

Acetaminophen for Fever in Critically Ill  
Patients with Suspected Infection

感染症が疑われる重症患者に対する  
発熱へのアセトアミノフェンの効果

N Engl J Med. 2015; 373: 2215-24.

[PMID:26436473]

北海道科学大学 急性・重症患者看護専門看護師

石川 幸司

# 背景

- アセトアミノフェンは、感染症の可能性が高い集中治療室（ICU）患者の発熱に対して一般的に使用されている
- 敗血症性ショック患者への身体的冷罨法で平熱に下げると昇圧薬の投与量は減少、死亡率も低下すると報告されている
- その一方、発熱は免疫細胞の機能を高め、病原体の成長を阻害し、抗菌薬の活性を高めるため、感染患者では初期に高い体温であるほど、死亡リスクが低いことも報告されている
- 感染の可能性が高い患者に、アセトアミノフェンを使用して解熱することの効果は明らかにされていない

# 目的

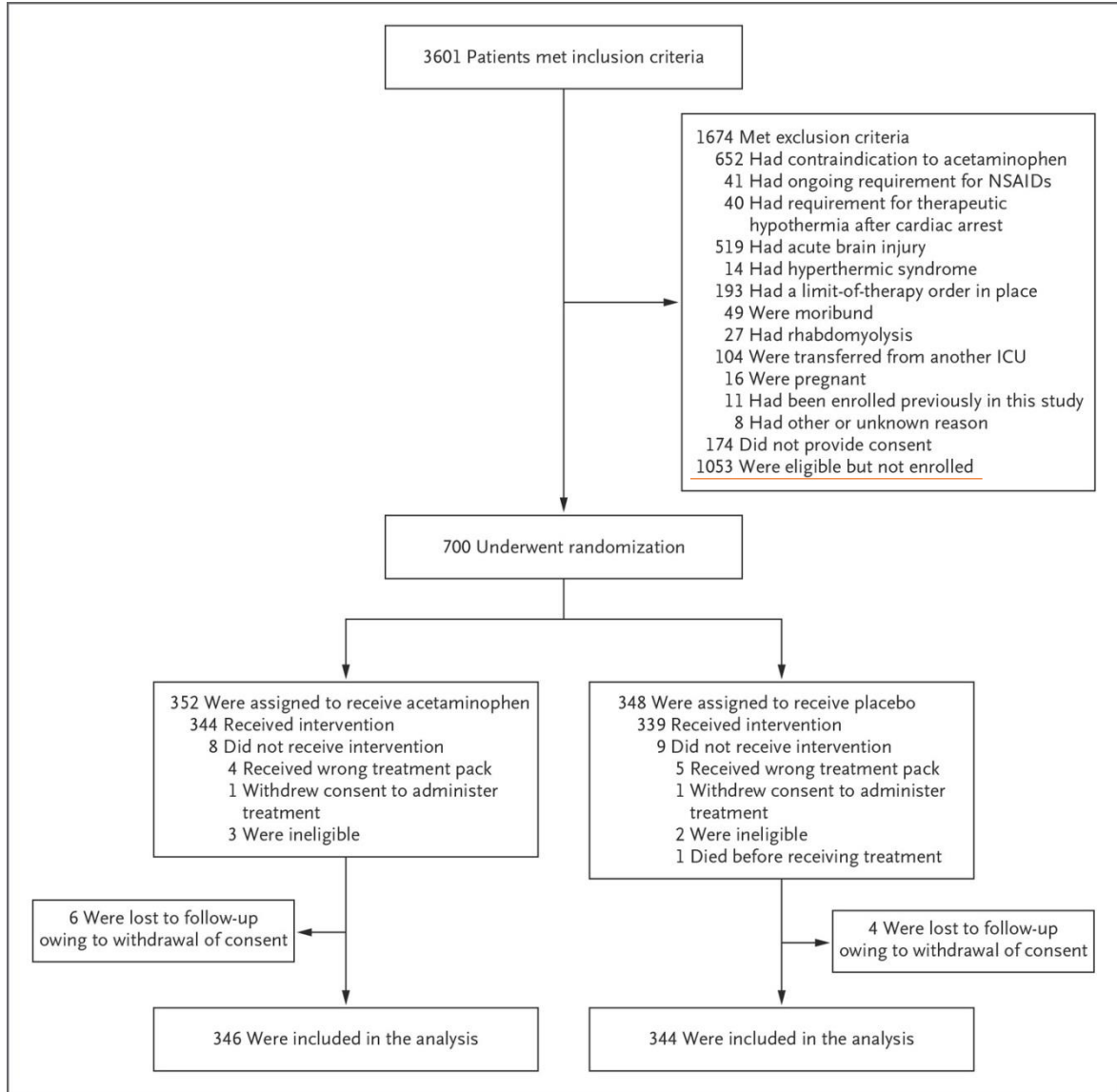
ICUに入室した感染が疑われる患者に対して、アセトアミノフェンによる解熱がICU退室後の生存日数を評価すること

# 方法

- デザイン: 多施設無作為化並行群間比較試験
- 対象: すでに感染症があるもしくは感染症の疑いがある38°C以上の発熱をした16歳以上の患者
  - ※ 除外基準: 脳血管障害患者および肝障害患者
- 場所: オーストラリア、ニュージーランドの23のICU
- 期間: 2013年2月～2014年7月
- 介入: アセトアミノフェンの1g投与群とプラセボ群に無作為に割り付けた
  - ※ アセトアミノフェンは6時間ごとに投与

# 方法

- 主要評価項目：無作為化から28日間において、ICU退室後の日数（集中治療の必要がない生存日数）
- 副次評価項目：
  - 調査期間である28日間および90日間における全死亡率
  - 無作為化から90日間におけるICU滞在日数、入院日数、退院後生存日数、人工呼吸器から離脱した日数、強心薬・昇圧薬から離脱した日数、腎代替療法から離脱した日数
- 分析：ウイルコクソンの順位和検定、ホッジス・レーマン推定量  
カプラン・マイヤー法



1053名は除外基準には当てはまらないものの、対象とならなかった

解析対象は無作為化された700例のうち、690例(98.6%)

# 結果 (The characteristics of the patients)

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.\*

Characteristic	Acetaminophen (N=347)	Placebo (N=344)
Age — yr	59.1±16.9	57.9±17.4
Male sex — no. (%)	224 (64.6)	225 (65.4)
Weight — kg	86.2±26.0	85.4±24.8
Ethnic group — no. (%)†		
New Zealand European	137 (39.5)	123 (35.8)
Australian European	108 (31.1)	113 (32.8)
Maori	26 (7.5)	32 (9.3)
Pacific Islander	19 (5.5)	21 (6.1)
Aboriginal or Torres Strait Islander	8 (2.3)	4 (1.2)
Other	49 (14.1)	51 (14.8)
Coexisting conditions — no. (%)		
Cancer	74 (21.3)	67 (19.5)
Chronic pulmonary disease	41 (11.8)	47 (13.7)
Congestive heart failure	13 (3.7)	19 (5.5)
Diabetes	91 (26.2)	86 (25.0)
End-stage renal failure	10 (2.9)	5 (1.5)
HIV infection	7 (2.0)	3 (0.9)
Ischemic heart disease	52 (15.0)	52 (15.1)
Severe neurologic dysfunction	15 (4.3)	26 (7.6)
Source of admission to ICU — no. (%)		
Emergency department	115 (33.1)	116 (33.7)
Hospital ward	128 (36.9)	96 (27.9)
Transfer from another ICU	14 (4.0)	18 (5.2)
Transfer from another hospital, except from another ICU	22 (6.3)	24 (7.0)
Operating room after elective surgery	15 (4.3)	23 (6.7)
Operating room after emergency surgery	53 (15.3)	67 (19.5)
Time from admission to randomization — days	1.3±1.8	1.4±2.3

## Physiological characteristics‡

Peak temperature in the 12 hr before randomization — °C	38.8±0.6	38.7±0.6
Mean arterial pressure — mm Hg	76.7±12.8	76.9±12.2
Heart rate — beats/min	100.2±20.6	99.8±20.7
Minute ventilation — liters/min	10.3±4.0	9.8±3.3
Sepsis status — no. (%)§		
Sepsis	346 (99.7)	344 (100)
Severe sepsis	289 (83.3)	285 (82.8)
Septic shock	65 (18.7)	73 (21.2)
APACHE II score¶	19.1±6.7	18.7±7.5
Physiological support — no. (%)		
Inotropic or vasopressor support	174 (50.1)	181 (52.6)
Mechanical ventilation		
Invasive	176 (50.7)	182 (52.9)
Noninvasive	21 (6.1)	23 (6.7)
Renal-replacement therapy	12 (3.5)	12 (3.5)
Other extracorporeal therapy	0	1 (0.3)
Receiving glucocorticoid therapy — no./total no. (%)	49/320 (15.3)	62/327 (19.0)
Receiving aspirin therapy — no. (%)	53 (15.3)	54 (15.7)

- アセトアミノフェン群 (n=346) とプラセボ群 (n=344) の患者背景は類似していた
- 両群ともに感染部位は、肺と腹部が多いことも共通していた
- 研究薬の投与回数に関して、アセトアミノフェン群は平均8回、プラセボ群は平均9回であった

# 結果：各グループの日内体温の差

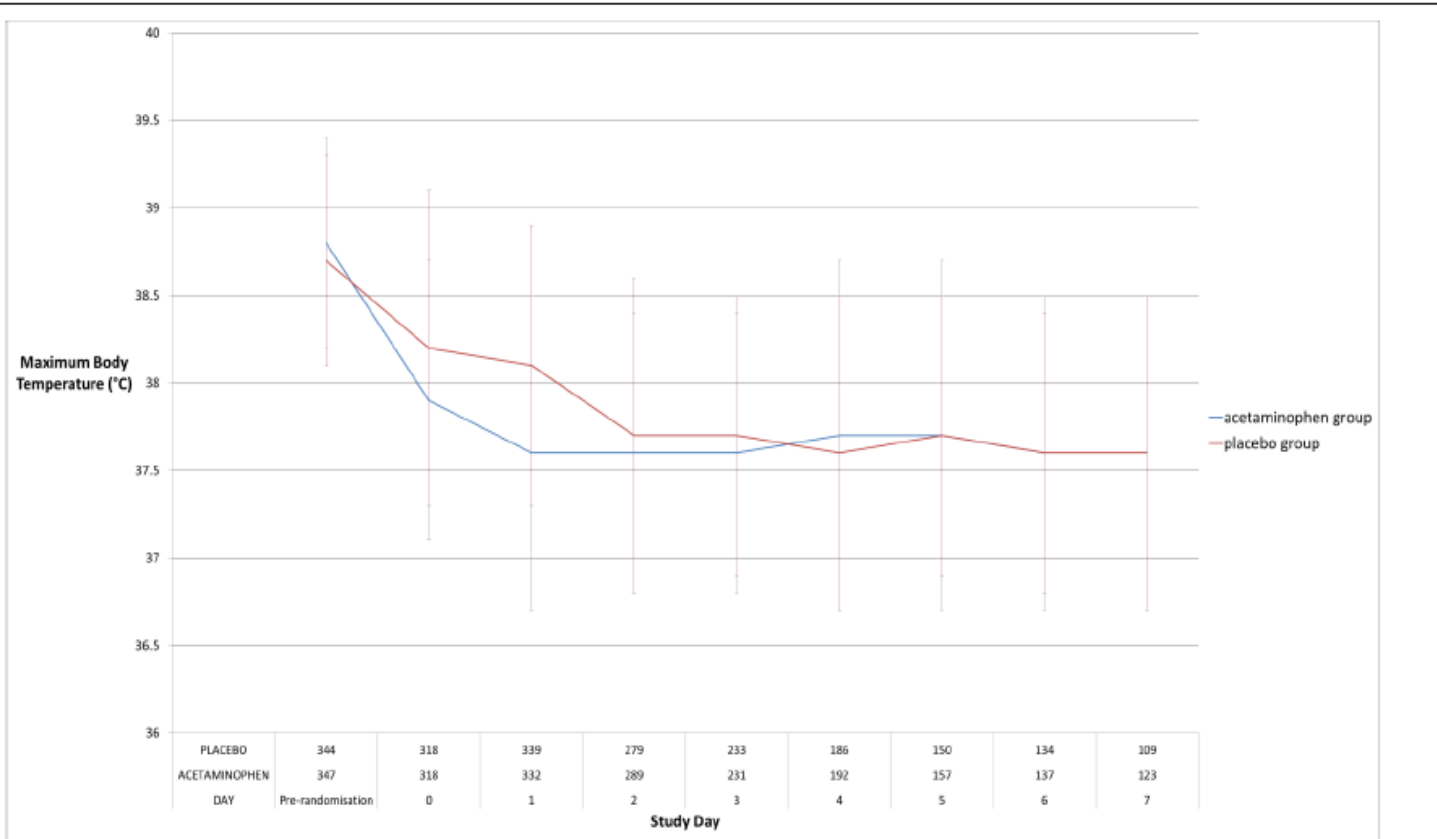


Figure S5. Average maximum daily temperature by treatment group\*

\*Error bars are plus or minus one standard deviation. The number of patients contributing data to each study point by treatment group is shown on the horizontal axis. Day zero is the day of randomization.

- 日内最高体温の平均値  
アセトアミノフェン群  $38.4 \pm 1.0^{\circ}\text{C}$   
プラセボ群  $38.6 \pm 0.8^{\circ}\text{C}$   
絶対値差分  
 $-0.25^{\circ}\text{C}$  (95% CI,  $-0.38$  to  $-0.11$ ;  $P < 0.001$ )
- 日内平均体温の平均値  
アセトアミノフェン群  $37.0 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$   
プラセボ群  $37.3 \pm 0.6^{\circ}\text{C}$   
絶対値差分  
 $-0.28^{\circ}\text{C}$  (95% CI,  $-0.37$  to  $-0.19$ ;  $P < 0.001$ )



# 結果

**Table 2. Study Outcomes.\***

Outcome	Acetaminophen (N=346)	Placebo (N=344)	Absolute Difference <sup>†</sup> days (95% CI)		P Value	
			Unadjusted	Adjusted <sup>‡</sup>	Unadjusted	Adjusted <sup>‡</sup>
Primary outcome: ICU-free days — median (IQR)	23 (13–25)	22 (12–25)	0 (0–1) <sup>‡</sup>		0.07	
Key secondary outcomes						
Hospital-free days — median (IQR)	12 (0–19)	10 (0–18)	0 (0–0)		0.27	
Days free from mechanical ventilation — median (IQR)	27 (19–28)	26 (17–28)	0 (0–0)		0.14	
Days free from inotropes or vasopressors — median (IQR)	27 (25–28)	27 (24–28)	0 (0–0)		0.36	
Days free from renal-replacement therapy — median (IQR)	28 (28–28)	28 (28–28)	0 (0–0)		0.53	
Days free from ICU support — median (IQR)	26 (16–27)	25 (15–27)	0 (0–1)		0.14	
Relative Risk (95% CI)						
P Value						
Death by day 28 — no. (%)	48 (13.9)	47 (13.7)	1.02 (0.68–1.52)	1.00 (0.67–1.50)	0.94	0.99
Death by day 90 — no. (%) <sup>¶</sup>	55 (15.9)	57 (16.6)	0.96 (0.66–1.39)	0.94 (0.65–1.35)	0.84	0.73

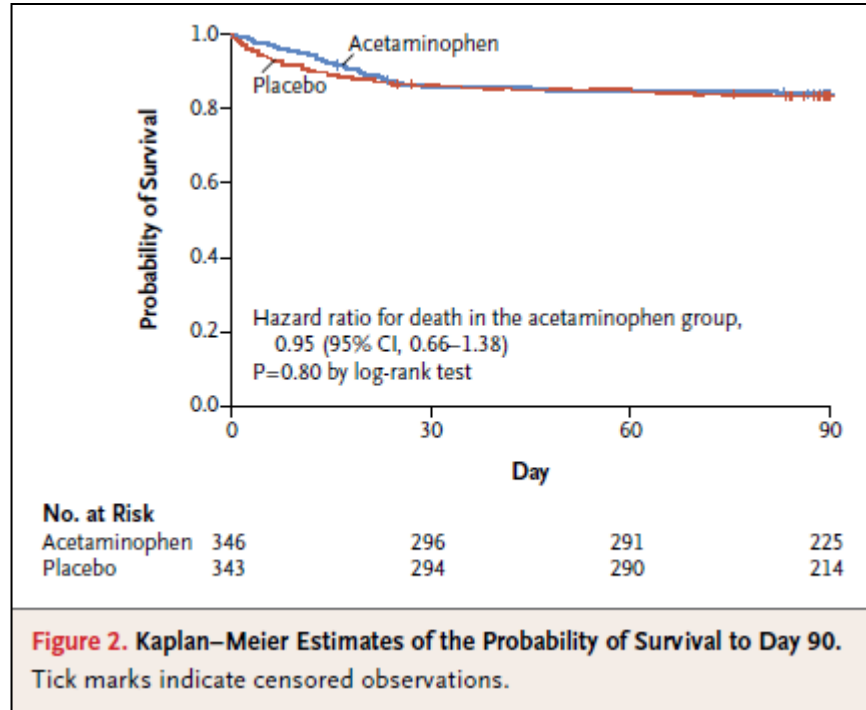
- 主要評価項目

ICU退室後の生存日数は、アセトアミノフェン群が23日 (IQR13-25) とプラセボ群の22日 (12-25) と比較して有意な差はなかった

- 副次評価項目

退院後の日数、人工呼吸器や血管作動薬、腎代替療法、ICU管理期間においても両群で有意な差はなかった

# 結果



- 90日間における生存時間においても、  
両群に有意な差はなかった

アセトアミノフェン群の死亡の危険率  
ハザード比 0.95, 95%CI 0.66-1.38

# 結果

**Table 3. Logarithmic Transformation Analysis of ICU and Hospital Length of Stay among Survivors versus Nonsurvivors.\***

Variable	Acetaminophen <i>median no. of days (IQR)</i>	Placebo	Difference in Logarithms (95% CI)	Exponent of Difference (95% CI)	P Value	P Value for Interaction
Hospital length of stay						<0.001
<u>Nonsurvivors</u>	13.9 (7.1 to 22.2)	7.7 (2.9 to 17.0)	0.64 (0.30 to 0.99)	1.90 (1.35 to 2.69)	<0.001	
Survivors	13.2 (7.7 to 25.0)	14.1 (8.1 to 27.1)	-0.12 (-0.27 to 0.04)	0.89 (0.76 to 1.04)	0.13	
ICU length of stay						<0.001
<u>Nonsurvivors</u>	10.4 (4.1 to 16.9)	4.0 (1.7 to 9.4)	0.75 (0.36 to 1.14)	2.12 (1.43 to 3.13)	<0.001	
<u>Survivors</u>	3.5 (1.9 to 6.9)	4.3 (2.1 to 8.9)	-0.18 (-0.35 to 0.01)	0.84 (0.70 to 0.99)	0.01	

- アセトアミノフェン投与群

非生存患者は、入院日数・ICU滞在日数が長かった  
生存患者では、ICU滞在に日数が短かった

# 有害事象

肝機能低下による研究薬の投与を中止した割合

- アセトアミノフェン群 : 8.1%
- プラセボ群 : 9.9%

オッズ比 0.89, 95%CI 0.69-1.19, p=0.40

# 結論

- 感染症の可能性が高い発熱に対し、早期からアセトアミノフェンを投与しても、ICU退室後の日数に影響はしなかった。

# 私見

- 感染症において、発熱に対する解熱薬の使用は、予後を変化させないため、解熱剤のルーチン使用は避けてた方がよい。一方で、患者の苦痛を軽減するために、解熱剤を使用しても、死亡率を上げたりしないかもしれない。
- アセトアミノフェンの投与はICU入室期間に限定した研究であり、ICU入室前や後の使用状況は不明であることに注意が必要。
- 3601名が基準を満たし、1674名が除外基準となり、無作為化の対象は700名である。1053名が基準を満たしていたにも関わらず、除外されたのはなぜか不明(同意取得不可!?)