

# 血管拡張性低血圧の高齢重症患者における 昇圧剤減量が90日間死亡率に及ぼす影響



François Lamontagne, MD; Alvin Richards-Belle, BSc; Karen Thomas, et al.

Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial.

JAMA. 2020 10;323:938-949.

PMID: 32049269

## ヒトコトで言えば

血管拡張性低血圧のために昇圧剤を投与している65歳以上の患者において、低血圧の許容は通常治療と比較して、90日後の死亡率を統計的に有意に減少させなかった。



# PICO

**P**

65歳以上の血管拡張性低血圧の患者

**I**

MAP60-65mmHgを基準とした昇圧剤投与

**C**

通常治療群 (MAP >65mmHg)

**O**

90日後の死亡率

# Introduction

---

- ✓ ICU患者の血圧維持のため、一般的に昇圧剤が投与される。
- ✓ 特に高齢患者において昇圧剤によるメリットとデメリットのバランスを取ることが課題である。
  - メリット：心筋障害や腎障害、死亡を避ける
  - デメリット：心臓、代謝、細菌叢、免疫系に悪影響を及ぼす。
- ✓ SSCG2012では MAP 65mmHgを目標として昇圧剤を投与することを推奨している。高齢者や高血圧の患者、冠動脈疾患のある患者では、より高い目標血圧も用いる。
- ✓ 過去の研究では、高用量の昇圧剤使用は死亡率の上昇と関連していることも示唆されていた。

# Methods



## Trial Design

多施設, 臨床研究, RCT



## Setting

イギリスにおける65施設のICU



## Patients

65歳以上の血管拡張性低血圧のICU患者

## Exclusion

許容できない低血圧 (心停止が迫っている場合等)



## Intervention

昇圧剤の用量をMAP 60-65mmHg  
になるように調節 (permissive hypotension)

## Comparison

臨床医の判断に従った昇圧剤投与 (通常治療群)



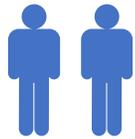
## Primary Outcome

- 90日間の全ての原因による死亡

## Secondary Outcome

- ICUでの死亡
- 急性期病院での死亡
- ICUで高度な呼吸管理および腎代替療法を受けた期間
- 28日目までに、高度な呼吸管理および腎代替療法からフリーだった期間
- ICUと急性期病院で治療を受けた期間
- 90日後および1年後の認知機能低下 (IQCODE short verで評価)
- 90日後および1年後のQOL (EQ-5D-5L質問表で評価)

# Results



## Patients

2,598人を割り付け  
介入群(MAP 60-65) 1,291 vs 比較群 1,307



## Primary Outcome

90日間の死亡率  
41.0% vs 43.8% (-2.85%, 95%CI -6.75~1.05, P = 0.15)

## Secondary Outcome

- ICUでの死亡率  
29.9% vs 30.7%(-0.8%; P = 0.66)
- 急性期病院での死亡率  
39.3% vs 41.5%(-2.2%; P = 0.27)
- ICU滞在中、高度な呼吸器管理を受けた期間  
4日 vs 4日(0.0日; P = 0.64)
- 28日目までの高度な呼吸器管理なしでの生存率  
15.7% vs 15.1%(0.6%; P = 0.26)
- ICUで腎代替療法を受けた期間  
4日 vs 4日(0.0日; P = 0.93)
- 28日目までの腎代替療法なしでの生存率  
17.4% vs 16.7%(0.6%; P = 0.25)
- ICU滞在期間 (生存者)  
5.2日 vs 5.4日(-0.2日; P = 0.61)
- 急性期病院滞在期間 (生存者)  
18日 vs 18日(0日; P = 0.27)
- 認知機能 (IQCODE短縮版で評価, 90日後)  
2.97 vs 2.99(-0.01; P = 0.80)
- QOL (EQ-5D-5Lで評価, 90日後)  
0.677 vs 0.683(-0.006; P = 0.71)

※すべて有意差なし

# Results



## Legends

Figure 1. 患者の除外基準、ランダム割付のフローチャート

Table 1. 患者背景 →両群でほぼ同様

Table 2. 両群の昇圧剤使用状況  
→通常治療群の方が使用時間, 使用量が多い

Table 3. プライマリ / セカンダリ・アウトカムの死亡率  
→いずれも有意な差は無い

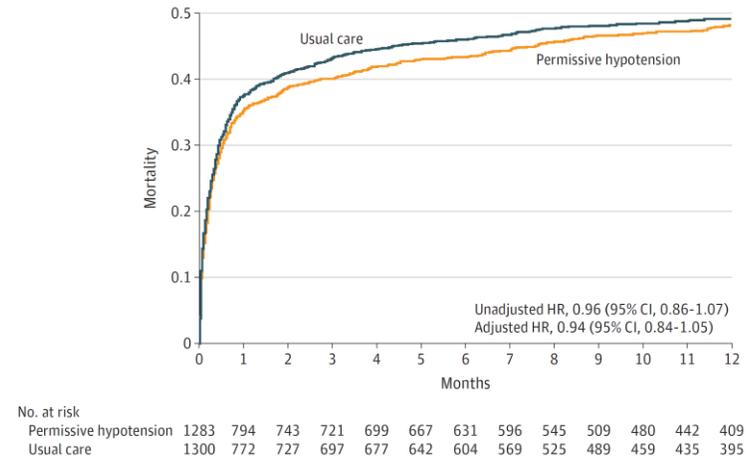
Figure 2. Kaplan-Meier生存曲線  
→観察期間の全体を通して、両群の死亡率に差はなかった

Table 4. セカンダリ・アウトカム  
→いずれも有意な差は無い

Figure 3. プライマリ・アウトカムのサブグループ解析  
→どのサブグループでも有意差なし

# Legends

Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves

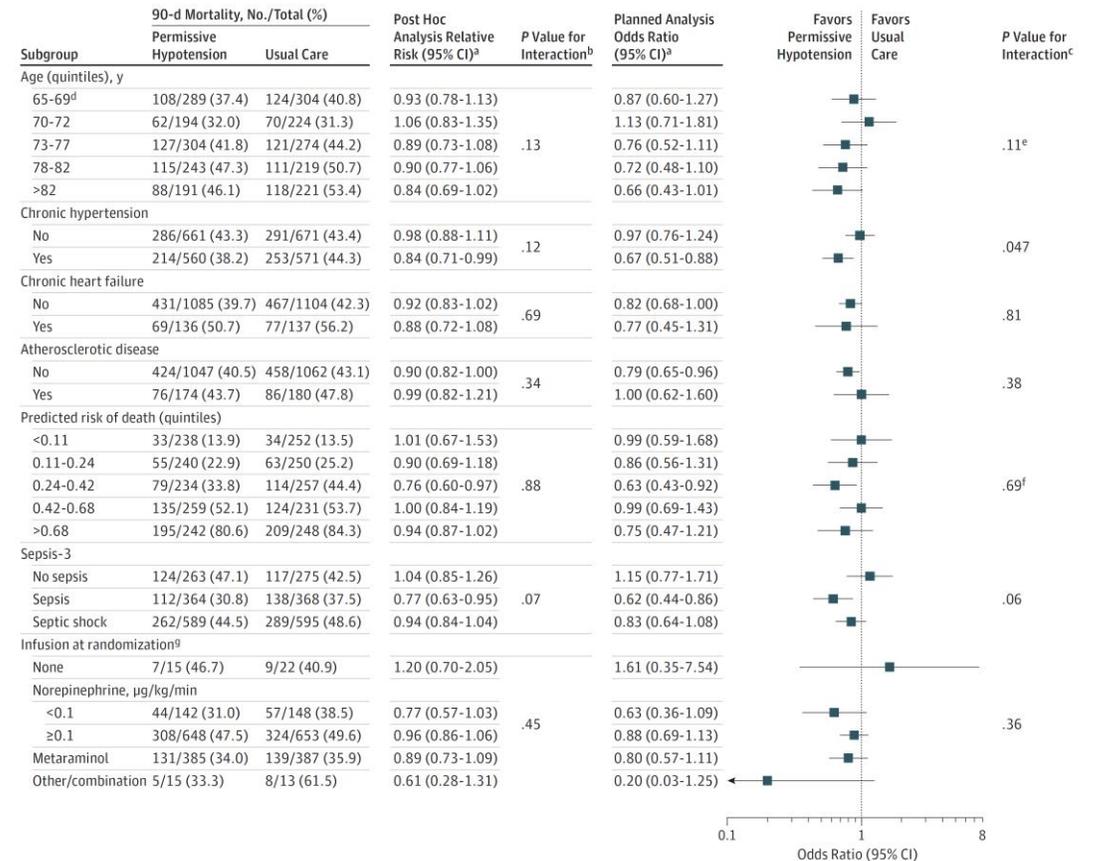


All randomized patients are included when calculating survival, excluding 8 patients in the permissive hypotension group and 7 in the usual care group who did not consent to the trial and refused permission for data use. Other surviving patients were censored at the last known date alive or at date of withdrawal or refusal of consent (from whom trial consent was not obtained). The median follow-up time (using the reverse Kaplan-Meier method) was 14.3 months (interquartile range [IQR], 8.8-19.3) for the permissive hypotension group and 14.2 months (IQR, 8.5-19.4) for the usual care group. HR indicates hazard ratio.

Kaplan-Meier生存曲線 (上)  
通常治療、permissive hypotensionで比較し、死亡率に有意差は認められなかった

Primary Outcomeのサブグループ解析 (右)  
年齢、慢性的な高血圧、慢性心不全、動脈硬化性疾患、予想死亡率、Sepsis-3定義でのカテゴリ、昇圧薬の種類 いずれのサブグループでも、通常値両群とpermissive hypotension群で死亡率に有意差なし

Figure 3. Subgroup Analyses of the Primary Outcome



<sup>a</sup> Adjusted for age, sex, comorbidities, prior dependency, vasopressor infusions received at randomization, duration of vasopressor infusion prior to randomization, location prior to admission to intensive care unit (ICU) or urgency of surgery, Intensive Care National Audit & Research Centre physiology score, Sepsis-3, and random effect of site.

<sup>b</sup> P value for test of interactions of risk ratio in adjusted generalized estimating equation (GEE) Poisson regression model.

<sup>c</sup> P value for test of interactions in the odds ratio (OR) in adjusted multilevel logistic regression model.

<sup>d</sup> Three patients in the usual care group were identified after randomization to be younger than 65 years and are included in this subgroup.

<sup>e</sup> Test of continuous linear interaction with age: adjusted OR, 0.82 (95% CI, 0.69-0.99) at age 75 years (mean value), interaction OR, 0.90 (95% CI, 0.78-1.02) per 5-year increase in age.

<sup>f</sup> Test of continuous linear interaction with predicted log odds of acute hospital mortality: adjusted OR, 0.82 (95% CI, 0.68 to 0.99) at predicted log odds of -0.64 (mean value) (predicted risk of 35%), interaction OR, 0.97 (95% CI, 0.84-1.12) per increase of 1 in predicted log odds.

<sup>g</sup> Norepinephrine equivalent doses were calculated according to the method described in Khanna et al.<sup>18</sup> using the following conversion factors: epinephrine µg/kg/min (× 1), dopamine µg/kg/min (÷150), phenylephrine µg/kg/min (× 0.1), and vasopressin U min<sup>-1</sup> (× 2.5).

# Discussion

---

- ✓ 65歳以上で血管拡張性低血圧のために昇圧剤の投与を受けている患者において、permissive hypotensionによる管理は、通常治療と比較して90日死亡率を有意に減少させなかった。

# Discussion

- ✓ 65歳以上で血管拡張性低血圧のために昇圧剤の投与を受けている患者において、permissive hypotensionによる管理は、通常治療と比較して90日死亡率を有意に減少させなかった。

## Strengths

- イギリスにおけるNHSの代表的な65のICUでデータを採っている。
- 生存者の認知機能低下とQOLの両方が評価された。
- 通常のケアを比較対象とすることで、対照群の有害性を人為的に増加させるリスクを回避できた。
- 介入から利益を得る可能性が高いと考えられる高齢患者を登録した。

## Limitations

- 中央ランダム化によりバイアスのリスクを最小化したが、介入は盲検化されていないこと。
- 通常治療群の90日死亡率が予想されたよりも高かったこと。これは臨床チームが、少なくとも6時間は昇圧剤が必要であると評価した患者を、試験の対象としたため。
- 非同意者と離脱者が、サンプル数の計算で予想されたよりもわずかに多かった。
- この研究では死亡率に起因する病態は判定されなかった。

# Conclusion

---

血管拡張性低血圧のために昇圧剤投与された65歳以上の患者では、低血圧の許容は通常治療と比較して、90日間死亡率を統計的に有意に減少させることはできなかった。

# 抄読会での感想

---

- ✓ 末梢組織の循環が明らかに悪くなっている時、昇圧薬（血管収縮薬）の減量を考慮するのは必要だが、そうでない場合に敢えて低い血圧目標で管理することに利益はないことが示された。
  
- ✓ 経験的に高血圧の既往を持つ患者には高めの血圧を目標に管理することがあるが、それも生存率を改善する効果はない、と示された。