

JAMA[®]

Online article and related content
current as of November 2, 2010.

**Long-term Cognitive Impairment and Functional
Disability Among Survivors of Severe Sepsis**

Theodore J. Iwashyna; E. Wesley Ely; Dylan M. Smith; et al.

JAMA. 2010;304(16):1787-1794 (doi:10.1001/jama.2010.1553)

重症敗血症の長期的予後

聖マリアンナ医科大学

Background

- 認知機能の障害と身体障害は死亡率を上昇させ、医療費の増大につながり、介護者や家族の負担も増大する
- アメリカでは毎年多数の敗血症患者で認知・身体機能障害が起こっている
- 多くの患者が新たな認知・身体機能の障害を抱え退院しているのではないかと疑われる

Objective

- 重症敗血症患者の長期的な調査は行われていない
- 長期的な認知・身体機能障害は予防可能かもしれない
- 重症敗血症の生存者間で認知・身体機能障害のオッズが増加するかについて調べた
- 個人調査法とMedicareの請求を利用した高齢者のアメリカ人についてのコホート研究のデータを利用した

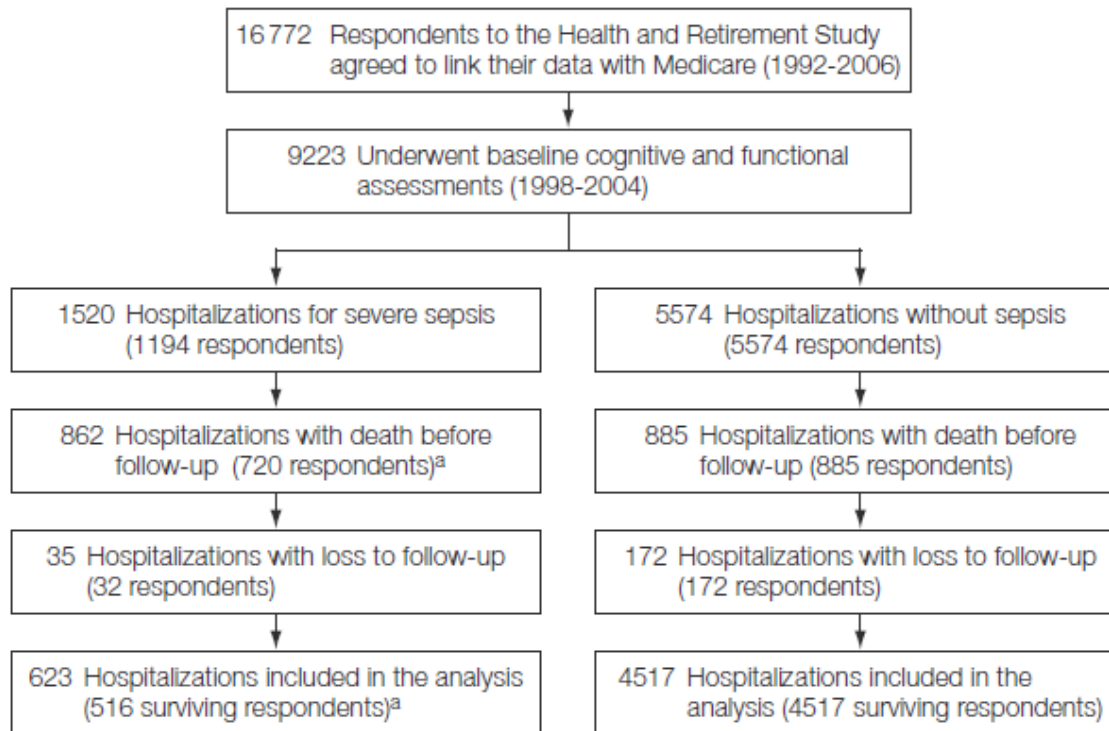
Methods①

Data source

- 1992年～ アメリカで全国的に行われているコホート調査、Health and Retirement Study (HRS)のデータを使用
- 50歳以上が対象
- これまで27000人以上の者がインタビューに応じた
(代理人による回答含む)
- 90-95%のフォローアップ率
- 2年毎にインタビューは行われた

Patient Cohort

Figure 1. Patient Cohorts



- 死亡まで、もしくは2006年の調査終了までフォローアップした
- Primary analysesは最低1回のフォローアップのインタビューができた場合に行った

Methods②

Data source

- Organ dysfunction score (心血管・神経・血液・肝臓・腎臓・呼吸器由来の臓器障害の合計)などの入院中の情報がMedicareの請求のデータから得られた
- Race、ethnicityは記述形式のみではあるが記録された

Methods③

重症敗血症の定義

- Medicareの請求のデータを用いて決定
- 1回の入院期間中に、感染症と、新しい臓器機能不全両方を発症したというevidenceが必要
- 複数回の入院があった場合は、各入院を1回とした
- 比較として、5574例の非敗血症症例の入院例を平行して分析した

Methods④

身体機能の定義

- **ADLs**; ①歩行 ②着衣 ③入浴 ④食事
⑤ベッドに出入りする ⑥排泄
- **Instrumental ADL (IADLs)**; ①温かい食事を準備
②日用品の買い物をする ③電話をかける
- 上記の中で介助する必要がある項目を合計
(全く介助を必要としない0点～全ての項目で介助を必要とする11点)
- 0個; 機能制限なし、1～3個; 軽度～中等度の制限、
4個～; 重度の制限

Methods⑤

認知機能障害の定義

- 65歳以上・・・35点満点のテストを施行(記憶、7の引き算、呼称、見当識)
- 65歳以下・・・27点満点のテストを施行(上記より見当識を除く)
- 65歳以上で自己回答不可能・・・validated Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderlyを施行
- 65歳以下で自己回答不可能・・・代理人が記憶力、判断力について5段階で評価
- HRS、ADAMS (Aging, Demographics and Memory Study、HRSの補完的なスタディ)に基づき、軽度、中等度、重度の認知機能障害カットポイントを設定

Methods⑥

Analyses

- 身体機能障害のPrimary outcome・・・ADLs、IADLsのスコアの合計
- 認知機能障害のPrimary outcome・・・認知機能障害のレベル
- 重症敗血症で入院する以前の最後の調査、入院した以後の最初の調査を元に患者を比較した

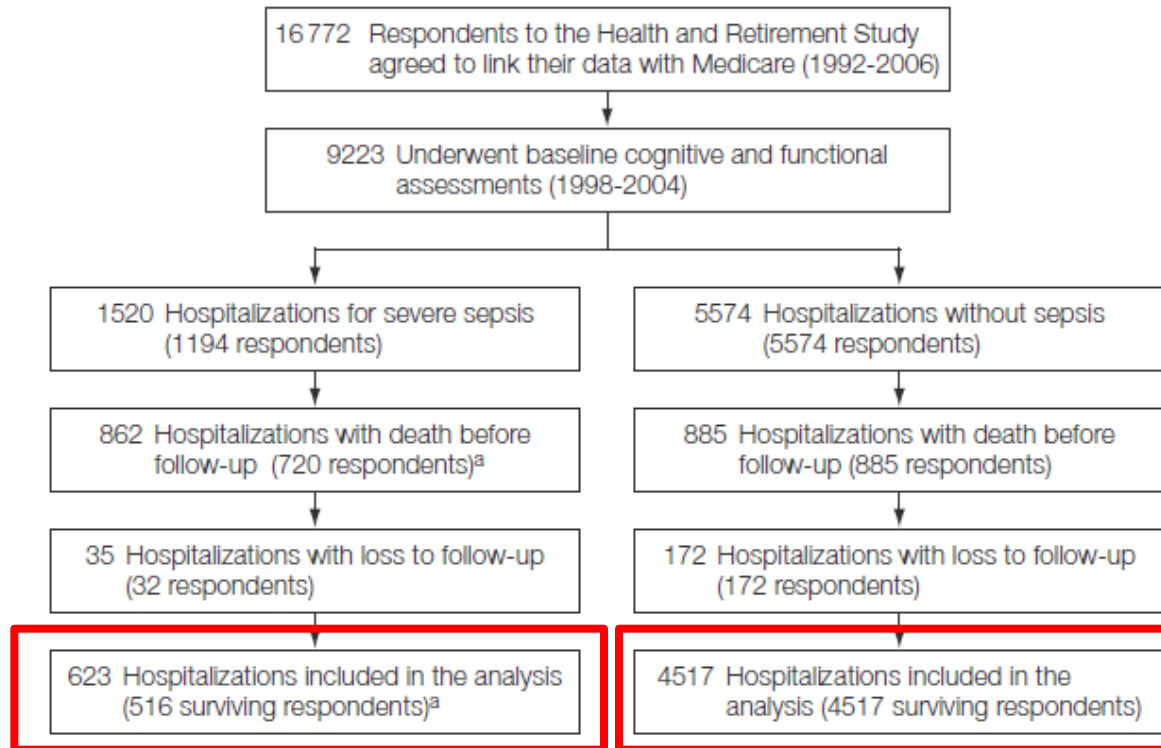
Methods⑦

Analyses

- longitudinal model・・・経時的な個々人でのvariationについて多変量解析
- hospitalization-fixed effectを評価するため、conditional logistic regressionを作成
- 重症敗血症による入院からインタビューまでの時間は正確な日数が連続型変数として記録
- $P \leq 0.05$ を統計学的に有意とした

Results①

Figure 1. Patient Cohorts



- 1998-2005年までの間に、ベースラインの認知・身体機能の評価を受けた
- 9223人のうち、1194人、延べ1520例のエピソードの重症敗血症症例があった
- 重症敗血症の生存者516人の延べ623回の入院に対して分析を行った
- 患者は敗血症罹患以前に4回まで、以後に4回までの調査を受けた

各群の特徴

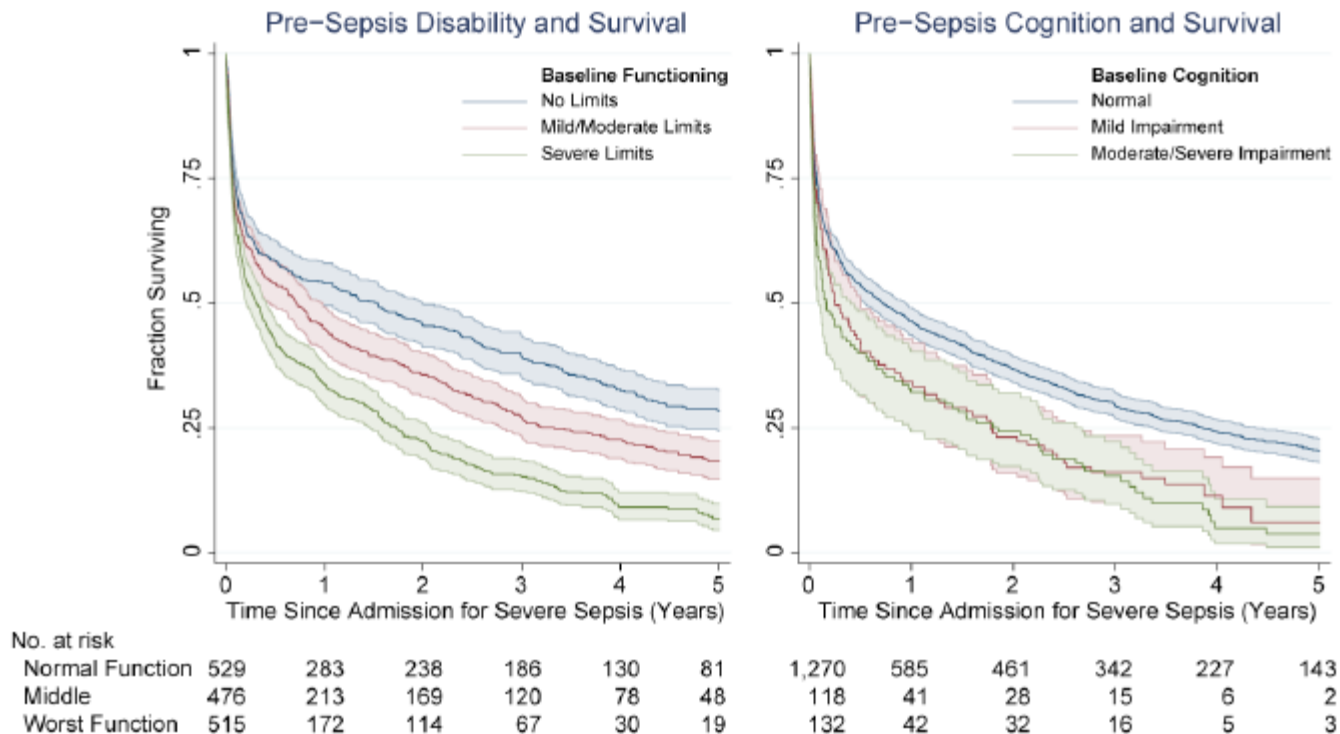
Table 1. Demographics of Study Cohort of Survivors, by Baseline Physical Functioning (n = 623)^a

	Functional Class at Baseline by Limitations		
	None	Mild to Moderate	Severe
No.	269	195	159
Men, No. (%)	143 (53)	92 (47)	46 (29)
Race/ethnicity, No. (%)			
Black	49 (18)	41 (21)	38 (24)
Hispanic	19 (7)	12 (6)	13 (8)
Age at sepsis, mean (SD), y	75.8 (7.5)	76.7 (9.5)	79.1 (9.6)
Length of stay, mean (SD), d	11.4 (10.7)	11.3 (11.2)	8.5 (6.3)
Required mechanical ventilation, No. (%)	64 (23)	32 (16)	27 (17)
Required dialysis, No. (%)	9 (3.4)	6 (3.1)	12 (7.6)
Used an intensive care unit, No. (%)	137 (51)	75 (38)	57 (36)
Underwent major surgery, No. (%)	73 (27)	39 (20)	15 (9)
Charlson score, mean (SD)	1.69 (1.42)	1.96 (1.64)	2.11 (1.41)
Organ dysfunction score, mean (SD)	1.15 (0.39)	1.16 (0.45)	1.11 (0.34)
Acute conditions, No. (%)			
Cardiovascular dysfunction	60 (22)	62 (32)	45 (28)
Neurologic dysfunction	19 (7)	20 (10)	17 (11)
Hematologic dysfunction	61 (23)	34 (17)	27 (17)
Hepatic dysfunction	2 (1)	0 (0)	1 (1)
Renal dysfunction	103 (38)	79 (41)	60 (38)
Respiratory dysfunction	64 (24)	32 (16)	27 (17)
Baseline, No. (%)			
Cognitive impairment			
None	254 (94)	182 (93)	105 (66)
Mild	15 (5.6)	9 (4.6)	20 (12.6)
Moderate to severe	0	4 (2.1)	34 (21.4)
Physical function deficiencies, mean (SD)			
Basic ADL	0	1.3 (0.9)	4.0 (1.7)
Instrumental ADL	0	0.5 (0.7)	3.0 (1.5)
Proxy respondent, No. (%)			
At baseline	9 (3)	22 (11)	59 (37)
At first postsepsis survey	46 (17)	47 (24)	87 (55)

Abbreviation: ADL, activity of daily living.

^aData for the entire cohort of incident severe sepsis hospitalizations are in eTable 1, and risk factors for cognitive impairments are presented in eTable 2 (both available at www.jama.com).

身体・認知機能障害別の重症敗血症後の生存曲線



- 90日後の死亡率は41.3% (95%CI, 38.8%-43.8%)
- 5年後の死亡率は81.9% (95% CI, 79.8%-84.0%)
- 元々身体機能、認知機能の障害がある患者では、障害がない患者に比べて予後が悪い ($p < 0.0001$ by log-rank test, confirmed in Cox regression)

Results②

認知機能の障害

Figure 2. Cognitive Impairment Among Survivors of Severe Sepsis at Each Survey Time Point

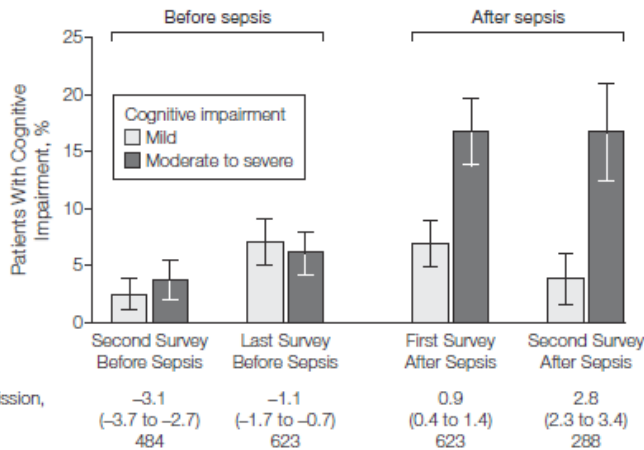


Table 2. Severe Sepsis and Moderate to Severe Cognitive Impairment Among Survivors^a

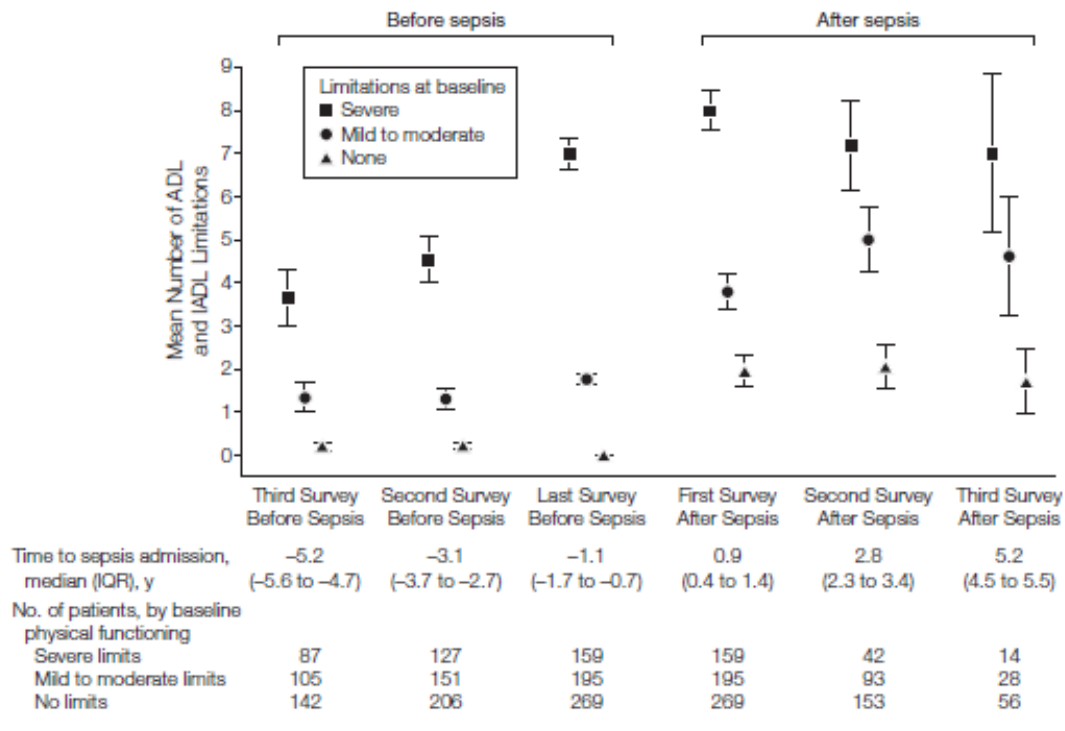
	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
Before sepsis (per additional year)	1.35 (1.11-1.65)	.002
<u>Effect of sepsis</u>	<u>3.34 (1.53-7.25)</u>	<u>.002</u>
After sepsis (per additional year)	1.68 (1.28-2.21)	.001

- 重症敗血症は中等度～重度の認知機能障害を増加させた
(有病率6.1%→16.7%へ増加)
- 経時的変化を除去しても中等度～重度の認知機能障害の発生のオッズ比は3.34であった

Results③

身体機能障害

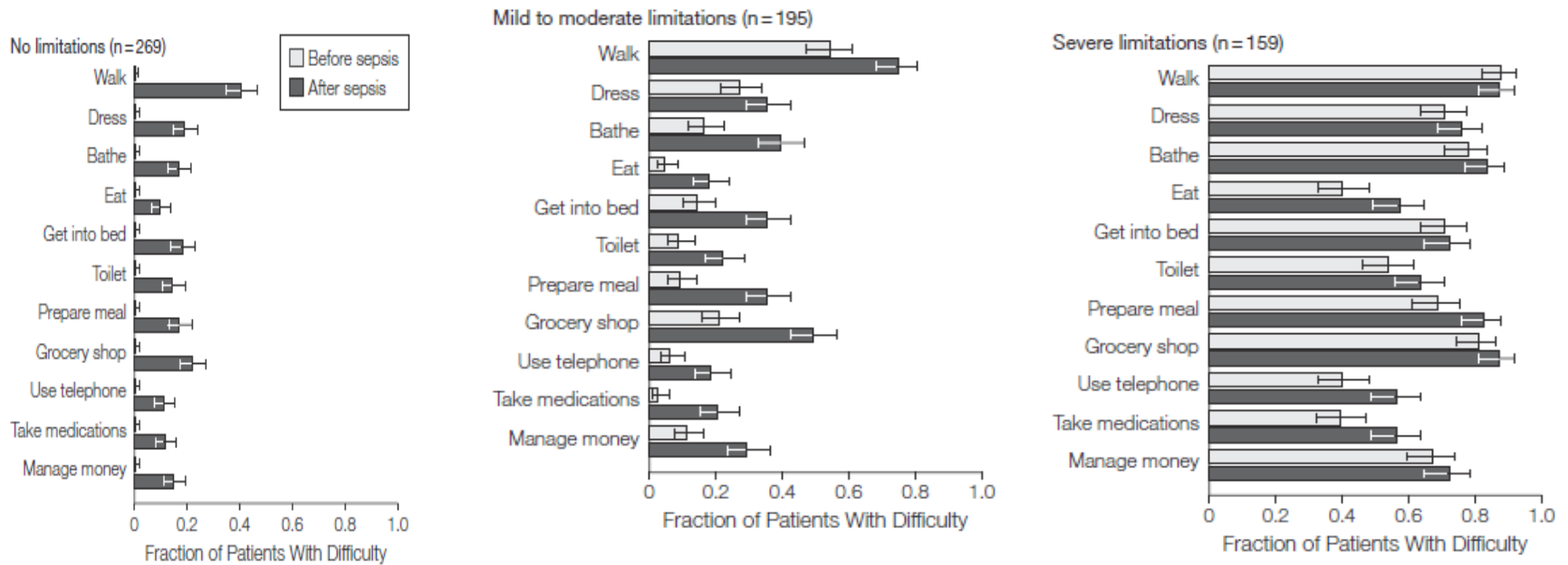
Figure 3. Functional Trajectories by Baseline Functioning



- 重症敗血症の生存者は、フォローアップの調査でより重度の機能障害のリスク↑
- 入院前に比べ、敗血症により機能障害の悪化は加速した
- 敗血症の影響は、ベースラインの身体機能が良好である群の方が大きかった
- 多変量解析でも同様の結果であった

Results④

身体障害



- どの群においても、新たに低下がみられたADL、IADLの項目に特有なものはなかった

Results⑤

身体機能障害

Table 3. Acquisition of New Functional Limitations Before and After Sepsis Among Survivors by Functional Class at Baseline^a

	Functional Class at Baseline by Limitations		
	None (n = 269)	Mild to Moderate (n = 195)	Severe (n = 159)
Before sepsis	-0.020	0.11	0.84
Per year, CI	-0.046 to 0.086	0.01 to 0.21	0.73 to 0.92
P value	.55	.03	<.001
Effect of sepsis	1.57	1.50	0.04
Per year, CI	0.99 to 2.15	0.87 to 2.12	-0.74 to 0.81
P value	<.001	<.001	.93
After sepsis	0.19	0.51	0.16
Per year, CI	-0.03 to 0.41	0.24 to 0.77	-0.19 to 0.50
P value	.09	<.001	.37

- 敗血症罹患前に障害のなかった群において、1.57個の新たな障害が生じた
- 軽度～中等度の障害があった群において、1.5個の新たな障害が生じ、0.51個/年の新しい制限が急速に出現、進行した
- 重篤な障害があった群においては、有意な変化はなかった

Results⑥

身体機能障害

- 重症敗血症の生存者のうち、59.3%に敗血症後最初の調査で認知・身体機能の障害がみられた

“認知機能”を交絡因子として除去したregression model⇒

- 元々機能制限がない患者では新たに1.30個の機能制限が発生した
- 元々軽度～中等度の機能制限を有する場合は更に新たに1.20個の機能制限が発生した
- 元々中等度～重度の認知機能障害がある場合には統計学的に有意な差はみられなかった

非敗血症群との比較

	Functional Class at Baseline		
	No Limits	Mild/Moderate Limits	Severe Limits
Before Hospitalization (per year) p-value	-0.025 (-0.037,-0.012) $p < 0.001$	0.16 (0.12,0.20) $p < 0.001$	0.71 (0.60,0.81) $p < 0.001$
Marginal Effect of Severe Sepsis for Pre-Hospitalization Change p-value for interaction	0.045 (-0.019,0.11) $p = 0.169$	-0.051 (-0.15,0.050) $p = 0.323$	0.13 (-0.050,0.31) $p = 0.155$
Effect of Hospitalization p-value	0.48 (0.39,0.56) $p < 0.001$	0.43 (0.22,0.63) $p < 0.001$	-0.47 (-0.83,-0.11) $p = 0.010$
Marginal Effect of Hospitalization for Severe Sepsis on Acute Change p-value for interaction	1.10 (0.53,1.67) $p < 0.001$	1.07 (0.43,1.71) $p = 0.001$	0.51 (-0.34,1.35) $p = 0.240$
After Hospitalization (per year) p-value	0.21 (0.18,0.24) $p < 0.001$	0.27 (0.21,0.33) $p < 0.001$	0.10 (0.0040,0.20) $p = 0.041$
Marginal Effect of Severe Sepsis for Post-Hospitalization Change p-value for interaction	-0.018 (-0.24,0.20) $p = 0.873$	0.24 (-0.027,0.50) $p = 0.079$	0.056 (-0.30,0.41) $p = 0.756$

- 患者4517人の5574回の入院に対し調査を行った
- 重症敗血症群の認知・身体機能の変化は、非敗血症群より悪かった
- 非敗血症で、入院前に機能的な制限を有していなかった患者で、平均で0.48個の新たな機能制限が発生した
- 非敗血症でベースラインで軽度～中等度の機能制限を有していた患者では0.43個の新たな機能制限が発生した

非敗血症群との比較

	Odds Ratio	95% CI	p-value
Before Hospitalization (per additional year)	1.42	(1.24,1.63)	$p < 0.001$
Marginal Effect of Severe Sepsis (per year) *	0.95	(0.75,1.19)	$p = 0.651$
Effect of Hospitalization	1.15	(0.80,1.67)	$p = 0.451$
Marginal Effect of Severe Sepsis Hospitalization *	2.89	(1.26,6.64)	$p = 0.012$
After Hospitalization (per additional year)	1.78	(1.64,1.94)	$p < 0.001$
Marginal Effect of Severe Sepsis (per year)*	0.94	(0.72,1.24)	$p = 0.685$

* Key interaction terms of interest

非敗血症群で中等度～重度の認知障害の悪化は認められなかった(オッズ比 1.15、 $P=.01$)

Results⑦

Subgroup and Sensitivity analysis

～人工呼吸器管理を受けなかった患者について～

- 重症敗血症の影響は、500人の生存者間で類似していた
- 重症敗血症は中等度～重度の認知機能障害の発生を増加させた(オッズ比4.0)
- 元々機能制限がなかった205人では、新たに1.56個の機能障害が発生した
- 元々軽度～中等度の機能障害を有する患者では新たに1.65個の機能障害が発生した

Results⑧

Subgroup and Sensitivity analysis

～敗血症以外の原因による機能障害の可能性～

- 最初の調査から敗血症で入院するまでの間に他の病気で入院しなかった276人に対し調査を行った
- 重症敗血症は中等度～重度の認知機能障害を増加させた(オッズ比2.49)
- 元々機能制限がなかった128人では、1.46個の新たな障害が生じた
- 元々軽度～中等度の機能障害を86人では、1.34個の新たな障害が生じた

eTable 5. Subgroup Analysis: Severe Sepsis and Moderate/Severe Cognitive Impairment Among Survivors Who Were Age 65 and Above at Baseline

	Odds Ratio	95% CI	p-value
Before Sepsis (per additional year)	1.37	(1.12,1.69)	$p = 0.003$
Effect of Sepsis	3.67	(1.67,8.07)	$p = 0.001$
After Sepsis (per additional year)	1.79	(1.32,2.43)	$p < 0.001$

eTable 6. Subgroup Analysis: Acquisition of New Functional Limitations Before and After Sepsis Among Survivors Who Were Age 65 and Above at Baseline, by Functional Class at Baseline

	Functional Class at Baseline		
	No Limits n = 261	Mild/Moderate Limits n = 178	Severe Limits n = 150
Before Sepsis (per year)	0.025 (-0.043,0.094)	0.14 (0.06,0.22)	0.84 (0.68,1.00)
p-value	$p = 0.470$	$p = 0.001$	$p < 0.001$
Effect of Sepsis	1.59 (1.00,2.19)	1.46 (0.78,2.14)	-0.008 (-0.83,0.81)
p-value	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p = 0.984$
After Sepsis (per year)	0.11 (-0.14,0.36)	0.58 (0.27,0.89)	0.22 (-0.15,0.60)
p-value	$p = 0.098$	$p < 0.001$	$p = 0.237$

ベースラインの調査時に65歳以上だった群でも、重症敗血症により身体・認知機能の障害の関係は増加した

eTable 7. Sensitivity Analysis: Acquisition of New Functional Limitations Before and After Sepsis Among Survivors, by Functional Class at Baseline, Including all HRS Surveys 1992-2006

	Functional Class at Baseline		
	No Limits	Mild/Moderate Limits	Severe Limits
Before Sepsis (per year)	n = 368 0.033 (-0.010,0.075)	n = 243 0.14 (0.086,0.19)	n = 218 0.66 (0.60,0.72)
p-value	$p = 0.130$	$p < 0.001$	$p = 0.000$
Effect of Sepsis	1.61 (1.32,1.90)	1.82 (1.45,2.20)	0.53 (0.0044,1.05)
p-value	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p = 0.048$
After Sepsis (per year)	0.20 (0.13,0.27)	0.27 (0.16,0.37)	0.065 (-0.15,0.28)
p-value	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p = 0.546$

1992-2006年にフォローされた重症敗血症による2043人の入院のコホート群 (829人の入院患者中に生存者684人)でも敗血症による機能制限がみられた

eTable 8. Subgroup Analysis: Severe Sepsis and Moderate/Severe Cognitive Impairment Among Survivors, Only First Hospitalizations for Severe Sepsis in Cohort

	Odds Ratio	95% CI	p-value
Before Sepsis (per additional year)	1.30	(1.06,1.61)	$p = 0.012$
Effect of Sepsis	3.54	(1.65,7.63)	$p = 0.001$
After Sepsis (per additional year)	1.65	(1.29,2.11)	$p < 0.001$

eTable 9. Subgroup Analysis: Acquisition of New Functional Limitations Before and After Sepsis Among Survivors, by Functional Class at Baseline, Only First Hospitalizations for Severe Sepsis in Cohort

	Functional Class at Baseline		
	No Limits n = 228	Mild/Moderate Limits n = 167	Severe Limits n = 121
Before Sepsis (per year)	0.0027	0.14	0.76
p-value	(-0.049,0.054) $p = 0.919$	(0.054,0.22) $p = 0.001$	(0.58,0.94) $p < 0.001$
Effect of Sepsis	1.61	1.54	-0.057
p-value	(1.07,2.15) $p < 0.000$	(0.92,2.16) $p < 0.000$	(-0.84,0.73) $p = 0.885$
After Sepsis (per year)	0.15	0.47	0.22
p-value	(-0.033,0.33) $p = 0.108$	(0.22,0.72) $p = 0.000$	(-0.10,0.54) $p = 0.184$

最初の敗血症の入院のみの解析516人(2回以上分析されていない)でも、敗血症による機能障害がみられた

Discussions①

- 重症敗血症は独立して認知・身体機能の障害に関与する
- 中等度～重度の認知機能障害の発生のオッズは約3倍高い
- 機能障害なし～中等度の機能障害を有する患者で、新しい1.5個の機能障害が生じる
- 認知機能障害により介護施設への入所、うつ、死亡率が増加し、医療費の増大につながる

Discussions②

- アメリカでは20000件/年の敗血症による認知機能障害が発生している可能性がある
- 40時間/週の新たな介護の時間を必要とする
- 鎮静のマネージメントや早期リハビリテーション、敗血症自体の予防/治療双方が重要

Discussions③

- 機能障害が生じる原因・・・炎症・低血圧・循環障害
⇒筋・神経線維・脳の変性？
- 譫妄・・・アルツハイマー病患者の更なる認知機能の低下や、人工呼吸器管理患者でみられる
- 認知機能障害は予防可能
- 今後、機能障害を生じる原因を探る更なる長期的なスタディが肝要

Limitations ①

- 経時的に変化しない個々人の特徴が認知・身体機能の変化に与えた影響については評価できない
“truncation by death”
- 認知・身体機能が悪い患者はそれ自体で死亡率が高い⇒フォローアップの調査までに生存していなかった場合、重症敗血症が認知・身体機能に与えた影響は、調査で算出されたものよりも高い可能性がある

Limitations ②

- 今回の研究は長期予後についてであり、短期予後については不明である
- Medicareの請求に基づいて敗血症の定義を行ったため、臨床的な診断と相違がある可能性がある
- Medicareを利用している患者限定のデータである
- 敗血症そのものが障害を発生させるのか、敗血症によって引き起こされるイベントにより障害が発生するのか、不明である

Limitations ③

- 臓器障害の数、起因菌の違い、敗血症に対する治療方法や治療開始のタイミングの違いと機能障害の発生との関連は不明である
- 今回の研究はアメリカでの結果であり、他の施設・他の地域で一致するか不明である

Editorial ①

JAMA.2010;304(16):1833-1834

- 以前より、敗血症とその後の機能障害について研究はされていたが、いずれも敗血症罹患後のみの評価であり、敗血症罹患以前の健康状態の情報がなかった
- 障害のない患者において、認知機能障害・身体障害の発生が多く生じたのは、障害を持つ患者は悪化する余地がないからという可能性がある

Editorial ②

- 敗血症の病因、臓器障害、ICU入院期間、治療の違いなどの機能障害に対する影響について調査するには、対象者数が十分ではない
- 敗血症に罹患した後に死亡した群が含まれていないため、敗血症による障害を過小評価している可能性がある

まとめ

- 重症敗血症に罹患すると、認知機能障害が3.3倍発生し、1.5個の新たな身体障害が発生する
- このことは高齢者やその周囲の介護者にとって重要な問題であり、医療費の増大にもつながる
- 敗血症が認知機能障害、身体障害を発生させる機序について、更なる研究が必要である