

**集中治療患者における発熱と解熱薬に関する二国間多施設観察研究**  
(Fever and Antipyretic in Critically ill Evaluation study)  
FACE study

**背景**

**1; 集中治療室での発熱;** 集中治療患者において、発熱は頻繁に生じる生理学的生体反応である。発熱は、手術・輸血・薬剤の副作用・感染など様々な要因で生じ、患者の状態を把握する上で重要な指標となる。また、発熱そのものが患者に不快感、呼吸需要・心筋酸素需要の増大、中枢神経障害などの悪影響を与える。それとは逆に、発熱は感染症に対しての自己防衛手段でもある。

軽度の発熱(38-38.5度)は、15~70%の割合で生じ、中等度の発熱(39-39.5度)は、8~17%の割合で生じる。発熱と患者予後との関連を観察した研究はいくつか存在するが、その多くは小規模・1施設研究・後ろ向き検討の研究である。また、発熱と解熱薬の使用の情報を同時に集積した前向き研究は存在しない。

**2; 解熱処置の是非;** 集中治療患者の発熱に対する解熱処置の是非は、中枢神経障害を有する患者と有さない患者で分けて考える必要がある。

・**中枢神経障害を有する集中治療患者に対する解熱処置;** 中枢神経障害を有する集中治療患者での発熱は、患者死亡と強く関連することが過去の研究で確認されている。解熱処置の生命予後・神経学的予後を改善させる有効性も大規模ランダム化比較試験(RCT)で証明されており、(N Engl J Med 2002;346:549-556, N Engl J Med 2002;346:557-563)、中枢神経障害を有するICU患者で発熱を制御することに異論はない。

・**中枢神経障害を持たないICU患者に対する解熱処置;** 中枢神経障害を持たない集中治療患者での発熱に対する解熱処置の有効性・安全性を評価した研究は少なく、発熱と患者予後を検討した研究で解熱処置を併せて集積した研究は存在しない。積極的解熱と発熱許容を比較した最初のRCTは、2001年に報告された。Bernardらは、38名の外科系患者を対象とし、積極的解熱群(n=18; 38.5度以上でクーリング)と発熱許容群(n=20; 解熱処置なし)を比較した。本研究では、両群間に体温の差を認めず、患者死亡に有意差はなかった(積極的解熱群 vs 発熱許容群: 11% vs 15%, P=0.99)。(Arch Intern Med 2001;161:121-123)。

2005年に、Schulmanらは、深部体温38.5度以上で解熱処置を開始する積極的解熱群(38.5度以上;アセトアミノフェン650mg×4回/日, 39.5度以上;クーリング)と40.0度以上でアセトアミノフェンとクーリングを開始する発熱許容群をRCTで比較した。積極的解熱処置群の死亡率は15.9%であり、発熱許容群の死亡率は、2.7%であった(P=0.06)。このため、最初の間解析の後、この研究は、中止された(Surg Infect 2005, 6(4):369-75)。

**3; 現在、集中治療患者の発熱と解熱薬に関して分かっていること**

1; 中枢神経障害を持たない集中治療患者の発熱と患者予後を観察した研究は多く

ある。

2;しかし、その全ての研究で解熱薬の情報は集積されていない

3;2つの小規模RCTが積極的解熱と発熱許容の死亡率に与える効果が無作為化比較試験で比較検討しており、積極的解熱により死亡率が上昇する可能性が示唆されている。

4;解熱療法に関する大規模研究は現段階では倫理的に問題がある。

以上のように、中枢神経障害を持たない集中治療患者に対する解熱処置の有効性を証明した研究はなく、むしろ、有害性が示唆されている。しかし、本邦を含め世界中でICU患者での解熱処置は頻繁に行われており、この解熱処置にかかるコストは、18床のICUで年間100－300万円である(Arch Intern Med 2001,161:66-70)。ICU患者の予後改善・医療費の適切な使用のために、ICU患者の発熱・解熱処置に関する研究は重要である。

## 研究の目的

### 1; FACE study (Fever and Antipyretic in Critically ill Evaluation study)

前述した小規模 RCT で、積極的解熱群で死亡率上昇の可能性が示唆されており、現在、新たなRCTを繰り返すのは、倫理上問題がある。十分なPowerでRCTを行うか検討するにたる仮説を提唱するには、患者情報と発熱・解熱処置の情報を集積する前向き観察研究が必要である。日本・韓国間の多施設において、集中治療患者の情報と発熱と解熱処置の情報を併せて集積し、発熱・解熱処置が予後に与える影響を検討するFACE studyを実施したい。

### 2; FACE studyにより何が明らかにしようとするのか？

- 集中治療患者の発熱発生頻度、
- 集中治療患者において、発熱と予後がどのように関係するか？
- 集中治療患者に対する解熱処置の施行頻度とそれに伴うコスト
- 集中治療患者において、解熱処置がどのように発熱に作用するか？
- クーリングと薬物解熱の差は存在するか？
- 集中治療患者において、解熱処置と予後がどのように関係するか？

FACE study は、患者 28 日死亡と発熱および解熱処置との関係を主要検討項目とする。また感染症患者と非感染症患者での、患者 28 日死亡と発熱および解熱処置との関係を副次項目として検討する。ICU 患者での発熱の発生頻度・解熱処置の使用頻度およびそれらにかかわるコストも併せて解析する。

## FACE studyの詳細

対象患者; 20歳以上の集中治療患者で、48時間以上ICU入室を要するもの。

除外患者; 脳損傷(脳出血・脳梗塞・脳挫傷・中枢神経系感染症・心停止など)が存在する、あるいは疑いのある患者。

インフォームドコンセントの必要性; FACE studyは、追加の検体提出を必要としない観察研究であり、倫理委員会でインフォームドコンセントの必要性はないと判断されました。参加ICUは各施設の倫理委員会に申請し承認を受ける必要があります。FACE study実施は、日本集中治療医学会のホームページで公開されます。

予定研究実施期間;

2009年9月1日—11月30日(患者エントリー)

+28日間のFollow up期間(情報集積は12月27日に終了)

## データ集積項目

患者基礎情報;

年齢

性別

身長・体重

ICU入室理由

APACHE IIスコア

入室前のBUN、CreおよびT.Bil値

体温データ(28日間)

体温(4時間毎)

体温測定の方法(膀胱温・直腸温・鼓膜温など)

各日の最高体温

解熱処置;(28日間)

種類/量/投与時間(NSAIDs・アセトアミノフェン・冷却輸液・その他)

各日のクーリング時間

発熱に影響を与える治療;(28日間)

各日のステロイド使用量

各日の体外循環使用時間

感染の有無(28日間)

呼吸器感染・血液感染(カテーテル感染)・尿路感染・その他

培養で証明 or 疑い

解熱処置に伴う副作用(施行中あるいは施行4時間以内に発症):

低体温(36度以下)

低血圧(平均動脈圧50以下、あるいは昇圧薬の投与)

尿量減少(0.5ml/body weight(kg)/hourが4時間以上継続)

出血

アレルギー(喘息・アナフィラキシー症状など)

患者予後:

ICU滞在日数

病院滞在日数

28日死亡

人工呼吸期間

腎代替療法使用期間

## 2:データ解析方法

大量の体温データと解熱処置の情報を各患者において一元化するために以下のよう  
に発熱・解熱処置の指標を作成する。

・ 発熱の指標:

入室時体温

ICU滞在中最高体温

ICU滞在中最低体温

ICU滞在中平均体温

体温曲線の複雑性

(38.0・38.5・39.0)度以上の期間

・ 解熱処置の有無・種類:

ICU滞在中の解熱処置の有無・種類

最初に38.0度を超え、再び38.0度以下となった間に行われた解熱処置の有無種類

ICU入室中最高体温となり、再び38.0度以下となった時に行われた解熱処置の有無  
と種類

これらの発熱・解熱処置の指標が、28日目死亡者と28日目生存者で有意に異なるか  
を検討する。もし有意差が存在した場合、患者基礎情報を独立因子とした多変量解  
析を行い、患者情報や重症度を調整した後でも、発熱や解熱処置が死亡と有意に関  
連するか検討する。

## 3:患者集積数

過去の研究より ICU で 38.5 度以上の発熱は約半数の患者で生じるとされている。  
平均的な ICU 患者の死亡率は、約 10%である。解熱処置が発熱患者の約半数に  
使用されていると仮定する。

・ 1200名の患者情報集積により、解熱処置が7%の絶対死亡率上昇に関与す

るか否かを、80%の Power で検討することができる。

・ 1200名の患者情報により、38.5度以上の発熱が6%の絶対死亡率上昇に  
与るか否かを、90%の Power で検討することができる。

以上より、FACE study は、1200名の患者情報集積を目標とする。

#### **4:研究期間**

患者エントリー期間:3ヶ月

Follow up;28日間

合計期間;4ヶ月

4ヵ月後には患者集積数に関わらず、研究終了し解析に移る。

☆FACE study が、論文あるいは発表として公表される際には、報告者は“日本集中治療医学会・韓国集中治療医学会”とし、個人名は含めない。参加施設名および各代表研究者は、Acknowledge として、全施設全名公表する。