

中枢神経、鎮痛・鎮静：毛利 英之先生（沖縄県立中部病院 集中治療部）

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Midazolam and propofol used alone or sequentially for long-term sedation in critically ill, mechanically ventilated patients: a prospective, randomized study. Crit Care 2014;18:R122. PMID: 24935517				
単施設、オープンラベル、RCT	18歳以上、3日間以上人工呼吸器が必要な患者135人	ミダゾラム(M)群、プロポフォル(P)群、ミダゾラムで鎮静後にプロポフォルにスイッチ(M-P群)の3群で比較	鎮静薬中止から覚醒までの時間	プライマリアウトカム(鎮静を中断してから覚醒するまでの時間)は、M群vs. P群vs. M-P群で58.0h vs. 1.5h vs. 1.0h (p<0.01)、抜管までの時間は45.0h vs. 3.0h vs. 2.0h (p<0.01)、人工呼吸器管理期間は192 h vs. 126 h vs. 114.8 h (p=0.01)でそれぞれM群で有意に延長した。鎮静薬中止後にagitationを起こす割合はM群で48.7%、M-P群で19.4%と有意差を認めた(p=0.01)。ICU滞在期間はM群17d、M-P群12.5dでM群で有意に延長(p=0.016)、院内死亡率は変わらなかった(23.3% vs.16.7% vs.15.4%, p>0.05)。鎮静薬のコストは、P群でM群とM-P群よりも明らかに高かった(p<0.01)。ICU滞在中の全コストは滞在期間が長いM群が最も多く、M-P群と比べて有意差を認めていた(p<0.01)。
ミダゾラムによる鎮静後にプロポフォルにスイッチすることでミダゾラム単独による覚醒遅延・抜管遅延・人工呼吸器装着期間の延長という欠点を解消し、プロポフォル単独よりも鎮静コストを抑え、低血圧の発生率を減少させた。				
2. Long-term outcome of delirium during intensive care unit stay in survivors of critical illness: a prospective cohort study. Crit Care 2014;18:R125. PMID: 24942154				
単施設、前向きコホート試験	ICUで1日以上生存した患者1101人	CAM-ICUでせん妄を1日2回評価。ハロペリドールを使用した患者もせん妄ありと定義。1年後に郵便や電話で死亡の有無、健康関連QOL(EQ-5D)、認知機能障害(EQ-6D)を調査	ICU入室から1年後の死亡率(ベースラインの疾患重症度やICU入室中の重症度の変化などの交絡因子で補正)	412/1101人(37%)がICU入室中にせん妄と診断され、12か月以内に198/1101人(18%)が死亡した。交絡因子で補正前のせん妄と長期予後には関連がみられたがHR 1.91 (95%CI: 1.44-2.52, p<0.001)、補正後はHR 1.26 (95%CI: 0.93-1.71, p=0.14)と関連がなくなった。同様に補正後のせん妄とHRQoLには関連がなかったが、認知機能には関連がみられた。
ICU入室中の重症度などの交絡因子で補正すると、せん妄は1年後の死亡率やQOLに関連がなかったが、認知機能低下とは関連がみられた。				
3. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. N Engl J Med 2015;372:11-20. PMID: 25517348				
多施設、第3相、オープンラベル、RCT(PROBE design)	前方循環の動脈近位部閉塞によって急性脳梗塞をきたした18歳以上の患者500人	介入群：血管内治療（動脈内血栓溶解療法(アルテプラーゼorウロキナーゼ)、機械的治療の両方またはいずれか）+アルテプラーゼ経静脈的投与。対照群：通常治療	90日後のmodified Rankin Scale(mRS)スコア	介入群233人、対照群267人に割り付けられた。445/500人(89%)がアルテプラーゼ経静脈的投与を受けた。介入群で機械的治療を受けたのは195/233人(83.7%)、そのうち、血栓回収型ステント190/233人(81.5%)、他のデバイスが5/233人(2.1%)であった。プライマリアウトカムは介入群3 (IQR 2-5)、対照群4 (3-5)、補正後OR 1.67 (95%CI 1.21-2.30)であった。90日後の機能的自立(mRS 0-2)は介入群32.6%、対照群19.1%、絶対差13.5%(95%CI 5.9-21.2)、調整後OR 2.16 (95%CI 1.39-3.38)であった。症候性の脳内出血発生率や死亡率に有意な差はなかった。
発症後6時間以内に動脈内血栓溶解療法+機械的治療の併用をすることで死亡率を増加させることなく予後を改善した最初の研究であり、今後さらなる研究の結果によってはstandardとなるかもしれない。				
4. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. N Engl J Med 2014;370:2467-77. PMID: 24963566				
多施設、オープンラベル、RCT	55歳以上で心房細動がなく、過去6か月以内の原因不明(ホルター心電図後を含めた標準的な検査を施行後も原因不明)の脳卒中/TIA患者572人	介入群：30日間のイベントレコーダーで心房細動(AF)を検出 対照群：従来のホルター心電図でAFを検出	ランダム化後90日以内に30秒以上持続するAFの検出率	介入群286人、対照群285人。 1) 30秒以上のAF；介入群16.1% (45/280) vs. 対照群3.2%；絶対リスク差12.9%；95%CI 8.0-17.6；p<0.001、NNS(number needed to screen)=8 2) 2.5分以上のAF；介入群9.9% (28/280) vs. 対照群2.5%；絶対リスク差7.4%；95%CI 3.4-11.3；p<0.001 3) 90日までに抗凝固薬の処方を受けた患者；介入群18.6% (52/280) vs. 対照群11.1%；絶対リスク差7.5%；95%CI 1.6-13.3；p=0.01
原因不明の脳梗塞と診断された患者の中には通常のホルター心電図では検出できていない心房細動が5倍も存在していることがイベントレコーダーによって判明した。心原性脳梗塞を疑う広範囲の梗塞巣を認めた場合、漫然と抗血小板薬を処方するのではなく、抗凝固薬の適応がある患者ならば積極的に心房細動を捕捉する姿勢が必要である。				

呼吸：鈴木 聡先生（岡山大学病院 集中治療部）

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2014;370:2191-2200. PMID: 24835849				
多施設無作為化比較試験（二重盲検）	人工呼吸器管理中の敗血症関連ARDS患者1000名を予定	Rosuvastatin群とplacebo群に割り付け	60日院内死亡率	無益性(Futility)のため、1000名予定であったが745名でストップとなった。この時点での60日院内死亡率はRosuvastatin群28.5% vs. placebo群24.9% (p=0.21)で有意差なし。secondary outcomeである28日ventilator-free daysはRosuvastatin群15.1±10.8 vs. placebo群15.1±11.0 (p=0.96)であった。Rosuvastatin群とplacebo群における14日renal failure-free daysは10.1±5.3 vs. 11.0±4.7 (p=0.01)、14日hepatic failure-free daysは10.8±5.0 vs. 11.8±4.3 (p=0.003)であった。
ARDS患者に対するRosuvastatinは予後を改善しなかった。				
2. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2014;371:1695-1703. PMID: 25268516				
多施設無作為化比較試験（二重盲検）	人工呼吸器管理中のARDS発症後48時間以内の患者540名	Simvastatin群とplacebo群に割り付け	28日ventilator-free days	28日ventilator-free daysはSimvastatin群12.6±9.9 vs. placebo群11.5±10.4 (p=0.21)で有意差なし。secondary outcomeであるnonpulmonary organ failure-free daysや28日死亡率も有意差なし。
SimvastatinはARDS患者の予後を改善しなかった。				
3. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2014;384:495-503. PMID:24894577				
多施設無作為化比較試験	全身麻酔下に開腹手術が予定されている18歳以上の患者894名	PEEP 12cmH2O+recruitment manoeuvres (higher PEEP群)とPEEP≤2cmH2O, recruitment manoeuvres無し (lower PEEP群)に割り付け	術後5日目までの呼吸器関連合併症の発生（複合エンドポイント）	術後呼吸器関連合併症の発生率は、higher PEEP群40% vs. lower PEEP群39% (relative risk 1.01, 95%CI 0.86-1.20 p=0.86)で有意差なし。higher PEEP群では術中の低血圧や昇圧剤の使用が有意に増加した。
開腹手術におけるhigh PEEP+recruitment manoeuvresは術後呼吸器合併症に対する保護効果を認めなかった。術中の肺保護戦略はlow tidal volumeとlow PEEPを含めるべきである。				
4. Nasal high-flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. Effects on oxygenation, comfort, and clinical outcome. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:282-288. PMID: 25003980				
多施設無作為化比較試験（オープンラベル・イタリアのみ）	24時間以上の人工呼吸器管理を要した患者で、抜管直前のP/F ratioが300以下の患者105名	抜管後の酸素療法をVenturi mask群とNHF群に割り付け	抜管後24時間の酸素化(P/F ratio)	24時間後におけるP/F ratioはNHF群がVenturi mask群よりも有意に高かった(287±74 vs. 247±81 p=0.03)。NHF群では、secondary outcomeである装着感や乾燥に対する不快感も改善がみられ、さらに、酸素飽和度低下の発生率(40% vs. 75% p<0.001)、再挿管率(4% vs. 21% p=0.01)、その他の呼吸補助器具の使用率(7% vs. 35% p<0.001)も有意に低下していた。
抜管後NHFの使用は、Venturi maskと比較して有意に酸素化を改善させた。また不快感の軽減、酸素飽和度低下の減少、再挿管率の減少とも関連がみられた。				
5. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. BMJ 2014;349:g4315. PMID: 25004917				
多施設無作為化比較試験（単盲検・イギリスのみ）	40歳以上で入院48時間以内の慢性呼吸器疾患の急性増悪患者389名	早期リハビリテーション群と通常療法群に割り付け	12か月以内の再入院率	12か月後における再入院率は早期リハビリテーション群62% vs. 通常療法群58%で有意差を認めなかった(hazard ratio 1.1, 95%CI 0.86-1.43 p=0.4)。secondary outcomeである12か月後の死亡率は早期リハビリテーション群で有意に増加していた (odds ratio 1.74, 95%CI 1.05-2.88 p=0.03)。
慢性呼吸器疾患の急性増悪患者に対する入院中の早期リハビリテーション導入は12か月後における再入院率の改善につながらなかった。12か月後における死亡率は早期リハビリテーション群で増加した。				
6. Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated patients: a pilot before-and-after trial. Crit Care Med 2014;42:1414-22. PMID :24561566				
単施設前向き前後比較試験	48時間以上の人工呼吸器管理が必要と予想される18歳以上の患者105名	酸素制限療法(ターゲット SpO2 : 90-92%) 導入の前後比較	10日後までのP/F ratio	酸素制限療法群では有意にSpO2、FIO2が低下していた (95.5%[QR 94.0-97.3] vs. 98.4%[97.3-99.1] p<0.001、0.27 [0.24-0.30] vs. 0.40 [0.35-0.44] p<0.001)。primary outcomeである10日後までにおけるP/F ratioの変化は、両群間で有意差を認めなかった。secondary outcomeであるクレアチニン値、乳酸値、不整脈、感染、輸血、28日ventilator, ICU, hospital-free daysなどにおいても有意差を認めなかった。
長期人工呼吸患者において、目標SpO2を90-92%とする酸素制限療法は安全に導入できた。今後のRCTの安全性と実現可能性を保証するものである。				

循環器・心肺蘇生：柏浦 正広先生（東京都立墨東病院 救命救急センター）

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Perioperative β blockade: guidelines do not reflect the problems with the evidence from the DECREASE trials. BMJ 2014;349:g5210. PMID: 25172044				
周術期 β 遮断薬をめぐるESC（欧州心臓学会）の対応に関する批判	2009年のESCのガイドラインでは、リスク症例に対する周術期の β 遮断薬の推奨度はClass I。その推奨は主にオランダから発表されたRCTであるDECREASE trial familyの結果に基づいている。しかし、2011年にDECREASEに不正が発覚	2013年に同研究を除外したRCTのメタ解析（Heart 2014; 100: 456-464）では β 遮断薬の使用によりプラセボに比べて死亡リスクが27% (p=0.04, 95%CI 1~60%)上昇することが示された。しかしESCが速やかにガイドラインを改訂しなかったため、著者らは2014年1月に意見書を発表した	2014年8月になり、ESC/ESAガイドラインが改訂され、周術期 β 遮断薬の使用はclass IからIIbに下げているものの、まだ β ブロッカーの使用を推奨している。	Class IIbでは"使用を考慮してもよい"という推奨度だが、死亡リスクを上げる介入に対しては中立もしくは否定的な推奨度にすべきである。
ESCガイドラインは不正のあったDECREASE trialを含むメタ解析を根拠にして周術期に β 遮断薬を推奨している。他のメタ解析（著者らの）では死亡率が27%も上昇するのに、2011年に不正が発覚した時点でESCはすぐに推奨度を下げられなかった。2014年8月にガイドラインを改定したが、反対意見にもかかわらず中立や否定的な推奨度ではなく、肯定的な推奨度になっている。				
2. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med 2014;370:1402-11. PMID: 24716681				
13カ国、76施設。プラセボ対照無作為化二重盲検試験	中等度リスクだが血圧は保たれている肺塞栓症1005例	テネクテプラゼ (tenecteplase) +ヘパリン vs. プラセボ+ヘパリン	主要転帰は複合アウトカム（7日以内の死亡または循環虚脱）。主要安全性転帰は7日以内の重大な頭蓋外出血と脳梗塞または出血性脳卒中	死亡または循環虚脱: 血栓溶解療法群2.6% vs. プラセボ群5.6%(有意差あり)。頭蓋外出血: 血栓溶解療法群6.3% vs. プラセボ群1.2%が発症した（有意差あり）。脳卒中: 血栓溶解療法群 2.4% vs.0.2%（有意差あり）。
中等度リスクの肺塞栓症患者に対する血栓溶解療法により、血行動態の代償不全は予防されるが、重大な出血と脳卒中中のリスクが増加した。				
3. Endovascular or open repair strategy for ruptured abdominal aortic aneurysm: 30 day outcomes from IMPROVE randomised trial. BMJ 2014;348:f7661. PMID: 24418950				
英国、カナダの30施設。RCT	腹部大動脈瘤破裂が臨床的に疑われた613例（男性480例）。	血管内治療 vs. 外科治療	30日死亡率	30日死亡率:血管内治療群35.4%（112/316例）、外科治療群37.4%（111/297例）。オッズ比は、補正前0.92（95%信頼区間[CI]: 0.66~1.28, N.S）、補正後（年齢、性、Hardman index）0.94（同: 0.67~1.33, N.S）。
血管内治療戦略は30日死亡率やコストの有意な減少効果はなかった。				
4. Effect of Prehospital Induction of Mild Hypothermia on Survival and Neurological Status Among Adults With Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2014;311:45-52. PMID: 24240712				
米国、ワシントン州キング郡。RCT	2007年12月15日~2012年12月7日に、救急隊員による心肺蘇生を受けた成人の院外心停止1,359例（VF583例、非VF776例）	標準的ケア+病院前冷却（ROSC後できるだけ速やかに4°Cの標準生理食塩水の静脈内投与）vs. 標準的ケアのみ	退院時の生存率および神経学的転帰。	退院時の生存率: VF例では、介入群62.7%、対照群64.3%（N.S）、VF以外群では介入群19.2%、対照群16.3%（N.S）。退院時の神経学的状態（完全回復もしくは軽度障害）: 非VF例では、介入群57.5%、対照群61.9%（N.S）、VFなし群では、介入群14.4%、対照群13.4%であった（N.S）。
病院前からの冷却は病院到着時の深部体温を下げ、3-4°Cに到達するまでの時間を減少させるが、生存退院率や退院時の神経学的転帰を改善しなかった。				
5. Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Treated by Basic vs Advanced Life Support. JAMA Intern Med 2015;175:196-204. PMID: 25419698				
米国メディケアの後向きコホート研究、傾向スコアマッチング	2009年1月1日~2011年10月2日に院外心停止患者31292例（EMSによるALSを受けた群32935例、BLSを受けた群1643例）	EMSによりBLSを受けた群 vs. ALSを受けた群	生存退院率、30日生存率、90日生存率。	生存退院率: BLS群13.1% vs. ALS群9.2%（有意差あり）。90日生存率: BLS群8.0% vs ALS群5.4%（有意差あり）。さらに、神経学的転帰も有意差あり(入院した患者における神経学的機能不良比率 BLS群 21.8% vs ALS群44.8%)。
院外心停止においてEMSによりBLSを受けた群の方が、ALSを受けた群に比べて生存退院率、90日生存率が高く、神経学的機能不良群が少ない傾向にあった。				
6. Time to administration of epinephrine and outcome after in-hospital cardiac arrest with non-shockable rhythms: retrospective analysis of large in-hospital data registry. BMJ 2014;348:g3028. PMID: 24846323				
米国の院内心停止の多施設レジストリ (Get With The Guidelines-Resuscitation)。570施設	2000年1月1日~2009年11月19日に発生した初期波形がAsystoleもしくはPEAの院内心停止25095例。ERやICUでの心停止は除外	Non-shockableの心停止で早期のアドレナリン投与がROSC、生存、神経学的予後に関連するかを調査	生存退院率	最初のアドレナリン投与までの中央値は3分。投与時間が3分ずつ遅れると、生存退院率は階段状に減少。1~3分以内での投与を基準とすると、調整オッズ比は4~6分で0.91、7~9分で0.74、7~9分では0.63。神経学的予後も同様に階段状に悪化した。
除細動非適応波形の院内心停止では早期のアドレナリン投与が生存退院や神経学的予後良好に関連していた。				

腎・電解質・輸液：江木 盛時先生（神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 麻酔科学分野）

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation Br J Surg 2015;102:24-36. PMID:25357011				
メタ解析	集中治療患者あるいは術後患者	Cl濃度が高い輸液 (111mmol/L以上) vs Cl濃度が低い輸液 (111mmol/L未満)	死亡率・AKI発生率・高Cl血症/代謝性アシドーシス発生率・ICU滞在日数・病院滞在日数	Cl濃度が高い輸液 (111mmol/L以上) を使用することは、AKI発生率増加に弱いながらも有意に関連した。死亡率への影響は有意差がなかった。
生理食塩水を含め、Cl濃度が高い輸液を使用することが患者予後悪化に関与する可能性が示唆されている。輸液選択の際に、Cl濃度にも配慮する必要があるかもしれない。今後、大規模研究が行われる可能性が高い分野と考えられる。				
2. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. BMJ 2014;349:g4561. PMID: 25099709				
メタ解析	敗血症患者	アルブミン輸液 vs アルブミン以外の輸液製剤	死亡率	アルブミン輸液は、晶質液輸液 (相対リスク 0.93, p=0.07) および膠質液 (相対リスク 1.04, p=0.76) と比較して、死亡率に影響を与えなかった。
敗血症患者において、アルブミン輸液はその他の輸液と比較して、死亡率に影響を与えない。その使用は安全と考えられるが、推奨されるものでもない。				
3. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med 2014;370:1412-21. PMID:24635772				
多施設RCT	severe sepsis, septic shockの成人患者 (1818人)	血清アルブミン値を3.0g/dLを目標に20%アルブミンを投与した群 vs 晶質液のみを投与した群	28日死亡率 90日死亡率 臓器障害発生率 臓器障害の重症度 ICU滞在日数 病院滞在日数	全患者において、アルブミン投与は死亡率に有意な影響を与えなかった。(31.8% vs 32.0%, p=0.94)。敗血症性ショック患者(1121人)におけるサブグループ解析では、アルブミン投与は有意に死亡率低下に関与した(43.6%vs. 49.9%, p=0.03)
重症敗血症患者に対するアルブミン投与に予後改善効果は認められない。post-hocのサブグループ解析の結果は慎重に検討すべきであり、今後の研究課題と言える。				
4. Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among post patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized clinical trial. JAMA 2014;312:2244-53. PMID: 25265449				
多施設RCT	心臓術後にAKIを低した成人患者 (667患者)	Fenoldopam ; 4日間投与 (0.1 μg/kg/min) vs プラセボ	血液浄化療法施行率 死亡率 有害事象発生率	本研究は中間解析後、事前に設定した基準を満たしたため、中止された。Fenoldopam投与は血液浄化療法施行率 (20% vs 18%, p=0.47)および死亡率 (23% vs 22%, p=0.86)に有意な影響はなかった。低血圧発生率はFenoldopam投与群で有意に増加した (26% vs 15%, p=0.001)。
現在、心臓手術後にAKIを発生した患者において、Fenoldopam投与の適応はない。				
5. Timing of renal replacement therapy and patient outcomes in the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy study. Crit Care Med 2014;42:1756-65. PMID: 24717460				
post-hoc解析；多施設RCT	RENAL studyに参加した患者 (血液浄化療法を要するAKI患者)	RIFLEクライテリアによるAKI診断から血液浄化療法開始までの時間	28日・90日死亡率	AKI診断から持続血液浄化療法開始までの時間と死亡率には有意な関連は存在しなかった。
RENALstudyにおけるサブ解析では、AKI診断後の早期血液浄化療法の開始は、死亡率に有意な影響を与えない。				

内分泌・代謝・栄養：畠山 淳司先生（横浜市立みなと赤十字病院 救命救急センター 集中治療部）

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. N Engl J Med 2014;371:1673-84. PMID: 25271389				
多施設無作為化非盲検比較試験	ICUに入室し、少なくとも3日間は滞在すると予想され、入室後36時間以内に栄養療法を実施でき、少なくとも2日間は栄養療法を要すると予想された患者2400人	ICU入室してから36時間以内に経静脈栄養を開始する群 (PN群) と経腸栄養を開始する群 (PN群) とに無作為に割付け、それぞれの栄養療法を5日間継続した	30日死亡率	PN群とEN群とで30日死亡率に有意差なし (33.1% vs. 34.2%, p=0.57)。PN群は、EN群と比較して低血糖 (3.7% vs. 6.2%, p=0.006) と嘔吐 (8.4% vs. 16.2%, p<0.001) が有意に少なかった。90日死亡率や有害事象発生率に有意差を認めなかった。
重症患者の早期栄養療法の投与経路として、経静脈栄養と経腸栄養では30日死亡率に有意差はみられなかった。				
2. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU. JAMA 2014;312:514-24. PMID: 25096691				
多施設無作為化二重盲検比較試験	72時間以上の人工呼吸器管理と72時間以上の経腸栄養を要することが予想された成人患者301人	グルタミン、 ω -3脂肪酸、抗酸化物質を含む栄養剤 (IMHP群) と標準栄養剤 (HP群) を無作為に割付けた	感染症発症率	IMPH群とHP群とで感染症発症率に有意差なし (53% vs. 52%, p=0.96)。人工呼吸器期間やICU滞在日数も有意差なし。内科系患者において6か月死亡率がIMHP群で有意に上昇した (54% vs. 35%, p=0.04)。また、年齢やAPACHE II スコアで調整した6か月死亡ハザード比は、1.57 (95%CI 1.03-2.39, p=0.04) であった。
ICUで人工呼吸器管理をしている成人患者において、IMHP群は HP群と比較して感染症発症率を改善せず、調整後6か月死亡率を増加させることが示唆され、むしろ有害である可能性があり、これらの患者においてIMHP栄養剤を使用することは支持しない。				
3. The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care 2014;18:R8. PMID: 24401636				
メタ解析	重症患者に対するグルタミン追加栄養療法と予後との関係を検討した18のRCT	Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Elsevier, Web of Science and Clinical Trials. Gov databaseから該当する研究を検索	院内死亡率	のべ3383人、17のRCTで死亡率が報告されていた。グルタミン投与群とコントロール群で死亡率に有意差を認めなかった。サブグループ解析では、グルタミンを0.5g/kg/日以上の高用量を投与した群で、コントロール群と比較して有意に死亡率が上昇した (RR 1.18, 95%CI 1.02-1.38, p=0.03)。のべ2862人、15のRCTで院内感染について検討されており、グルタミン投与群は、コントロール群と比較して有意に院内感染発症率が低下していた (RR 0.85, 95%CI, 0.74-0.97, p=0.02)。静脈栄養を行った患者のサブグループ解析でも、グルタミン投与で有意に院内感染発症率が低下した (RR 0.83, 95%CI, 0.70-0.98, p=0.03)。のべ2777人、14のRCTで入院期間が報告されており、グルタミン投与は入院期間に影響を与えていなかった。
重症患者に対するグルタミン投与は、死亡率改善や入院期間短縮はみられなかった。しかし、特定のサブグループの患者や栄養の投与方法、グルタミンの投与量によっては、グルタミン投与は院内感染を減らす効果があった。				
4. The interaction of vasopressin and corticosteroids in septic shock: A pilot randomized controlled trial. Crit Care Med 2014;42:1325-33. PMID: 24557425				
単施設無作為化非盲検比較試験 (パイロット研究)	ロンドンの教育病院にある4つのICUに敗血症性ショックで入院した成人患者61人	持続静注バソプレシンを0.06単位/分まで漸増後、ヒドロコルチゾン50mgを6時間毎に静注した群とプラセボ群に無作為に割付けた。6-12時間後、24-36時間後に血漿バソプレシン濃度を測定した。	2群間での血漿バソプレシン濃度の差	ヒドロコルチゾン投与群の方がプラセボ群よりバソプレシンを必要とした期間が3.1日短く (95%CI 1.1-5.1)、総バソプレシン投与量も少なかった (RR 0.47, 95%CI 0.32-0.71)。血漿バソプレシン濃度は、ヒドロコルチゾン群とプラセボ群で差がなかった (6-12時間後の濃度差64 pmol/L, 95%CI, -32 to 160 pmol/L)。早期からのバソプレシンの使用は、薬物関連の重篤な有害事象が1例報告されたが、その他は特に問題なくバソプレシン投与を継続して行うことができた。死亡率や臓器不全評価は2群間で差がなかった。
敗血症性ショックの患者において、ヒドロコルチゾンとバソプレシンを併用することで、バソプレシンの総投与量や投与期間を減らすことができたが、血漿バソプレシン濃度には差がなかった。最初に使用する昇圧薬としてのバソプレシンの臨床的な有効性をヒドロコルチゾン併用した場合と併用しなかった場合とで比較する必要がある。				
5. Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. Intensive Care Med 2014;40:171-81. PMID: 24420499				
多施設無作為化非盲検比較試験	フランスの34のICUで3日以上ICUに滞在すると予想された成人患者2648人	コンピュータによる厳格な血糖管理群 (TGC群: 血糖値80~110mg/dL) と通常管理群 (CGC群: 血糖<180mg/dL) に無作為に割付けた	90日死亡率	90日死亡率はTGC群とCGC群とで有意差なし (32.3% vs. 34.1%, p=0.32)。39.2mg/dL未満の重症の低血糖は、TGC群で有意に多かった (13.2% vs. 6.2%, p<0.001)。
コンピュータ管理による厳格な血糖管理は90日死亡率を改善せず、通常の血糖管理に比べ重症の低血糖を頻発させる結果となった。				

感染症：加藤 之紀先生（大津市民病院 救急診療科・集中治療部）

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 2014;370:1683-93. PMID: 24635773				
多施設無作為化比較試験（非盲検）	18歳以上の敗血症性ショック患者1341名	EGDTプロトコル群、中心静脈カテーテル留置を必須としないプロトコル群、プロトコルも用いない通常治療群の3群にランダム割り付け	60日院内死亡率	60日時点での死亡率はEGDT群21.0%、Protocol群18.2%、通常治療群で18.9%であり、EGDTも含めたProtocol群vs. 通常治療群では死亡率に有意差は認めず（RR1.04 95%CI 0.82-1.31 p=0.83）、EGDT群vs. 通常治療群でも有意差は認めなかった。（RR1.15 95%CI 0.88-1.51 p=0.31）90日死亡率や1年死亡率でも有意差は認めず、Protocol群では通常治療群と比較して補液の量や血管作動薬の使用が有意に多かった。
EGDTやプロトコルを遵守する敗血症管理と臨床医の判断による管理では死亡率に差がなく、むしろ遵守にこだわることで輸液量や血管作動薬、輸血が有意に増加した。				
2. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med 2014;371:1496-506. PMID: 25272316				
多施設無作為化比較試験（非盲検）	18歳以上の敗血症性ショック患者1588人	EGDT群と通常治療群にランダム割り付け	90日以内の全死亡率	ランダム化から90日の時点でEGDT群、通常治療群の死亡率はそれぞれ18.6%と18.8%であり、その差は有意ではなかった。（ARR-0.3% 95%CI -4.1~3.6）これは背景を調整しても変わらず、また生存期間や院内死亡率にも有意差を認めなかった。一方で治療開始最初の6時間での輸液量、血管収縮薬投与、赤血球輸血、ドパミンの使用は有意差をもってEGDT群の方が多かった。
EGDTを遵守する敗血症管理と臨床医の判断による管理では死亡率に差がなく、むしろEGDT遵守によって輸液量や血管作動薬、輸血が有意に増加した。				
3. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. N Engl J Med 2014;370:1583-93. PMID: 24635770				
多施設無作為化比較試験（非盲検 フラックスのみ）	18歳以上の敗血症性ショック患者776人（その内40%が慢性高血圧の既往を持つ）	平均血圧を80~85mmHgに設定する群と65~70mmHgに設定する群にランダム割り付け	28日死亡率	平均血圧高値設定群で血管作動薬投与量や投与期間は有意に多かったが、死亡率に有意差は認めなかった（36.6% vs. 34.0% p=0.57）。血圧高値設定群では新規心房細動発症が低値設定群と比較し有意に多かったが、慢性高血圧患者に限ると平均血圧低値群ではCrの上昇やRRTの施行が有意に増加していた。
敗血症管理において平均血圧の目標を80~85mmHgに設定しても死亡率は改善しないが、慢性高血圧の既往をもつ患者においてはCRRTの導入率を下げる可能性がある。				
4. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2014;348:g2197. PMID: 24687313				
Systematic Review	ICU入室患者	SDD、SOD、クロルヘキシジン口腔内消毒のそれぞれとプラセボとの比較を対象にした前向きランダム化試験の抽出	死亡率	プラセボ群と比較して、SDD施行で有意な死亡率の低下を認め（OR0.73 95%CI 0.64~0.84）、SODでもSDDより軽度ではあるが死亡率の低下を有意に認めた。（OR0.85 95%CI 0.74~0.97）逆にクロルヘキシジンの使用は死亡率の増加と有意に相関していた（OR1.25 95%CI 1.05~1.50）。
ICU患者におけるSDD、SOD施行によって死亡率は改善するがクロルヘキシジンの口腔内消毒では改善しないばかりか悪化させる可能性すらある。				

血液・凝固：工藤 大介先生（東北大学大学院医学系研究科 救急医学分野）

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Thrombosis prophylaxis and mortality risk among critically ill adults. Chest 2014;146: 51-7. PMID: 24722879				
米国の271施設。観察研究。	293896人のICU入室患者、18歳以上の成人。	Propensity matching法。4群での比較：予防的抗凝固療法単独、予防的抗凝固療法+mechanical device（ストッキングもしくはIVCフィルター）、mechanical device単独、予防なし。	ICU死亡、在院死亡	VTE予防法のPropensity score、APACHE IVスコア、人工呼吸器管理の有無を調整した場合、予防的抗凝固療法単独群が唯一の死亡低リスクであった(ICU死亡 0.81 [95%CI 0.79-0.84]; 病院死亡 0.84 [95%CI 0.82-0.86; p<0.0001)。予防的抗凝固療法単独群は、mechanical device単独群と比較して、死亡リスクが低かった(ICU, 0.82 [95%CI 0.78-0.85]; 病院, 0.82 [95%CI 0.79-0.85; p<0.001)。
成人の重症患者のVTE予防は、mechanical device（ストッキングもしくはIVCフィルター）単独よりも予防的抗凝固療法が推奨される。				
2. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med 2014;370:1494-503. PMID: 24679062				
国際ランダム化比較試験 2-by-2 factorial design	非心臓手術を受ける予定の45歳以上の成人かつアスピリンを内服する血管合併症のある患者10100人	1) Initiation stratum: 研究参加前にはアスピリンを内服していない 2) continuation stratum: 研究参加前にすでにアスピリンを内服している。上記2群を、術前にアスピリン内服 vs. placebo内服に群分け→4群。1)は術後30日間、2)は術後7日間で内服	複合アウトカム：死亡あるいは死亡に至らない心筋梗塞（術後30日に評価）	プライマリアウトカム：アスピリン内服群 7.0% vs. Placebo群, 7.1% (アスピリン群のHR 0.99 95%CI 0.86-1.15, p=0.92)。 Major bleeding：アスピリン群 4.6% vs. Placebo群 3.8% (HR 1.23 95%CI 1.01-1.49, p=0.04)。 上記2つの結果は、initiation stratumでも continuation stratumでも同様であった。
術前アスピリン内服は、死亡または心筋梗塞の発症に影響を及ぼさない。しかし、major bleedingのリスクは増える。				
3. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. N Engl J Med 2014;371:1381-91. PMID: 25270275				
多施設ランダム化試験	敗血症性ショックの診断でICU入室した患者（18歳以上）で、ヘモグロビン値9mg/dL以下	Lower threshold群ではヘモグロビン7g/dLの時に、Higher threshold群ではヘモグロビン9g/dLの時に、赤血球輸血1単位投与、介入期間はICU入室中で最大90日	90日後の死亡の有無	90日死亡：Lower threshold群 43.0% vs. Higher threshold群 45.0% (relative risk 0.94 95%CI 0.78-1.09, p=0.44)。 総輸血量（中央値）：Lower threshold群 1単位 vs. Higher threshold群 4単位。 Life support（昇圧薬、人工呼吸器、腎代替療法）の使用、虚血イベント、重症有害事象：両群間で差はなし。
敗血症性ショックの輸血閾値ヘモグロビン値7g/dLでも9g/dLでも90日死亡、虚血イベント、重症有害事象に差はない。輸血量は閾値がヘモグロビン値9g/dLで多かった。				
4. Nonleg venous thrombosis in critically ill adults: A nested prospective cohort study. JAMA Intern Med 2014;174:689-96. PMID: 24638843				
PROTECT Trial (ICUにおける、未分画ヘパリンと低分子ヘパリンの血栓予防に対する国際多施設盲検ランダム化試験)のサブ解析	3746人のICU入室かつ少なくとも3日間の入院が見込まれた患者（18歳以上）	PROTECT Trialのデータベースから、Nonleg venous thrombosis (NLDVTs)を抽出。	発症率や部位、発症の危険因子、肺塞栓や死亡の危険因子になるかなどを検討。	84名(2.2%)に1つ以上のNLDVTが認められた。ICU入室72時間以降の発症(75名[2.0%])が、72時間以内(9名[0.2%])より多かった(p<0.001)。深部(67名[1.8%])の方が浅部(31名[0.8%])より多かった(p<0.001)。 悪性疾患併存がNLDVT発症の唯一の独立した予測因子であった(HR2.22, 95%CI, 1.06-4.65, p=0.03)。 NLDVTsは肺塞栓発症の危険因子だった(HR, 11.83; 95%CI, 4.80-29.18, p<0.001)。NLDVTsはICU死亡とは関連しなかった。(ともに交絡因子や重症度、治療などで調整)
ヘパリンによる予防をしても、ICU患者の2.2%でNLDVTsを発症した。悪性疾患併存はNLDVTs発症のリスクであり、NLDVTs発症は肺塞栓症の危険因子であるが、死亡とは関連しない。				

小児全般：池山 貴也先生（あいち小児保健医療センター 小児集中治療科）

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Pediatric and Neonatal Extracorporeal Membrane Oxygenation: Does Center Volume Impact Mortality?* Crit Care Med 2014;42:512-9. PMID: 24164955				
Pediatric Health Information System Database (米国小児病院40施設)からの後方視的コホート研究	0から18歳のECMO管理された小児7,322例	中等度(20-49/year)あるいは高ボリュームECMO施設(≥50/year)と低ボリュームECMO施設(0-19/year)の比較	死亡率	死亡率のオッズ比は中等度ボリュームECMO施設(odds ratio, 0.86; 95%CI 0.75-0.98)と高ボリューム施設(odds ratio, 0.75; 95%CI 0.63-0.89)で低かった。低い死亡率に関連する最低限の1施設あたりの年間ECMO件数は22(95%CI 22-28)と計算された
ECMOの年間症例が低い小児施設は有意に高い死亡率であり、死亡率を改善させるための1施設あたりの最低年間ECMO件数は22例であった。				
2. Interdisciplinary ICU cardiac arrest debriefing improves survival outcomes*. Crit Care Med 2014;42:1688-95. PMID: 24717462				
単一施設でのbefore-after研究	単一小児病院にて2008年12月から2012年6月までに胸骨圧迫を受けた小児(119のイベント)	多職種を巻き込んだ、構造だった、胸骨圧迫イベントのデブリーフィング(振り返り)。利用できれば、CPR記録装置を用いた胸骨圧迫の質に関するデータを視覚的に使用	生存退院	デブリーフィング開始後、生存退率は単変量解析(52% vs 33%, p = 0.054)と交絡因子で調整した後も(adjusted odds ratio, 2.5; 95%CI 0.91-6.8; p = 0.075)と改善傾向。神経学的予後良好な生存も単変量解析(50% vs 29%, p = 0.036)、多変量解析(adjusted odds ratio, 2.75; 95%CI 1.01-7.5; p = 0.047)ともに改善。
多職種で行う数字に基づいたイベント後のデブリーフィングはCPRの質の改善、神経学的予後良好な生存に関連があった。				
3. Incidence and associated factors of difficult tracheal intubations in pediatric ICUs: a report from National Emergency Airway Registry for Children: NEAR4KIDS Intensive Care Med 2014;40:1659-69. PMID: 25160031				
前方視的、観察研究	北米15施設の小児緊急気道確保レジストリーから2年間で1516の経口気管挿管イベント	小児の気管挿管困難はフェローあるいは指導医が試みて2回以上の直接喉頭鏡操作が必要だった、あるいは、挿管失敗と定義	気管挿管困難の頻度と関連因子	気管挿管困難の頻度は9%であった、多変量解析の結果、困難気道の既往あるいは上気道閉塞兆候は有意に気管挿管困難に関連した。
気管挿管困難の頻度は9%であり、気管挿管困難があると有害気管挿管イベントが増加した。困難気道の既往あるいは上気道閉塞兆候は有意に気管挿管困難に関連した。				
4. Pediatric intensive care outcomes: development of new morbidities during pediatric critical care. Pediatr Crit Care Med 2014;15:821-7. PMID: 25226501				
無作為抽出の前方視的コホート研究	Collaborative Pediatric Critical Care Research Networkに参加している8つの小児ICU患者(18歳未満)5017例	意識状態、感覚能、コミュニケーション、運動機能、呼吸、経口摂取の6つの領域からなるFunctional Status Scale (FSS)を用いて、合併症をそれぞれの施設で測定	退院時のFSSスコアと新たな合併症(FSS3点以上の悪化)	4.8%(242例)で新たな合併症が発生した。2.0%のICU死亡率および2.4%の病院死亡率であった。施設間で合併症率も死亡率も差があった。(p<0.001)。最低のFSSは小児ICU退室時に見られ、病院退院時には改善していた。病院退院時には、機能良好群は7.2%のベースラインから63%に減少していた。神経疾患(7.3%)と後天性心疾患(5.9%)、先天性心疾患(5.3%)に最も多く合併症が見られた。新たな合併症はすべての年齢群で見られたが、月齢12か月未満がより多かった。合併症領域では呼吸や運動機能、哺乳症が最も多く見られた。
歴史的データと比較して、小児集中治療は死亡率改善をしているが、そのかわりに合併症率を増やしている可能性がある。				
5. Randomized controlled trial comparing cerebral perfusion pressure-targeted therapy versus intracranial pressure-targeted therapy for raised intracranial pressure due to acute CNS infections in children. Crit Care Med 2014;42:1775-87. PMID: 24690571				
単施設オープンラベル無作為割り付け試験	頭蓋内圧亢進がありmGCS ≤ 8の急性中枢神経感染症の小児(1-12歳)110例	CPP targeted 群(≥60mmHg)とICP targeted 群(<20mmHg)の比較: CPP群では生理食塩水ボラスおよび血管作動薬でCPP維持、ICP群ではICPを維持するように正常血圧を保ちながら浸透圧療法	PICU退室後最大90日までの死亡率	ICP群では90日後死亡率はCPP群より有意に高かった。(38.2% vs. 18.2%; relative risk = 2.1; 95%CI 1.09-4.04; p = 0.020)。神経学的合併症についてもCPP群の方がICP群よりもICU退室時(53.3% vs. 82.9%; relative risk = 0.37; 95%CI 0.17-0.81; p = 0.005)や退室後90日後(37.8% vs. 70.6%; relative risk = 0.47; 95%CI 0.27-0.83; p = 0.004)でも良好であった。
急性中枢神経感染症でCPP targeted療法はICP targeted療法よりも優れていた。				

その他（終末期医療, システム, 労働環境, 教育, MET など）：岩下 義明（三重大学病院 救命救急センター）

研究デザイン	対象	介入・方法	プライマリアウトカム	結果
結論				
1. Prevalence and impact of frailty on mortality in elderly ICU patients: a prospective, multicenter, observational study. Intensive Care Med 2014;40:674-82. PMID: 24651884				
多施設前向き観察研究	フランスの4つのICU、65歳以上の患者で24時間以上入院していた患者196名	Frailty phenotype (FP), clinical frailty score (CFS) を測定しその頻度を観察。SAPS2, SOFA score と比較	Frailty 発生頻度	Frailty は41%、23% (それぞれFP3点以上、CFS5点以上) のICU入室患者見られた。
Frailty はICU患者の多くに見られており独立したICU死亡率、6か月死亡率の関連因子である。さらに、これはICUで一般的に用いられている重症度の指標よりも効率よく予後を予測する。				
2. Registration and design alterations of clinical trials in critical care: a cross-sectional observational study. Intensive Care Med 2014;40:700-22. PMID: 24737256				
文献レビュー	2005年から2011年にpublicationされた集中治療に関わるRCTをMEDLINEで検索	2人のレビュアーが、RCT開始前にRCT登録データベース (ClinicalTrials.gov (NCT), controlled-trials.com (ISRCTN), anzctr.org.au (ACTRN)) に登録されていたかを検討する	患者登録の開始、終了日を、研究が登録された日と比較	集中治療に関わるRCTのうち約2/3 (66%) が登録されていた。そのうち66%の登録が患者登録開始後に行われていた。6% (5/90) の研究が正確にサンプルサイズが登録されており、登録からpublicationまで変更がされていなかった。12% (11/90) の研究がプライマリアウトカム適切に登録され変更されていなかった。
集中治療領域のRCTは非登録や研究開始後に登録されることがよくみられる。また、登録された研究の中でも重要なプロトコルが患者登録開始からpublicationまでの間に変更されていることが多い。				
3. Psychiatric diagnoses and psychoactive medication use among nonsurgical critically ill patients receiving mechanical ventilation. JAMA 2014;311:1133-42. PMID: 24643603				
Population based cohort study (入院患者群と一般人口の2つの集団から比較群を選択した)	2006年から2008年にデンマークのICUに入室した人工呼吸を要する患者24179人	2つのコホートと比較：① 同じ病院に同じ時期に入院した患者② 対象の患者がICUに入室した日より以前に一般人口	ICU入室より過去5年以内の精神科医が診断した精神疾患の有病率と抗精神薬の処方率	重症疾患患者のうち6.2%が過去5年以内に1つ以上の精神的診断を受けており入院患者群は5.4% (adjusted PR 1.31; 95%CI 1.22-1.42, p<0.001)、一般人口は2.4% (adjusted PR 2.57; 95%CI 2.41-2.73; p<0.001)であった。抗精神薬の処方率は重症疾患患者と入院患者では有意差なく (adjusted PR 0.97; 95%CI 0.95-0.99; p<0.001) 一般人口との比較では有意に高かった。 (adjusted PR 1.40; 95%CI 1.38-1.42; p<0.001)
集中治療を要する患者は以前に精神科疾患の診断を受けていることが、他の入院患者や一般人口に比べ多く、重症疾患から生存退院した患者は退院から1ヵ月以内に新たな精神疾患の診断を受けることや抗精神薬の処方を受ける割合が上昇する。				
4. Physician-related barriers to communication and patient and family-centered decision making towards the end of life in intensive care: a systematic review. Crit Care 2014;18:604. PMID: 25403291				
システマティックレビュー	2003年から2013年にpublicationされたICUでのend of life care時のコミュニケーションや意思決定に対する医師に関連した障壁に関連する36の文献	文献から障壁を同定し、それらを医師の態度、知識、行動に関連するものに分類した。	ICUでのend-of-lifeにおけるチーム内及び患者・患者家族とのコミュニケーションの医師に関連した障壁	90の障壁が同定され、うち46は医師の態度、24は医師の知識、20は医師の行動に関連した。
End of lifeのコミュニケーションや意思決定に対し、医師に関連する障壁が多くみられた。集中治療医に対する教育や緩和ケアに関するガイドラインが必要である。				