airway pressure)
5. Being treated with continuous vasopressors or inotropes to maintain a systolic blood pressure > 90mmHg, or mean arterial blood pressure (MAP) > 60mmHg, or a MAP target set by the treating clinician for maintaining perfusion
6. Administration of vasopressors or inotropes for ≥ 4 hours and present at time of randomization.

Exclusion Criteria

- 18歳未満
- 他疾患で全身作用性のステロイドを使用している患者
- 入院後にetomidateが使用されている患者
- Inclusion criteriaを満たしてから24時間以上経過した患者
- ランダム化後90日以内に既存の疾患で死亡可能性のある患者

詳細は次ページ参照

Table S2b: Exclusion criteria

1. Met all inclusion criteria more than 24-hours ago
2. Clinician expects to prescribe systemic corticosteroids for an indication other than septic shock (not including nebulised or inhaled corticosteroid)
3. Patients treated with etomidate
4. Patients receiving treatment with Amphotericin B for systemic fungal infections at time of randomization¹
5. Patients with documented cerebral malaria at the time of randomization¹
6. Patients with documented strongyloides infection at the time of randomization¹
7. Death is deemed inevitable or imminent during this admission and either the attending physician, patient or surrogate legal decision maker is not committed to active treatment
8. Death from underlying disease is likely within 90 days
9. Patient has been previously enrolled in the ADRENAL trial.

Sepsis-3について

- 研究途中の2016年敗血症および敗血症性ショックの新定義（Sepsis-3）が発表されたが、本研究のinclusion criteriaと大きな相違はなく問題はない
- 敗血症性ショックの新定義
十分な輸液負荷後も、MAP 65mmHg以上を維持するため昇圧剤が必要な状態、もしくは乳酸値 2 mmol/L（18 mg/dL）以上

Table S2c: Alignment of inclusion/exclusion criteria with Sepsis-3 definitions.

The recent international consensus definition for septic shock suggests that patients with septic shock can be clinically identified by a vasopressor requirement to maintain a mean arterial pressure (MAP) of 65 mm Hg or greater and serum lactate level greater than 2 mmol/L (>18 mg/dL) in the absence of hypovolemia.

In the current study which was designed and commenced before Sepsis-3,² the 2001 task force definitions of septic shock were used: 2 or more SIRS criteria, proven or strong suspicion of sepsis, and hypotension persisting despite fluid resuscitation and a need for pressor therapy.

In our cohort:

1. At least 75% of patients had a MAP of < 65 mm Hg in the 24 hours preceding randomization in the 2 groups - Median (IQR) 58.0 (52.0-63.0) and 58.0 (52.0-64.0).
2. Nearly 75% of patients had a plasma lactate concentration of ≥ 2 mmol/- Median IQR 2.7 (1.7-4.8) and 2.7 (1.7-4.7) at the time of randomization
3. There were 1950 (52.5%) subjects who in the 24 hours preceding randomization had a MAP of < 65 mm Hg AND had a plasma lactate concentration of ≥ 2 mmol; 973 (52.5%) in the hydrocortisone arm and 977 (52.5%) in the placebo arm.

To be eligible for inclusion, all patients had to have been on vasopressors or inotropic therapy for a minimum of 4 hours and continuing to the time of randomization to maintain a MAP > 60 mmHg or a MAP target set by the treating clinician.

Randomization

- 割り付けは、password-protected, encrypted, Web-based interface を用いて行われ、隠蔽化された
- 無作為化：参加施設、及び内科入院か外科入院（術後）かで層別化して無作為にヒドロコルチゾン群とplacebo群を1:1で割り付けた
- 盲検化：患者、治療者、アウトカム評価者、解析者はすべて盲検化
- ヒドロコルチゾン投与以外の治療は、各治療者に任された

ハイドロコルチゾン投与

- 200mg/200ml/日 24hr持続静注
- 最大7日間 or ICU退室 or 死亡まで
- 漸減なし
- ステロイドとプラセボの瓶は同一にしてマスキング



Outcome

- Primary outcome
 - 90日以内の死亡率
- Secondary outcome
 - 28日以内の死亡率
 - ショック改善までの日数
(ショック改善: 24時間以上血管作動薬・強心薬なしにMAP維持可能)
 - ショック再発率
 - ICU退室までの日数
 - ICU生存率
 - 退院までの日数
 - 院内生存率
 - 人工呼吸器初回離脱までの日数
 - 人工呼吸器フリーの日数
 - 人工呼吸器再開率
 - 腎代替療法フリーの日数
 - 腎代替療法使用率
 - 菌血症、真菌血症の新規発症率 (ステロイド投与2~14日以内)
 - 輸血投与率

Statistical Analysis -Sample size-

- サンプルサイズ：両群で3800例（以下の見積もりで算出）
 - イベント発生率（90日死亡率）はプラセボ群で33%
 - ハイドロコルチゾンにより5%の絶対リスク低下
 - α level 0.05、 β power 0.9、ドロップアウト 1%

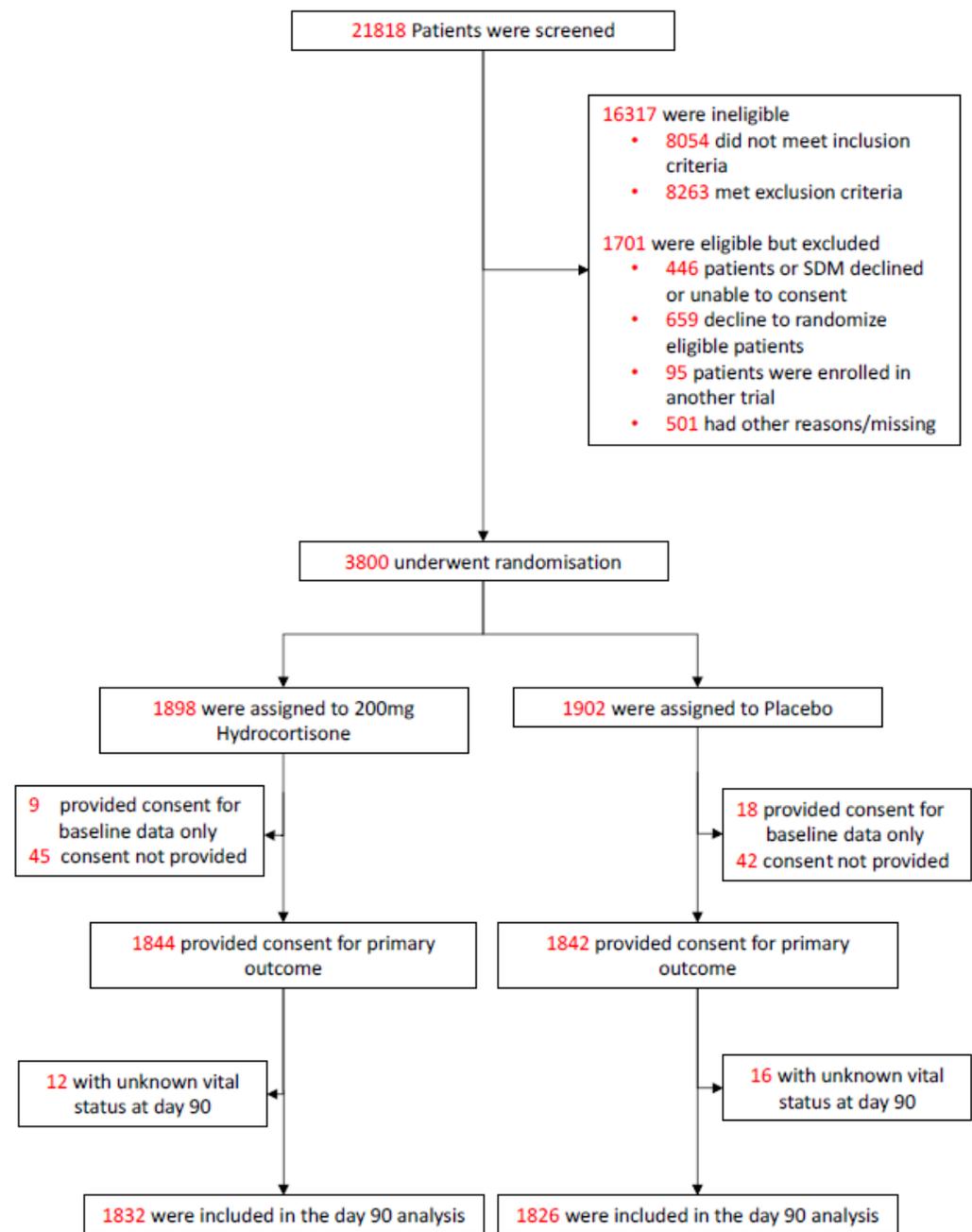
Intensive Care Med 2004; 30: 589-96.

Statistical Analysis

- Primary outcome: logistic-regression modelを用いて解析
(参加施設(random effect)、入院が内科/外科(fixed effect)で調整)
- Secondary outcome: binary outcomesについてはlogistic-regression model、continuous outcomesについてはlinear regressionを用いて同様に調整して解析
- 死亡やshockの改善までの時間などについては、Cox proportional-hazards modelを用いて同様に調整して解析、Kaplan–Meier plotsにて報告
- すべての解析はintention-to-treat basisで施行
- SAS software, ver 9.4を用いて解析
- 950名(25%)、2500名(66%)が集まったところで2回中間解析を施行

Results

Figure S1: Screening, randomization and follow up.



2013年3月～2017年4月

症例数

3800例

ハイドロコルチゾン群1898例

プラセボ群1902例

最終有効症例数

3658例

ハイドロコルチゾン群1832例

プラセボ群1826例

	Hydrocortisone	Placebo
Country		
Australia	1315/1853 (71.0)	1330/1860 (71.5)
Denmark	72/1853 (3.9)	69/1860 (3.7)
New Zealand	210/1853 (11.3)	207/1860 (11.1)
Saudi Arabia	82/1853 (4.4)	81/1860 (4.4)
United Kingdom	174/1853 (9.4)	173/1860 (9.3)

Baseline Characteristics

- ステロイド群とプラセボ群で年齢、性別、生理学的様態などほぼ同等
- 重症度
 APACHE II 24.0 vs 23.0
 APACHE II 25以上 45.9% vs 43.1%
- 外科入院 31.2% vs 31.8%
- 主感染巣：肺、腹部臓器の順

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Hydrocortisone (N=1853)	Placebo (N=1860)
Age — yr	62.3±14.9	62.7±15.2
Male sex — no./total no. (%)	1119/1853 (60.4)	1140/1860 (61.3)
Weight — kg	85.8±26.6	85.6±26.3
Admission type — no./total no. (%)†		
Medical	1273/1849 (68.8)	1266/1857 (68.2)
Surgical	576/1849 (31.2)	591/1857 (31.8)
APACHE II score‡		
Median	24.0	23.0
Interquartile range	19.0–29.0	18.0–29.0
Therapy at baseline — no./total no. (%)§		
Mechanical ventilation	1845/1849 (99.8)	1855/1857 (99.9)
Inotropes or vasopressors	1843/1853 (99.5)	1854/1860 (99.7)
Norepinephrine	1823/1853 (98.4)	1821/1860 (97.9)
Vasopressin	280/1853 (15.1)	321/1860 (17.3)
Epinephrine	134/1853 (7.2)	113/1860 (6.1)
Other	157/1853 (8.5)	173/1860 (9.3)
Antimicrobial agent	1817/1848 (98.3)	1821/1857 (98.1)
Renal-replacement therapy	228/1849 (12.3)	242/1857 (13.0)
Physiological variables¶		
Heart rate — beats/min	96.0±21.6	95.0±20.9
Mean arterial pressure — mm Hg	72.5±8.2	72.2±8.3
Central venous pressure — mm Hg	12.0±5.2	12.1±5.3
Lowest mean arterial pressure — mm Hg	57.3±8.5	57.1±9.1
Highest lactate level — mg/dl	34.2±29.1	34.5±28.2
Highest bilirubin level — mg/dl	1.7±2.4	1.7±2.4
Highest creatinine level — mg/dl	2.2±2.0	2.1±1.7
Lowest Pa ₂ Fio ₂	164.6±91.3	166.4±91.9
Highest white-cell count — cells ×10 ⁹ /liter	17.4±11.4	17.8±14.7
Primary site of infection — no./total no. (%)		
Pulmonary	623/1844 (33.8)	677/1854 (36.5)
Abdominal	477/1844 (25.9)	467/1854 (25.2)
Blood	316/1844 (17.1)	325/1854 (17.5)
Skin or soft tissue	137/1844 (7.4)	116/1854 (6.3)
Urinary	146/1844 (7.9)	133/1854 (7.2)
Other	145/1844 (7.9)	136/1854 (7.3)
Time from ICU admission to randomization — hr	26.1±70.7	28.9±72.8
Time from shock onset to randomization — hr	20.9±91.9	21.2±83.4
According to subgroup — no./total no. (%)		
Catecholamine dose >15 µg/min	981/1834 (53.5)	1013/1832 (55.3)
Pulmonary sepsis	805/1853 (43.4)	840/1860 (45.2)
APACHE II score ≥25	847/1847 (45.9)	800/1856 (43.1)
Time from shock onset to randomization		
<6 hr	357/1842 (19.4)	349/1851 (18.9)
6 to <12 hr	516/1842 (28.0)	495/1851 (26.7)
12 to <18 hr	441/1842 (23.9)	427/1851 (23.1)
18 to 24 hr	528/1842 (28.7)	580/1851 (31.3)

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Hydrocortisone (N = 1853)	Placebo (N = 1860)
Age — yr	62.3±14.9	62.7±15.2
Male sex — no./total no. (%)	1119/1853 (60.4)	1140/1860 (61.3)
Weight — kg	85.8±26.6	85.6±26.3
Admission type — no./total no. (%)†		
Medical	1273/1849 (68.8)	1266/1857 (68.2)
Surgical	576/1849 (31.2)	591/1857 (31.8)
APACHE II score‡		
Median	24.0	23.0
Interquartile range	19.0–29.0	18.0–29.0
Therapy at baseline — no./total no. (%)§		
Mechanical ventilation	1845/1849 (99.8)	1855/1857 (99.9)
Inotropes or vasopressors	1843/1853 (99.5)	1854/1860 (99.7)
Norepinephrine	1823/1853 (98.4)	1821/1860 (97.9)
Vasopressin	280/1853 (15.1)	321/1860 (17.3)
Epinephrine	134/1853 (7.2)	113/1860 (6.1)
Other	157/1853 (8.5)	173/1860 (9.3)
Antimicrobial agent	1817/1848 (98.3)	1821/1857 (98.1)
Renal-replacement therapy	228/1849 (12.3)	242/1857 (13.0)

Physiological variables¶

Heart rate — beats/min	96.0±21.6	95.0±20.9
Mean arterial pressure — mm Hg	72.5±8.2	72.2±8.3
Central venous pressure — mm Hg	12.0±5.2	12.1±5.3
Lowest mean arterial pressure — mm Hg	57.3±8.5	57.1±9.1
Highest lactate level — mg/dl	34.2±29.1	34.5±28.2
Highest bilirubin level — mg/dl	1.7±2.4	1.7±2.4
Highest creatinine level — mg/dl	2.2±2.0	2.1±1.7
Lowest Pa ₂ :Fio ₂	164.6±91.3	166.4±91.9
Highest white-cell count — cells ×10 ⁻⁹ /liter	17.4±11.4	17.8±14.7

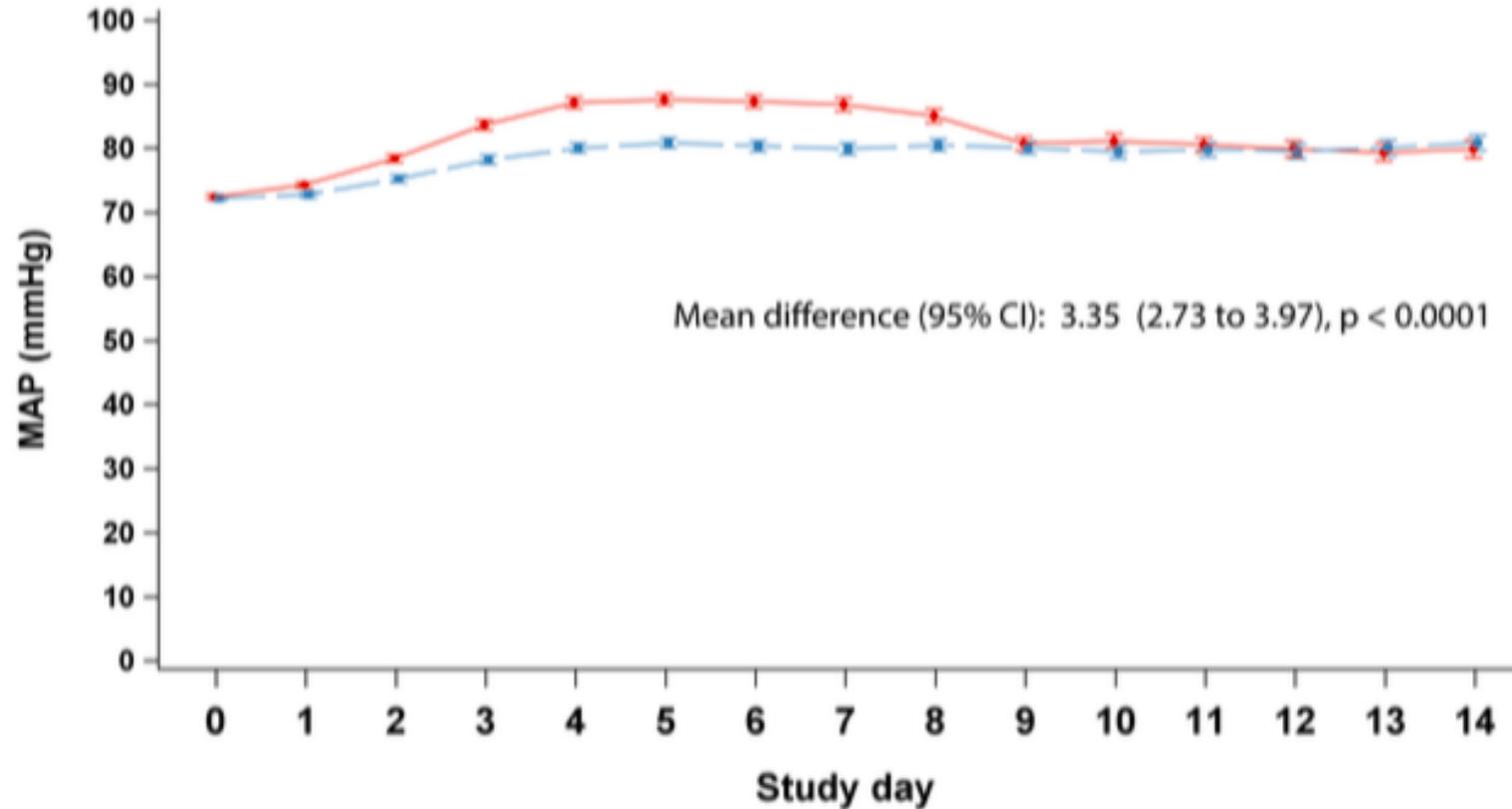
Primary site of infection — no./total no. (%)		
Pulmonary	623/1844 (33.8)	677/1854 (36.5)
Abdominal	477/1844 (25.9)	467/1854 (25.2)
Blood	316/1844 (17.1)	325/1854 (17.5)
Skin or soft tissue	137/1844 (7.4)	116/1854 (6.3)
Urinary	146/1844 (7.9)	133/1854 (7.2)
Other	145/1844 (7.9)	136/1854 (7.3)
Time from ICU admission to randomization — hr	26.1±70.7	28.9±72.8
Time from shock onset to randomization — hr	20.9±91.9	21.2±83.4
According to subgroup — no./total no. (%)		
Catecholamine dose >15 µg/min	981/1834 (53.5)	1013/1832 (55.3)
Pulmonary sepsis	805/1853 (43.4)	840/1860 (45.2)
APACHE II score ≥25	847/1847 (45.9)	800/1856 (43.1)
Time from shock onset to randomization		
<6 hr	357/1842 (19.4)	349/1851 (18.9)
6 to <12 hr	516/1842 (28.0)	495/1851 (26.7)
12 to <18 hr	441/1842 (23.9)	427/1851 (23.1)
18 to 24 hr	528/1842 (28.7)	580/1851 (31.3)

Trial and Concomitant regimen

- 割り付けから治療薬開始まで、両群とも 0.8hr(median)($p=0.28$)
- 治療薬投与期間は、
 - ステロイド群：5.1days (2.7-6.8)
 - placebo群：5.6days (2.9-6.8) ($p=0.09$)
- 投与量のadherenceは、ステロイド群95.2%、placebo群94.2%
- 試験中14日間での、open-labelのステロイド使用は
 - ステロイド群：138/1853 (7.4%)
 - placebo群：164/1860 (8.8%) ($p=0.13$)

Mean arterial pressure

ステロイド群で有意に高い



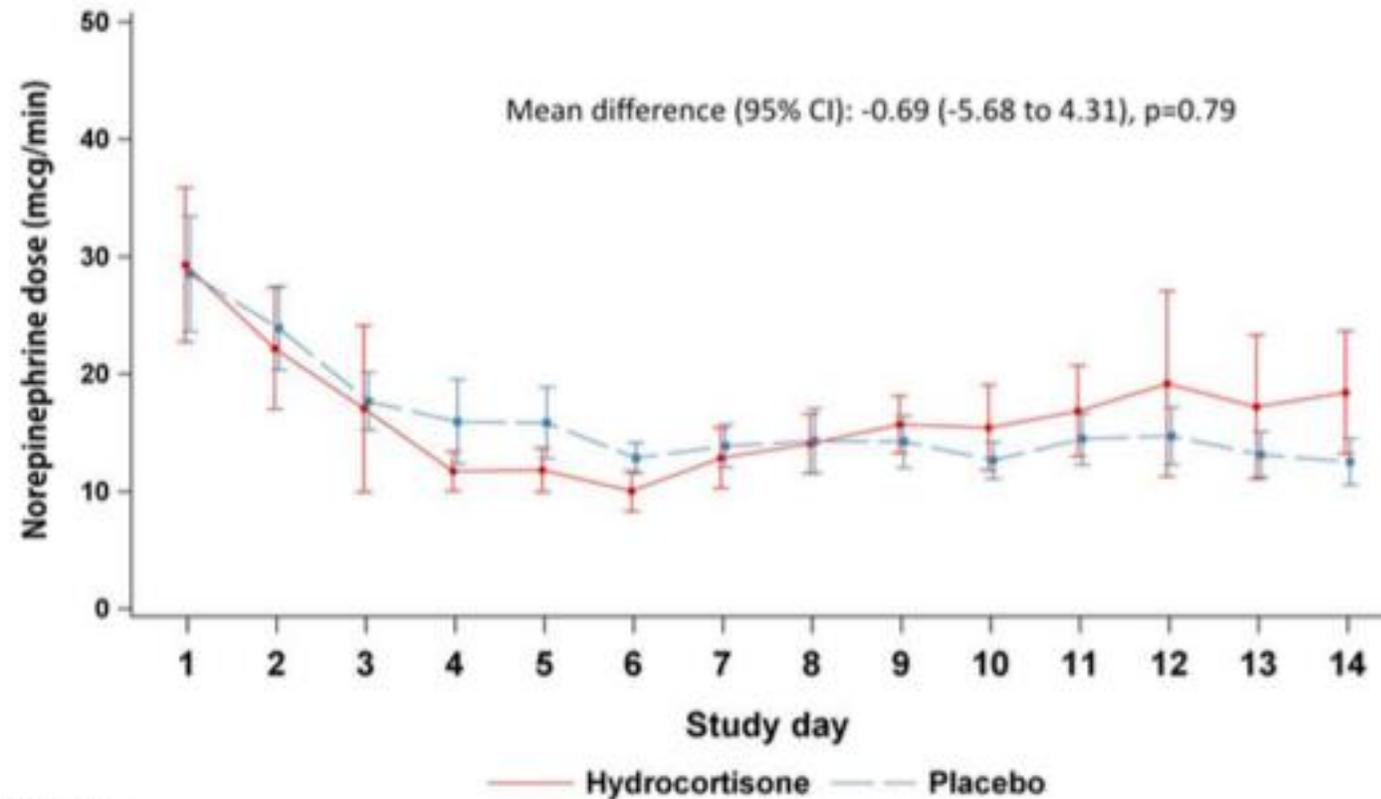
— Hydrocortisone — Placebo

Number of patients :

Hydrocortisone	1849	1831	1814	1696	1515	1330	1174	1017	885	757	692	600	541	480	436
Placebo	1856	1835	1820	1693	1549	1415	1247	1097	979	850	742	667	602	552	491

NAD使用量

両群で変わらず

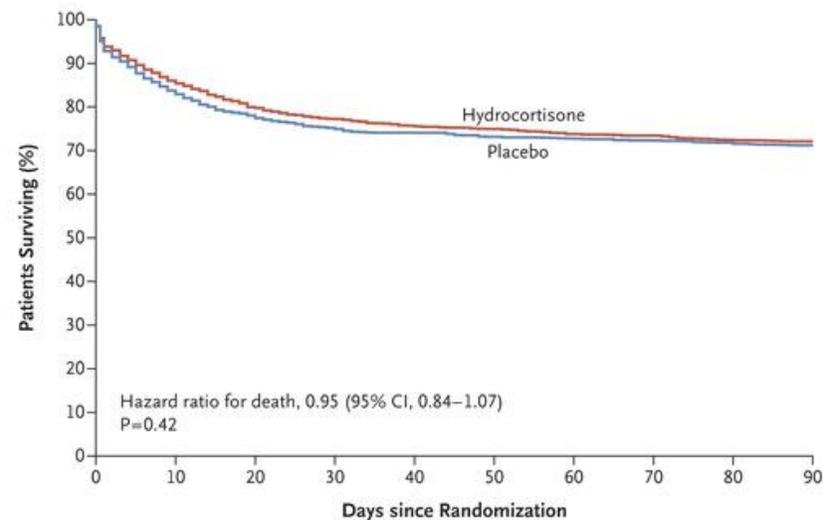


Number of patients :

Hydrocortisone	1824	1593	973	525	323	251	205	195	215	213	190	161	158	136
Placebo	1832	1642	1206	822	648	512	435	367	323	267	220	187	166	149

End points

A Survival



No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Hydrocortisone	1832	1591	1481	1418	1388	1374	1356	1348	1328	1321
Placebo	1826	1546	1433	1376	1354	1337	1330	1322	1312	1300

B Subgroup Analysis of Death at 90 Days

Subgroup	Hydrocortisone <i>no. of patients with event/total no. of patients (%)</i>	Placebo <i>no. of patients with event/total no. of patients (%)</i>	Odds Ratio (95% CI)	P Value for Interaction
Sex				0.53
Male	312/1106 (28.2)	336/1122 (29.9)	0.92 (0.76-1.10)	
Female	199/726 (27.4)	190/704 (27.0)	1.01 (0.80-1.28)	
Admission type				0.73
Surgical	125/568 (22.0)	138/580 (23.8)	0.91 (0.69-1.21)	
Medical	386/1264 (30.5)	388/1245 (31.2)	0.97 (0.81-1.15)	
Catecholamine dose				0.25
≤15 µg/min	224/968 (23.1)	228/995 (22.9)	1.02 (0.82-1.26)	
>15 µg/min	281/849 (33.1)	291/805 (36.1)	0.86 (0.70-1.05)	
Site of sepsis				0.63
Pulmonary	243/799 (30.4)	250/828 (30.2)	0.99 (0.80-1.23)	
Other	268/1033 (25.9)	276/998 (27.7)	0.92 (0.76-1.12)	
APACHE II score				0.17
≥25	326/840 (38.8)	297/785 (37.8)	1.01 (0.83-1.24)	
<25	184/990 (18.6)	229/1039 (22.0)	0.82 (0.66-1.02)	
Time from shock onset to randomization				0.08
<6 hr	110/352 (31.2)	96/344 (27.9)	1.16 (0.83-1.61)	
6 to <12 hr	127/511 (24.9)	153/486 (31.5)	0.71 (0.54-0.94)	
12 to <18 hr	119/437 (27.2)	106/423 (25.1)	1.13 (0.83-1.54)	
≥18 hr	154/525 (29.3)	167/566 (29.5)	0.99 (0.76-1.29)	

0.5 1.0 2.0
 ← Hydrocortisone Better Placebo Better →

Primary outcome

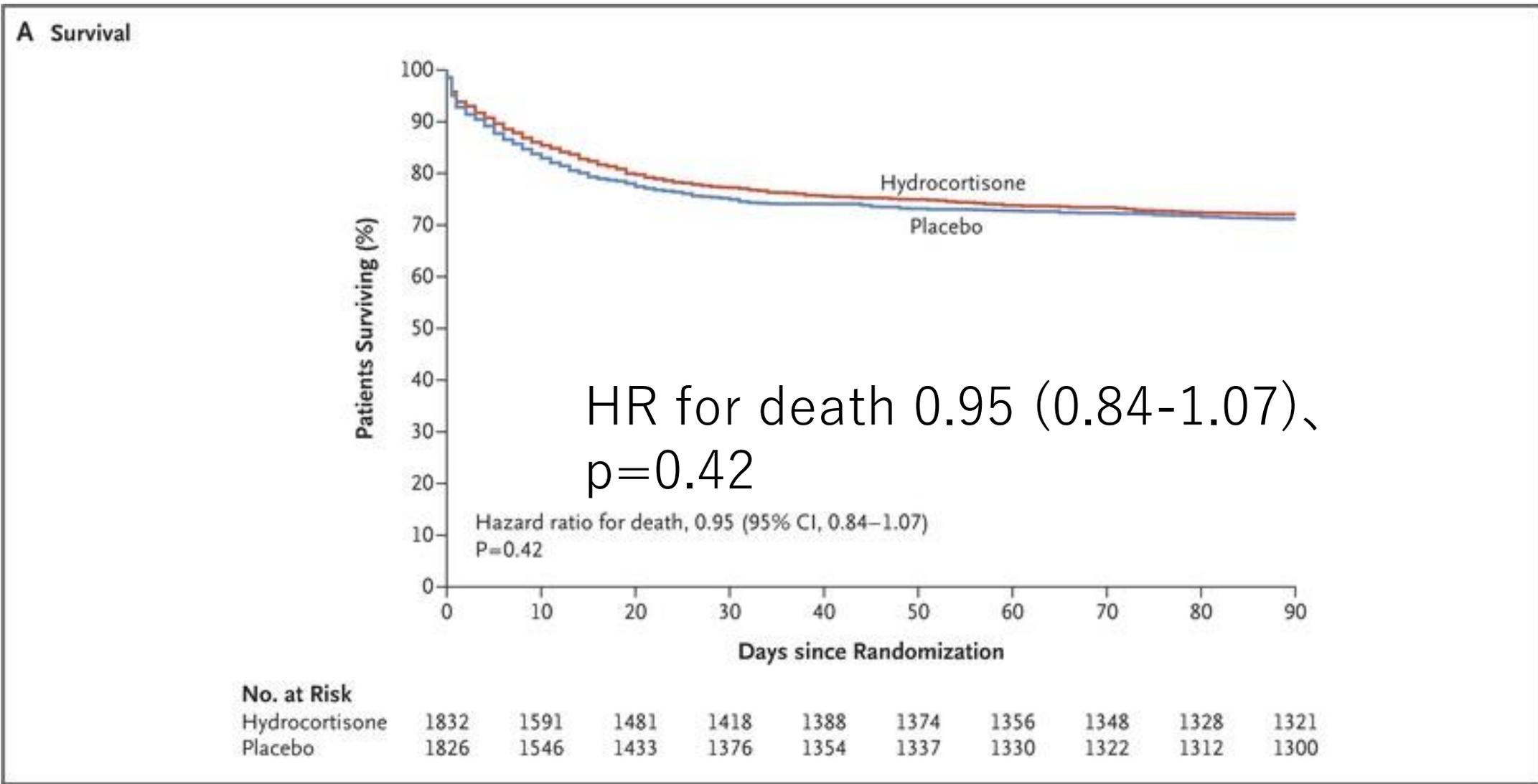
90日死亡率は有意差なし

Outcome	Hydrocortisone (N=1853)	Placebo (N=1860)	Odds Ratio, Hazard Ratio, or Absolute Difference (95% CI)	P Value
Primary outcome				
90-day mortality — no./total no. (%)	511/1832 (27.9)	526/1826 (28.8)	0.95 (0.82 to 1.10)†	0.50

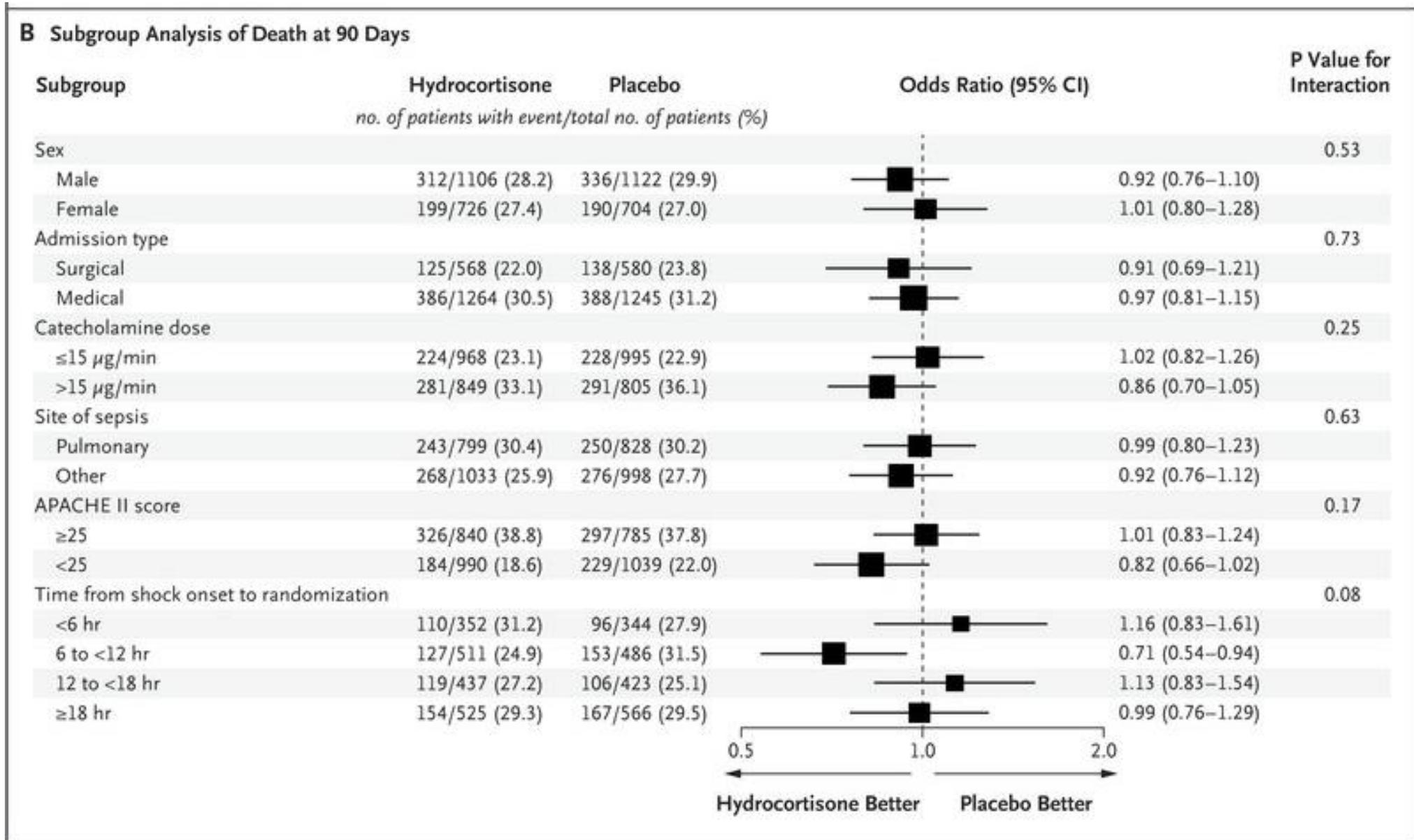
ステロイド群：27.9%、placebo群：28.6%、0.95 (0.82-1.10)
p=0.50

	Hydrocortisone	Placebo	Odds Ratio	95% CI	P-value
90-day mortality					
Unadjusted	511/1832 (27.9)	526/1826 (28.8)	0.96	0.83-1.10	0.54
Adjusted for stratification variables ¹			0.95	0.82-1.10	0.50
Adjusted for additional covariates ²			0.96	0.82-1.12	0.58
Proximate cause of death					0.05
Neurological	29/511 (5.7)	14/526 (2.7)			
Cardiovascular	35/511(6.8)	43/526 (8.2)			
Septic shock	276/511(54.0)	292/526 (55.5)			
Hypovolemic shock	14/511 (2.7)	6/526 (1.1)			
Hypoxic respiratory failure	62/511 (12.1)	93/526 (17.7)			
Others	95/511 (18.6)	78/526 (14.8)			

Time to event analysisでも 90日死亡率は有意差なし



サブグループ解析でも90日死亡率は有意差なし

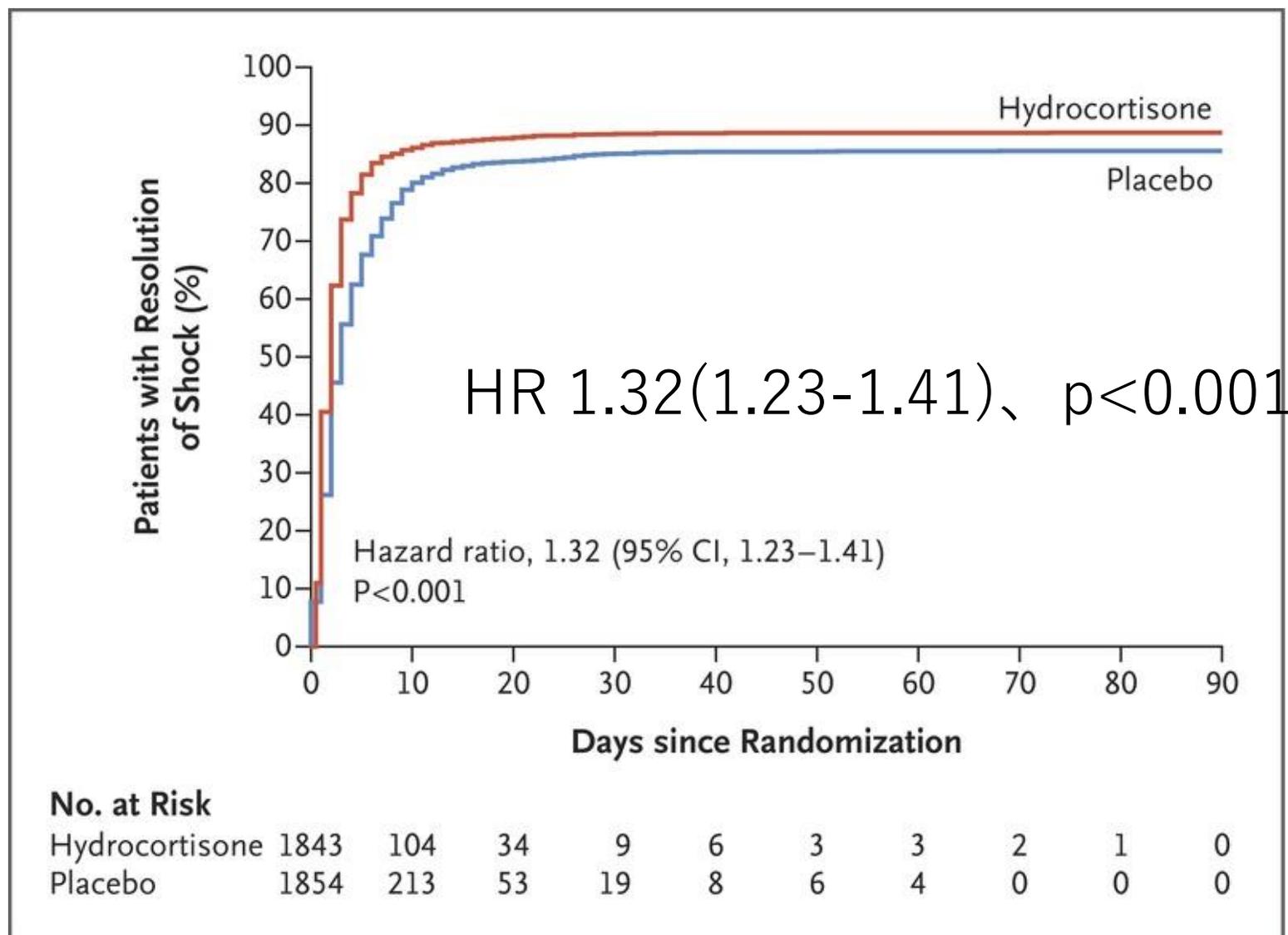


Secondary outcome

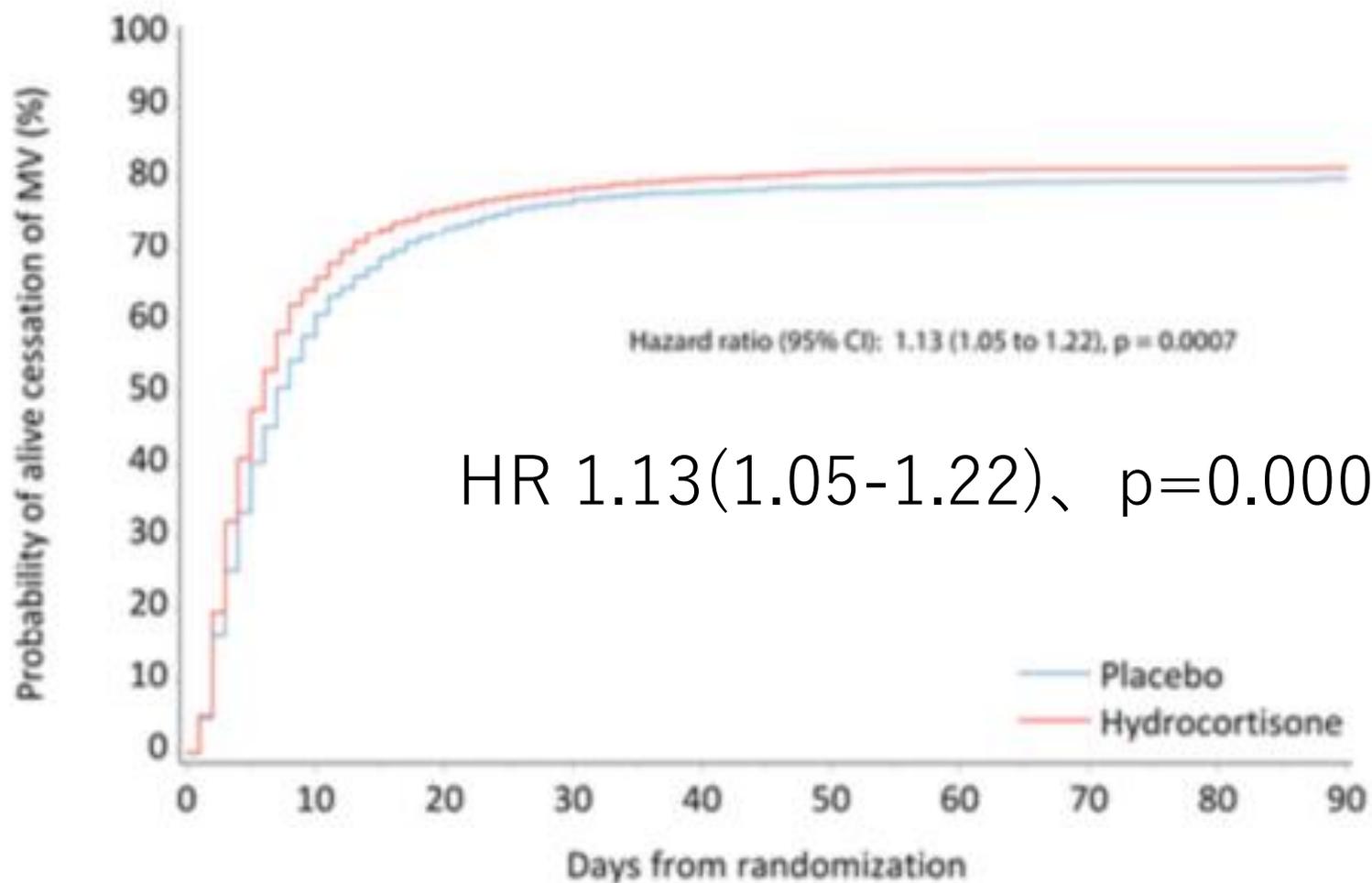
Secondary outcomes				
28-day mortality — no./total no. (%)	410/1841 (22.3)	448/1840 (24.3)	0.89 (0.76 to 1.03)†	0.13
Median time to resolution of shock (IQR) — days	3 (2 to 5)	4 (2 to 9)	1.32 (1.23 to 1.41)‡	<0.001
Recurrence of shock — no. (%)	365 (19.7)	343 (18.4)	1.07 (0.94 to 1.22)†	0.32
Median time to discharge from the ICU (IQR) — days	10 (5 to 30)	12 (6 to 42)	1.14 (1.06 to 1.23)‡	<0.001
No. of days alive and out of the ICU	58.2±34.8	56.0±35.4	2.26 (0.04 to 4.49)§	0.047¶
Median time to discharge from the hospital (IQR) — days	39 (19 to NA)	43 (19 to NA)	1.06 (0.98 to 1.15)‡	0.13
No. of days alive and out of the hospital	40.0±32.0	38.6±32.4	1.45 (-0.59 to 3.49)§	0.16
Median time to cessation of initial mechanical ventilation (IQR) — days	6 (3 to 18)	7 (3 to 24)	1.13 (1.05 to 1.22)‡	<0.001
No. of days alive and free from mechanical ventilation	61.2±35.6	59.1±36.1	2.18 (-0.11 to 4.46)§	0.06
Recurrence of mechanical ventilation — no./total no. (%)	180/1842 (9.8)	154/1850 (8.3)	1.18 (0.96 to 1.45)†	0.11
No. of days alive and free from renal-replacement therapy	42.6±39.1	40.4±38.5	2.37 (-2.00 to 6.75)§	0.29
Use of renal-replacement therapy — no. (%)	567 (30.6)	609 (32.7)	0.94 (0.86 to 1.03)†	0.18
New-onset bacteremia or fungemia — no. (%)	262 (14.1)	262 (14.1)	1.00 (0.86 to 1.16)†	0.96
Blood transfusion — no./total no. (%)	683/1848 (37.0)	773/1855 (41.7)	0.82 (0.72 to 0.94)†	0.004

ショック改善までの時間（1日）、ICU滞在期間（2日）、
呼吸器離脱までの時間（1日）は
ステロイド群で有意に短縮
輸血投与の割合は、ステロイド群で有意に少ない

ステロイド投与でショック早期離脱



ステロイド投与でMV早期離脱



No. at Risk										
Hydrocortisone	1842	439	175	90	50	31	18	14	11	8
Placebo	1849	513	182	85	51	31	24	17	15	8

Adverse events

33件の有害事象が報告

ステロイド投与群 vs プラセボ群

1.1% vs 0.3% (P=0.009)

6例が重篤な有害事象

- ステロイド投与群

4例：Myopathy 2例，腸管虚血，ショック

- プラセボ群

2例：出血，腹部創部離開

Table 3. Adverse Events.*

Adverse Event	Hydrocortisone (N=1835)	Placebo (N=1829)
No. of patients with event	21	6
No. of events		
Total adverse events	27	6
Hyperglycemia	6	3
Hypernatremia	3	0
Hyperchloremia	1	0
Hypertension	3	0
Bleeding	2	1†
Encephalopathy	3	0
Leukocytosis	2	0
Myopathy‡	3†	0
Septic arthritis	1	0
Ischemic bowel	1†	0
Abdominal-wound dehiscence	0	1†
Circulatory shock	1†	0
Thrombocytopenia	1	0
Miscellaneous	0	1

Discussion 1/3 ~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患者の死亡率抑制効果は認めなかった。
- ステロイド投与群でショックの早期離脱と輸血患者の減少を認めた。また、ICU早期退室と人工呼吸器の初回早期離脱を認めた。
- ステロイド投与群の方が有害事象は多かったが、それらは患者のアウトカムに影響を与えるほどのものではなかった。

Discussion 2/3 ~ステロイド投与~

- ステロイドは持続投与、また漸減なしでいきなりオフとした
持続投与が免疫応答を抑制し、ショックから早期に離脱させる
持続投与が糖質ステロイドの有害事象を少なくする可能性が高い
漸減療法することのメリットはないことが示されている
- ACTH負荷試験は行っていない
重症患者における検査結果の解釈が定まっていない、ガイドラインの推奨もない
- エトミデートを投与された患者は除外した
エトミデート投与患者へのステロイド投与は効果的でないため

Discussion 3/3 ～Limitation～

- 有害事象の判断は治療に関わる臨床医によって判断された
- 2次性感染症の可能性に関するデータは集めず、診断エラーと確認バイアスの少ない菌血症と真菌血症のみに限定した。抗生剤治療の適切さも評価しなかった。
- 筋障害の症候として人工呼吸器の再導入率を使い、長期の神経筋力の低下は評価しなかった

結論

敗血症性ショック患者にハイドロコルチゾンを投与しても、90日死亡率の改善は認めなかった。

私見

- CORTICUSの反省を踏まえ、重症度がより高い群を対象にしたかと思いきや、死亡率はCORTICUSよりも低かった
- APACHE II ≥ 25 の重症例に限ったサブグループ解析でも、有意な傾向すらなかった
- ショックの認知からランダム化までの時間が6-12hrの群でのサブグループ解析では、ステロイド群で有意に死亡率が改善したが、臨床的にあまり意味はなさそうである
- いずれにせよショックの離脱が早くなるというのはこれまでの研究でも示されており、昇圧剤としてステロイドを使う意味にはなるだろう

当院での方針

- 敗血症性ショックの患者に対するステロイドは、死亡率の改善ではなく、昇圧剤の効果を期待して用いるのはよいだろう
- 敗血症性ショックの患者で、ノルアドレナリンをある程度（具体的には 0.2~0.3 μ g/kg/min 以上）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 200mg/dayの投与を検討する