

ICU入室している敗血症患者に ビタミンC経静脈投与は有効か？

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

兵庫県立丹波医療センター
内科 森 寛行

症例 80歳男性

高血圧、前立腺肥大の既往のある高齢男性が
腎盂腎炎による敗血症性ショックでHCU入室。
入院時の重症度をSOFAscoreつけてみると以下の通り。

SOFA score 9点

P/F比 <400	1点
T-Bil 1.5	1点
ノルアドレナリン0.05 μ	3点
GCS 12	2点
Cr 3.0	2点
血小板 15万	0点

症例 60歳男性



同僚

「敗血症性ショックにビタミンC投与で
死亡率改善の論文があるらしい」

→ 調べてみることにした。

ビタミンCは強力な抗酸化物質であり
炎症反応や虚血再灌流障害を和らげる可能性がある。

Intensive Care Med 2018;44:1940-4:

ビタミンCはヒト体内では合成されず、
重症患者,特に敗血症では血中ビタミンCは低濃度となる。

Crit Care. 2017; 21: 300.

重症患者へのビタミンC投与のメタ解析
高用量ビタミンC投与が全死亡低下と有意に関連。

Crit Care Med. 2022 Mar 1;50(3):e304-e312

敗血症患者へのビタミンC投与のメタ解析
単独またはステロイド併用で長期死亡率に有意な差なし。

Intensive Care Med (2022) 48:16–24

敗血症 + ALI患者への高用量ビタミンC投与
28日死亡を低下（二次アウトカム）

JAMA. 2019;322(13):1261-1270.

ビタミンCは理論上、炎症反応や細胞傷害を抑える。
敗血症患者ではビタミンCが低下している。

ビタミンC補充すれば予後が改善するのでは？

予後が改善したという研究もある。
メタ解析では、はっきりしない。

さらなる検証が必要。

EBMの実践 5 steps 疑問の定式化

Step1 **疑問の定式化 (PICO)**

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

患者のPICO

Patient	腎盂腎炎からの敗血症性ショック
Intervention	ビタミンCを投与すると
Comparison	ビタミンCを投与しないのに較べて
Outcome	生命予後が改善するか

治療の論文を調べる

EBMの実践 5 steps 論文の検索

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 **論文の検索**

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

論文の検索

UpToDate® を使用 **ビタミンC 敗血症**で検索

敗血症に対する治験剤および無効剤のトピックがあり、
その中にVitamin Cの項目がある。

ビタミンC有効とする論文、無効とする論文が紹介されている。
その中からnが大きく2022年の論文を読んでみることにした。

論文の検索

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

四重盲検 ランダム化比較試験

カナダ ニュージーランド フランスのICU 35施設

EBMの実践 5 steps

論文の批判的吟味

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 **論文の批判的吟味**

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

論文の批判的吟味

論文のPICO

Patient	感染症によりICU入室し昇圧薬使用中の成人患者
Intervention	ビタミンCを点滴で投与すると
Comparison	ビタミンCを投与しないのに較べて
Outcome	28日後の死亡＋臓器障害が減るか？

論文の批判的吟味 Inclusion criteria

ICU入室して24時間以内の成人（18歳以上）。

感染症（確定/疑い）のため昇圧薬が持続投与されている。

論文の批判的吟味 Exclusion criteria

ビタミンC投与が禁忌。

すでにビタミンCが投与されている。

48時間以内の死亡が予測される。

過去1年以内に腎結石の並存が確認されている。

妊婦

G6PD欠損症

ビタミンC群

50mg/kgのビタミンCを生食/ブドウ糖液で希釈し30～60分かけて点滴。
6時間毎に、96時間まで投与する。（最大16回）

プラセボ群

生食/ブドウ糖液を6時間毎に、96時間まで投与。

96時間以内にICU退室すれば投与終了。

ステロイド投与、ビタミンB1投与含めて、
その他の治療は各主治医団に一任。

論文の批判的吟味 Outcome

Primary Outcome

28日後の全死亡＋臓器不全

臓器不全の定義：昇圧薬/人工呼吸器/透析導入

Secondary Outcome

ICU入室中の臓器不全のない日数

経過途中の臓器不全の有無 (day2, 3, 4, 7, 10, 14, 28)

28日、6カ月での死亡率

6カ月でのQOL

バイオマーカー：lactate, Interleukin-1 β , TNF α ,
thrombomodulin angiopoietin-2 day3,7

安全性の Outcome

Stage3急性腎障害

急性溶血

低血糖

論文の批判的吟味

結果は妥当か？

介入群と対照群は同じ予後で開始したか？

患者はランダム割り付けされていたか

ランダム化割り付けは隠蔽化(concealment)されていたか

各群でベースラインは同等か

研究の進行と共に予後のバランスは維持されたか？

研究はどの程度盲検化されていたか(一重～四重盲検)

研究終了時点で予後のバランスは維持されているか？

追跡は完了しているか＝追跡率・脱落率はどうか

患者はIntention to treat解析されたか

試験は早期中止されたか

論文の批判的吟味

介入群・対照群が
同じ予後で開始されたか

割り付けはランダム化されているか？隠蔽化されているか？

施設毎に層別化した上で、ブロックランダム化されている。
中央化Web-based systemによるランダム化を用いている。

論文の批判的吟味

介入群・対照群が 同じ予後で開始されたか

各群でベースラインは同等か？

2群間で同等と記載されている。

平均年齢65歳

SOFA score 10

感染巣 肺1/3 消化管 腹腔1/3
尿路は10%程度

ステロイドの併用 45%

人工呼吸器使用 65%

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Vitamin C (N = 429)	Placebo (N = 433)†
Age — yr	65.0±14.0	65.2±13.8
Female sex — no. (%)	151 (35.2)	173 (40.0)
Admission type — no. (%)‡		
Medical	350 (81.6)	369 (85.2)
Emergency surgery	69 (16.1)	59 (13.6)
Elective surgery	10 (2.3)	5 (1.2)
APACHE II score§	24.2±7.4	24.1±7.9
SOFA score¶	10.2±3.4	10.1±3.7
Score on Clinical Frailty Scale	3.8±1.4	3.9±1.4
1 to 4 — no. (%)	312 (72.7)	308 (71.3)
≥5 — no. (%)	117 (27.3)	124 (28.7)
Primary site of infection — no. (%)**		
Pulmonary	145 (33.8)	159 (36.7)
Gastrointestinal or intra-abdominal	133 (31.0)	112 (25.9)
Blood	55 (12.8)	59 (13.6)
Skin or soft tissue	55 (12.8)	62 (14.3)
Urinary	49 (11.4)	55 (12.7)
Central nervous system	2 (0.5)	4 (0.9)
Other	30 (7.0)	27 (6.2)
SARS-CoV-2 positive — no. (%)††	37 (8.6)	26 (6.0)
Lactate — mmol/liter‡‡	3.4±3.2	3.0±2.8
Vitamin C — μmol/liter§§	20.6±70.6	19.1±39.7
Septic shock definition met — no./total no. (%)¶¶	195/327 (59.6)	183/326 (56.1)
Time from ICU admission to randomization — hr	12.9±8.2	12.3±6.7
Treatment — no. (%)		
Glucocorticoid	199 (46.4)	196 (45.4)
Mechanical ventilation	294 (68.5)	283 (65.4)
Renal-replacement therapy	46 (10.7)	42 (9.7)
Vasopressor infusion***	428 (99.8)	433 (100)

* Plus-minus values are means ± SD.

論文の批判的吟味

研究の進行と共に予後の
バランスは維持されたか

研究はどの程度盲検化されていたか？

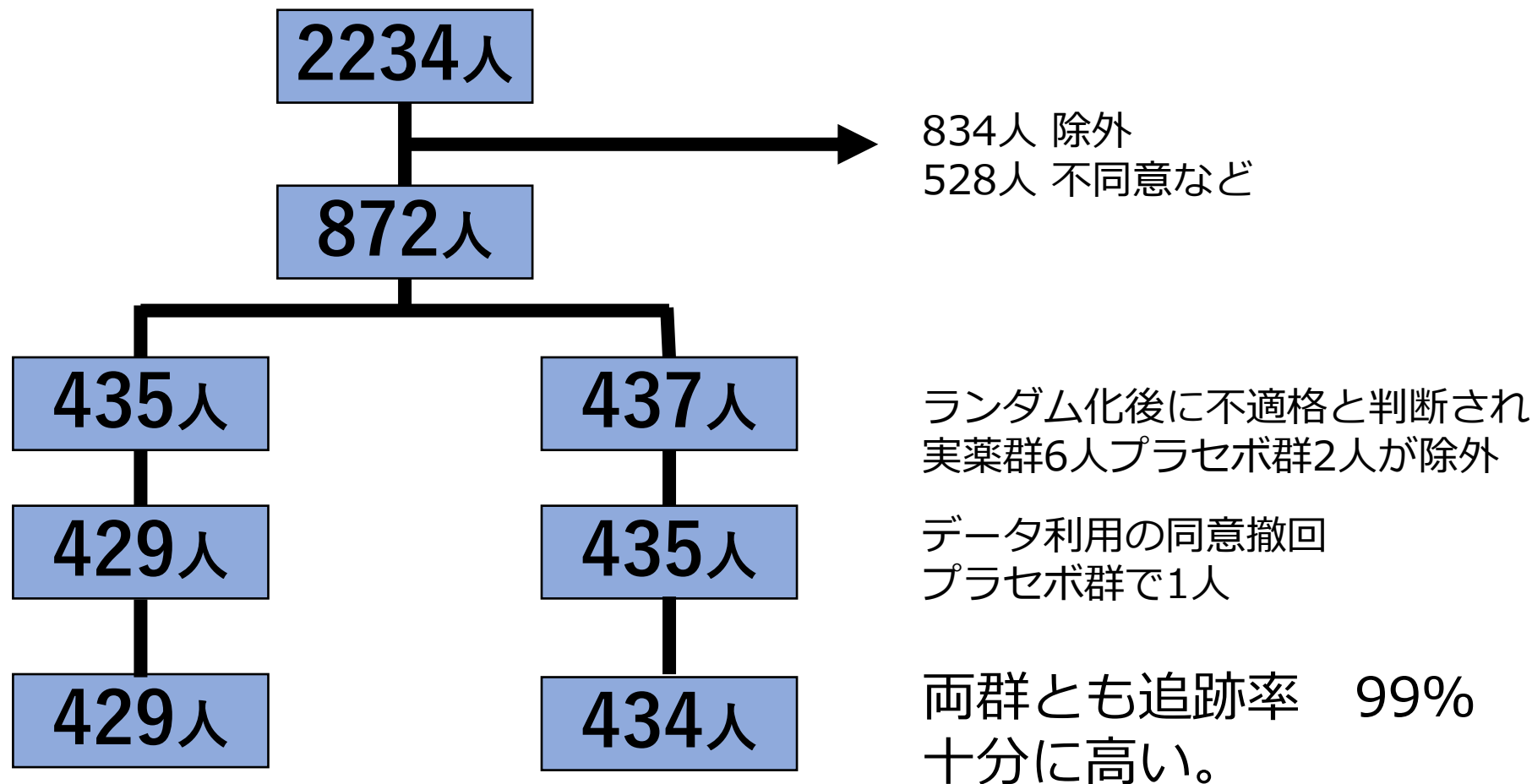
四重盲検

患者、医師、治験職員、統計学者が盲検化されたと記載。

論文の批判的吟味

研究終了時、両群の予後の バランスはとれていたか

追跡は完了しているか？（追跡率・脱落率はどうか？）



論文の批判的吟味

研究終了時、両群の予後の
バランスはとれていたか

Intention to treat 解析されたか？

Intention to treat 解析されている。

96.7%の患者が予定量の90%以上の
ビタミンC又はプラセボ投与を完遂した。

同意撤回したプラセボの1例について
ベストケース ワーストケースで解析
したが結果に差はなかった。

論文の批判的吟味 結果は何か

Primary Outcome

28日後の全死亡＋臓器不全

ビタミンC群

プラセボ群

リスク比
(95%信頼区間)

死亡＋
臓器不全

191/429人
(44.5%)

167/434人
(38.5%)

1.21
(1.04 to 1.40)

死亡

152/429人
(35.4%)

137/434人
(31.6%)

1.17
(0.98 to 1.40)

臓器不全

39/429人
(9.3%)

30/434人
(6.9%)

1.30
(0.83 to 2.05)

論文の批判的吟味 結果は何か

Primary Outcome

28日後の全死亡＋臓器不全

ビタミンC群

プラセボ群

リスク比
(95%信頼区間)

死亡＋
臓器不全

191/429人
(44.5%)

167/434人
(38.5%)

1.21
(1.04 to 1.40)

絶対リスク増加 $0.445 - 0.385 = 0.06$

Number Needed to Harm $1 / 0.06 = 16.6$

17人にビタミンC投与すると、1件イベントが増える。

論文の批判的吟味 結果は何か

参考：Secondary Outcome

ICU入室中の臓器不全のない日数

経過途中の臓器不全の有無（day2, 3, 4, 7, 10, 14, 28）

28日、6カ月後の死亡率

6カ月後のQOL

バイオマーカー

➡ 有意差はつかず

論文の批判的吟味 結果は何か

安全性のOutcome	事前設定イベント		急性腎障害 溶血 低血糖
	ビタミンC群	プラセボ群	リスク比 95%信頼区間
Stage3の 急性腎障害	162/429人 (37.8%)	164/434人 (38.5%)	1.00 (0.85 to 1.19)
溶血	0 人	0 人	
低血糖	26/429人 (6.1%)	22/434人 (5.1%)	1.25 (0.73 to 2.14)

事前設定したイベントについて有意な差なし
ビタミンC群で1人アナフィラキシー

論文の批判的吟味 結果は何か

有効性評価 28日後の全死亡＋臓器不全に関して
ビタミンC投与群がプラセボ群よりもイベント増加。

安全性評価 事前設定した安全性評価項目では
ビタミンC投与群とプラセボ群に差はなかった。

EBMの実践 5 steps 論文の批判的吟味

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

症例への適用

臨床試験の参加者は、自分の診療における患者と似ているか？

患者にとって重要なアウトカムは全て考慮されたか？

実験的治療による利益は、
考えられる害やコストに見合うか？

症例への適用

試験参加者と自分の診療
する患者は似ているか？

試験参加者

平均65歳 SOFA score 10.1-10.2

感染巣 肺が1/3 消化器・腹腔が1/3程度
尿路が10%

自分の患者

80歳 SOFA score 9点 感染巣は尿路

重症度は近いが、試験参加者と較べ高齡。悪い予後が危惧される。
研究では尿路感染症は10%程度と少なめ。

論文結果はそのまま適用しづらい。

症例への適用

重要なアウトカムは
全て考慮されていたか？

薬価

体重60kgで計算すると
1回3000mgのビタミンCを最大16回投与。

ビタミンC注 1A 2g 84円であり低コストで使用可能。
添付文書上は1日50～2000mgとなっているため注意。

症例への適用

治療利益は考えられる
害やコストに見合うか？

今回の研究ではビタミンC群の方が
全死亡＋臓器不全が多いという結果であり、
治療利益を認めなかった。

ビタミンCの投与は見送ることにした。
参考として良い結果がでたという論文も見てみる。

良い結果の論文

JAMA | **Preliminary Communication** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

**Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of
Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute
Respiratory Failure**

The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial

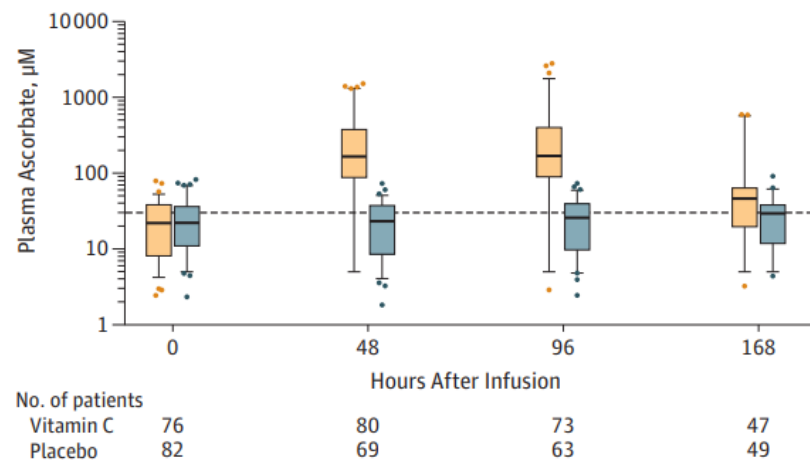
二重盲検 ランダム化比較試験
アメリカのICU 7施設

良い結果の論文 論文のPICO

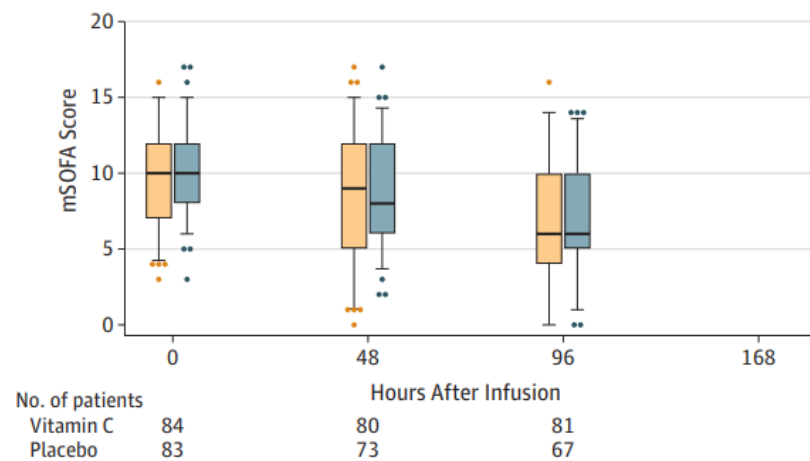
Patient	敗血症 + ALIの成人患者
Intervention	ビタミンCを点滴で投与すると
Comparison	ビタミンCを投与しないのに較べて
Outcome	96時間後のmSOFA score 改善するか？ バイオマーカー（CRP トロンボモジュリン） 改善するか？

良い結果の論文

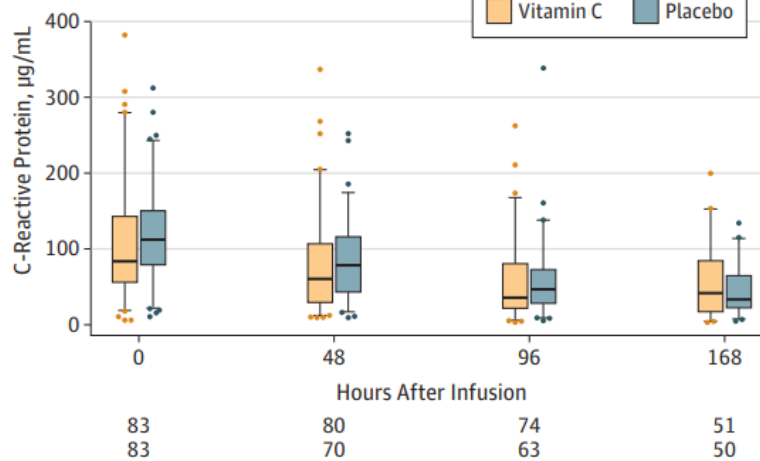
A Plasma ascorbate



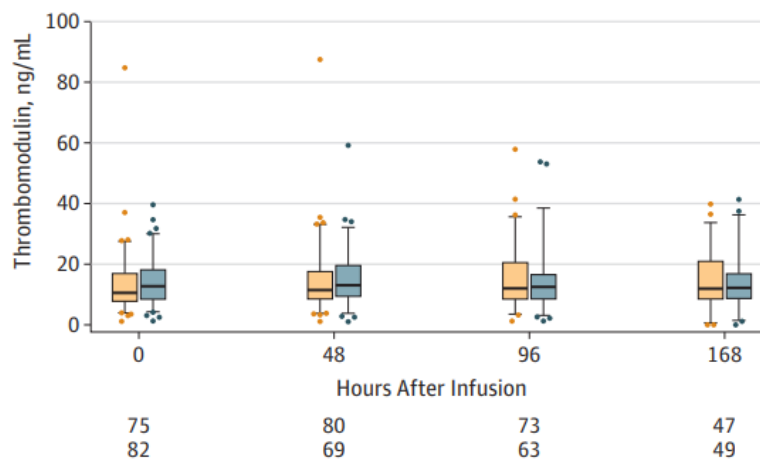
B mSOFA score



C C-reactive protein



D Thrombomodulin

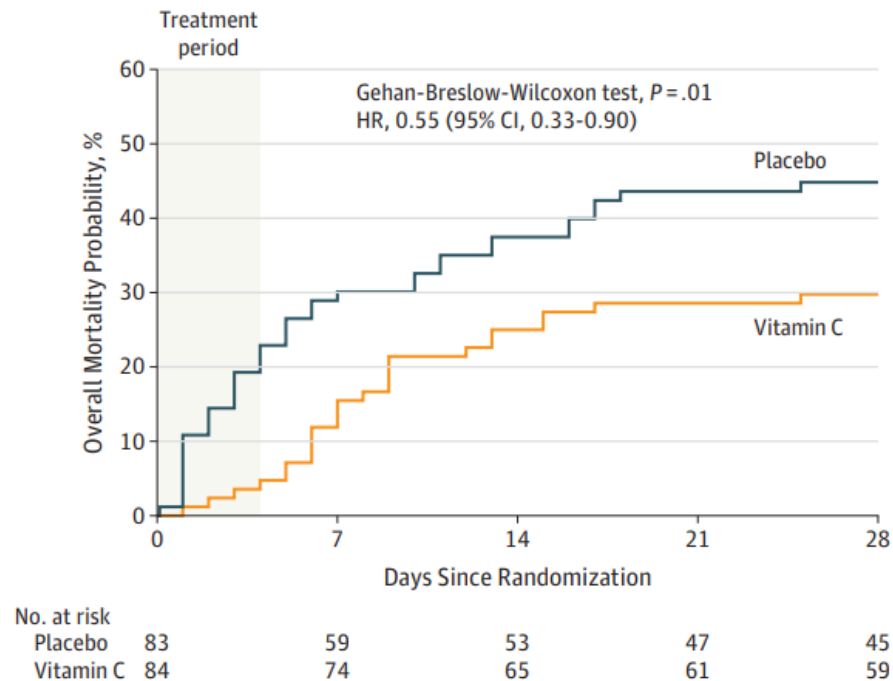


167人の患者

一次アウトカムの
mSOFAや
CRPなどの
バイオマーカーに
有意差なし

良い結果の論文

Figure 3. All-Cause Mortality From Randomization (Day 0) to Day 28 Among Patients With Sepsis-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome



Vitamin C-infused patients exhibited a significant reduction in 28-day all-cause mortality, although the P value was not adjusted for multiple comparisons. The median observation time was 28 days (interquartile range, 15-28 days) for the vitamin C group and 28 days (interquartile range, 5-28 days) for the placebo group.

二次アウトカム
28日時点の全死亡

ビタミンC群で有意に低下
HR 0.55(95%CI 0.33-0.90)

但し二次アウトカムは
全46項目を評価。43項目は有意差なし。

探索的研究であり更なる検証必要。

EBMの実践 5 steps 論文の批判的吟味

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適用

Step5 Step1-4の見直し

ふりかえり

高齢男性の尿路感染症からの敗血症性ショック。

UpToDateから論文調べて吟味した。

調べた論文はネガティブな結果であった。
生存率改善したという結果の論文では
対象がALI患者に限定されていたこと、
探索的研究として多数評価された項目の1つの結果に留まること、
以上の点で今のところはビタミンCを用いないことにした。