

Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality

John H. Boyd, MD, FRCP(C); Jason Forbes, MD; Taka-aki Nakada, MD, PhD; Keith R. Walley, MD, FRCP(C); James A. Russell, MD, FRCP(C)

Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 2

はじめに

- Septic shockは複雑な病態である
 - 初期の感染、宿主の反応、治療
 - 分子レベルの病態が明らかになりつつあるが基本的な治療が依然研究段階にある
 - 早期の重要な治療
 - 輸液、抗菌薬、感染源の制御、血管収縮薬、強心薬、人工呼吸
 - 死亡率が40%もあるにも関わらず、驚くべきことに輸液療法は経験的に行われている

- 過少輸液は組織の低灌流を悪化させ臓器不全をまねく
- 過剰輸液もリスクがある
 - 最近の欧州の研究でpositive fluid balanceは死亡率上昇につながったと報告
 - ALIの患者で人工呼吸の長期化と死亡率上昇をまねく
- 2008 Surviving SepsisガイドラインではCVP8-12mmHg、左室充満が傷害されている場合あるいは人工呼吸中は12-15mmHgを目標に輸液することが推奨されている
- しかしいつまで輸液するかについては推奨されていない

- 背景 輸液に関する明確な指針が確立されていない
 - 筆者らはVASSTに登録された患者778名を対象にretrospectiveな研究を行った
 - すべての患者がSeptic shockであり、ノルエピネフリンを5mcg/min以上投与されていた
 - 年齢と重症度を補正し、初期12時間の輸液バランスとそれに引き続く4日間の輸液バランスが28日後の死亡率に関連しているかを調べた。
 - 多くの医師は輸液の方針にCVPを参考にしている
 - CVPが初期12時間の輸液バランスと引き続く4日間の輸液バランスに関連しているかを調べた
 - CVPが8未満、8-12、12以上の群に分け、8-12の時に死亡率が下がるかを調べた

方法

- 対象
 - 施設の委員会に承認を得た
 - ICをすべての患者から得た
 - VASSTスタディの778名の患者を対象とした
 - 最初の4日間の輸液と尿量、CVP、APACHE IIスコアが記録されている
- 調査内容
 - 初期4日間の輸液量、バランス、CVP、28日後の死亡率

解析手法

- 筆者らは輸液と結果の関係は線形ではない、つまり、過少輸液と過剰輸液はいずれも有害であると予想した
 - Fluid balanceにより、12時間と4日目の時点で、患者を4群に分けた
 - 生存分析はCox 層別生存分析と回帰分析 (Breslow法) をもちいた
 - Stratificationは輸液バランスとCVPに対して行った
 - 重症患者の死亡率においては年齢と重症度が主な交絡因子である
 - そのためCox regression analysisをもちいた
 - Hazard ratioは輸液バランスで分けた第4群とCVPが12を超える群について行った
 - このときも年齢、APACHE IIスコア、ノルエピネフリンの量について補正を行った
 - 95%信頼区間で示した
 - 生存群と死亡群での輸液バランスの差はMann-Whitney sum rank testで分析した

結果

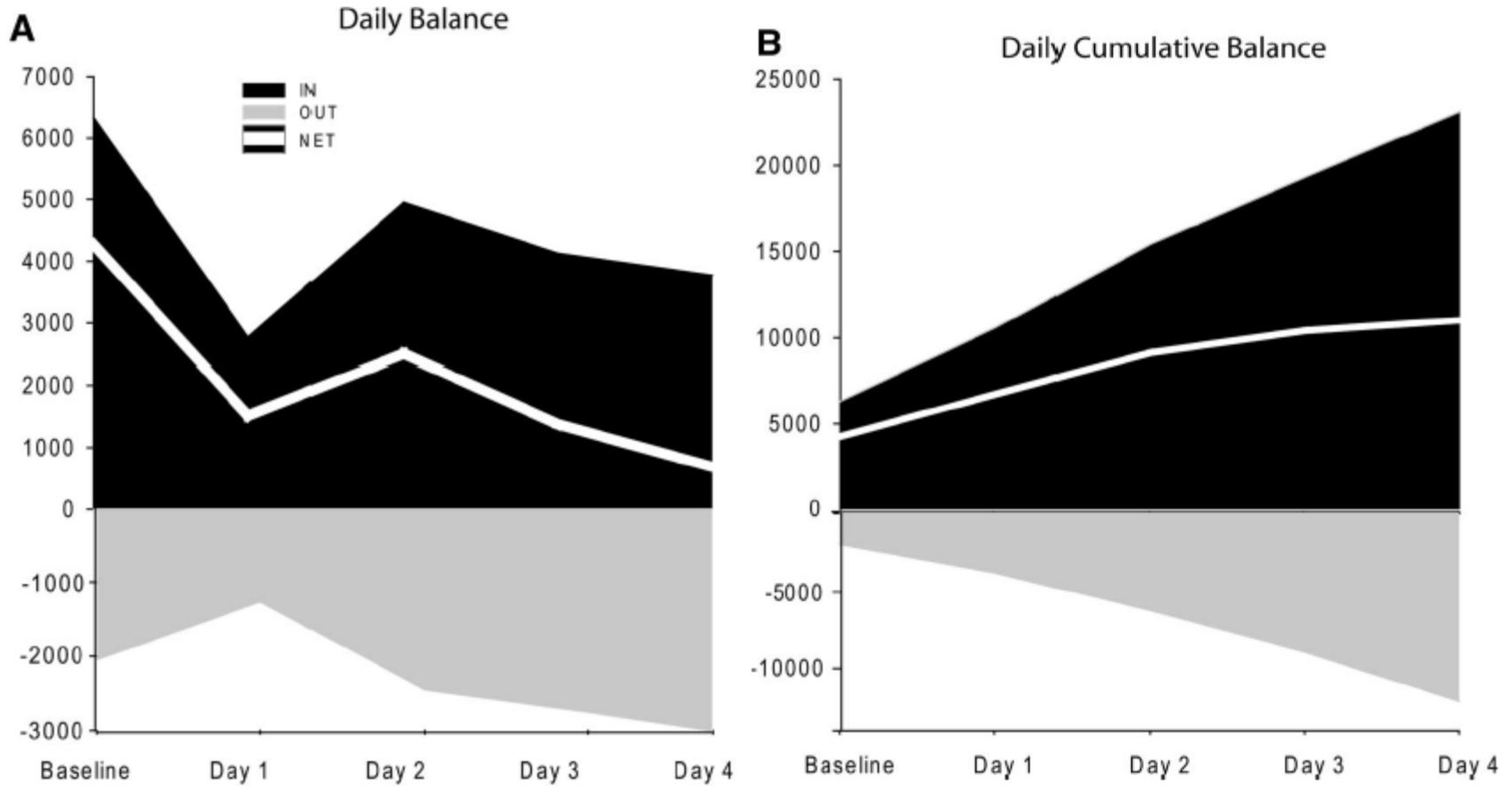


Figure 1. *A*, Daily fluid intake, urine output and fluid balance at 12 hrs and days 1–4. *B*, Cumulative daily fluid intake, urine output and fluid balance at 12 hrs and days 1–4.

Table 1. Fluid intake, urine output, and net fluid balance at 12 hrs and cumulative day 4 balance

	Quartile 1 (Dry)	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4 (Wet)
12 hrs				
Intake, mL	2900 (2050–3900)	4520 (3700–5450)	6110 (5330–7360)	10,100 (8430–12,100)
Output, mL	2200 (1100–3920)	1590 (960–2560)	1180 (600–2070)	1260 (600–2400)
Balance, mL	710 (–132–1480)	2880 (2510–3300)	4900 (4290–5530)	8150 (7110–10,100)
Day 4				
Intake, mL	16,100 (12,800–19700)	18,500 (15,700–22,500)	22,800 (19,700–26,700)	30,600 (26,200–36,000)
Output, mL	14,600 (11,500–20100)	11,000 (8210–14,500)	9960 (6940–12,900)	8350 (5100–12,300)
Balance, mL	1560 (–723–3210)	8120 (6210–9090)	13,000 (11,800–14,700)	20,500 (17,700–24,500)

Volumes are expressed as median (25–75%).

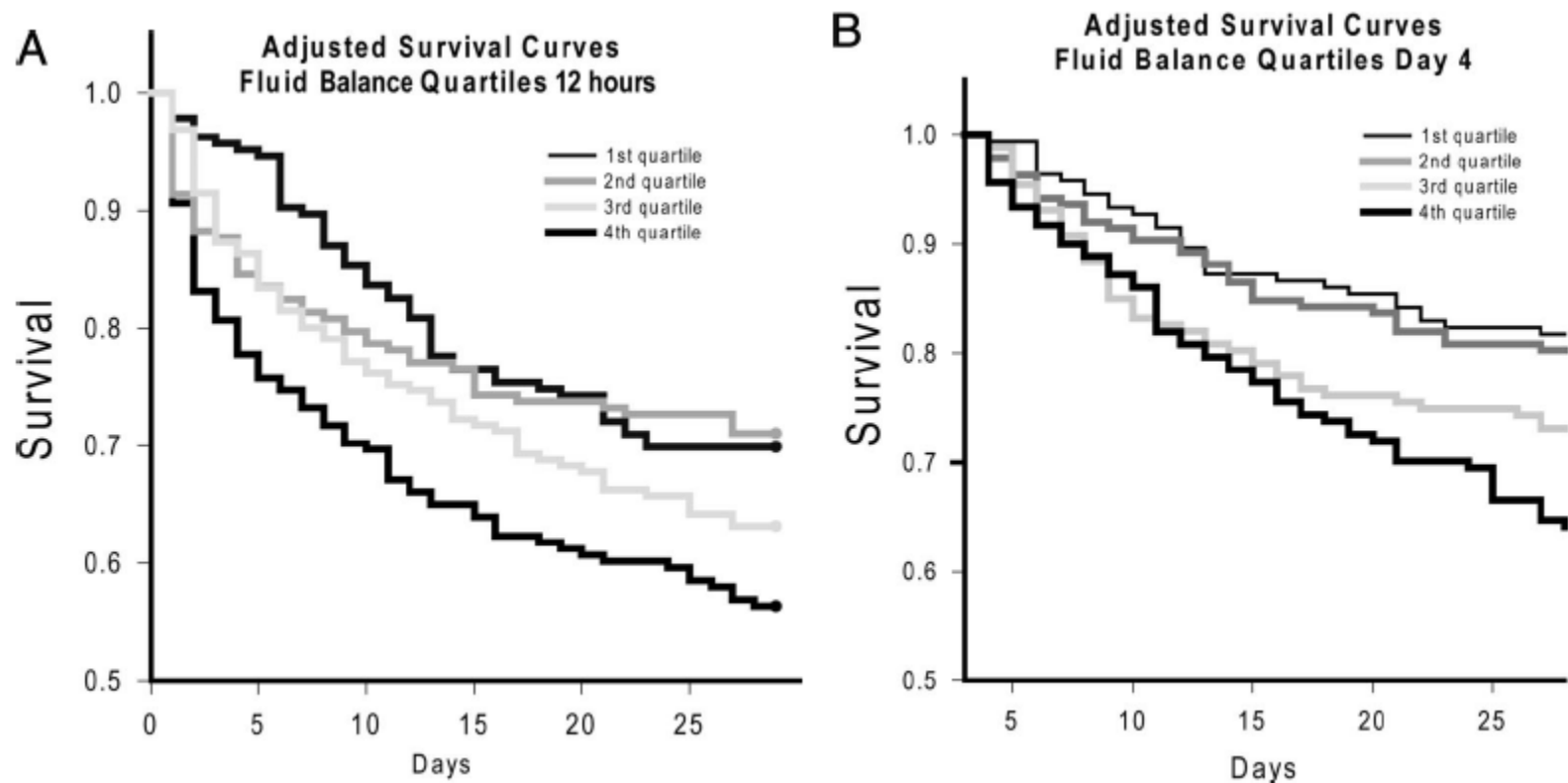


Figure 2. *A*, Cox survival curves, adjusted for age, APACHE II score, and severity of shock (dose of norepinephrine), are shown for fluid balance quartiles at 12 hrs. Quartiles 3 and 4 have significant increases in mortality compared with both Q1 and Q2. *B*, Cox survival curves, adjusted for age, APACHE II score, and dose of norepinephrine, are shown for cumulative fluid balance quartiles at day 4. Quartiles 3 and 4 have significant increases in mortality compared with both Q1 and Q2. *APACHE*, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; *Q*, quartile.

Table 2. Hazard ratio for death according to fluid balance quartiles

Fluid Balance Group	Adjusted Hazard Ratio versus Quartile 4
12 hrs	
Quartile 1	0.569 (0.405–0.799)
Quartile 2	0.581 (0.414–0.816)
Quartile 3	0.762 (0.562–1.033)
Day 4	
Quartile 1	0.466 (0.299–0.724)
Quartile 2	0.512 (0.339–0.775)
Quartile 3	0.739 (0.503–1.087)

Hazard ratios are shown with their 95% confidence intervals.

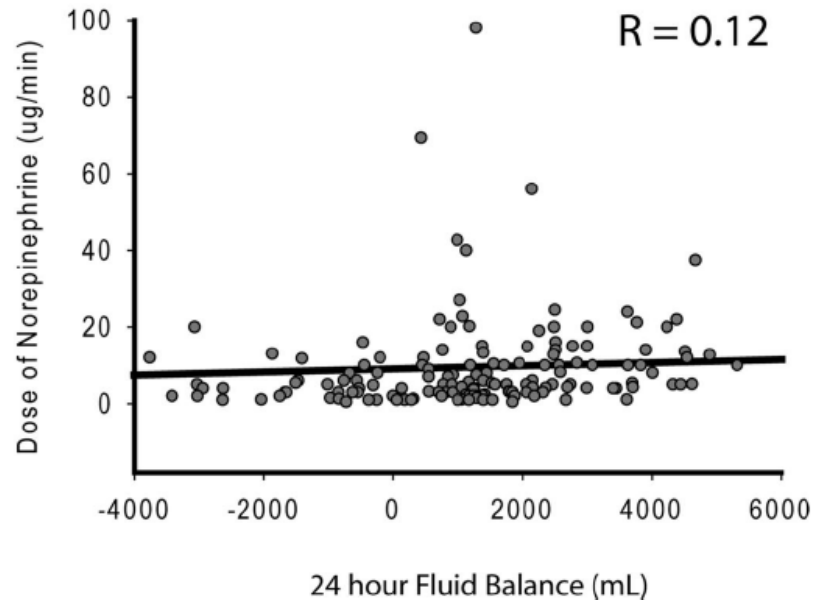
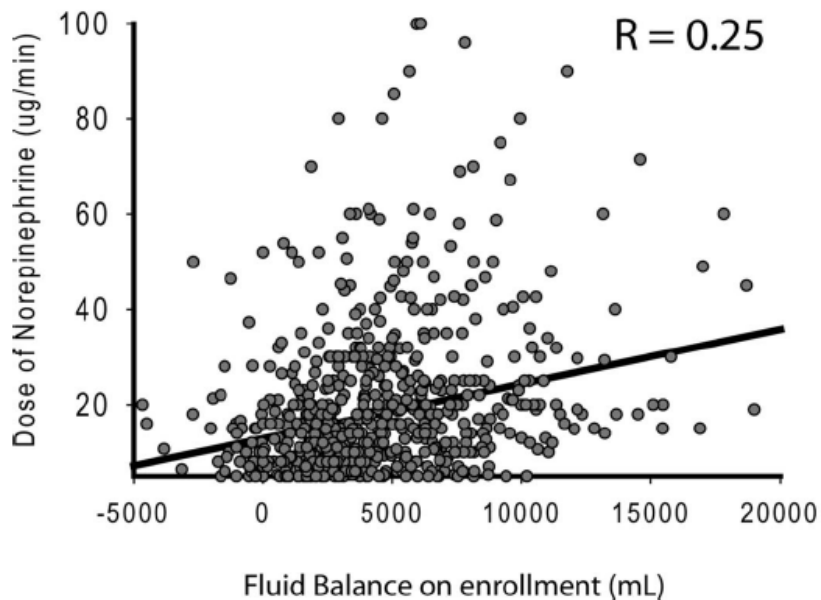
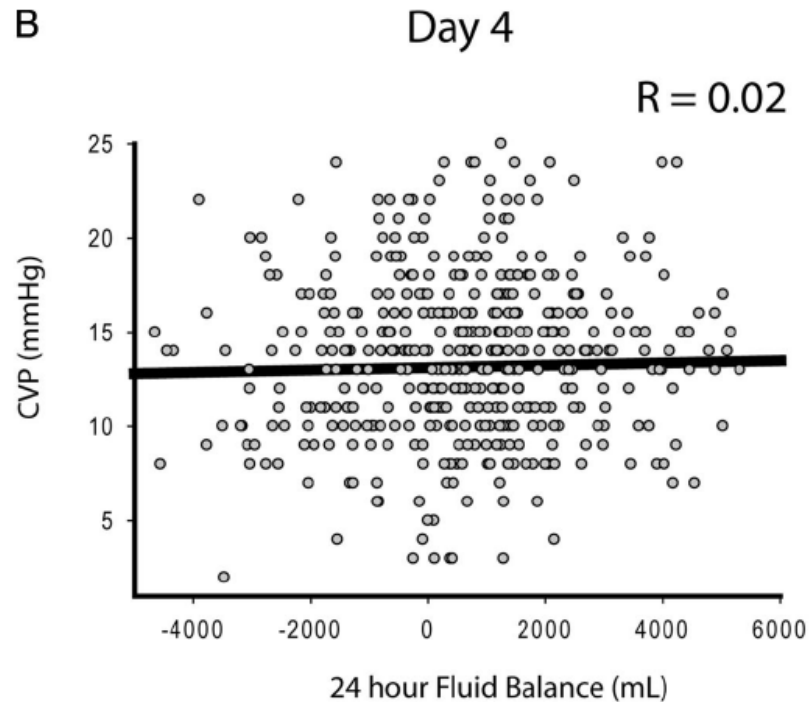
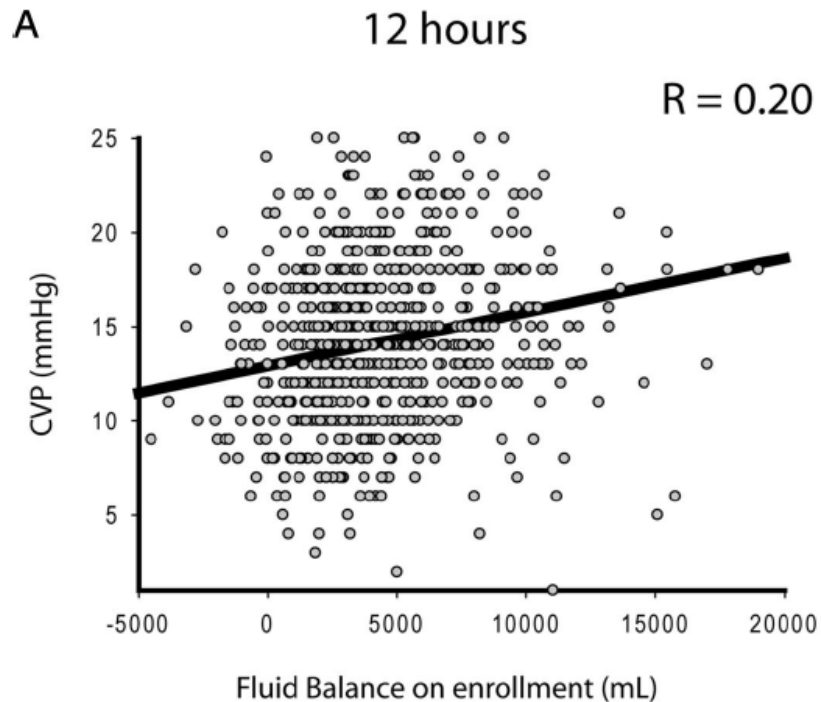


Figure 3. *A*, Fluid balance on study enrolment (12 hrs) significantly correlates with central venous pressure and dose of norepinephrine, $p < .001$ in both cases. *B*, Day 4 fluid balance during the preceding 24 hrs does not correlate with central venous pressure nor with the dose of norepinephrine.

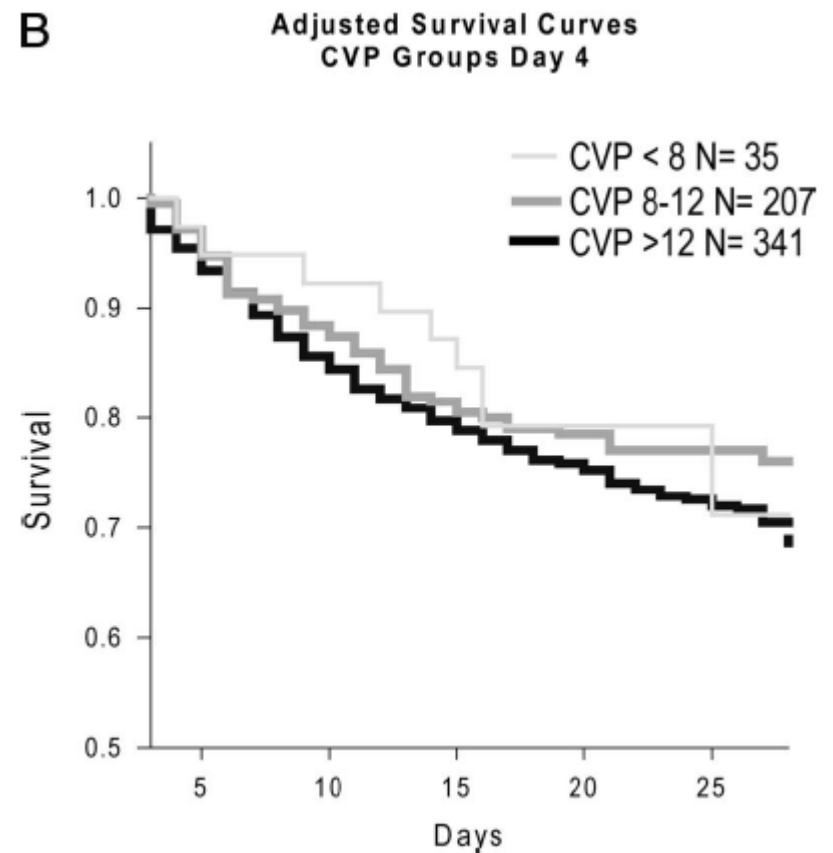
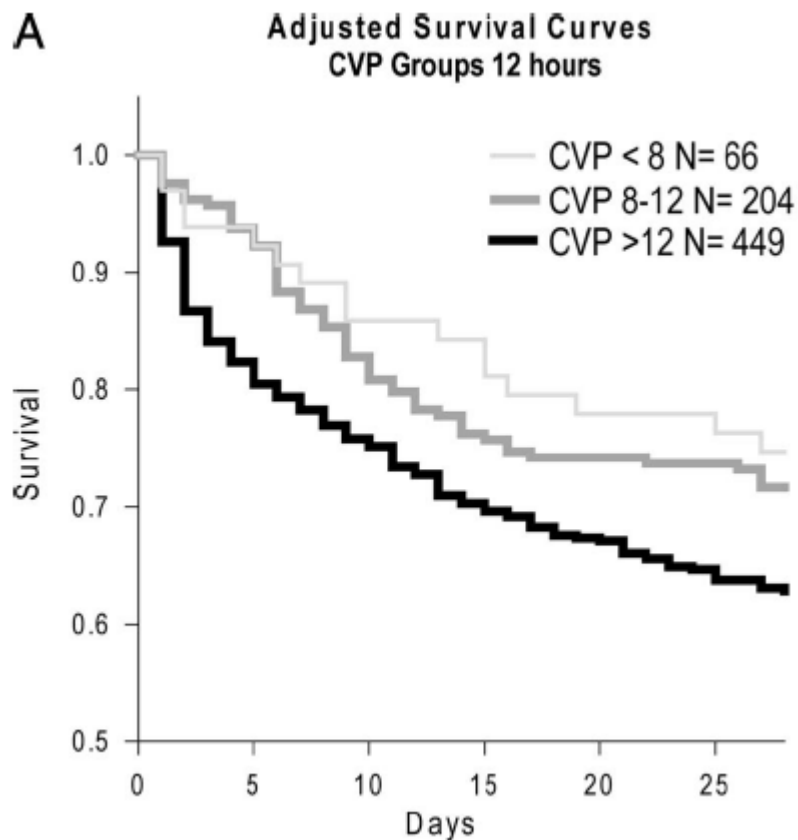


Figure 4. *A*, Cox survival curves, adjusted for age, APACHE II score, and severity of shock (dose of norepinephrine), are shown for central venous pressure groups at 12 hrs. Patients with a central venous pressure of <8 mm Hg at 12 hrs have the lowest mortality followed by those with central venous pressure of 8–12 mm Hg and patients with a central venous pressure >12 mm Hg had the highest mortality. *B*, Cox survival curves, adjusted for age, APACHE II score, and dose of norepinephrine, are shown for central venous pressure groups on day 4. There were no significant differences in mortality among groups. *APACHE*, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

Table 3. Hazard ratio for death according to CVP group

CVP Group	Adjusted Hazard Ratio versus CVP >12 mm Hg
12 hrs	
CVP <8 mm Hg	0.606 (0.363–0.913)
CVP 8–12 mm Hg	0.762 (0.562–0.943)
Day 4	
CVP <8 mm Hg	0.903 (0.484–1.686)
CVP 8–12 mm Hg	0.764 (0.542–1.078)

CVP, central venous pressure.

Hazard ratios are shown with their 95% confidence intervals.

Table 4. 12-hr fluid balance: Survivors vs. nonsurvivors within CVP groups

CVP Group	Net Fluid Balance		<i>p</i>
	Survivors	Nonsurvivors	
All Patients	3444 (1861–5984) mL	4429 (2537–6560) mL	<.001
CVP <8 mm Hg	3015 (1296–4987) mL	2281 (802–5711) mL	NS
CVP 8–12 mm Hg	2727 (1227–5491) mL	3112 (1559–4809) mL	NS
CVP >12 mm Hg	3975 (2387–6614) mL	5237 (3140–7773) mL	<.001

CVP, central venous pressure; NS, nonsignificant.
 Volumes are expressed as median (25–75%).

Discussion

1st paragraph

VASST スタディのデータで本研究を行った背景

- 輸液が臓器灌流を改善し生存率に影響するかどうかは急性期の治療期間を通じた問題である
- 残念ながらseptic shockに対する輸液量についてのrandomized controlled studyはこれまで存在しない

1st paragraph

- Surviving sepsis ガイドラインは血管内ボリュームを保つためにCVP8-12mmHgを目標に輸液することを薦めている
- これは2001年のEGDTスタディに基づく
 - このなかでCVP8-12mmHgを目指した輸液が行われている
 - 興味深いことにいつ輸液を絞るかについては明確に述べられていない
 - この、上限が記されていないという点はSurviving sepsis campaignでも同様である

1st paragraph

- 血管収縮薬依存性のショックに対し、どうやって輸液療法で対応すればいいのだろうか？
- VASSTスタディは通常行われている輸液療法を検証する絶好の機会であった
 - 患者登録の前にも後にも強制的な輸液プロトコールをつかっていない
 - 輸液は各医師の裁量にまかされていた

2nd paragraph

過去のスタディとの比較

- EGDTの急速に浸透した時期にVASSTスタディをおこなったことが背景にあり、EGDTのスタディとVASSTスタディで輸液量の平均値は同等であった
 - VASSTスタディの初期12時間はEGDTのスタディがおこなわれた初療の時間帯と同様
 - VASSTスタディでは初期12時間の輸液量6.3L、輸液バランスは+4.2L
 - 輸液バランスの標準偏差は3.8Lとばらつきがあった
 - 四分位の中央値はquartile1が+710ml、quartile4が+8200mlであった

2nd paragraph

- Rivers のスタディでは初期6時間の平均輸液量はEGDT群では5L、コントロール群では3.5Lであったが、72時間後の時点での輸液量に差はなかった
 - この研究では輸液量、輸液バランスと死亡率の相関を検証していない
- 最近の欧州の研究ではpositive fluid balanceは死亡率と相関しないという結果であった
 - 3147名 128施設

2nd paragraph

- 今回の研究では、12時間の時点、4日後の時点での輸液量がより多いほど28日後の死亡率が高かった
 - 疾患の重症度やその他の交絡因子とは関係なく、positive fluid balanceは死亡率を上昇させた

3rd paragraph

CVPについて(EGDTに対する批判)

- 12時間の時点でのCVPが測定されていた患者719名のうち、8-12mmHgの範囲にあったのは204名(28%)のみであった。
 - おおくの患者449名(62%)は12mmHg以上、9%は8mmHg未満であった
 - 12時間の時点ではCVP値とそれまでの輸液量には相関があった

3rd paragraph

- CVPは参考にならないと多くの医師が考えている
 - 本研究でもCVP単独では体液バランスの指標にはならないことが示された
- なのになぜ多くの医師がCVP8-12mmHgを目指した輸液を行ったのであろうか？
 - VASSTスタディが行われたのが2001年から2006年にかけて
 - Surviving sepsis ガイドラインがでたのが2004年
 - それまでは経験的な治療、輸液
 - 左室拡張能が障害されていると判断し12-15mmHgを目標とした可能性もある

3rd paragraph

- 2004年のガイドラインでは肺水腫が輸液の限界の指標であるとされた
 - 我々は8-12mmHgが最適であるかを検証した
 - Surviving sepsisガイドラインはEGDTスタディの結果から輸液バランスの評価をCVP値に頼っている
 - EGDTスタディでは時間平均CVP値がEGDT群 (CVP: 11.7mmHg) もコントロール群 (CVP:10.5mmHg) もこのレンジに達していた
 - 6時間の時点でのCVPの差 (EGDT群CVP:13.8mmHg、コントロール群CVP:11.8mmHg) が本当に死亡率低下に寄与したか？
 - 他の因子は？ 強心薬 輸血の影響？

4th paragraph

CVP・輸液量と死亡率の関係

- CVP>12mmHgの群は死亡率が最も高かった
- CVP<8mmHgの群は死亡率が最も低かった
- CVP<8mmHg群の中の生存、死亡を比較すると過少輸液もまた有害であると考えられた

4th paragraph

- 12時間の時点で輸液バランス+3Lがもっとも最適と考えられる
- CVPと輸液バランスに相関はなかった
 - CVPは輸液反応性の指標にならないばかりでなく輸液バランスの指標ともならない

5th paragraph

過剰輸液が死亡率を上昇させる機序

- 輸液量が多いほど・CVPが高いほど死亡率が高いことが示された
 - SOAPスタディ等他のスタディ結果と一致
- 過剰輸液は肺外水分量を増加させる
- 肺のコンプライアンス低下と呼吸仕事量増大がウィーニングの妨げとなる
- 輸液量が多いと急性腎障害をまねく
- 透析時に輸液が過剰であると死亡率が2倍に増加
- 過剰輸液は腎機能回復を遅らせる

Limitation

- Retrospectiveな研究である
 - CVPや輸液バランスが単なる指標か、あるいは結果に影響する因子なのか判断できない
 - Prospective studyを行う必要がある
 - 重症度、APACHE IIスコア以外にも交絡因子があるかもしれない
 - 輸液の種類が不明である

Conclusion

- 輸液量が多いほど・CVPが高いほど死亡率が高いことが示された
- CVPは初期12時間は他の指標とあわせて輸液の指標とすることができるが、それ以後は指標とならない
- 12時間で+3Lの輸液バランスが適切

当院の方針

- 過剰輸液を避ける
- 初期はCVPも指標とする
- CVP以外の指標も参考にする