

原 著

敗血症性ショック患者に対する 血管収縮薬投与のタイミングと転帰の関連

救急診療科

横 田 光 貴 梅 村 穰 中 本 直 樹
木 口 雄 之 中 堀 泰 賢 藤 見 聡

Association between timing of vasopressor and outcome in septic shock

Mitsuki Yokota, Yutaka Umemura, Naoki Nakamoto
Takeyuki Kiguchi, Yasutaka Nakahori, Satoshi Fujimi

Abstract

Background

Vasopressors are administered to patients with septic shock in addition to the initial resuscitation. Although The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 recommend administration of vasopressors within 3 hours of initial resuscitation, the most appropriate timing of vasopressor administration has not yet been proved.

Methods

Patients with septic shock in Sepsis-3 criteria treated between 2013 and 2020 was classified into two groups: an early group in which vasopressors were administered within 3 hours of initial resuscitation and a late group in which they were administered after 3 hours. We compared pathophysiology and outcome in the two groups, and the association between timing of vasopressor administration and mortality was evaluated by multinomial logistic regression analysis.

Results

Of the 483 patients, 400 were in the early group and 83 in the late group. There were no significant differences in age, gender, or severity of illness (SOFA, APACHE II) at diagnosis between the two groups. Total fluid volume in the first 24 hours after diagnosis was significantly lower in the early group (6.8L vs.9.7 L, $p<0.001$), but there were no significant differences in hospital mortality, incidence of ARDS, or ventilator-free days within 28 days between the two groups. Time to onset of vasopressor was not an independent risk factor for mortality.

Conclusions

In septic shock, early vasopressor reduces infusion volume but may have limited effect on outcome.

Key words : Septic shock, Vasopressor, Initial resuscitation

要 旨

敗血症性ショック患者に対する早期血管収縮薬投与は循環不全の改善に関連するとされているが、その生命転帰への影響に関してはこれまでに十分な評価が行われていない。

本研究は早期の血管収縮薬投与による生命転帰への影響を検討した単施設後方視的観察研究である。早期血管収縮薬投与は後期血管収縮薬投与（輸液主体の循環管理）と比較して、生命転帰の改善に関与しない可能性が示唆された。また輸液主体の循環管理は軽症 ARDS の発症率増加に関係していたが、中等症から重症の ARDS 発症率増加や人工呼吸器期間の延長には関連を認めなかった。

背 景

近年の医療水準の向上にも関わらず、全世界では年間約 5000 万人が敗血症 (Sepsis) を発症し、1000 万人以上が死亡すると推定されている¹⁾。敗血症では心血管系～組織代謝の複数の要素が関与して、しばしば循環不全（敗血症性ショック）を発症する。敗血症性ショックは血管透過性の亢進と末梢血管抵抗の減弱による血液分布異常に加えて、心機能の低下や治療抵抗性の末梢血管抵抗減弱状態を伴う場合もある。したがって敗血症性ショックに対しては輸液療法と血管収縮薬、強心薬を組み合わせた複合的な循環管理が必要である。

これまでの研究から敗血症性ショック患者に対する早期血管収縮薬投与が循環動態の改善につながる事が報告されており²⁾、日本版敗血症ガイドライン 2020 においても、初期蘇生輸液から 3 時間以内に血管収縮薬を投与することが推奨されている³⁾。

しかし、血管収縮薬早期投与による生命転帰への影響に関しては、これまで十分に明らかにされていない。本研究の目的は敗血症性ショック患者に対する 3 時間以内の血管収縮薬投与が、3 時間以降の投与と比較して生命転帰の改善に寄与するか否かを評価することである。

方 法

本研究は 2013 年 1 月から 2020 年 3 月の間に大阪急性期・総合医療センターの高度救命救急センターで治療を行った Sepsis-3 基準⁴⁾を満たした敗血症性ショック患者を対象とした後方視的観察研究である。初期輸液療法開始から 3 時間以内に血管収縮薬を投与した群を早期群、3 時間以降に投与した群を後期群とした。本研究における初期輸液療法開始時間の定義は、3 時間の累積輸液量が初めて 30ml/kg を超える起点的時間と定義した。

主要評価項目は在院死亡とし、副次評価項目は ARDS の発症と人工呼吸器期間、輸液量、循環障害の改善とした。ARDS の診断および重症度分類は Berlin 基準⁵⁾を用いた。循環指標の改善は、平均血圧 ≥ 65 mmHg、乳酸値

<2.0 mmol/L、尿量 ≥ 0.5 ml/hr/kg の全てを満たすことと定義した。

各群の患者背景、治療内容、重症度を Mann Whitney U 検定、または χ^2 検定によって比較した。生命転帰、人工呼吸器期間については、Kaplan Meier 法によって評価し、Log rank 法または Gehan-Wilcoxon 法によって比較した。

結 果

大阪急性期・総合医療センターの高度救命救急センターで 2013 年 1 月から 2020 年 3 月に入院治療を行った敗血症患者は 1,182 例であった。そのうち、Sepsis-3 基準を満たした敗血症性ショック症例は 521 例であった。心肺停止蘇生後、入院後 24 時間以内の退院を除外した 483 症例を本研究の対象として、うち早期群は 400 例、後期群は 83 例であった (図 1)。

患者背景を表 1 に示す。両群間で年齢、性別、BMI に有意差はなかったが、糖尿病、慢性腎不全、慢性心不全で罹患

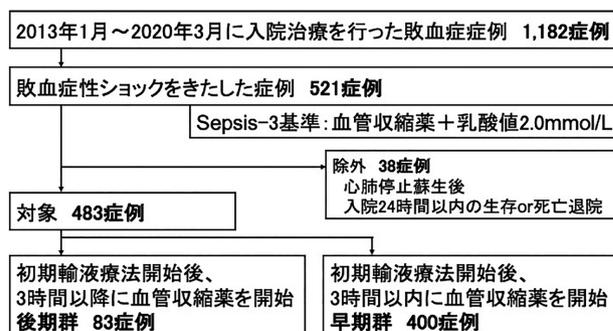


図 1 対象患者

表 1 患者背景

	後期群 N=83	早期群 N=400	p value
年齢、歳	75 (64-84)	75 (66-83)	0.849
性別、男性	53 (63.9%)	224 (56%)	0.188
BMI (kg/m ²)	20.4 (17.7-23.7)	21.6 (18.4-24.7)	0.196
高血圧	19 (22.9%)	104 (26%)	0.554
糖尿病	14 (16.9%)	109 (27.3%)	0.048
悪性腫瘍	4 (4.8%)	37 (9.3%)	0.188
慢性腎不全	6 (7.2%)	81 (20.3%)	0.005
透析	4 (4.8%)	31 (7.8%)	0.349
慢性心不全	7 (8.4%)	87 (21.8%)	0.005
慢性呼吸器疾患	12 (14.5%)	50 (12.5%)	0.627

表 2 感染臓器と重症度

	後期群 N=83	早期群 N=400	p value
感染臓器			0.360
呼吸器感染症	28 (33.7%)	126 (31.5%)	
尿路感染症	12 (14.5%)	82 (20.5%)	
腹腔内感染症	26 (31.3%)	126 (31.5%)	
皮膚軟部組織感染症	14 (16.9%)	43 (10.8%)	
心血管内感染症	3 (3.6%)	10 (2.5%)	
その他	0 (0%)	13 (3.3%)	
APACHE II score	23 (20-29)	24 (19-29)	0.960
SOFA score	11 (7-13)	11 (9-13)	0.418
JAAM DIC score	4 (2-5)	4 (2-5)	0.870
ISTH-overt DIC score	3 (2-4)	3 (2-4)	0.267

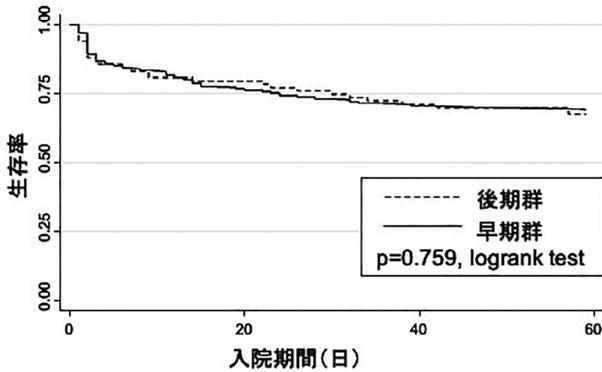


図2 生命転帰

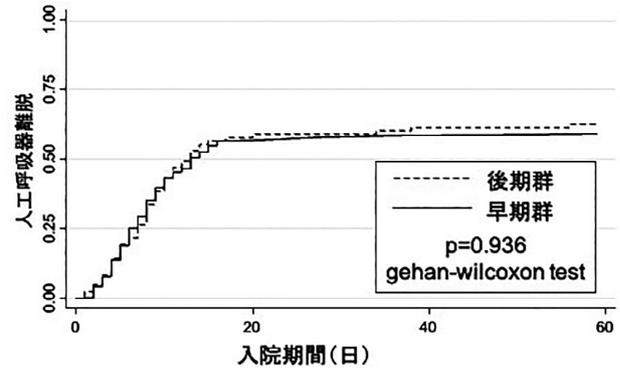


図3 人工呼吸器離脱

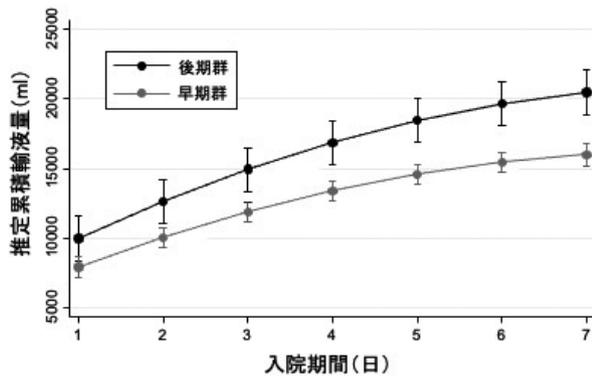
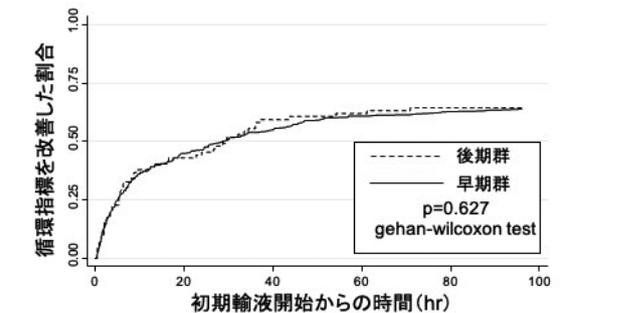


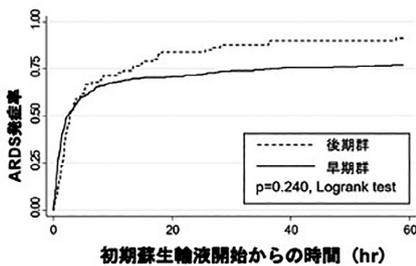
図4 7日間の累積輸液量の経時変化



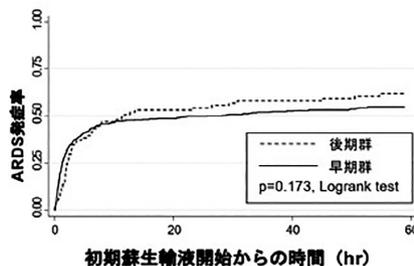
※平均血圧 \geq 65mmHg、乳酸値 $<$ 2.0mmol/L、尿量 \geq 0.5ml/hr/kgの全てを満たす

図5 循環指標改善*までの時間

軽症ARDS(P/F $<$ 300)の発症



中等症ARDS(P/F $<$ 200)の発症



重症ARDS(P/F $<$ 100)の発症

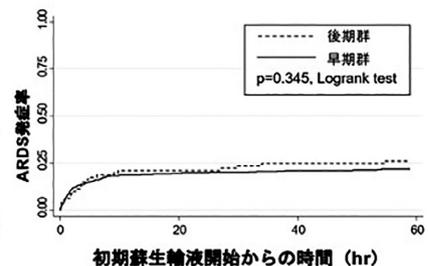


図6 重症度別のARDS発症率

率に有意差を認めた。一方、感染臓器および診断時の重症度(SOFA, APACHE II)に有意差はなかった(表2)。

生命転帰(図2; p=0.759)、人工呼吸器期間(図3; p=0.936)のいずれも両群で有意差はなかった。

また、図4に示すように、早期群では経時的な累積輸液量は少なかったが、循環指標の改善速度に有意差は認めなかった(図5; p=0.627)。さらに、早期群では軽症ARDSの発症率が低くなる傾向にあったが(図6左; p=0.240)、重症

ARDSの発症率は両群で同等であった(図6右; p=0.345)。

考 察

本研究における後期群は、その累積輸液量の多さから輸液負荷を主体とした循環管理を行った群と考えられる。敗血症性ショック患者に対して、早期に血管収縮薬を投与しても、輸液を主体とする循環管理を行なっても、生命転帰に差がないことが示された。敗血症性ショックに対する早期の血管収

縮薬の投与の有効性を評価したこれまでの研究では、本研究とは異なる結果、すなわち生存率を向上させたという報告もある。Baiらの研究⁶⁾では、早期の血管収縮薬投与が生存率を改善させた要因として、血清乳酸値の早期改善を挙げている。血管収縮薬を早期に投与することで、平均動脈圧を上昇させ、低血圧にさらされる期間を短縮することができ、その結果、主要臓器の血流を早期に改善し、血清乳酸値を低下させることができたことが生命転帰に影響を与えたと考察している。

本研究ではそもそも血管収縮薬の早期投与と輸液先行型の循環管理とでは循環指標（平均動脈圧 ≥ 65 mmHg、乳酸値 <2.0 mmol/L、尿量 ≥ 0.5 ml/hr/kg）の改善に有意差を認めなかった。一般的に大量輸液による循環管理では静脈容積を増加させることで前負荷を増やして循環を維持するが、敗血症性ショックの病態では血管透過性が亢進しているため、大量輸液により、臓器および組織の間質への輸液損失は増大する。一方、血管収縮薬は動脈収縮により平均動脈圧を上昇させ、静脈収縮により前負荷を増加させるため、血管外への漏出は比較的少なくて済む。病態学的に違いはあるものの、大量輸液を行っても、血管収縮薬を用いても循環維持が可能であるため、本研究において、循環指標の改善に有意差が出なかったものと考えられる。先行研究でも本研究と同様の結果が報告されており、Macdonaldらは、敗血症患者に対して、大量輸液を行った群と血管収縮薬により輸液量を制限した群を比較し、両群で平均動脈圧の改善に有意差がなかったことを示している⁷⁾。

また、一般的に輸液量が増加すると、肺血管圧が上昇することでARDSを助長し、酸素需要量が増大するとされている。しかし、本研究の後群では輸液主体、すなわち大量輸液による循環管理が行われていたにもかかわらず、中等度以上のARDSの発症率や人工呼吸器期間の延長には関連がなかった。先行研究においても、同様の結果を報告しているものが散見される。例えば、2021年のN. Jaganらの報告では、敗血症における初期輸液量が増加しても酸素需要量の増大には影響がなかったことが示されている⁸⁾。また、2020年のKhanらも敗血症患者に対する初期輸液量と人工呼吸器期間の延長には関連がなかったことを示している⁹⁾。すなわち、血管収縮薬の代わりに大量輸液を主体とした循環管理を行なったとしても、必ずしもARDSの発症や人工呼吸器期間の延長にはつながらない可能性があると考えられる。

以上のことから、敗血症性ショックにおける血管収縮薬投与の最適な時期、あるいは輸液量については賛否両論であり、今後も更なる検証を重ねていく必要があると考えられる。

結 語

敗血症性ショックにおいて、血管収縮薬を早期に投与すると、最小限の輸液量で管理できる可能性はあるが、呼吸器離

脱、死亡率といった最終的な転帰には影響していないため、血管収縮薬を早期に投与したことによる病態の改善に関しては、効果は限定的である可能性が示唆された。

文 献

- 1) Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 395: 200–211, 2020.
- 2) Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S, et al. Early Norepinephrine in Sepsis with Hypotension Resuscitation. *Am J Respir Crit Care Med* 199: 1097–1105, 2019.
- 3) 日本版敗血症診療ガイドライン 2020
- 4) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8): 801–810, 2016.
- 5) Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307(23): 2526–33, 2012.
- 6) Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, Dong Y, Xu L, Li N. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Critical Care* 18: 532, 2014.
- 7) Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, Kinnear F, Arendts G, Fatovich DM, Bellomo R, McCutcheon D, Fraser JF, Lane JCA, et al. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 44: 2070–2078, 2018.
- 8) Jagan N, Morrow LE, Walters RW, Plambeck RW, Patel TM, Kalian KF, Macaraeg JC, Dyer ED, Bergh AA, Fried AJ, Moore DR, Malesker MA. Sepsis, the Administration of IV Fluids, and Respiratory Failure A Retrospective Analysis—SAIFR Study. *CHEST* 159(4): 1437–1444, 2021.
- 9) Khan RA, Khan NA, Bauer, Li M, Duggal A, Wang X, Reddy AJ. Association Between Volume of Fluid Resuscitation and Intubation in High-Risk Patients With Sepsis, Heart Failure, End-Stage Renal Disease, and Cirrhosis. *CHEST* 157(2): 286–292, 2020.