

集中治療室における敗血症の成人に対するビタミンC静注 LOVIT trail



Article

F. Lamontagne, M.-H. Masse, J. Menard, et al.

Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit

NEJM 2022;386:2387-98.

PMID: 35704292



Core Message

血管収縮薬を要する敗血症の成人患者で、ビタミンC静注を受けると死亡率が上昇、または28日時点で臓器障害が残っている複合アウトカムが増加した。



PICO

Patient

- ICU在室24時間で主診断が感染症確定または疑いで昇圧剤投与を受けている成人

Intervention

- ビタミンC静注 (50mg/kg. 6時間ごと)

Comparison

- プラセボ

Outcome

Primary Outcome

- 28日時点での死亡または持続性臓器不全（血管収縮薬、人工呼吸器、新規の腎代替療法）の複合アウトカム

Secondary Outcome

- 28日目までにICUで臓器機能障害が発生しなかった日
- 28日目および6カ月目の死亡率
- 6カ月目のQOL
- 2, 3, 4, 7, 10, 14, 28日目の臓器不全
- 3, 7日目の乳酸、炎症、内皮障害の各バイオマーカー

SSCGにおけるビタミンCの位置付け

- ✓ SSCG2012→ビタミン・微量元素の投与は行っても良い
- ✓ SSCG2016→記載なし
- ✓ SSCG2021→**ビタミンC静脈内投与は行わないことを提案する**

Introduction

- ✓ 敗血症による世界死亡数は1100万人/年，病院での死亡原因の1/3～1/2を占めている。
 - ✓ ビタミンC療法による抗酸化作用が酸化ストレスによる組織障害を軽減する可能性がある。
 - ✓ 多くの重症患者でビタミンC濃度が低い。
 - ✓ 過去の研究ではステロイドとビタミンC併用療法は有効と認められていない。
 - ✓ 無作為化比較試験では，敗血症と急性肺障害患者で28日間死亡リスクが低下していた。
 - ✓ 現状で敗血症患者に対するビタミンC療法を指示するエビデンスは確実性に欠けている。
-

Methods



Trial Design

カナダ、フランス、ニュージーランド 35施設 ICU
ランダム化比較試験
(2018~2021)



Patients

ICU在室24時間以内の主診断が感染症 (確定または疑い) で昇圧剤投与を受けている成人患者



Intervention

ビタミンC静注 (50mg/kg) 6時間毎 (96時間まで)

Comparison

プラセボ



Primary Outcome

28日時点での死亡または持続性臓器不全 (血管収縮薬、人工呼吸器、新規の腎代替療法) の複合アウトカム

Secondary Outcome

28日目までに ICU で臓器機能障害が発生しなかった日数
28日目および6ヵ月目の死亡率
6ヵ月目の QOL
2, 3, 4, 7, 10, 14, 28日目の臓器不全
3, 7日目の乳酸、炎症, 内皮障害の各バイオマーカー

Results



Patients

Total 872名: Vit.C群 435名, プラセボ群 437名



Primary Outcome

28日時点での死亡または持続性臓器不全の複合アウトカム

Vit.C 191/429 (44.5%) vs プラセボ167/434 (38.5%)
(risk ratio 1.21. 95% CI 1.04-1.40; p=0.01)

死亡率: 35.4% vs 31.6% (RR 1.17. 95%CI 0.98-1.40)
持続性臓器不全: 9.1% vs 6.9% (RR 1.30; 95%CI 0.83-2.05)

Secondary Outcome

臓器障害スコア, バイオマーカー, 6カ月生存, 健康関連QOL, Stage 3 AKI, 低血糖
→ いずれのアウトカムでも有意差なし



Legends

Table 1. 両群のベースライン

Table 2. Primary & Secondary Outcome
死亡率と臓器障害の複合アウトカムでPlacebo Better

Fig 1. 対象者の割り付けフローチャート

Fig 2. Kaplan-meier生存曲線 Vit.C群が生存率低い

Fig 3. サブグループ解析

Discussion

Discussion

- Primary OutcomeはビタミンC静注群の方がプラセボ群より高頻度に発生するという予想外の結果だった。
- Secondary Outcomeではバイオマーカーを含む評価からも有害性のメカニズムを説明することは出来なかった。
- ビタミンC投与レジメン、24時間以内の割付時間はCITRIS-ALI試験と同様だったが、本試験ではARDSである必要はなく、CITRIS-ALI試験の患者よりも敗血症の発症や酸化ストレスのピークが早い時期に組み込まれた可能性がある。
- ビタミンC投与は無作為化後4時間以内とCITRIS-ALI試験より早かった。

Strengths

- Primary OutcomeはICU治療の関心事を複合アウトカムに設定し、これの統計学的な有意差を示した。
- 確認バイアスを低減するための盲検化を行ったこと、登録時がICU入室後12時間と早期であること、高いプロトコール遵守率、28日までに退院した患者の主要評価項目の追跡率が高い。

Limitations

- 対象患者のうち、8人はビタミンCもプラセボも投与されずに除外となった
- 特異の病原体や抗菌薬療法の適切性に関する情報は収集されなかった
- ベースラインのARDSの有無に関して情報収集がされておらず、このサブグループがビタミンCに対して異なる反応をしたか不明である
- 本研究の患者群は高所得国の国民である。

Conclusion

- ✓ ICU管理中の昇圧剤を要する成人の敗血症患者においてビタミンCの静脈内投与は、プラセボ投与と比較して、**28日後の死亡または持続的な臓器機能障害のリスクが高くなった**

抄読会での感想

- ✓ 論文からガイドラインが作られていることを学んだ。今後、多くの論文に触れていく必要があると感じた。
 - ✓ 敗血症に関してビタミンC投与が治療法として考えられていたことは元々知らなかった。様々な病態、疾患に関して論争されている治療に関して知っていくべきだと感じた。
 - ✓ 今回の研究結果も一研究に過ぎず、今後行われていく研究に関しても興味がわいた。
 - ✓ 論文の読み方を学ぶことができ、論文を読むことの重要性を再認識できた。
-