

J hospitalist network Journal Club

高齢の敗血症でも MAP \geq 65mmHgを 目標とすべきか？

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

作成年月日：2020年8月9日
天理よろづ相談所病院 総合内科
作成者 松下 翔・三宅 啓史
監修者 佐田竜一

症例：85歳男性 主訴：発熱、意識障害

<現病歴> 前立腺肥大症があり尿路カテーテル挿入中。

前日夜から悪寒戦慄を伴う発熱を認め、救急受診した。

<来院時現症> 身長 168 cm, 体重 80 kg

BT 39.1°C, HR 118 回/分, BP 69/35 (MAP 46) mmHg,
RR 20回/分, SpO₂ 95% room air, GCS E4V4M6

<経過> 尿路感染・敗血症性ショックと診断し、抗菌薬投与と共に細胞外液を1500ml投与した。しかしながらHR 108, MAP 60 mmHgと改善乏しく、ノルアドレナリンを0.1 μ g/kg/minで開始したが、MAP 60 mmHgと低いままで、且つ夜間にAf tachycardiaとなり、SpO₂も低下しnasal 1L投与。昇圧剤増量をためらっている、、、

● Clinical question

- ・ 高齢の敗血症でもMAP \geq 65 mmHgを目標とすべきか？

EBMの実践 5STEPS

STEP 1 疑問の定式化 (PICO)

STEP 2 論文の検索

STEP 3 論文の批判的吟味

STEP 4 症例への適応

STEP 5 Step1-4の見直し

STEP 1 疑問の定式化

P : 高齢敗血症患者

I : 血圧目標値が低い群

C : 血圧目標値が高い群

O : 予後を改善するか？

STEP 2 論文の検索

Google scholarで
“older patient, sepsis, permissive hypotension”
で検索すると

Google Scholar

older patient, sepsis, permissive hypotension

記事 約 4,420 件 (0.07 秒) プロフィール ★ マイライ

期間指定なし
2020 年以降
2019 年以降
2016 年以降
期間を指定...

関連性で並べ替え
日付順に並べ替え

すべての言語
英語 と 日本語のページを検索

特許を含める
 引用部分を含める

アラートを作成

Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in **older critically ill **patients** with vasodilatory **hypotension**: a randomized clinical trial**
F Lamontagne, A Richards-Belle, K Thomas... - JAMA, 2020 - jamanetwork.com
... **Patient** Baseline ... Conference Presentation: Effect of Reduced Vasopressor Exposure on Mortality in **Older** Critically Ill **Patients** With Vasodilatory **Hypotension** ... **Permissive hypotension** during shock resuscitation: equipoise in all **patients**? Intensive Care Med. 2018;44(1):87-90 ...
☆ 99 引用元 21 関連記事 全 5 バージョン

[PDF] jamanetwork.com
Full View

Evaluating the clinical and cost-effectiveness of **permissive hypotension** in critically ill **patients** aged 65 years or over with vasodilatory **hypotension**: Protocol for the 65 ...
A Richards-Belle, PR Mouncey... - Journal of the ..., 2019 - journals.sagepub.com
... Tips on citation download. Download Citation. Download article citation data for: Evaluating the clinical and cost-effectiveness of **permissive hypotension** in critically ill **patients** aged 65 years or over with vasodilatory **hypotension**: Protocol for the 65 randomised clinical trial ...
☆ 99 引用元 1 関連記事 全 3 バージョン

[HTML] sagepub.com
Full View

[HTML] Should we treat mild **hypotension** in **septic patients** in the absence of peripheral tissue hypoperfusion?
[HTML] springer.com
天理HOSPITAL

STEP 3 批判的吟味

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

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

François Lamontagne, MD; Alvin Richards-Belle, BSc; Karen Thomas, MSc; David A. Harrison, PhD;
M. Zia Sadique, PhD; Richard D. Grieve, PhD; Julie Camsooksai, BSc; Robert Darnell, BA; Anthony C. Gordon, MD;
Doreen Henry, MSc; Nicholas Hudson, BA; Alexina J. Mason, PhD; Michelle Saull, BSc; Chris Whitman, BSc;
J. Duncan Young, DM; Kathryn M. Rowan, PhD; Paul R. Mouncey, MSc; for the 65 trial investigators

JAMA. 2020;323(10):938-949

「血管拡張性低血圧を伴う高齢の重症患者に
昇圧薬使用を控えることの90日死亡率への影響」

Visual abstract

JAMA. 2020;323(10):938-949

結論：昇圧剤への暴露を減らして低血圧を許容しても、90日死亡率に有意差は生じなかった。

POPULATION



男性1388人
女性1067人

Patients aged ≥ 65 years with vasodilatory hypotension, as assessed by treating clinician

平均年齢 75歳

INTERVENTION



2463 Patients analyzed

1221

Permissive hypotension群
MAP 60-65mmHgを
目標として昇圧剤を使用



1242

Usual Care群
臨床家の裁量で
昇圧剤を使用

LOCATIONS



英国
65施設のICU

主要アウトカム
90日死亡率

FINDINGS

All-cause mortality at 90 days

Permissive
hypotension

500 of 1221 patients



Usual care

542 of 1242 patients



統計的有意差なし
絶対リスク減少

-2.85%

Background

SSCG 2016では、MAP 65 mmHgを目標とする管理を推奨。

Intensive Care Med. 2017; 43 :304-377

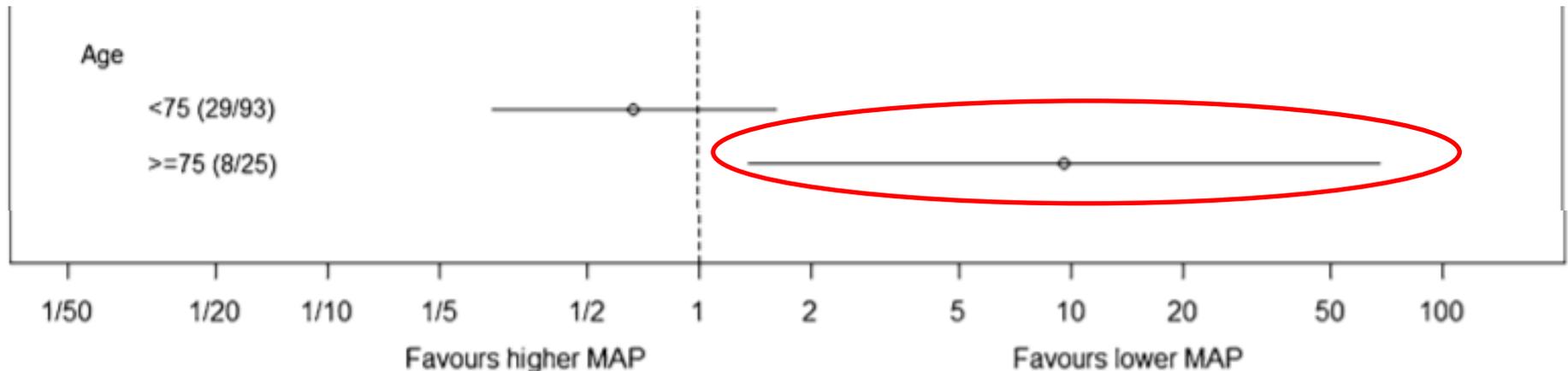
OVATION trial

MAP 75-80 mmHg目標 vs 60-65 mmHg目標におけるRCT

→サブグループ解析にて、75歳以上の患者では

60-65 mmHg群の方が院内死亡率が低かった。

Intensive Care Med. 2016; 42(4):542-550.



論文のPICOは何か？ - Patients

患者のInclusion criteria

- 65歳以上
- 臨床家によって評価された血管拡張性低血圧
- 6時間以内に、ノルアドレナリン換算で0.1 μ g以上の昇圧剤開始 (1hr以上)
- 十分な補液をしている or した
- 臨床家が6時間以上昇圧剤継続を要すると予測した

患者のExclusion criteria

- 出血や急性の心不全の目的で使用された
- 脳手術、脊髄手術の治療中
- 急死と判断される死亡
- 以前に本研究に登録された

研究への同意を取得する方法

昇圧剤を必要とする重症患者を対象とする。

→緊急事態であり、時間をかけて同意をとる余裕がない。

→鎮静/挿管や意識障害のある患者が多い。

そこで、対象となりうる患者をただちにランダム化した。

治療改善後、意識改善後に後から同意を取得した。

この手法は倫理委員会でも承認された。

後日同意が得られなかった場合※は、その時点でデータを消去。

※死亡した人についてのデータ

→Nominated consultee (研究と独立した医者など含む) の意見でデータに含まれるべきでないと判断されれば、除外。

論文のPICOは何か？ - **I/C**

- **I:** Permissive hypotension group (以下“低血圧群”) MAP 60-65 mmHgを目標に、昇圧剤を調整した。

- **C:** Usual Care group (以下“対照群”)

臨床家は患者特性や臓器虚血マーカーなどの個別の事情に応じて昇圧剤を調整可能。

昇圧剤はノルエピネフリン、バソプレシン、テルリプレシン、フェニレフリン、エピネフリン、ドパミン、メタラミノール*が考慮された。

※メタラミノール (α非選択的アドレナリン作動薬：日本未採用) が3割の患者で使用されていた。

論文のPICOは何か？ - Outcome

- Primary Outcome: ランダム化後90日時点での死亡率
- Secondary Outcome:
 - ICU/急性期病院 退室時点での死亡率
 - 追跡できる中で最長の生存期間
 - 28日以内での生存
 - 高度の呼吸/腎支持療法離脱
 - ICU/急性期病院 滞在時間
 - 90日、1年後のIQCODE 質問紙を用いた認知機能
 - 90日、1年後のEQ-5D-5L 質問紙を用いたQOL
- ICU退室まで、Adverse Eventがモニターされた。

ランダム割付されているか

- 参加可能と判断次第すぐにランダム割付された。
- ランダム化は1 : 1の割合で交互に低血圧群と対照群に割り付けされた。**中央割付け**である。
- ランダム化の方法はProtocolに記載あり。電話かweb-basedのサービスが24時間使用可能。
- リクルート期間は研究チームも24時間対応した。
- 割付は施設毎に層別化したが、大規模な試験でありほかの交絡因子が偶然に偏る可能性が少ないこと、重症でランダム化するまで待つ時間があまりないことから、それ以上の層別化は行わずできるだけシンプルにした。

Concealmentもあり。

Baselineは同等か

- 背景はほぼそろっている。
- 年齢の中央値はそれぞれ
75.2歳、74.8歳
- ADLの項目でやや差がある。
- sepsis-3の基準で
sepsisの定義を満たさない
：両群で約2割
- sepsis : 両群で約3割
- septic shock : 両群で約5割

JAMA. 2020;323(10):938-949

Table 1. Patient Baseline Characteristics

Characteristic	No./Total (%) of Patients	
	Permissive Hypotension (n = 1283) ^a	Usual Care (n = 1300) ^a
Age, median (IQR), y	75.2 (70.4-80.5)	74.8 (70.1-80.8)
Sex		
Women	520/1216 (42.8)	547/1239 (44.1)
Men	696/1216 (57.2)	692/1239 (55.8)
Comorbidities ^b		
Chronic hypertension	590/1283 (46.0)	597/1299 (46.0)
Atherosclerotic disease	187/1283 (14.6)	189/1299 (14.5)
Chronic heart failure	143/1283 (11.1)	143/1298 (11.0)
Chronic renal replacement therapy at ICU admission	16/1204 (1.3)	18/1224 (1.5)
Daily activities status before admission to acute hospital		
No assistance	794/1211 (65.6)	850/1230 (69.1)
Minor or major assistance	409/1211 (33.8)	375/1230 (30.5)
Total assistance with all activities	8/1211 (0.7)	5/1230 (0.4)
Location prior to ICU admission and urgency of surgery		
Emergency department and not in hospital	432/1219 (35.4)	420/1239 (33.9)
Operating room		
Elective and scheduled surgery	53/1219 (4.3)	60/1239 (4.8)
Emergency and urgent surgery	259/1219 (21.2)	264/1239 (21.3)
Other ICU	14/1219 (1.1)	22/1239 (1.8)
Ward or intermediate care area	461/1219 (37.8)	473/1239 (38.2)
APACHE II score, mean (SD) [No.] ^f	20.9 (6.5) [1218]	20.6 (6.1) [1239]
ICNARC physiology score, mean (SD) [No.] ^d	23.9 (8.8) [1213]	23.5 (8.8) [1239]
ICNARC _{H-2015} predicted risk of death, median (IQR) [No.] ^e	0.33 (0.15-0.60) [1213]	0.32 (0.14-0.61) [1239]
Sepsis-3 ^f		
No sepsis	263/1216 (21.6)	275/1239 (22.2)
Sepsis (not in shock)	364/1216 (29.9)	369/1239 (29.8)
Septic shock	589/1216 (48.4)	595/1239 (48.0)
Mean arterial pressure at randomization, mm Hg ^g		
Mean (SD)	69.9 (10.1)	71.1 (11.5)
Median (IQR) [No.]	69 (64-75) [1281]	70 (64-77) [1300]
Vasopressor infusion(s) received at time of randomization		
Norepinephrine only	761/1265 (60.2)	766/1280 (59.8)
Metaraminol only	406/1265 (32.1)	409/1280 (32.0)
Phenylephrine only	37/1265 (2.9)	38/1280 (3.0)
Epinephrine only	3/1265 (0.2)	5/1280 (0.4)
Vasopressin only	0/1265 (0.0)	2/1280 (0.2)
Dopamine only	0/1265 (0.0)	1/1280 (0.1)
Other or combination	43/1265 (3.4)	34/1280 (2.7)
None ^g	15/1265 (1.2)	25/1280 (2.0)
Norepinephrine equivalent dose ^h		
<0.1 µg/kg/min ⁱ	153/1265 (12.1)	155/1280 (12.1)
≥0.1 µg/kg/min	676/1265 (53.4)	677/1280 (52.9)
Duration of vasopressor infusion prior to randomization, median (IQR), min [No.]	186 (102-277) [1247]	186 (104-284) [1262]

昇圧剤の使用

- 低血圧群では昇圧剤の使用は対照群より少なかった。
- 昇圧剤使用中の平均のMAPは低血圧群で66.7 mmHg (64.5-69.8 mmHg)であり目標の60-65 mmHgよりも高かった。対照群では平均MAPは77.6 mmHg (69.4-76.5 mmHg)だった。

JAMA. 2020;323(10):938-949

Table 2. Vasopressor Use After Randomization by Group

	Permissive Hypotension (n = 1261) ^a	Usual Care (n = 1276) ^a	Difference (95% CI)
Total duration of vasopressors after randomization, median (IQR), h	33.0 (15.0 to 56.0)	38.0 (19.0 to 67.0)	-5.0 (-7.8 to -2.2)
Vasopressor usage, No. (%)			
Norepinephrine	992 (78.7)	997 (78.1)	0.9 (-2.3 to 4.1)
Metaraminol	395 (31.3)	418 (32.8)	-1.3 (-4.9 to 2.4)
Vasopressin	123 (9.8)	126 (9.9)	-0.1 (-2.4 to 2.3)
Epinephrine	40 (3.2)	42 (3.3)	-0.1 (-1.5 to 1.3)
Phenylephrine	32 (2.5)	33 (2.6)	-0.0 (-1.3 to 1.2)
Terlipressin	10 (0.8)	14 (1.1)	-0.3 (-1.1 to 0.5)
Dopamine	1 (0.1)	2 (0.2)	-0.1 (-0.3 to 0.2)
Norepinephrine equivalents ^b			
Total dose, mg			
Median (IQR) [No.]	17.7 (5.8 to 47.2) [1008]	26.4 (8.9 to 65.6) [1021]	-8.7 (-12.8 to -4.6)
Mean dose rate, $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$			
Median (IQR)	0.12 (0.06 to 0.23)	0.15 (0.08 to 0.26)	-0.03 (-0.04 to -0.02)
Highest dose rate, $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$			
Median (IQR)	0.26 (0.13 to 0.57)	0.32 (0.16 to 0.63)	-0.06 (-0.09 to -0.02)
Metaraminol ^b			
Total dose, mg			
Median (IQR) [No.]	22.0 (9.3 to 60.0) [395]	35.0 (12.7 to 79.8) [420]	-13.0 (-19.5 to -6.5)
Mean dose rate, mg h^{-1}			
Median (IQR)	2.35 (1.44 to 4.25)	2.83 (1.95 to 4.88)	-0.48 (-0.78 to -0.18)
Highest dose rate, mg h^{-1}			
Median (IQR)	4.00 (3.00 to 6.50)	5.00 (3.50 to 7.00)	-1.00 (-1.48 to -0.52)
Terlipressin			
Total dose, U			
Median (IQR) [No.]	2.5 (1.0 to 10.8) [10]	3.3 (1.0 to 6.0) [14]	-0.8 (-8.5 to 6.9)
Time receiving vasopressor with recorded MAP			
$\leq 65 \text{ mm Hg}^c$			
Median (IQR) h	12 (5 to 25)	6 (2 to 13)	
$> 65 \text{ mm Hg}^c$			
Median (IQR) h	12 (5 to 25)	27 (13 to 49)	
Mean MAP while receiving vasopressors, mm Hg^d			
Median (IQR) [No.]	66.7 (64.5 to 69.8) [1247]	72.6 (69.4 to 76.5) [1267]	-5.9 (-6.4 to -5.5)
Peak MAP while receiving vasopressors, mm Hg^d			
Median (IQR)	83.0 (75.0 to 92.0)	92.0 (85.0 to 100.0)	-9.0 (-10.4 to -7.6)

ITT解析か？

- 本文中には記載なし。
- Protocolで
「すべての解析はIntention-to-Treatの原則に沿って行われる」と記載あり。

Lost to follow-upがcontrol群で1例のみあり。
このデータは研究に含んでいない為、厳密にはITT解析ではない。しかし1例の結果がこの研究に影響を及ぼす割合は少ないと考える。

10755人 65歳以上の
昇圧剤を要する患者

4271人 除外
1808人 >6h前に昇圧剤を開始
1482人 NAd <0.1 γ
981人 昇圧剤 >6h継続予想

6484人 Inclusion Criteria を満たす

3066人 除外基準
1033人 脳手術
776人 急性心不全に対して
690人 すぐ死亡した*
496人 出血時のみ
131人 脊髄損傷の手術
60人 このtrialに以前登録された
32人 バイパス術後のみ
330人 eligibleだが割付なし
122人 MAP目標がより高い必要
30人 治療制限
20人 同意が得られず
11人 家族の同意が得られず
5人 別のtrialに登録された
142人 他の理由

2600人 Randomized

1291人
低血圧群

1307人
対照群

70人が撤回/追跡不能
8人 データ消去希望
61人 90日より前に
同意を拒否
1人 同意を撤回

65人が撤回/追跡不能
7人 データ消去希望
56人 90日より前に
同意を拒否
1人 同意を撤回
1人 追跡不能

*死亡までの具体的な時間について
記載はなかった

1221人 解析
533人 : 90日質問紙
261人 : 1年質問紙

1242人 解析
493人 : 90日質問紙
255人 : 1年質問紙

結果に影響を及ぼすほどの脱落か？

- 2.5%の脱落を見込んでいる。
- 2600人
（1291人が低血圧群、1307人が対照群
→2.5%は $2600 \times 0.025 = 65$ 人に相当
- 実際には各群で70人・65人で合計135人が脱落
→想定よりやや脱落が多い。

想定よりも多い脱落が結果に影響を与えた可能性がある。

マスキングされているか？

Open label

患者も、治療者もどちらの群かわかっている。

(患者は意識障害の場合もあるが、maskingはなし)

*Studyの性質上、マスキングは不可能。

Outcome評価者、データ解析者はmaskingされている。

症例数は十分か (結果に有意差なし、Sample size計算あり)

<元々の計算>

過去データから90日での死亡率を35%と推定し、permissive hypotensionでは死亡率が27% (8%リスク減少) と仮定。

90%のパワーで1402人の患者が必要。

2.5%の脱落を見込んで1440人をリクルート予定だった。

*中間解析で対照群での昇圧剤使用期間が想定されていたより短く、当初想定していた程のリスク減少が見込めないことが発覚し、必要な人数が増加した。

<最終的な計算>

低血圧群での死亡率29% (6%のリスク減少) と推定しなおし、サンプルサイズは2600人に増えた。

→実際に、**2600人がenroll**された。

結果の評価 (table 3)

	死亡	生存	
低血圧群	500	721	1221
対照群	544	698	1242
	1044	1419	2463

追跡期間：90日

低血圧群の発生率 = 41.0%

対照群の発生率 = 43.8%

RR = $41/43.8 = 0.936$ (95%信頼区間：0.85-1.03)

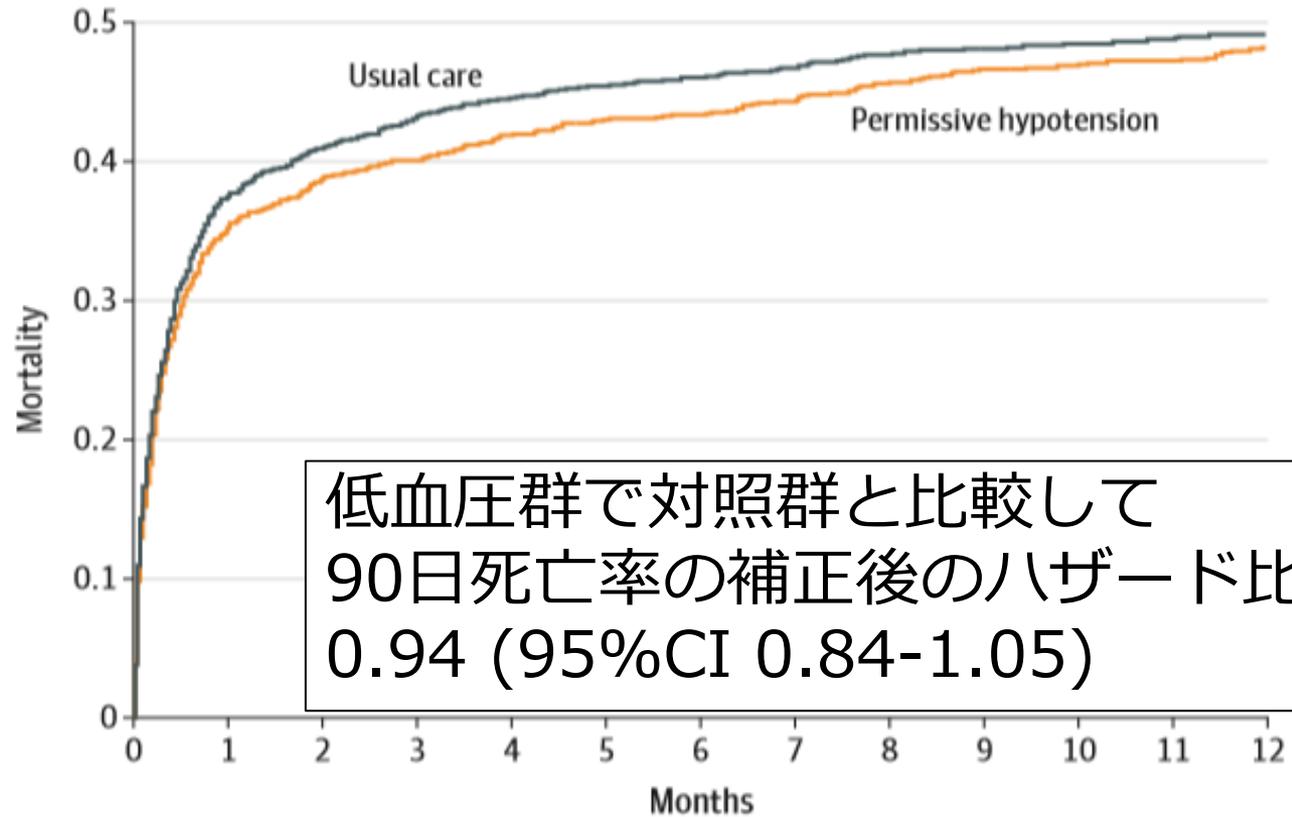
RRR = $1 - 0.936 = 0.064$

ARR = -2.85% (p=0.15)

NNT = 35

Kaplan-Meier Survival Curves

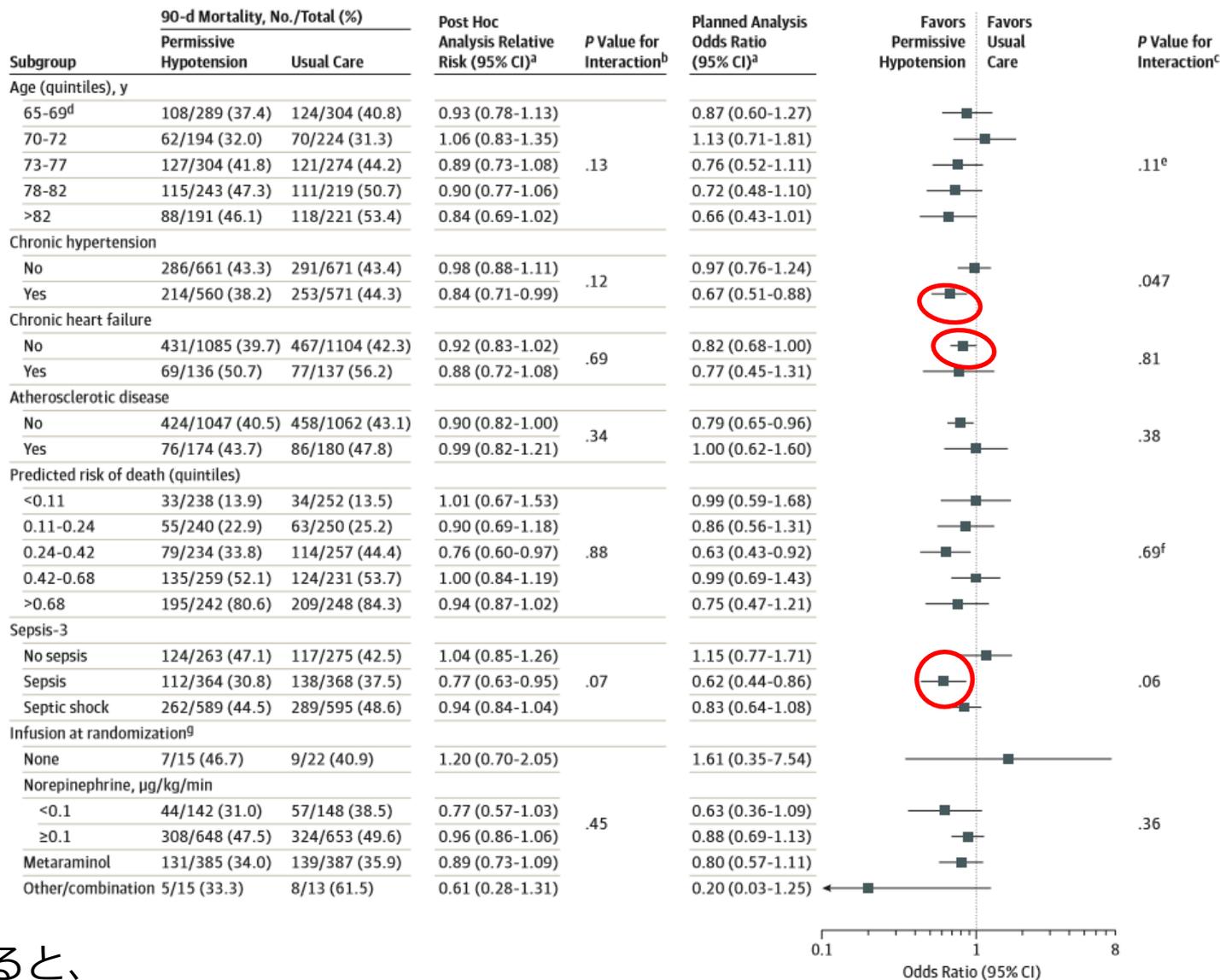
Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves



No. at risk

Permissive hypotension	1283	794	743	721	699	667	631	596	545	509	480	442	409
Usual care	1300	772	727	697	677	642	604	569	525	489	459	435	395

Figure 3. Subgroup Analyses of the Primary Outcome



層別にみると、

- ①もともと高血圧がある人、
 - ②Sepsis-3で重症度が“Sepsis”と判断された人
 - ③慢性心不全の無い人
- は、permissive hypotensionの恩恵を受けるように見える。

Table 4. Secondary Outcomes

	Intervention Group	Usual Care	Unadjusted Absolute Difference	P Value	Adjusted Mean Difference (95% CI)
Advanced Respiratory Support^a					
Receipt, No./total (%)	708/1218 (58.1)	691/1239 (55.8)			
Duration among those receiving support, median (IQR), d	4 (2 to 10)	4 (2 to 10)	0.0 (-0.7 to 0.7)	.64	
Duration among all patients, mean (SD), d	4.5 (8.3)	4.8 (10.0)	-0.3 (-1.1 to 0.4)	.40	-0.3 (-1.0 to 0.4)
Days alive and free of advanced respiratory support to day 28, mean (SD)	15.7 (12.8)	15.1 (13.0)	0.6 (-0.4 to 1.7)	.26	0.9 (0.0 to 1.8)
Renal Support^b					
Receipt, No./total (%)	302/1218 (24.8)	306/1239 (24.7)			
Duration among those receiving support, median (IQR), d	4 (2 to 7)	4 (2 to 8)	0.0 (-1.1 to 1.1)	.93	
Duration among all patients, mean (SD), d	1.4 (3.6)	1.5 (4.1)	-0.1 (-0.4 to 0.2)	.47	-0.2 (-0.4 to 0.1)
Days alive and free of renal support to day 28, mean (SD)	17.4 (13.2)	16.7 (13.4)	0.6 (-0.4 to 1.7)	.25	0.9 (0.0 to 1.9)
Duration of ICU Stay, Median (IQR) [No. of Patients], d					
Survivors	5.2 (2.9 to 10.5) [850]	5.4 (3.0 to 9.9) [865]	-0.2 (-0.7 to 0.3)	.61	
Nonsurvivors	3.2 (0.9 to 8.1) [632]	2.7 (0.9 to 8.7) [380]	0.5 (-0.4 to 1.4)	.97	
Duration of Acute Hospital Stay, Median (IQR) [No. of Patients], d					
Survivors	18 (10 to 34) [732]	18 (10 to 36) [721]	0 (-2.1 to 2.1)	.27	
Nonsurvivors	6 (1 to 15) [484]	5 (1 to 14.5) [519]	1 (-0.8 to 2.8)	.92	
Cognitive Decline (IQCODE Score) Among Survivors, Mean (SD) [No. of Patients]^c					
At 90 d	2.97 (0.72) [497]	2.99 (0.76) [458]	-0.01 (-0.09 to 0.07)	.80	-0.01 (-0.09 to 0.07)
At 1 y	2.93 (0.81) [254]	2.80 (0.96) [247]	0.13 (-0.00 to 0.25)	.05	0.12 (-0.00 to 0.25)
Health-Related QOL (EQ-5D-5L Utility Score) Among Survivors, Mean (SD) [No. of Patients]^d					
At 90 d	0.677 (0.274) [504]	0.683 (0.272) [464]	-0.006 (-0.038 to 0.026)	.71	-0.000 (-0.031 to 0.031)
At 1 y	0.706 (0.264) [253]	0.716 (0.245) [241]	-0.010 (-0.050 to 0.030)	.62	-0.011 (-0.050 to 0.028)
Safety Monitoring, No/Total (%)					
Any serious adverse event ^e	79/1283 (6.2)	75/1300 (5.8)			

二次アウトカムはすべて有意差がなかった。

Serious Adverse Event(s)	Permissive hypotension (N=1283^a)	Usual care (N=1300^a)
Any serious adverse event, n (%)	79 (6.2)	75 (5.8)
Specified serious adverse events, n (%)		
Supraventricular cardiac arrhythmia	12 (0.9)	13 (1.0)
Ventricular cardiac arrhythmia	12 (0.9)	5 (0.4)
Myocardial injury	8 (0.6)	12 (0.9)
Extremity necrosis	4 (0.3)	3 (0.2)
Mesenteric ischaemia	8 (0.6)	12 (0.9)
Severe acute renal failure	41 (3.2)	33 (2.5)
Other serious adverse events, n (%)		
Cardiac arrest	11 (0.9)	10 (0.8)
Stroke	3 (0.2)	5 (0.4)
Acute ischaemic liver failure	1 (0.1)	0 (0.0)
Major haemorrhage	1 (0.1)	0 (0.0)
Massive bleed (abdominal)	1 (0.1)	0 (0.0)
Multiple kidney infarctions	0 (0.0)	1 (0.1)
Pneumobilia	0 (0.0)	1 (0.1)
Pneumothorax	1 (0.1)	0 (0.0)

JAMA. 2020;323(10):938-949

心室性不整脈, 急性腎障害が低血圧群で多かったが、全体として深刻な有害事象の発生に有意差はなかった。

Discussion

- ①低血圧群と対照群で90日死亡率に有意差はなかったが、点推定値では低血圧群のほうが有利な可能性があった。
- ②脱落率が想定よりやや高かったが、サンプルサイズを再度計算している。
- ③死亡率が想定されていたよりも高かったことが結果に影響を与えた可能性がある。
(昇圧剤を6時間以上使用すると想定される対象患者に絞ったからかもしれない。)
- ④敗血症の定義を満たさない人が含まれている点や、感染巣がはっきりしない人、手術によるsource controlが必要な人が含まれているため、外的妥当性（例：内科で診療する敗血症患者にそのまま適応してよいかどうか）については注意が必要である。

Discussion

⑤昇圧剤使用中のMAPの平均が低血圧群で66.7 mmHgであり、実際の目標 (60-65 mmHg)よりも高かったことに注意が必要である。

* プロトコルでは、MAPが65 mmHgを超えた場合昇圧剤を減量することになるが、昇圧剤を減らしていてもMAPが65 mmHgを超えていることはありうるため、昇圧剤の使用量を考慮に入れないとMAPだけではアドヒアランスの良い指標とはならない点を、筆者は言及している。

STEP 4 症例への適応

- 85歳のUrosepsisに対してMAP 65 mmHgを目標にNAdを0.15 μ に増量した。Day.3以降状態は改善した。Day 16に退院した。
- 後日、指導医から本研究の存在を教えられた。
- 本症例は、本研究のinclusion criteriaを満たしており、MAP 60-65 mmHgを目標に管理しても、予後は悪化しなかった可能性がある。

STEP 5 Step 1 – 4 の評価

- 振り返る形だが、臨床的な疑問をPICOに当てはめた。
- Google scholarから論文へのアクセスが可能だった。
- 系統的に批判的吟味を行った。
- 症例への適応可能性があった。
 - 敗血症でない患者が一定数存在すること等、
外的妥当性については注意が必要な点がある。

まとめ

65歳以上の敗血症患者において、

MAP60-65mmHgを目標とする診療は

診療医の判断に基づく通常診療と比較して

予後を悪化させない可能性がある。