

**集中治療患者の発熱に対する解熱療法の多国間多施設ランダム化比較試験(第Ⅱb相)
(Fever and Antipyretic in Critically ill Evaluation
: phase II Randomized controlled trial)**

Protocol name: FACE II

Version: 005

Protocol date: 12/10/2011

1. 研究の目的

本研究は、中枢神経障害を合併しない集中治療患者の発熱に対し、解熱療法を 39.5°Cで開始する方法と(発熱許容)と 38.0°Cで開始する方法(積極的解熱)が予後に与える影響を比較検討する多施設ランダム化比較試験である。

2. 研究の仮説

中枢神経障害を合併しない集中治療患者において、解熱療法を 39.5°Cで開始する方法(発熱許容)は、38.0°Cで開始する方法(積極的解熱)と比較してICU-free survival日数を増加させる。

3. 背景

3.1. 集中治療室での発熱と解熱療法

集中治療患者において、発熱は頻繁に生じる。発熱は、感染の際の重要な自己防衛反応であるが、手術・輸血・薬剤の副作用など感染以外の要因でも生じうる。

中枢神経障害を有する集中治療患者での発熱は、患者死亡と強く関連することが過去の研究で確認されている。解熱療法が生命予後・神経学的予後を改善させる有効性も大規模ランダム化比較試験(RCT)で証明され(N Engl J Med 2002;346:549-556, N Engl J Med 2002;346:557-563)、中枢神経障害を有するICU患者で発熱を制御することに異論はない。しかし、中枢神経障害を持たない集中治療患者の発熱に対する解熱療法の有効性・安全性を評価した研究は少なく、集中治療患者に対する解熱療法に関する明確な根拠や推奨は存在しない。

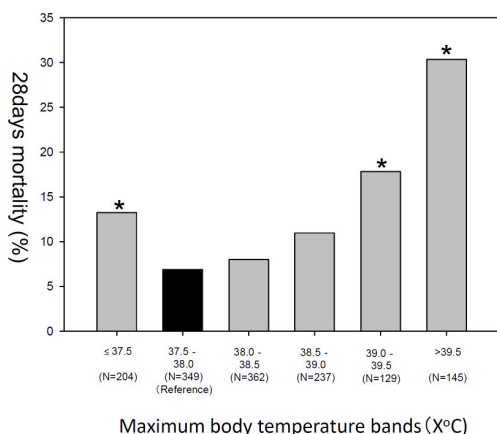
3.2. FACE study (Fever and Antipyretic in Critically ill Evaluation study)

FACE studyは、日韓両国の25施設で行われた二国間多施設前向き観察研究である。中枢神経障害を持たない集中治療患者1,426名から63,441の体温情報と4,940回の解熱療法の情報を解析し、発熱・解熱療法と28日死亡との関係を解析した。

発熱と28日死亡との関係

Fig1は、最高体温と28日死亡率の関係を示している。最高体温39°C以上あるいは37.5°C以下で有意に28日死亡が上昇した。

Figure 1



これは単変量解析のため、各体温帯における患者重症度の差などは考慮されていない。このため多変量解析を用い、患者間の差異調整した(Table1)。この結果、最高体温 39.6 °C以上あるいは 37.5°C以下は独立して有意に 28 日死亡を上昇させた。また、最低体温の低下も独立して有意に患者死亡増加に関与していた(odds ratio 0.68; p = 0.002)。

Table 1.

Variables	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
Age (y.o.)	1.02	(1.00, 1.03)	0.007
APACHE II score	1.08	(1.05, 1.12)	< 0.001
Medical admission	2.79	(1.58, 4.94)	< 0.001
Presence of infection	2.26	(1.36, 3.77)	0.002
Mechanical ventilation	2.17	(1.34, 3.53)	0.002
Extra-corporeal circuit	2.08	(1.33, 3.27)	0.001
Steroid therapy	1.30	(0.87, 1.93)	0.20
ICU stay (days)	0.93	(0.91, 0.96)	< 0.001
Min. body temperature	0.68	(0.53, 0.87)	0.002
Physical cooling	1.16	(0.77, 1.74)	0.47
Antipyretic drug	1.86	(1.20, 2.87)	0.005
Max. body temperature (below: °C)	1.69	(1.00, 2.85)	0.05
37.5–38.0 vs ≤37.5	2.26	(1.11, 4.60)	0.02
37.5–38.0 vs 38.0–38.5	1.26	(0.67, 2.41)	0.45
37.5–38.0 vs 38.5–39.0	1.19	(0.57, 2.47)	0.63
37.5–38.0 vs 39.0–39.5	2.31	(0.99, 5.40)	0.053
37.5–38.0 vs <39.5	3.17	(1.35, 7.44)	0.008

日本・韓国における解熱療法

全患者中 747 名の患者で 4,940 回の解熱療法が施行されていた。672 名の患者 (47.1%) でクーリングが施行され、開始時期は中央値 38.1°C (IQR 37.8°C–38.5°C) であった。解熱薬は 290 名の患者(20.3%)に投与され、開始時期は中央値で 38.6°C (IQR 38.2°C–39.0°C) であった(table 2 & figure 2)。解熱薬の使用は、独立して有意に 28 日死亡上昇に関与していた(table 1)。

Table 2

Max body temperature bands	Pharmacological antipyretics	Physical Cooling
≤38 °C. (n=553)	18 (3.3%)	74 (13.4%)
38.1-38.5 °C.(n=362)	35 (11.7%)	155 (52%)
38.6-39.0 °C.(n=237)	71 (28%)	182 (71.7%)
39.1-39.5 °C. (n=129)	80 (45.5%)	142 (80.7%)
39.6-40.0 °C.(n=88)	50 (56.8%)	67 (76.1%)
40.1≥°C.(n=57)	36 (63.2%)	52 (91.2%)
Total (n=1426)	290 (20.3%)	672 (47.1%)

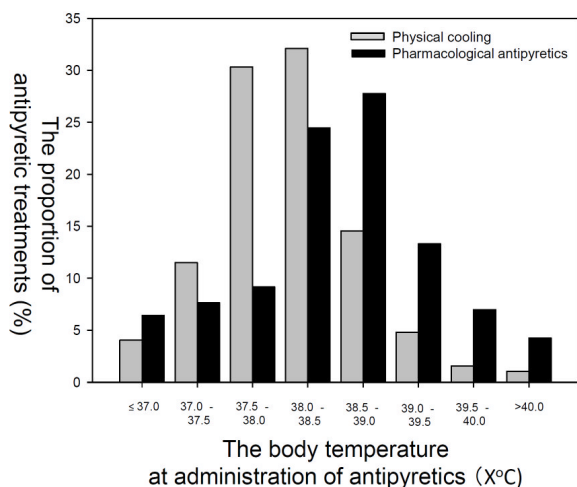


Figure 2

これらの結果より、体温は 39.5 °C までは放置しても予後悪化に關与せず、解熱療法の施行を抑制することで患者予後を改善するという仮説を提唱する事ができる。FACE study は観察研究であるため、発熱許容により患者予後が改善しうるか否かは、RCT によつてのみ検証が可能である。

3. 3. 現在までに行われた RCT

解熱療法が患者予後に与える影響について検討した RCT の Systematic review を行った (1978-2010 年)。我々は 7 つのランダム化比較試験を抽出したが、ICU 滞在中の全てにおける解熱療法の効果を検討したものは、Schulman らだけであり、他の 6 研究は発熱後 24~72 時間の解熱療法の効果を検討したものであり、いずれの研究においても、解熱療法は、ICU 滞在日数、感染症発生率および死亡率に有意な変化を生じさせなかった。

Schulman らの研究では、積極的解熱療法 (>38.5°C; アセトアミノフェン使用, >39.5°C で Cooling 使用) は、発熱許容群 (>40°C; アセトアミノフェン・Cooling 使用) と比較して、平均体温を低下させた (36.7 vs. 37.8°C, $p=0.006$)。計画では 700 名の患者を集積して、感染症発生率の差を検討する予定であったが、最初の中間解析で、積極的解熱群で死亡 6 例 (6/44=13.6%)、発熱許容群で死亡 1 例 (1/38=2.6%) と有意差はないものの、積極的解熱群で死亡率の増加傾向を認めたため研究が中止となった (Odds 比; 7.14, $p=0.06$)。感染症発生率は積極的解熱群 (4±6 回/人) と発熱許容群 (3±2 回/人) で有意差を認めなかったが ($p=0.26$)、発熱許容群で抗菌薬使用量が減少した ($p=0.007$)。

	<i>Aggressive</i>	<i>Permissive</i>	<i>p value</i>
T_{max}	38.3 ± 0.8	38.3 ± 0.7	1.0
Daily mean temperature	36.67 ± 0.69	37.76 ± 0.59	0.006
Mean of all temperatures	37.71 ± 0.82	37.8 ± 0.72	<0.0001
SIRS	86.6%	89.8%	0.07
SIRS score	2.98 ± 0.85	2.69 ± 0.85	<0.001
MODS	3.68 ± 3.0	3.72 ± 2.6	0.78
Vent days	73.7%	75.3%	0.521
LOS	22 ± 30	20 ± 14	0.69

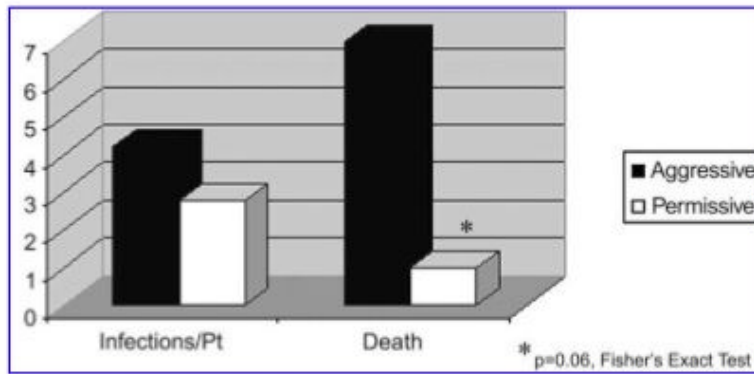


FIG. 2. The number of infections per patient (of those that had a positive culture result) and the number of deaths

TABLE 3. DEMOGRAPHICS AND MORTALITY FOR STUDY DEATHS

<i>Group</i>	<i>Age (years)</i>	<i>Gender</i>	<i>APACHE II</i>	<i>ICU LOS</i>	<i>Injuries/surgery</i>	<i>Cause of death</i>
Permissive	30	M	24	15	Traumatic above knee amputation	Sepsis/MODS
Aggressive	33	F	12	9	E-lap for ruptured ovarian cyst	Arrest—septic and cardiogenic
Aggressive	57	M	12	44	E-lap for peritonitis	Sepsis/MODS
Aggressive	56	F	23	207	Small bowel resection for ischemia	Sepsis/MODS
Aggressive	73	M	15	6	Pulmonary contusion; fractured ribs, clavicle, pelvis, femur	Shock—septic and traumatic
Aggressive	83	F	14	41	Pulmonary contusion, hemothorax, pelvis and ankle fractures	Respiratory failure/sepsis
Aggressive	87	M	15	20	Hemothorax, fractured ribs, femur, sternum, patella	Sepsis/MODS
Aggressive	76	F	17	7	Retroperitoneal hematoma, fractured pelvis, sternum, ankle, ribs, pelvis	Arrest—respiratory and septic

このRCTは、発熱許容が積極的解熱と比較して患者予後を改善する可能性を示唆しているが、十分な患者数を集積する以前に研究が中止されており、十分な結論を得る事はできない。

4. 研究のデザイン

4.1 目的

本研究は、中枢神経障害を合併しない集中治療患者の発熱に対し、解熱療法を 39.5°Cで開始する方法と(発熱許容)と 38.0°Cで開始する方法(積極的解熱)が予後に与える影響を比較検討する多施設ランダム化比較試験である。

4.2. デザイン

本研究は、多国間多施設非盲検化第IIb相、ランダム化比較試験である。

5. 研究対象患者

5.1. 研究対象患者

本研究は、ICU治療を要し、深部体温38.0°C以上(表面温度37.5°C以上)の発熱を生じた成人患者を対象として行う。

補足(本研究における体温測定に関して)

過去の研究から、深部温度(膀胱温・血液温度・直腸温・食道温)の信頼性は高いため、上記4つの体温の値を可能な限り利用する。表面温度(鼓膜温・腋窩温)は、血液温度と比較して、低めの値となる事が報告されているため、プロトコール上の体温の閾値(研究対象・解熱療法開始時期)を0.5°C下げる)。データシートには、実測値を記入し、測定方法を記入する。

以下の条件を満たす患者を研究対象とする

- 1) 20歳以上
- 2) ICU滞在日数が3日を超える事が予想される患者。(入室の翌々日まで滞在する事が予想される患者)
- 3) 入室後3日間以内に、鎮痛目的にアセトアミノフェンあるいはNSAIDsを使用する可能性のない患者
- 4) ICU滞在中に継続あるいは4時間毎に、体温測定が可能な患者
- 5) ICUで深部体温(膀胱温・血液温度・直腸温・食道温)38.0°C以上、あるいは表面温度(鼓膜温・腋窩温度)37.5°C以上の発熱を生じた患者。

5.2. 除外患者

以下の患者は除外する

- 1) 脳損傷(脳出血・脳梗塞・脳挫傷・中枢神経系感染症・心停止など)が存在する、あるいは疑いのある患者。
- 2) 3日以内に鎮痛目的にアセトアミノフェンあるいはNSAIDsを使用する可能性のある患者
- 3) 熱中症患者・悪性高熱・横紋筋融解症・甲状腺亢進症、あるいはその疾患群に準ずる患者
- 4) 妊娠中の患者
- 5) 心筋梗塞・不安定狭心症の患者
- 6) 24時間以内に死亡する確率が高いと考える患者

5.3. 必要患者数

FACE studyにより、集中治療患者の28日間中のICU-free survival日数は15.4 ± 9.6である。発熱許容により28日間中のICU-free survival日数が相対的に20%延長することをPower 0.

08 α レベル0.05で検出するためには、310名のランダム化が必要となる。

6. 研究方法

6.1. インフォームドコンセントの必要性

FACE II trialは、介入試験であり、家族あるいは本人に文章で説明し、同意を取得する必要がある。参加ICUは各施設の倫理委員会に申請し承認を受ける必要がある。FACE II trialの実施は、日本集中治療医学会のホームページで公開する。

6.2. インフォームドコンセントのタイミング

38.0°C以上の発熱（鼓膜温・腋窩温であれば37.5°C以上）が生じた場合、あるいは予想される場合に、本人あるいは家族に同意を得る。（同意取得までの解熱療法は、担当医師の判断に任せる）。以前に同意取得した場合は、発熱が生じた時点で無作為化を行う。

6.3. インフォームドコンセントの書類

インフォームドコンセントに使用した書類は、各施設の研究責任者が保管し、コピーを同意した本人あるいは家族に手渡す。研究同意を得た事をカルテ内に記載する。

6.4. 研究参加後の研究から離脱

研究の如何なる時期においても、本人あるいは家族は、研究からの離脱を希望できる。離脱希望があれば、解熱療法は治療を行う担当医師にゆだねられる。

離脱希望があった際、集積した情報の使用と28日間のFollow upを行って良いかについて同意取得かどうか確認する。同意が得られれば、患者情報はIntension to treatにのっとり解析に使用される。情報使用に同意が得られない場合、当該患者は研究より除外される。

7. ランダム化

無作為化は、各施設に割りつけられたIDとパスワードでインターネット上のサーバーにアクセスすることで行う。割り付けは、各参加施設に置いて、発熱許容群と積極解熱群が1:1の割合となるように行う。

8. 解熱療法の方法

8.1. 各群の解熱療法

発熱許容

発熱許容群では、深部体温が39.5°C以上で解熱療法（解熱薬投与・クーリング）を開始する。解熱療法開始後に、深部体温が39.0未満となれば解熱療法を中止する。（鼓膜温・腋下温度を使用する場合、39.0°C以上で解熱療法を開始し、38.5未満となれば、解熱療法を中止する。）

積極的解熱

積極的解熱群では、深部体温が38.0°C以上で解熱療法（解熱薬投与・クーリング）を開始し、深部体温が37.5°C未満となれば解熱療法を中止する。（鼓膜温・腋下温度を使用する場合、37.5以上で解熱療法を開始する。）

8.2. ランダム化された解熱療法の終了

ランダム化された解熱療法は、ランダム化後28日目まで、あるいはICUからの退室まで、いずれか早い方が訪れた際に終了する。

ICU退室後の解熱療法は担当医師の判断にゆだねる。もし、ランダム化28日以内に再入室した場合、ランダム化された方の解熱療法を行う。

患者本人あるいは家族から研究の中止を求められた場合、あるいは医療者が研究の継続を望ましくないと考えた場合、以降の解熱療法は、担当医の判断にゆだねる。この際、研究を終了しなければならない理由を記録する。この後の解熱療法は担当医の判断にゆだねる。患者に情報集積とFollow upの同意を得られれば、患者情報は集積され、Intension to treat analysisで解析する。(6.4.参照)

9. データ集積項目

9.1. 患者基礎情報;

年齢

性別

体重

ICU入室理由

APACHE IIスコア

入室前のCreおよびT.Bil値

9.2. 体温・脈拍データ(28日間)

体温・脈拍(4時間毎)

体温測定の方法(膀胱温・直腸温・鼓膜温など)

9.3. 解熱療法(28日間)

薬物解熱:種類/量/投与時間(NSAIDs・アセトアミノフェン・その他)

各日のクーリング時間

9.4. その他のデータ(28日間)

Cre, T.Bil, CK値

ステロイド使用の有無 (yes or No)

ECMOの有無 (yes or No)

昇圧薬の使用の有無 (yes or No)

腎代替療法の有無(慢性透析を要する患者に対する維持透析は除く) (yes or No)

陽圧換気による呼吸補助の有無 (yes or No)

抗生剤使用の有無 (yes or No)

抗不整脈治療の有無 (yes or No)

9.5 敗血症の有無(28日間)

1; 感染の疑い (yes or No)

2; SIRS項目

- ・最大呼吸回数
- ・WBC

9.6. 患者予後

ICU滞在日数
病院滞在日数
28日死亡

10. データ解析方法

10.1. 一次評価項目

ランダム化後28日間のICU-free survive day

10.2. 二次評価項目

Primary outcomeは、病棟のBed blockによる影響をうけるためSecondary outcomeとして、集中治療を要する日数at 28 day after randomizationを設定する。

集中治療を要する日数at 28 day after randomizationは、ランダム化後28日間中で、

- 1) 昇圧薬あるいはIABP/ECMOの有無
 - 2) 腎代替療法の有無（慢性透析を要する患者に対する維持透析は除く）
 - 3) 陽圧換気による呼吸補助の有無
- を要した日数を指す。

両群間の体温の指標

11. Data解析

全ての解析は、Intension to treatで行わう。両群間の比較は、Students t test, Chi square d と the Mann-Whitney U testを使用して行う。Odds比は、多変量解析を使用して行う。生存解析はKaplan MeierとCox's proportional hazards regression analysisを用いて行う。

＝計画的 Subgroup 解析＝

敗血症患者 vs. 非敗血症患者
術後患者 vs. 非術後患者