自治医大さいたま医療センター ICU Journal Club

2018年6月18日 窪田佳史、増山智之





どんなりこにしたいか

- ・日常臨床の中なので<u>"1時間以内"</u>
- ・新しい医学的知識を得るというより、論文の<u>**妥当性を評価</u>**する場にしたい</u>
- そうはいっても扱う文献はごくごく最近のものを選択
- ・場合によってはLetterを書いてみる
- 自分が実際に臨床研究を行うことにつながるような視点で他人の論文から学ぶ

なぜ批判的に吟味する必要がある?

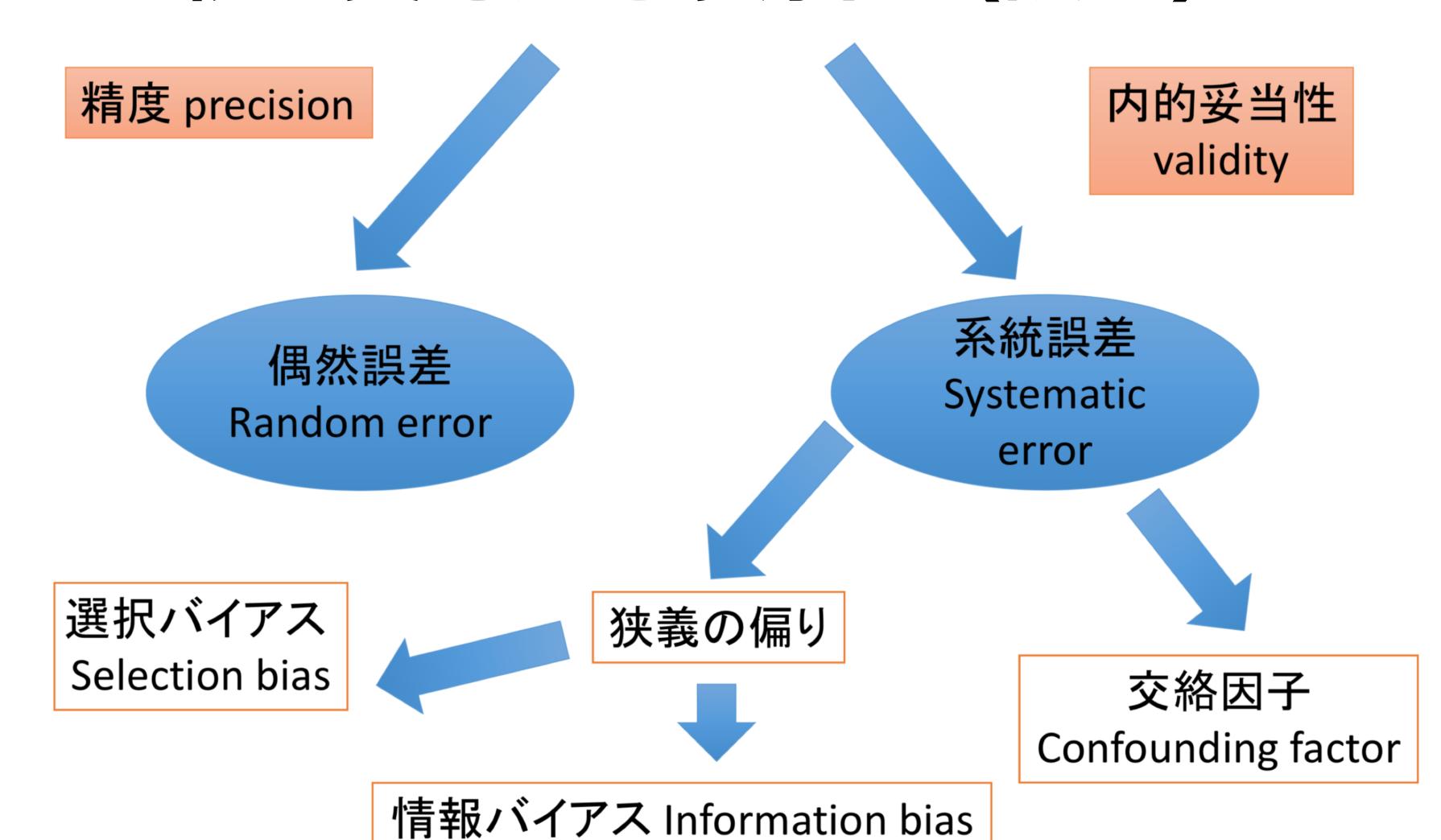


裏を返せば・・・

臨床研究論文を批判的に吟味するポイントは、、

バイアスと交絡 がどれくらい取り除けているを吟味する

比較の質を落とす原因(誤差)



<u>クリニカルクエスチョン</u>

NEとAVP併用している 敗血症性ショック患者では どちらを先にtaperingするべきか?

NEとAVPを併用している敗血症性ショックの患者で状態が安定してきた時に、 どちらからteperingするか?

交互に少しずつ下げて行く 医師A:

NE不応性のショックにAVPを併用するのだから、 医師B:

ショック離脱しつつあるなら加えたAVPから下げて行く

AVPを併用したことで安定したので、

医師C: AVPは残してNEから下げた方がよいのでは?

同一施設内の医師でも意見は分かれる

RESEARCH Open Access



Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: a prospective randomized trial (DOVSS)

Kyeongman Jeon^{1,2†}, Jae-Uk Song^{3†}, Chi Ryang Chung¹, Jeong Hoon Yang^{1,4} and Gee Young Suh^{1,2*}

今日からの日常診療に導入するに足る知見なのか?

そんな視点から読み進めていきましょう

今回は"Introduction"と"Methods"を中心に妥当性の評価を行います。

60分以内ルール

INTRODUCTION

Introductionを評価する目的

なぜこの研究が行われたのか



なぜこの論文を読む必要があるのか

- すでにわかっていることが多いならば読む必要性がない
- 結果が出ても誰にもメリットがなければ読む必要がない

Introductionの構成

表 ランダム化比較試験を報告する際に含まれるべき情報のCONSORT 2010チェックリスト* CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomized trial

章/トピック 項目番号 ポ告頁 (Section/Topic) (Item No) ポ告頁 (Checklist Item)

はじめに (Introduction)

背景・目的 2a 科学的背景と論拠(rationale)の説明。

(Background and Objective) 2b 特定の目的または仮説(hypothesis)。

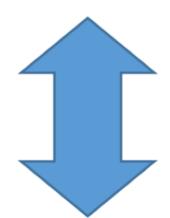
1段落目:「わかっていること」の説明

2段落目:「わかっていないこと」の説明

3段落目:研究の目的と仮説

Introductionで評価すること

「わかっていること」を確認する



「わかっていないこと」を確認する

"Knowledge gap"が何かを明確にする

ハッノプレシン

Septic shock & AVP

Septic shockではAVP値が低下
 (Cardiogenic shockと比べて)

Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. Circulation. 1997;95:1122–5.

Septis shockの約1/3でAVPが欠乏している(後期で枯渇)

Circulating vasopressin levels in septic shock. Crit Care Med. 2003;31:1752–8.

背景

- Septic shockでNEにAVPを併用
 - ・VASST trial 死亡率に変化ないが、有害事象を変えることなくNE使用量減 AKI合併群ではAVP併用でRRTが少ない
 - ・VANISH trial 死亡率・腎不全に影響なし、RRT施行は少なかった
- 2016 SSCG では、
 We suggest adding vasopressin (up to 0.03 U/min) to NE with the intent of raising MAP to target, or adding vasopressin (up to 0.03 U/min) to decrease norepinephrine dosage. (weak recommendation, moderate quality of evidence)
- ・併用した場合の、taperingの仕方については不明後ろ向きのコホート研究が2件あるが、RCTはない。

後向きコホート①

Journal of Critical Care (2010) 25, 362.e7-362.e11



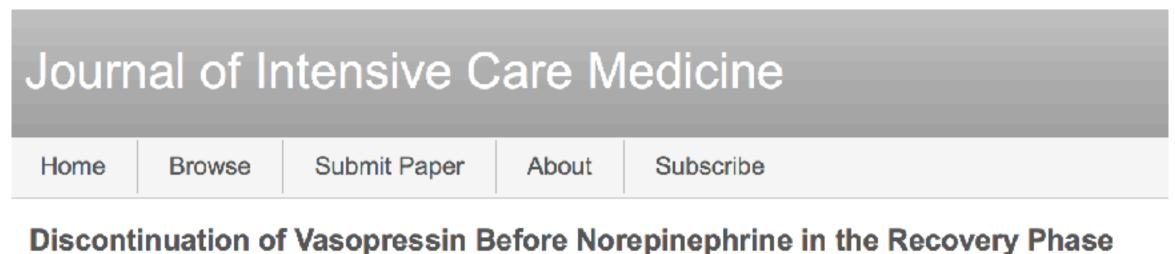
Journal of Critical Care Septic shockに対してNE+AVP投与中のPt (N=50、 単施設)を後ろ向きに調査

Discontinuation of vasopressin before norepinephrine increases the incidence of hypotension in patients recovering from septic shock: A retrospective cohort study ,,,,,,,,,,,

- NE tapering(N=32) vs AVP tapering(N=18)
- APACHEIIとSOFAは両群で差なし
- 24hr以内にHypotensionを認めたのは
 NE群 16% vs AVP群 56%
 (unadjusted relative risk, 3.6; 95% confidence interval, 1.5-4.5; P = .008)

AVPを先にtaperingする方が、低血圧を起こしやすい

後向きコホート②



Discontinuation of Vasopressin Before Norepinephrine in the Recovery Phase of Septic Shock

Drayton A. Hammond, PharmD, MBA, BCPS, BCCCP, Kelsey McCain, PharmD, Jacob T. Painter, Show all authors > PharmD, MBA, PhD, more...

First Published June 15, 2017 Research Article

Check for updates

- Septic shockに対してNE+AVP投与中のPt (N=154、単施設)を後ろ向きに調査
- NE tapering(N=92) vs AVP tapering(N=62)
- 72時間時点での臓器障害スコアに差なし
- clinically significant hypotension は NE群 10.9% vs AVP群 67.8% (odds ratio [OR]: 13.837, 95% confidence interval [CI]: 3.403-56.250, P < .001)

AVPを先にtaperingする方が、低血圧を起こしやすい

Knowledge gapは何か?

「わかっていること」
一「わかっていないこと」

- ・「研究対象者」「昇圧薬のtaperingの仕方」「昇圧薬tapering後の低血圧」を きっちりと定義した研究がない
- ・AVPとNEを併用している患者における、適切な昇圧薬tapering strategyをサポートするデータがない

PICOを考えてみる

もし自分がこの研究を行うとしたら、どんな PICOを立てるか?

• JC当日の議論

JC当日の議論内容

PGY3 K先生のあげてくれたPICO

P: NEとAVPを併用しているseptic shockで状態が安定した患者

I: NEからtapering

C: AVPからtapering

0: 28日死亡率

先輩医師からの指摘

昇圧薬の違いによる介入で死亡率に差を見出そうとするのは現実 的ではないかもしれない。

仮に、差を見出そうとした場合はサンプル数がかなり必要なので feasibilityが低い。

良いリサーチクエスチョンとは?

FINER/FIRM2NESS

実施可能かどうか Feasible 面白いかどうか Interesting 新奇性があるかどうか Novel 倫理的に許容されるか **Ethical** 切実であるか Relevant 測定可能か Measurable 要因やアウトカムを変えられるか Modifiable リサーチクエスチョンは構造化されているか Structured **Specific** 具体的か

RESEARCH Open Access



Incidence of hypotension according to the discontinuation order of vasopressors in the management of septic shock: a prospective randomized trial (DOVSS)

Kyeongman Jeon^{1,2†}, Jae-Uk Song^{3†}, Chi Ryang Chung¹, Jeong Hoon Yang^{1,4} and Gee Young Suh^{1,2*}

本研究でのPICO

P: Septic shockでNEとAVPを併用し血圧が安定している20歳以上のICU入室患者

I:1時間ごとにAVPを0.01U/minずつ減量する群

C:1時間ごとにNEを0.1mcg/kg/minずつ減量する群

O:taperingして1時間以内の低血圧の発症割合

Methodsを評価の目的

どのような患者に対して、



どのような暴露/介入が加わり、



何を評価しているのか、



そしてバイアスと交絡にどのように対処したのか

Methodsを評価の目的

1)

PICOの評価

どのような暴露/介入が加わり

研究デザインの評価

何を評価しているのか、

統計解析の評価。

Patient

Setting: Samsung Medical Center

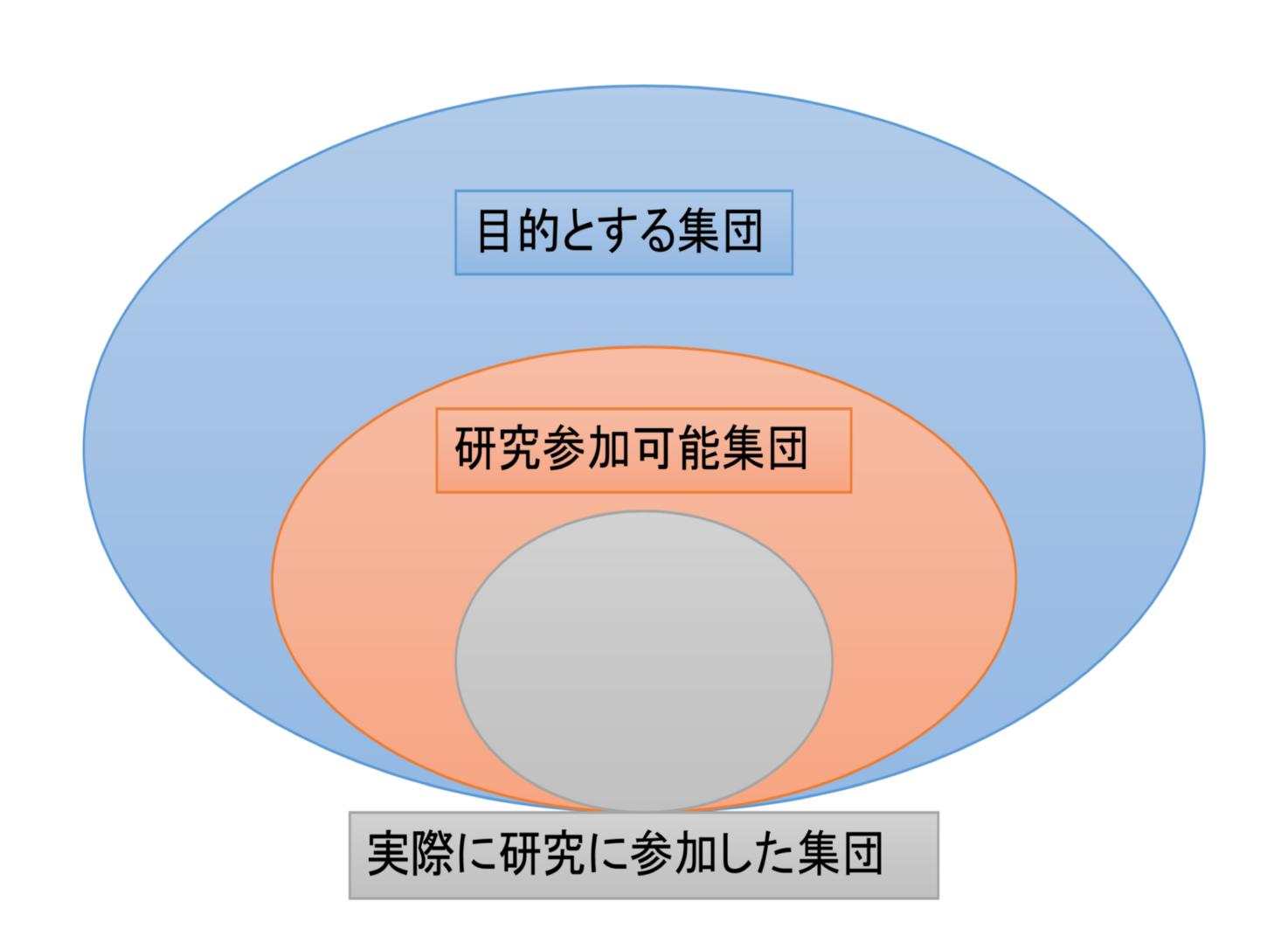
(a 1979-bed, university-affiliated, tertiary referral hospital in Seoul, South Korea)

- Include
 - 20歳以上の内科系ICUに入室
 - ①敗血症性ショック
 - ②NEとAVPが併用
 - ③AVP0.03U/min+NE0.3mcg/kg/minでMAP65mmHgを2時間以上保てる
- Exclude
 - DNAR
 - ・AVP欠乏疑い(HPA系機能不全 / Empty sella syndrome)
 - ・急性心筋梗塞、うっ血性心不全、急性腸管虚血
 - ・NE、AVP以外の昇圧薬使用あり

外的妥当性 external validity

- 一般化可能性 generalizabilityともいう
- 研究から導き出された結論を、その研究以外の対象または状況にどの程度あてはめることができるか
- 標本(sample)が母集団(population)をどの程度 代表しているかという母集団代表性(population representative)とも関連・・・例)大学病院の症 例のみの研究
- 内的妥当性が高い研究であっても、除外基準に該当する患者に対する外的妥当性は担保されない
- Pでは自分が見たい集団か?意味のある集団か?

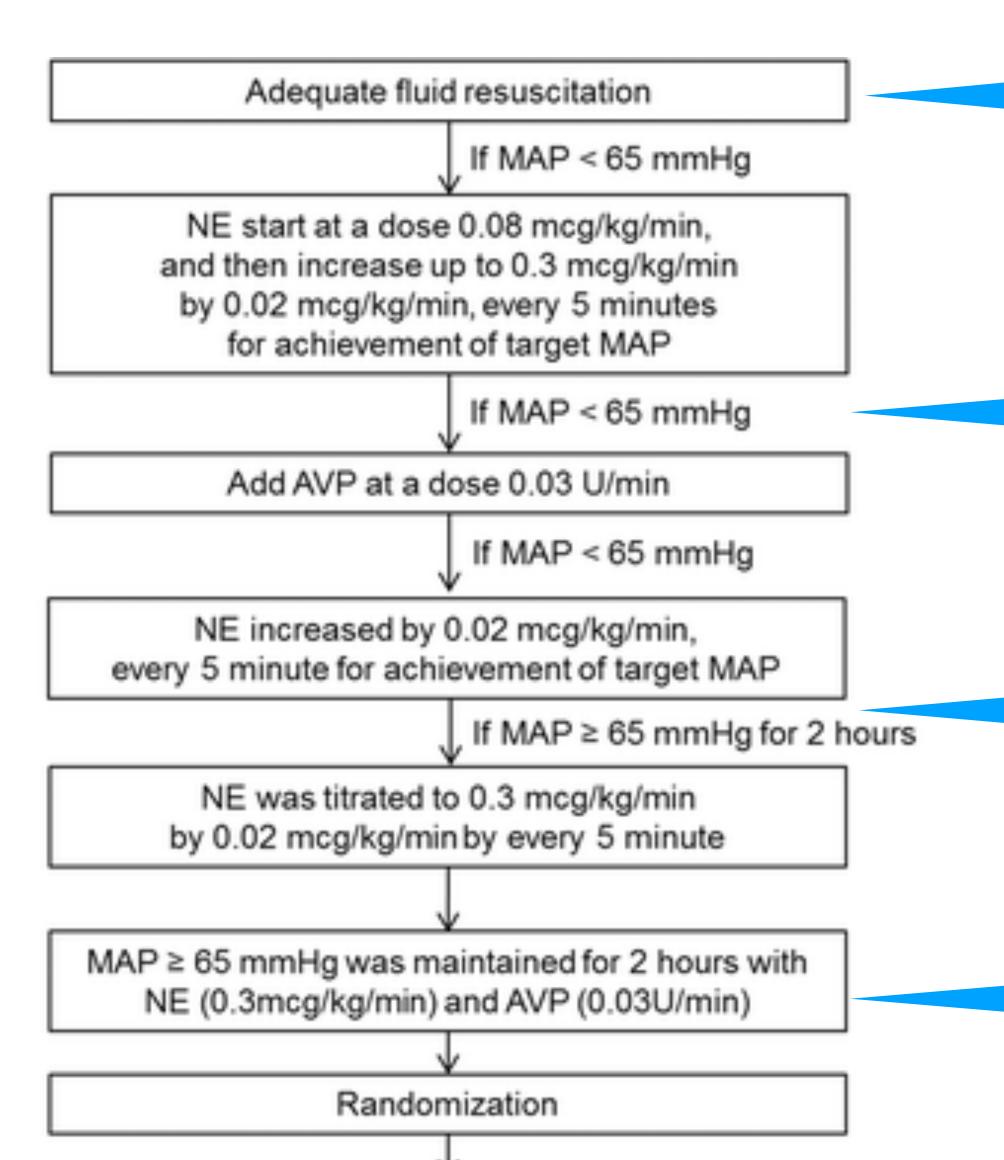
母集団と標本集団



Patientに対する批判的吟味

- ・単施設のバイアスはある。
- 「AVP 0.03U/min + NE 0.3 mcg/kg/minでMAP > 65mmHgを 2 時間以上保てる」は昇圧薬を漸減して行くほど安定していると言えるのか?
- ・昇圧薬を漸減していく際の条件として、昇圧薬の量と血圧のみで設定しているので、例えば、感染巣のコントロールはついているのか(ドレナージすべきものはしているのか)とか、乳酸はクリアランスされてきているのかといった点を考慮されていないのが現実的ではない。

Intervention/Control



Sepsisの他の治療はEGDT protcolにて施行

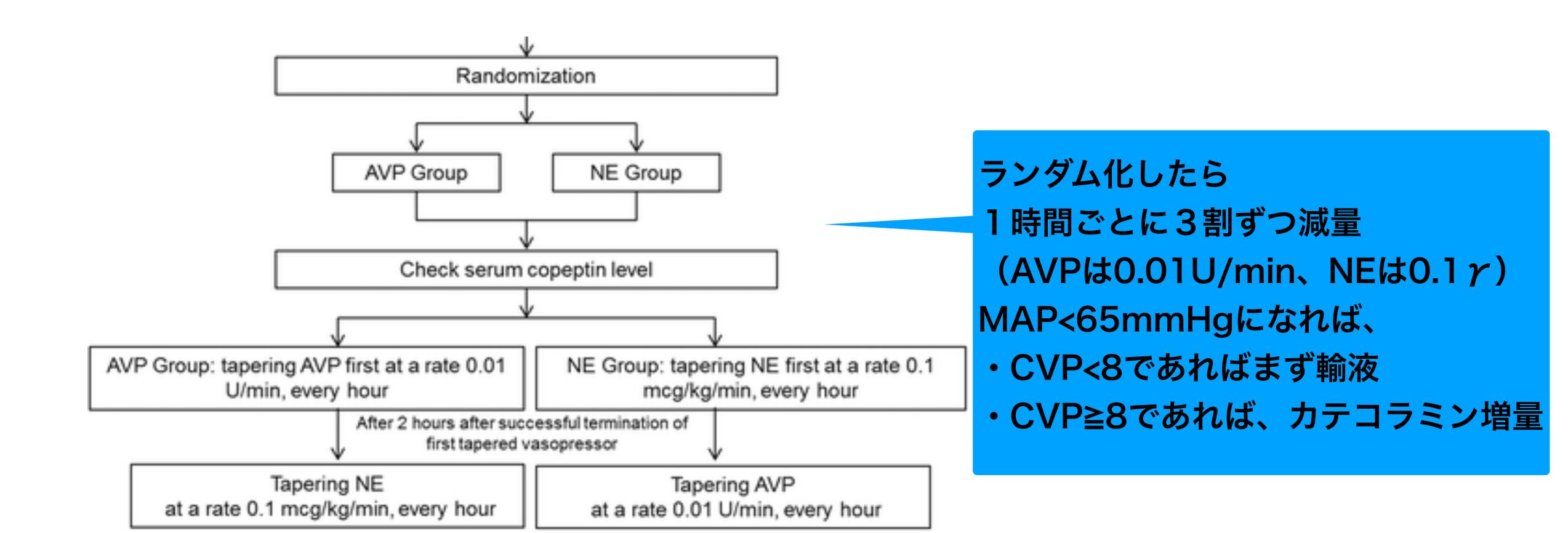
NE開始し、0.3mcg/kg/minまで増量しても MAP<65mmHgであれば、 AVP0.03U/min開始

それでもMAP65mmHgに届かなければ届くまでNEを増量。 MAP65mmHg を2時間達成できれば、 5分ごとに0.02mcg/kg/minずつNEを減量

最終的に

NE 0.3mcg/kg/min + AVP 0.03U/min(=1.8U/hr) に揃えた状態で開始

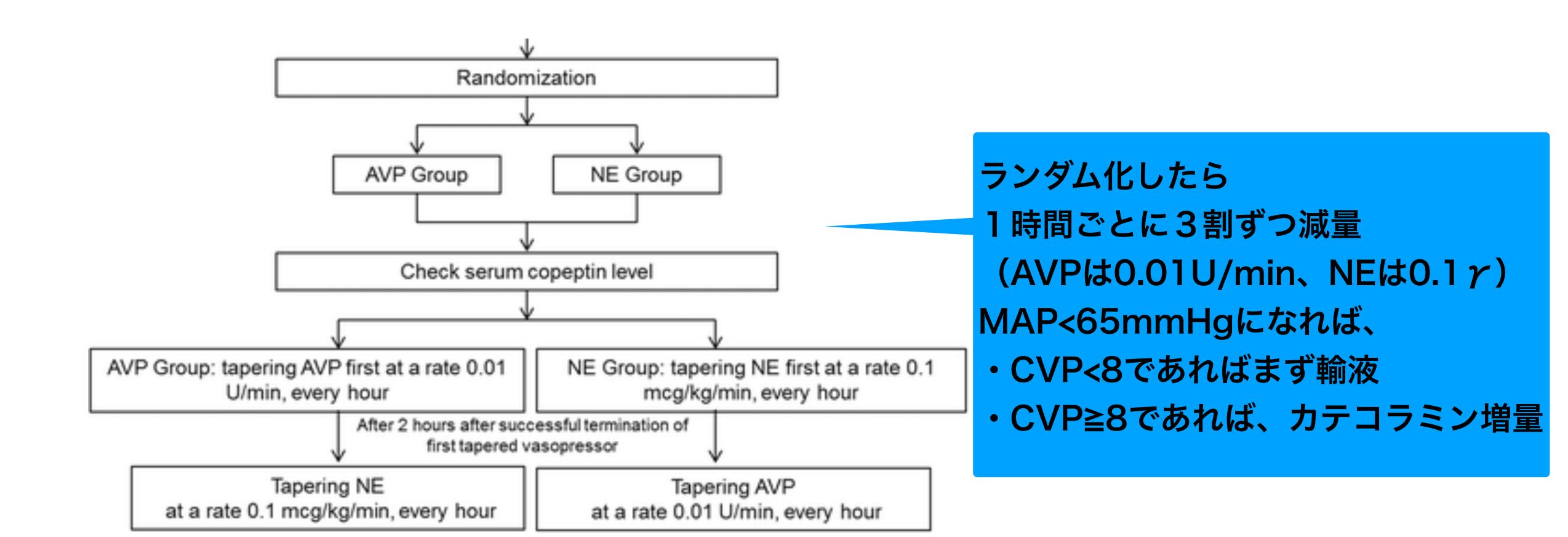
Intervention/Control



I/Cのチェック

- そもそも見たい比較になっているか?
- その比較は誰が見ても客観的か?
- ・その介入は現実的か?
- I/C以外の治療介入は妥当か?
- JC当日に議論

そもそも見たい比較になってるいるか?



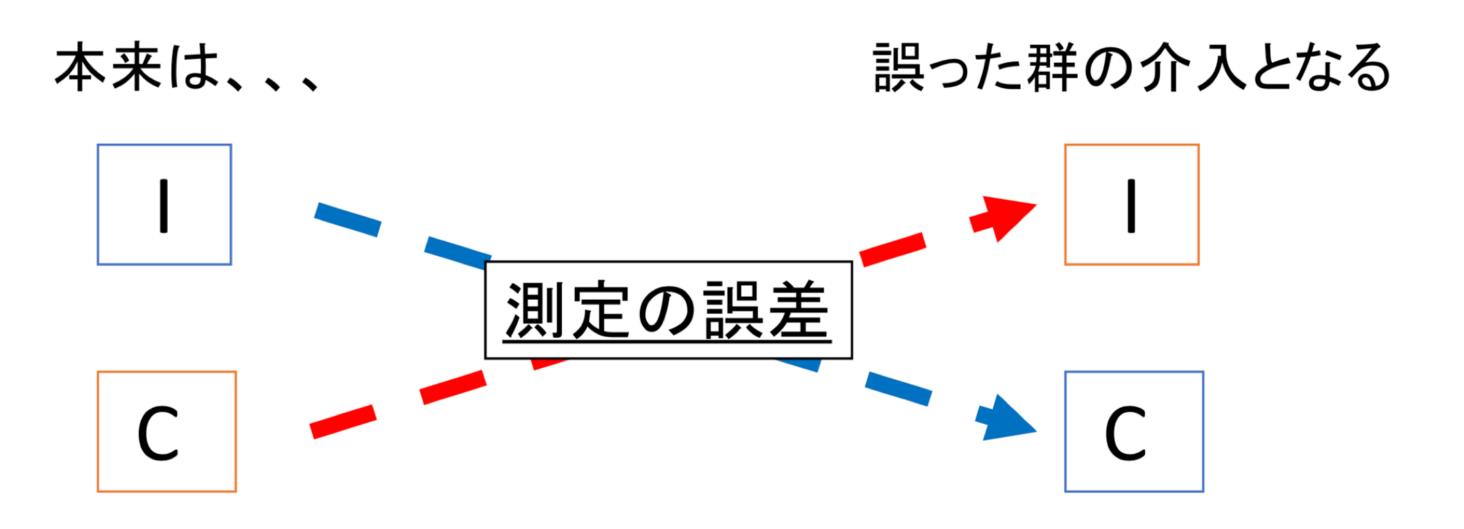
そもそも見たい比較になってるいるか?

- ・「NEからtapering」と「AVPからtapering」は見たい比較
- · NE tapering方法とAVP tapering方法が妥当かは疑問がある
- ・特にNE tapering方法が、1時間で0.1mcg/kg/min減量は、いささか急な漸減かもしれない。
- ・また、昇圧薬のtaperingの根拠を提示しておらず、なぜそのようなプロトコールとしたのかが不明

1/Cのチェック -内的妥当性-

その比較は誰が見ても客観的か?

IやCの測定に主観が入ることによる誤分類が起こる可能性



Information bias

	情報バイアス有無のチェックポイント	バイアスの発 生源
1	測定方法の標準化がなされているか	測定者•対象者
2	測定者のトレーニングと技能チェックはされてい るか	測定者
3	測定手段の改善がなされているか	測定手段
4	測定手段の自動化がなされているか	測定者•対象者
5	可能な限り気づかれない方法で行っているか	対象者
6	測定機器のキャリブレーションがなされている か	測定手段
7	可能な限りのブラインディングがなされているか	測定者•対象者

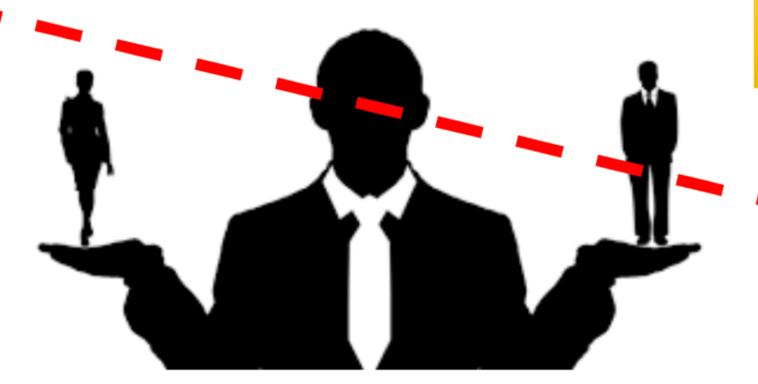
I/Cのチェック -内的妥当性-

I/C以外の治療介入は妥当か?

| <u>やCの介入以外で群間に治療内容の差が生じた場合は</u> | 群間比較性が落ちる可能性がある

肺保護戦略 (+)

腹臥位療法



有意差あり

肺保護戦略 (-)

腹臥位療法

I/Cのチェック -内的妥当性-

I/C以外の治療介入は妥当か?

|やCの介入以外で群間に治療内容の差が生じた場合は | 群間比較性が落ちる可能性がある

有意差なし

肺保護戦略 (+)

腹臥位療法



肺保護戦略 (-)

腹臥位療法

I/C以外の治療のバイアスはおそらく低い

I/C以外のsepsisに対する治療は、循環管理にEGDTを採用している点は古いが、 両群ともに同じプロトコールを用いている。

蘇生プロトコール遵守率の記載はないが、昇圧薬漸減可能の判断の時点からランダム化を行なっているので、I/C以外の治療のバイアスは低いと考えられる。

0のチェック項目

- ✓ Outcomeの項目でprimaryとsecondaryをチェック
- ✓どのような種類のアウトカムかチェック
- ✓意味のあるアウトカムかチェック
- ✓アウトカム測定方法の統一が行われているか (プロトコルや教育、一致度評価など)

Outcome

Primary

the incidence of hypotension within one hour after tapering the first vasopressor, which was defined as a sustained decrease in MAP <65 mmHg despite adequate fluid resuscitation.

Secondary

- overall incidence of hypotension during the entire study period
- · the incidence of hypotension according to the tapering of each vasopressor
- ICU mortality, 28-day mortality, hospital mortality
- serum copeptin levels and hypotension during AVP tapering

Outcome

Primary

the incidence of hypotension within one hour after tapering the first vasopressor, which was defined as a sustained decrease in MAP <65 mmHg despite adequate fluid resuscitation.

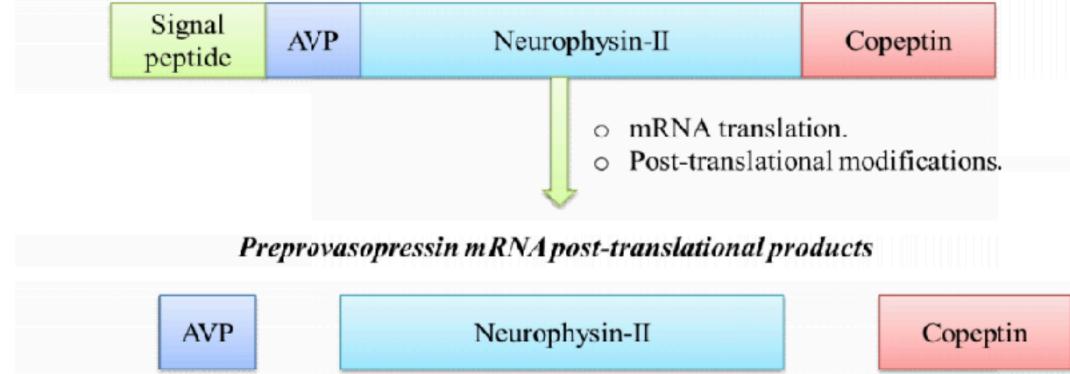
Secondary

- overall incidence of hypotension during the entire study period
- · the incidence of hypotension according to the tapering of each vasopressor
- ICU mortality, 28-day mortality, hospital mortality
- serum copeptin levels and hypotension during AVP tapering

Copeptin?

• AVPのサロゲートマーカー





• CopeptinはProAVPのC末端にあり、生体由来のAVP値とよく相関する

・AMI (NSTEMI)の早期診断マーカーとしても検討されている

研究デザインは?

The prospective <u>randomized</u>, <u>double-blind</u>, <u>controlled trial</u> on the incidence of hypotension, the Discontinuation Order of Vasopressors in the management of Septic Shock (DOVSS) was conducted at Samsung Medical Center (a 1979-bed, university-affiliated, tertiary referral hospital in Seoul, South Korea) between January 2012 and February 2014.

"randomized, double-blind, controlled trial"とされているが、昇圧薬を漸減するphysicianまたはnurseはblindされていない。アウトカム評価者がblindされているという点では、double-blindと理解。

統計

- ランダム化された患者はITT解析行った
- サンプルサイズ
 両群の低血圧発症の差25%(AVP55%, NE30%), αエラー5%, 検出力80%
- →片群61例の122例。10%のdropout見込んで134例の見積もり。
- 中間解析基準あり(結果的に中間解析時に研究は終了となった)
 - ・60%のNが集まった時点で行う
 - ・OBrien-Fleming法・Lan-DeMets法に基づいてp=0.025

比較の質を落とす原因(誤差)

精度 precision

- サンプル数を増やす
- Study protocolの策定

Random error

内的妥当性 validity

系統誤差 Systematic error

選択が発計画・Methods
かすべて

情報バイアス Information bias

RCTであれば ほぼ問題ない Confounding factor

624 patients assessed for eligibility 448 excluded - 431 did not meet entry criteria - 17 not eligible for other reasons フォローアップ率 176 met inclusion criteria 78/85 (91.8%) 91 excluded 53 received other vasopressor - 19 transfer out 19 refused participation 85 randomized 43 NE Group 42 AVP Group 5 excluded 2 had protocol violation 2 excluded - 1 deteriorated before drug discontinuation - 2 had protocol violation - 2 withdrew informed consent 40 included in the modified 38 included in the modified intention-to-treat analysis intention-to-treat analysis 38 NE Group 40 AVP Group

Result: Baseline 1

Table 1 Baseline characteristics of enrolled patients with septic shock

	All patients (N = 78)	AVP group $(n = 40)$	NE group $(n = 38)$	P value
Age, years	66 (56 – 71)	67 (56 - 73)	64 (55 - 69)	0.206
Gender, male	49 (62.8)	25 (62.5)	24 (63.2)	0.952
Causes of septic shock*				0.522
Pneumonia	39 (50.0)	23 (57.5)	16 (42.1)	
Intraebdominal infection	22 (282)	10 (25.0)	12 (31.6)	
Urogenital infection	16 (20.5)	7 (175)	9 (23.7)	
Cather related infection	5 (6.4)	4 (100)	1 (2.6)	
Endocarditis	2 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.6)	
Others ^b	3 (3.8)	1 (2.5)	2 (53)	
MAP before initial resuscitation, mmHg	52 (45-57)	52 (46-57)	54 (44-60)	0.255
CVP before initial resuscitation, mmHg	7 (4-9	6 (4-8)	7 (5 -9)	0.303
MAP at the time of vasopressor initiated, mmHg	55 (51-60)	54 (50-60)	56 (52-60)	0.309
CVP at the time of vasopressor initiated, mmHg	11 (9-14)	10 (8-14)	11 (9-13)	0.954
Total bilirubin, mg/dL	1.05 (0.50-2.30)	1.15 (0.50-2.38)	0.95 (0.50-2.01)	0.802
Serum creatinine, mg/dL	1.34 (0.93-1.99)	1,48 (0,84-1.94)	1.30 (0.98-2.26)	0.960
Lactic add, mmol/L	3.61 (2.40-5.44)	3.53 (2.41-5.48)	4.11 (2.39-5.65)	0.699
Procalcitonin, ng/mL	12.70 (3.29-37.70)	1435 (352-45.66)	991 (2,62-31,42)	0.484
C-reactive protein, mg/mL	13.96 (6.87-24.35)	16.04 (8.29-26.10)	1299 (609-23.17)	0.492
Maximum NE dose during study period, ug/kg/min	0.68 (0.40-1.20)	0.68 (0.40-1.45)	0.68 (0.40-1.03)	0.195

共に肺炎が

Result: Baseline2

Table 1 Baseline characteristics of enrolled patients with septic shock

	All patients (N = 78)	AVP group $(n = 40)$	NE group (n = 38)	P value
SAPS3	74 (63 – 84)	75 (66 – 92)	72 (61 – 82)	0.192
SOFA score	10 (8 - 12)	10 (8 - 12)	10 (7 – 11)	0.793
Clinical status on randomization				
MAP, mmHg	77 (71 – 81)	75 (68 - 81)	77 (74 – 80)	0.237
CVP, mmHg	10 (8 – 14)	10 (8 – 14)	10 (8 - 14)	0.811
Need for mechanical ventilation	54 (692)	33 (82.5)	21 (55.3)	0.009
Need for renal replacement therapy	22 (282)	11 (27.5)	11 (28.9)	0.887
Need for dobutamine	6 (7.7)	1 (2.5)	5 (13.2)	0.104
SOFA score	12 (10 – 15)	12 (11 – 15)	12 (9 - 15)	0.413
PF ratio	164.5 (100.2 - 264.1)	132.4 (96.1 - 202.6)	198.9 (133.0 - 290.7)	0.014
Total bilirubin, mg/dL	1.30 (0.68 - 3.70)	1.30 (0.63 - 2.93)	1.35 (0.65 - 4.23)	0.845
Serum creatinine, mg/dL	1.12 (0.72 - 1.95)	1.10 (0.75 - 1.92)	1,23 (0,68 - 1,95)	0.881
Corticosteroid treatment	72 (96.0)	38 (97.4)	34 (94.4)	0.605
Time to randomization	24.2 (13.1 - 44.1)	27,4 (15,1 - 44,4)	192 (11.5 - 33.1)	0.108
Total vasopressor duration before tapering first vasoactive agent, hours	24.2 (13.1 - 41.8)	29.0(15.1 - 43.9)	192 (115 - 33.1)	0.127
Copeptin, pg/mL (n = 76)	162 (107 - 220)	148 (100 - 237)	170 (113 - 215)	0.640

SOFAスコアも差なし

AVP群の方が

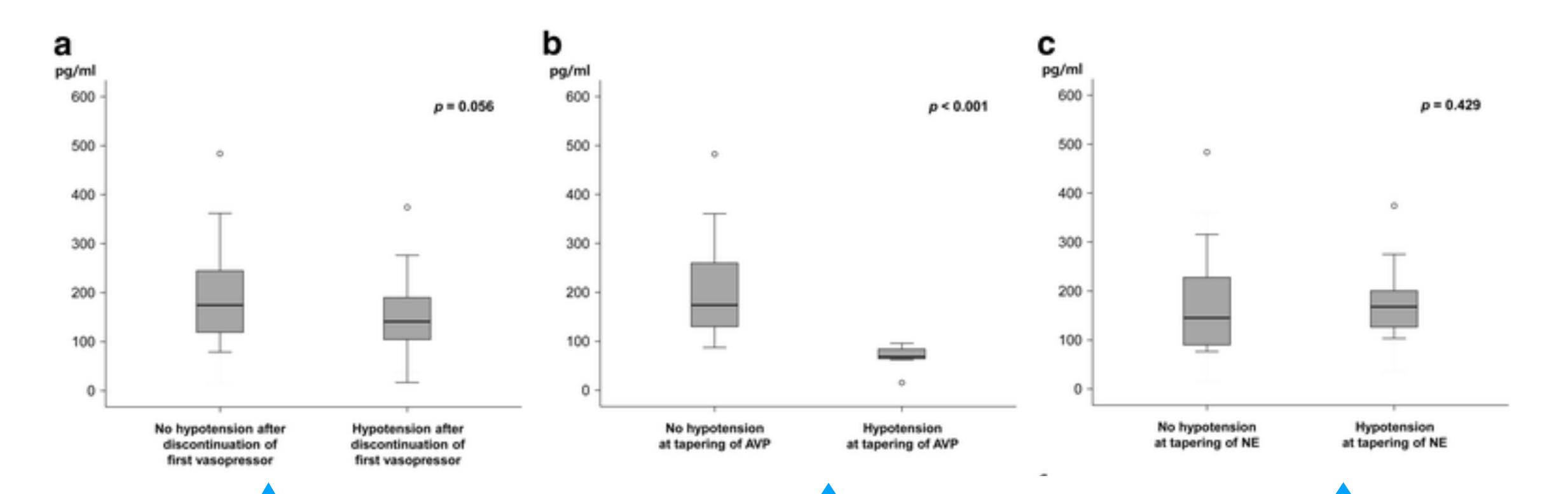
- ・人工呼吸器装着が多く
- ・P/F ratioが低い

Result: Outcome

Table 2 Outcomes by treatment group

	AVP group $(n = 40)$	NE group $(n = 38)$	P value
Development of hypotension within one hour after tapering of vasopressor			
Hypotension on tapering the first vasopressor	9 (22.5)	26 (68.4)	< 0.001
Hypotension on tapering sequential second vasopressor ($n = 43$)	20 (64.5)	3 (25.0)	0.020
Hypotension on tapering the first or second vasopressor	29 (72.5)	29 (76.3)	0.700
Time to hypotension after tapering vasopressor, hours ($n = 58$)	4.3(2.5 – 5.1)	2.0 (1.2 – 2.5)	< 0.001
MAP at the time of hypotension developed on tapering of vasopressor, mmHg ($n = 58$)	61 (58 – 62)	62 (59 – 63)	0.111
CVP at the time of hypotension developed on tapering of vasopressor, mmHg ($n = 58$)	10 (7-14)	9 (6-13)	0.810
Total vasopressor duration, hours	58.4(33.9 - 100.0)	43.8 (28.9 - 81.9)	0.169
linical outcomes			
ICU mortality	15 (37.5)	11 (28.9)	0.423
ICU length of stay, days	9(6 – 13)	7 (2 - 12)	0.107
28-day mortality	17 (42.5)	12 (32.4)	0.362
Hospital mortality	23 (57.5)	13 (34.2)	0.039
Hospital length of stay, days	25(15 - 38)	21 (13 – 37)	0.542

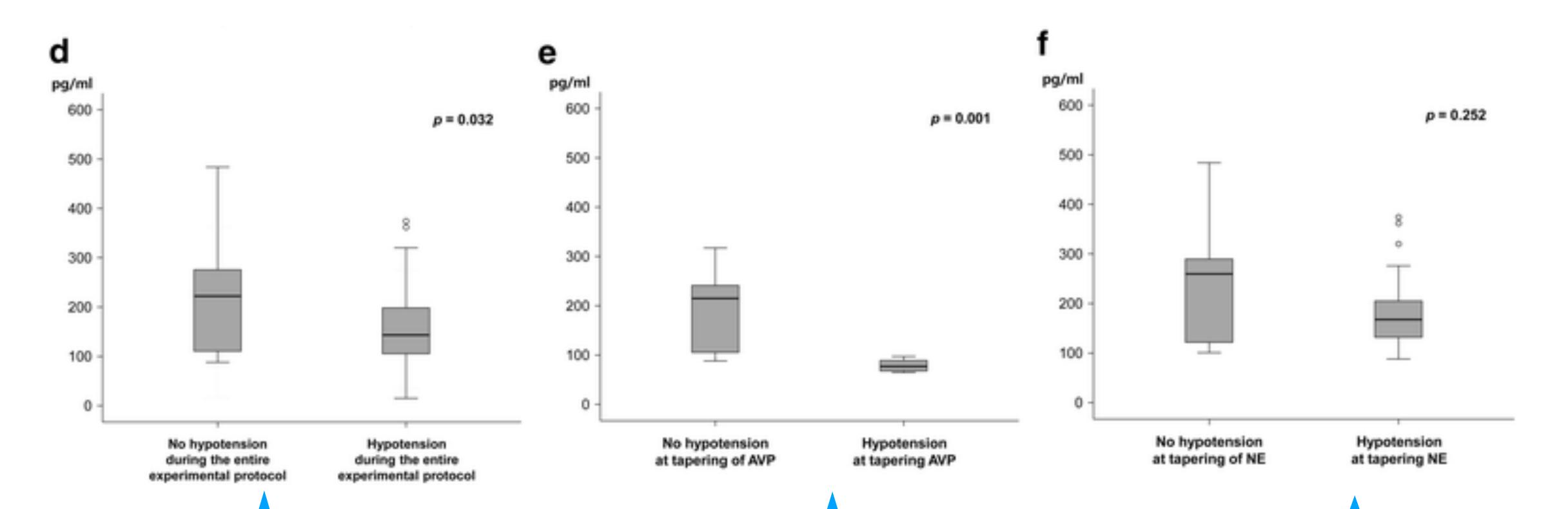
Result: Copeptin



1 つめのvasopressor tapering している時に Hypotentionありとなしで Copeptinは変わらず。

先にAVP tapering群で Hypotentionありとなしで HypotensionはCopeptine低い 先にNE tapering群で Hypotentionありとなしで Copeptinは変わらず。

Result: Copeptin



全期間で Hypotentionありとなしで Copeptinは変わらず。 全期間AVP tapering中に Hypotentionありとなしで HypotensionはCopeptine低い 全期間 NE tapering中に Hypotentionありとなしで Copeptinは変わらず。

両群でのHypotensionを認めた患者血圧低下直前の数値の単変量比較

Variables	Hypotension on tapering of AVP ($n = 12$)	Hypotension on tapering of NE $(n = 46)$	P value
Age	67 (59 – 69)	65 (56 – 73)	0.773
Gender, male	10 (83.3)	30 (65.2)	0.307
Causes of septic shock ^a			0.246
Pneumonia	8 (66.7)	20 (43.5)	
Intraabdominal infection	2 (16.7)	14 (30.4)	
Urogenital infection	3 (25.0)	6 (13.0)	
Cather related infection	0 (0.0)	4 (8.7)	
Endocarditis	0 (0.0)	2 (43)	
Others ^b	0 (0.0)	3 (65)	
MAP before initial resuscitation, mmHg	53 (47 - 57)	51 (42 – 57)	0.214
CVP before initial resuscitation, mmHg	7 (3 - 10)	6 (6 – 8)	0.161
MAP at the time of vasopressor initiated, mmHg	55 (47 – 57)	55 (52 – 60)	0.612
CVP at the time of vasopressor initiated, mmHg	11 (10 - 13)	11 (8 – 14)	0.669
Total bilirubin, mg/dL	0.90 (0.35 - 3.05)	120 (0.50 - 2.70)	0.382
Serum creatinine, mg/dL	1.47 (0.71 - 2.01)	1.42 (0.97 - 2.32)	0.687
Lactic acid, mmol/L (n = 57)	3.27 (1.91 - 4.62)	431 (2.67 - 6.32)	0.229
Procalcitonin, ng/mL (n = 53)	13.09 (4.18 - 81.53)	11.01 (2.61 - 30.97)	0.602
C-reactive protein, mg/mL	14.87 (8.51 - 29.72)	1257 (559 - 19.42)	0.129
Maximum NE dose during study period, ug/kg/min	0.74 (0.54 - 1.56)	0.70 (0.46 - 1.20)	0.448
SAPS3	74 (62 - 86)	73 (62 – 84)	0.931
SOFA	9 (8 - 13)	10 (8 – 12)	0.601

特に差なし

両群でのHypotensionを認めた患者血圧低下直前の数値の単変量比較

Variables	Hypotension on tapering of AVP ($n = 12$)	Hypotension on tapering of NE ($n = 46$)	P value
Clinical status on randomization			
MAP, mmHg	72 (70 – 78)	77 (73 – 81)	0.138
CVP, mmHg	10 (8 - 12)	10 (8 – 14)	0.420
Need for mechanical ventilation	10 (83.3)	31 (67.4)	0.478
Need for renal replacement therapy	4 (33.3)	14 (30.4)	1.000
Need for dobutamine	1 (8.3)	3 (65)	1.000
SOFA	13(11 - 16)	12 (9 – 15)	0.255
PF ratio	118.8 (81.9 - 177.9)	186.9 (105.4 - 278.0)	0.110
Total bilirubin, mg/dL	1.35 (0.53 - 3.68)	1.40 (0.80 - 3.88)	0.744
Serum creatinine, mg/dL	1.25 (0.60 - 1.99)	126 (0.81 - 2.21)	0.508
Corticosteroid treatment	10 (90.9)	42 (95.5)	0.495
Copeptin, pg/mL ($n = 56$)	77 (67 – 90)	168 (131 - 207)	< 0.00
Time to randomization, hours	25.1 (14.1 - 41.8)	21.1 (11.8 - 46.2)	0.818
Time to discontinuation of vasopressors just before hypotension developed	28.8 (18.5-44.3)	220 (136-47.2)	0.946
Time to hypotension after discontinuation of vasopressor, hours	2.5 (1.1 - 3.3)	25 (1.9 - 4.7)	0.442
MAP at the time of hypotension developed on tapering of vasopressor, mmHg	61 (57 – 63)	62 (59 - 63)	0.214
CVP at the time of hypotension developed on tapering of vasopressor, mmHg	10 (6 - 12)	10 (7 – 14)	0.735
Total vasopressor duration, hours	63.4 (38.9 - 122.6)	578 (389 - 88.0)	0.578
Clinical outcomes			
ICU mortality	5 (41.7)	13 (28.3)	0.486
ICU length of stay, days	12 (8 – 22)	8 (3 - 12)	0.108
28-day mortality	5 (41.7)	17 (37.8)	1.000
Hospital mortality	6 (50.0)	20 (46.5)	0.686
Hospital stay, days	27 (19 - 30)	22 (14 - 39)	0.617

Copeptinのみ AVP群で有意に低値

昇圧薬をtaperingしHypotensionをきたした群ときたさなかった群での単変量比較

Parameter	Hypotension ($n = 58$)	No hypotension $(n = 20)$	P value
Age	65 (57 – 72)	66 (54 – 70)	0.828
Gender, male	40 (69.0)	9 (45.0)	0.056
Causes of septic shock ^a			0.588
Pneumonia	28 (48.3)	11 (55.0)	
Intraabdominal infection	16 (27.6)	8 (40.0)	
Urogenital infection	9 (15.5)	5 (25.0)	
Cather related infection	4 (6.9)	1 (5.0)	
Endocarditis	2 (3.4)	0 (0.0)	
Others ^b	3 (5.2)	0 (0.0)	
MAP before initial resuscitation, mmHg	52 (43 – 57)	52 (50 – 58)	0.414
CVP before initial resuscitation, mmHg	б (4 – 8)	7 (5 – 10)	0.250
MAP at the time of vasopressor initiated, mmHg	55 (51 – 60)	54 (50 – 59)	0.649
CVP at the time of vasopressor initiated, mmHg	11 (9 -14)	10 (8 – 13)	0.516
Total bilirubin, mg/dL	1.15 (0.50 – 2.70)	0.90 (0.60 - 1.83)	0.406
Serum creatinine, mg/dL	1.42 (0.95 - 2.09)	1.16 (0.76 – 1.86)	0.351
Lactic acid, mmol/L	4.19 (2.64 - 6.07)	3.15 (2.36 – 4.99)	0.329
PCT, ng/mL	11.81 (2.62 – 34.12)	15.36 (3.61 – 54.96)	0.417
CRP, mg/mL	12.60 (5.83 – 21.19)	20.66 (11.97 – 26.10)	0.026
Maximum NE dose during study period, ug/kg/min	0.70 (0.50 – 1.31)	0.40 (0.31 - 1.12)	0.020
SAPS3	73 (62 – 74)	79 (72 – 90)	0.297
SOFA score	10 (8 – 12)	10 (8 – 11)	0.936

Max NE dose

昇圧薬をtaperingしHypotensionをきたした群ときたさなかった群での単変量比較

neter	Hypotension $(n = 58)$	No hypotension $(n = 20)$	<i>P</i> value
Clinical status on randomization			
MAP, mmHg	77 (71 – 80)	76 (68 – 83)	0.936
CVP, mmHg	10 (8 – 14)	10 (9 – 13)	0.606
Need for mechanical ventilation	41 (70.7)	13 (65.0)	0.635
Need for renal replacement therapy	18 (31.0)	4 (20.0)	0.344
Need for dobutamine	4 (6.9)	2 (10.0)	0.643
SOFA score	12 (10 – 15)	12 (9 – 15)	0.704
PF ratio	164.9 (99.1 – 267.9)	164.5 (103.1- 258.5)	0.972
Total bilirubin, mg/dL	1.40 (0.78 – 3.70)	1.25 (0.50 – 3.73)	0.453
Serum creatinine, mg/dL	1.26 (0.74 – 2.10)	1.01 (0.68 - 1.26)	0.093
Corticosteroid treatment	52 (94.5)	20 (100.0)	0.500
Copeptin, pg/mL $(n = 76)$	144 (105 – 199)	223 (109 – 281)	0.032
Time to randomization, hours	23.3 (12.1 – 44.7)	24.4 (14.8 - 30.5)	0.868
MAP at the evaluation of outcomes, mmHg	62 (59 – 63)	72 (67 – 77)	< 0.00
CVP at the evaluation of outcomes, mmHg	10 (7 – 14)	10 (8 – 14)	0.499
NE tapering at the evaluation of event outcomes	46 (79.3)	11 (55.0)	0.035
AVP tapering at the evaluation of event outcomes	12 (20.7)	9 (45.0)	0.035
Total vasopressor duration, hours	57.8 (39.0 – 110.6)	30.8 (21.3 – 36.7)	< 0.00
Clinical outcomes			
ICU mortality	18 (31.0)	8 (40.0)	0.463
ICU length of stay, days	9 (4 – 13)	7 (3 – 12)	0.387
28-day mortality	22 (38.6)	7 (35.0)	0.775
Hospital mortality	26 (44.8)	10 (50.0)	0.689
Hospital length of stay, days	23 (14 – 37)	19 (14 – 42)	0.936

Discussionは何のために読むのか

結果に対する筆者の考えを知る

批判的吟味がしっかりとできていれば 読み飛ばしても構わない

Discussion sectionの構成

- ✓得られた結果のまとめ
- ✓得られた結果の妥当性
- ✓得られた結果と既存研究との違い
- ✓得られた結果は誰にとって有用か
- ✓研究の限界点は何か

考察のチェック項目

- ✓結果の妥当性をチェック
- ✓Implicationをチェック
- ✓Limitationをチェック
- ✓結論が飛躍していないかチェック
- ✓自身で外的妥当性を評価する

Discussion

結果のまとめ

• NE群はAVP群より有意に血圧低下に関連していた。

• AVP群の中で血圧低下した群では有意にcopeptin値が低値だった。

Discussion

後ろ向きコホートの結果と一致しない理由

- AVP 欠乏はshock発生36時間以降におきることが影響しているかもしれない
 - ・AVP群ではHypotension~tapperingまで28.8hr(18.5-44.3)
 - ・後ろ向き①では、AVP減量まで中央値約50hr
- AVPとステロイドの相互作用(このstudyではステロイドの使用率は群間差なし)
- 半減期がAVP 10-20min
 NE 2-2.5minの差の影響もあるかもしれない

研究者が指摘するLimitation

- ①単施設であること
- ② AVP群はP/F低く、人工呼吸器管理が多い 肺炎患者が多く、低酸素によるAVP分泌に影響した可能性はあり →ただし、copeptin値に両群で差はなし。
- ③ 心筋障害に関しては評価していない
- ④ Primary outcomeに対しての検出力は十分だが、secondary には不十分

Conclusion

NEとAVP併用している 敗血症性ショック患者では AVPをNEより先にtaperingする方 が、血圧低下は少ないかもしれない。

私見

- NEを1時間毎に0.1mcg/kg/minずつ下げるのは、通常臨床より過激
 - → このRCTからは、AVPを先に下げればいいとは言い切れない
- NEを0.1mcg/kg/minずつ1時間ごとに下げていけないことはわかる
 - →「下げる時はわからない程度に、上げる時はがっつり上げる」
- ・ AVPとcopeptinの関係:Septic shockの1/3程度にAVP欠乏あり、その人でAVP taperingは血圧低下と強い関連
 - → copeptinがベッドサイドで測れるようになるとプラクティス が変わるかも

Acknowledgements

スライドの一部は、「JSPETIC-CTG臨床研究セミナー Journal clubをやってみよう!RCT編」の講義資料から許可 を得て転載しています。

このセミナーは論文の批判的吟味の仕方を 系統的に学べるのでオススメです。 定期的に行なっているのでJSEPTICのHPを チェック!

