

集中治療患者における発熱と解熱薬に関する二国間多施設観察研究
(Fever and Antipyretic in Critically ill Evaluation study)
FACE study

背景

1; 集中治療室での発熱; 集中治療患者において、発熱は頻繁に生じる生理学的生体反応である。発熱は、手術・輸血・薬剤の副作用・感染など様々な要因で生じ、患者の状態を把握する上で重要な指標となる。また、発熱そのものが患者に不快感、呼吸需要・心筋酸素需要の増大、中枢神経障害などの悪影響を与える。それとは逆に、発熱は感染症に対しての自己防衛手段でもある。

軽度の発熱(38-38.5度)は、15~70%の割合で生じ、中等度の発熱(39-39.5度)は、8~17%の割合で生じる。発熱と患者予後との関連を観察した研究はいくつか存在するが、その多くは小規模・1施設研究・後ろ向き検討の研究である。また、発熱と解熱薬の使用の情報を同時に集積した前向き研究は存在しない。

2; 解熱処置の是非; 集中治療患者の発熱に対する解熱処置の是非は、中枢神経障害を有する患者と有さない患者で分けて考える必要がある。

・**中枢神経障害を有する集中治療患者に対する解熱処置;** 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。解熱処置の生命予後・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)で証明されており、(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。

・**中枢神経障害を持たないICU患者に対する解熱処置;** 中枢神経障害を持たない集中治療患者での発熱に対する解熱処置の有効性・安全性を評価した研究は少なく、発熱と患者予後を検討した研究で解熱処置を併せて集積した研究は存在しない。積極的解熱と発熱許容を比較した最初のRCTは、2001年に報告された。Bernardらは、38名の外科系患者を対象とし、積極的解熱群(n=18; 38.5度以上でクーリング)と発熱許容群(n=20; 解熱処置なし)を比較した。本研究では、両群間に体温の差を認めず、患者死亡に有意差はなかった(積極的解熱群 vs 発熱許容群: 11% vs 15%, P=0.99)。(Arch Intern Med 2001;161:121-123)。

2005年に、Schulmanらは、深部体温38.5度以上で解熱処置を開始する積極的解熱群(38.5度以上;アセトアミノフェン650mg×4回/日, 39.5度以上;クーリング)と40.0度以上でアセトアミノフェンとクーリングを開始する発熱許容群をRCTで比較した。積極的解熱処置群の死亡率は15.9%であり、発熱許容群の死亡率は、2.7%であった(P=0.06)。このため、最初の間解析の後、この研究は、中止された(Surg Infect 2005, 6(4):369-75)。

3; 現在、集中治療患者の発熱と解熱薬に関して分かっていること

1; 中枢神経障害を持たない集中治療患者の発熱と患者予後を観察した研究は多く

ある。

2;しかし、その全ての研究で解熱薬の情報は集積されていない

3;2つの小規模RCTが積極的解熱と発熱許容の死亡率に与える効果を比較検討しており、積極的解熱により死亡率が上昇する可能性が示唆されている。

4;解熱療法に関する大規模研究は現段階では倫理的に問題がある。

以上のように、中枢神経障害を持たない集中治療患者に対する解熱処置の有効性を証明した研究はなく、むしろ、有害性が示唆されている。しかし、本邦を含め世界中でICU患者での解熱処置は頻繁に行われており、この解熱処置にかかるコストは、18床のICUで年間100–300万円である(Arch Intern Med 2001;161:66–70)。ICU患者の予後改善・医療費の適切な使用のために、ICU患者の発熱・解熱処置に関する研究は重要である。

研究の目的

1; FACE study (Fever and Antipyretic in Critically ill Evaluation study)

前述した小規模 RCT で、積極的解熱群で死亡率上昇の可能性が示唆されており、現在、新たなRCTを繰り返すのは、倫理上問題がある。十分なPowerでRCTを行うか検討するにたる仮説を提唱するには、患者情報と発熱・解熱処置の情報を集積する前向き観察研究が必要である。日本・韓国間の多施設において、集中治療患者の情報と発熱と解熱処置の情報を併せて集積し、発熱・解熱処置が予後に与える影響を検討するFACE studyを実施したい。

2; FACE studyにより何が明らかにしようとするのか？

- 集中治療患者の発熱発生頻度、
- 集中治療患者において、発熱と予後がどのように関係するか？
- 集中治療患者に対する解熱処置の施行頻度とそれに伴うコスト
- 集中治療患者において、解熱処置がどのように発熱に作用するか？
- クーリングと薬物解熱の差は存在するか？
- 集中治療患者において、解熱処置と予後がどのように関係するか？

FACE study は、患者 28 日死亡を主要検討項目とし、28 日間中の ICU 滞在日数・病院滞在日数・人工呼吸必要日数・腎代替療法必要日数を副次項目として、発熱および解熱処置との関係を検討する。また、感染症患者と非感染症患者にわけて Subgroup 解析を行う。

FACE studyの詳細

対象患者;

- 20歳以上の集中治療患者
- 48時間以上ICU入室を要する集中治療患者

(期間中にICU再入室した患者も新たなエントリーとして扱う)

除外患者;

- 脳外科手術後患者(開頭術)
- 器質的脳障害がある、あるいは、疑われる患者(脳出血・脳梗塞・脳挫傷・低酸素脳症(心停止後を含む)etc)。

(FACE studyは、解熱療法の有効性が不明な患者群を対象とするため、軽度低体温療法や平熱療法に有効性があると考えられている器質的脳障害患者は除外する。)
(薬物中毒・代謝性疾患(低ナトリウム血症・肝障害など)が原因で意識障害のある患者は、各研究者が脳障害は可逆的であり、軽度低体温療法や平熱療法の適応でないと判断した場合は、研究対象とする)

インフォームドコンセントの必要性;FACE studyは、追加の検体提出を必要としない観察研究であり、倫理委員会でインフォームドコンセントの必要性はないと判断された。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 studyの実施は、日本集中治療医学会のホームページで公開される。

予定研究実施期間;

2009年9月1日—11月30日(患者エントリー)

+28日間のFollow up期間(情報集積は12月27日に終了)

データ集積項目

1) 患者基礎情報:

- ・ 病院名（病院名は、学会事務局に集積後、日本1,2,3・・・、韓国1,2,3・・・のように、コード化され解析時には国名以外Blindされます。）
- ・ 年齢（入室時年齢）
- ・ 性別（男性=1、女性=0）
- ・ 身長（cm）
- ・ 体重（Kg）
- ・ ICU入室日

2) ICU入室理由

A) 内科的入室？外科的入室

外科的入室＝手術後入室

定期手術後・緊急手術後

（もし、患者がICU入室後6時間以内に手術を必要とした場合、患者は外科的入室となる。患者データの集積（以下に記載されるAPACHE IIや体温情報など）は手術後より開始する。手術前の6時間以内の情報は、研究では使用しない）

内科的入室＝手術後ではない患者全て

（入室経路；救急部から・病棟から・他院からの転送）

B) 感染を契機とした入室？(Y/N)

（肺炎, 敗血症, 消化管穿孔の術後etc）

C) 外傷患者？(Y/N)

（頭部外傷患者は、除外する）

D) ICU再入室？(Y/N)

（FACE Studyへの登録が2回目以降であればY）

E) ICU入室の際の最も大きな問題（一つのみ選択）

（難しい患者も存在するが、一つだけ選択する。各研究者の判断に一存する）

- 代謝・腎系
- 心血管系
- 呼吸器系
- 消化器系
- 中枢神経（本研究では少数と思われるが、てんかん患者などが含まれる）

3) Co-morbidity (Y/N)

対象患者に以下の基礎疾患があれば、チェックする。(複数回答可能)

肝硬変

- NYHA Class IV
- Hugh Jones Class V
- 慢性透析
- AIDS
- 血液悪性疾患
- 転移性腫瘍
- 免疫抑制中
- 化学療法中
- 長期ステロイド使用

4) ICU 入室 28 日目の患者状態

- ・ICU で死亡 (死亡した日を記載)
- ・病棟で死亡 (ICU 退室日を記載)(死亡した日を記載)
- ・ICU 内で生存
- ・病棟で生存 (ICU 退室日を記載)
- ・退院あるいは転院 (ICU 退室日を記載)(退院・転院日を記載)

28 日以内に退院あるいは転院した患者は、その後も生存していると仮定して解析する。退院・転院後のフォローアップは必要ない。

5) ICU 滞在中 (28 日目まで) の人工呼吸の必要(Y/N)

人工呼吸;挿管下の人工呼吸だけでなく、NIPPV による呼吸補助も人工呼吸とする(睡眠時無呼吸を対象とした NIPPV は人工呼吸に含めない)

人工呼吸期間;人工呼吸開始日と終了日を記載する。48 時間以上連続で人工呼吸による呼吸補助を必要としない場合を、離脱成功と定義する。

例; 12 月 1 日に人工呼吸を開始。12 月 6 日に抜管されたが、翌 12 月 7 日に再挿管(48 時間以内)。12 月 10 日に再度抜管の後以降人工呼吸を必要としなかった。

Duration=12 月 1 日—12 月 10 日

例; 12 月 1 日に人工呼吸を開始。12 月 6 日に抜管された。が、12 月 9 日に再挿管(48 時間以上)。12 月 10 日に再度抜管し、12 月 11 日まで NIPPV を使用。以降人工呼吸を必要としなかった。

Duration=12 月 1 日—12 月 6 日、12 月 9 日—12 月 11 日

6) ICU 滞在中 (28 日目まで) の腎代替療法の施行 (Y/N)

腎代替療法期間;腎代替療法の開始日と終了日を記載する。

(腎代替療法=Continuous renal replacement therapy(CRRT), Slow low efficacy dialysis (SLED), 間歇的透析, 腹膜透析)

7) APACHE II の計算

注意点

GCS; 鎮静・麻酔を施行されている患者で、意識状態の確認が困難な患者では、鎮静・麻酔を施行する前の意識を記録する。

例 ; **GCS15** の意識状態で、全身麻酔を施行され、術後 ICU に入室した患者が 30 時間鎮静されその間の意識状態の確認ができなかった。この間、意識障害を生じるイベントがなかった場合、この患者の **APACHE II** スコア計算用の **GCS** は **15** となる。

入室 24 時間以内の人工呼吸 (Y/N)

挿管下の人工呼吸だけでなく、NIPPV による呼吸補助も人工呼吸とする。

**B) ICU 滞在中（最大 28 日目まで）毎日記録する情報
（ICU 退室あるいは、入室 28 日目まで記録）**

1); 体外循環の使用? (Y/N)

Continuous renal replacement therapy(CRRT), Slow low efficacy dialysis (SLED), ECMO 等

2); ステロイドの使用? (Yes or No)

- For Replacement for previous corticosteroid treatment,
- For Septic shock
- For Fibroproliferative ARDS
- For Immunosuppression for prevention or treatment of organ rejection
- For Immunosuppression for treatment of inflammatory disease
- For Acute exacerbation of COPD
- For Acute asthma
- Etc

3) 感染の有無（一つ選択）

Not suspected ; 感染とは考えない

Suspected infection ; 感染を疑う

Culture proven infection ; 培養で証明された感染.

4) 体温情報（4 時間毎）

5) 体温測定法

0:00 に使用した測定法を一つのみ選択。複数測定している場合は、推奨度の高いものを記載

Gold standard

➤ B; Blood temperature ; 血液温度（肺動脈、中心静脈カテーテルによる測定）
高い推奨度

➤ U; Bladder catheter thermistor ; 膀胱温度

➤ E; Esophageal temperature ; 食道温度

➤ R; Rectal probe ; 直腸温度

中等度の推奨度

➤ O; Oral temperature ; 口腔内温度

➤ T; Tympanic membrane temperature ; 鼓膜温度

低い推奨度

➤ A; Axillary temperature ; 腋下温度

測定部位が変わった時

例：患者が 9:00 に ICU 入室し、膀胱温測定が行われた。患者の膀胱カテーテルが翌日 11:00 に抜去され、以降は腋下温度が使用された。患者は ICU2 日目の 14:00 に退室した（滞在時間 53 時間）。

Place of measure at 0:00 or admission	0:00	4:00	8:00	12:00	16:00	20:00
B, U, E, O, R, T, A	°C	°C	°C	36.8 °C	37.8 °C	38.2 °C
B, U, E, O, R, T, A	38.5 °C	37.5 °C	38.2 °C	(A) 37.4 °C	37.5 °C	37.8 °C
B, U, E, O, R, T, A	38.6 °C	37.6 °C	38.3 °C	38.4 °C	°C	°C

測定部位が変わった場合、その最初の記録の際に、新しい測定部位を記載。

6) 解熱療法の情報

方法（一つ略語を記載）、施行開始時間、施行開始時の体温

方法

- EX; External cooling; 外部冷却; 頭部のみの冷却でなく、体温降下を目的とした、体幹表面冷却と定義する。
(冷風ブランケット, 体幹の冷却(そけい部、首、背中など) etc)
- IN; Internal cooling; (体内冷却)
(胃冷却、冷却輸液静注 etc)
- NSAIDS; Non steroid anti inflammatory drugs

- **Ace;** **Acetaminophen** (アセトアミノフェン)
- **Steroid** **Steroid just for antipyretic** (前述したステロイドと異なり、体温低下のみを目的としたステロイド)
- **Oth;** **Other cooling methods**

データ解析方法

脇下温度の扱い

脇下温度は、中枢温度と比較して平均0.4度低いと報告されている。FACEでは、脇下温度は、+0.4度として解析する。

発熱の指標

大量の体温データと解熱処置の情報を各患者において一元化するために以下のよう
に発熱・解熱処置の指標を作成する。

入室時体温

- ICU滞在中最高体温
- ICU滞在中最低体温
- ICU滞在中平均体温
- 体温曲線の複雑性
- (38.0・38.5・39.0・39.5・40.0)度以上の期間
- (38.0・38.5・39.0・39.5・40.0)度以上のArea under the curve

解熱処置

ICU滞在中の解熱処置の有無・種類

- (38.0・38.5・39.0・39.5・40.0)度以上で解熱処置が行われたか否か
- (38.0・38.5・39.0・39.5・40.0)度以上で外部冷却が行われたか否か
- (38.0・38.5・39.0・39.5・40.0)度以上で体内冷却が行われたか否か
- (38.0・38.5・39.0・39.5・40.0)度以上で薬物による解熱が行われたか否か

これらの発熱・解熱処置の指標が、28日目死亡者と28日目生存者で有意に異なるかを検討する。もし有意差が存在した場合、患者基礎情報を独立因子とした多変量解析を行い、患者情報や重症度を調整した後でも、発熱や解熱処置が死亡と有意に関連するか検討する。

☆ FACE study が、論文あるいは発表として公表される際には、報告者は“日本集中治療医学会・韓国集中治療医学会”とし、個人名は含めない。参加施設名および各代表研究者は、Acknowledge として、全施設全名公表する。

☆ 研究終了後、集中治療医学会より、Writing Committee が指名される。

☆ 論文の Draft は、全研究参加者に配信し、閲覧・査読していただく。