

**集中治療患者の発熱に対する解熱療法の
多国間多施設ランダム化比較試験(第Ⅱb相)**

**(Fever and Antipyretic in Critically ill Evaluation
: phase II Randomized controlled trial)**

Protocol name: FACE II

FACE study

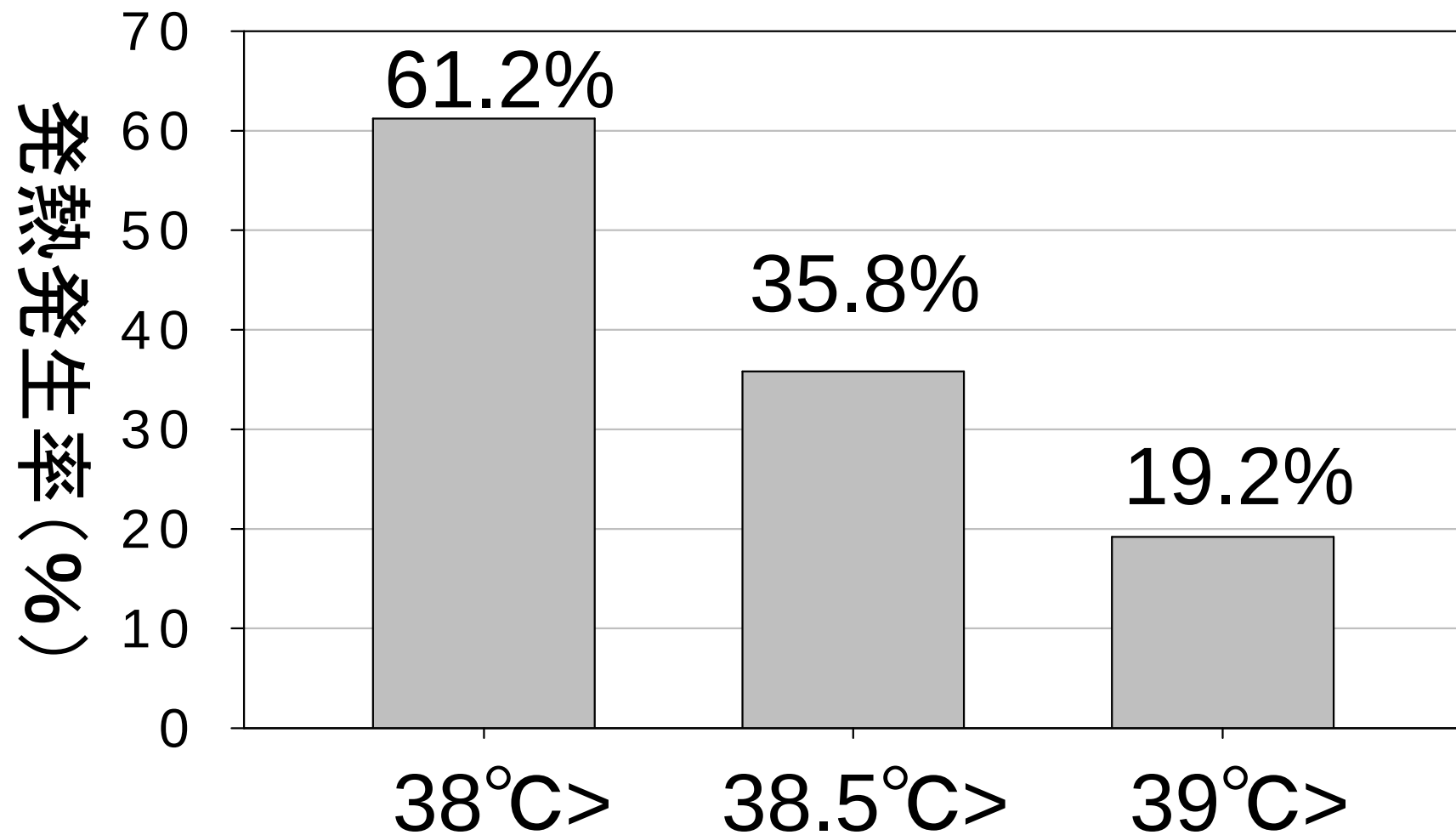
(Fever and Antipyretic in Critical ill Evaluation study)

発熱と解熱療法に関する
前向き観察研究
(日本15施設 韓国10施設)

1,426 患者
63,441 体温情報
4,940 解熱処置の情報

FACE study under submission

ICUにおける発熱発生率



FACE study under submission

重症患者に対する解熱処置 (欧米の報告)

大規模疫学研究なし

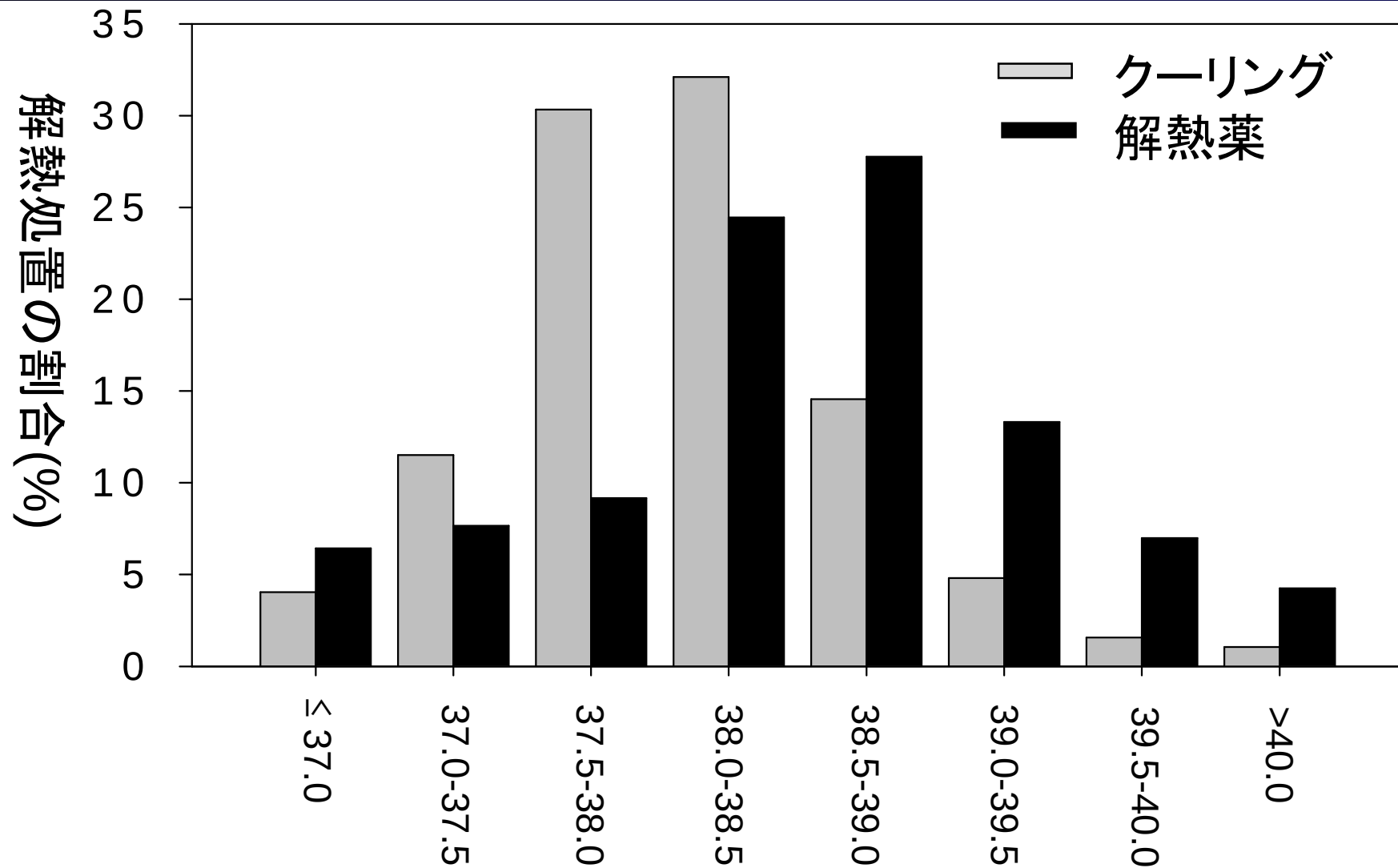
重症患者に対する解熱処置 (日韓ICU)

解熱処置施行患者
747名/1426名 (52.4%)

クーリング施行患者
672 名/1426名 (47.1%)

解熱薬投与患者
290名/1426名 (20.3%)

日韓ICUにおける解熱処置



FACE study under submission

日韓のICUにおける発熱と解熱処置

定義によるが、
ICU患者の20-60%に発熱が発生する。

ICU患者の半数以上が何らかの
解熱処置を受けている。

臨床上の疑問

- 発熱は解熱すべきか？
- 解熱はどのタイミングで行うべきか？

解熱処置が患者予後に与える影響を
検討したRCTが必要。

解熱処置に関するRCT

2010年末までに
7つのRCTが報告されている。

6つのRCT;
24-48時間の解熱作用による効果を検討。

1つのRCT
二つの解熱方法をICU滞在中施行し比較。

The Effect of Antipyretic Therapy upon Outcomes in Critically Ill Patients: A Randomized, Prospective Study

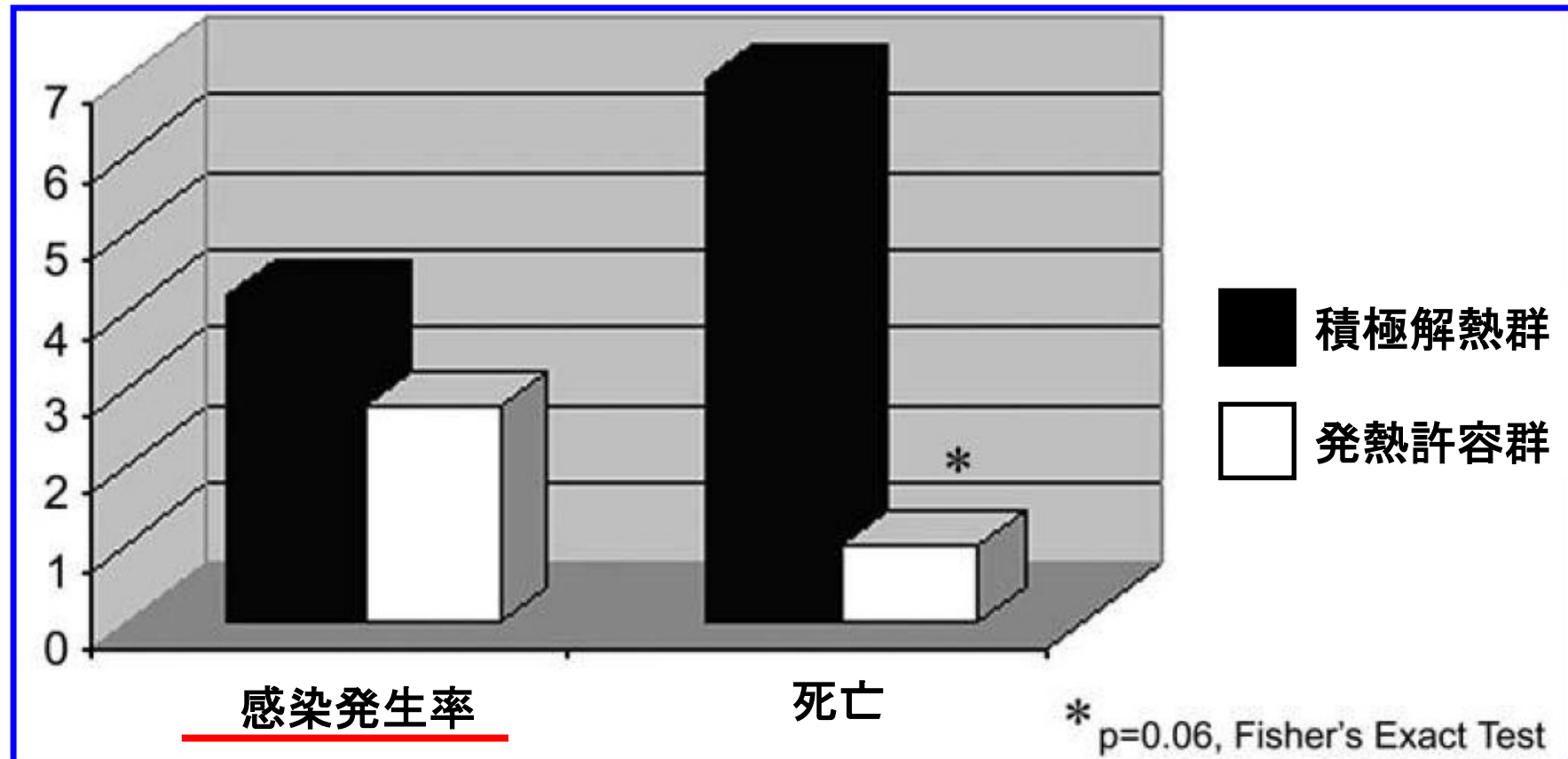
一施設RCT
82名の外傷患者

群分け	アセトアミノフェン	クーリング
積極解熱群	$\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	$\geq 39.5^{\circ}\text{C}$
発熱許容群	$\geq 40.0^{\circ}\text{C}$	$\geq 40.0^{\circ}\text{C}$

The Effect of Antipyretic Therapy upon Outcomes in Critically Ill Patients: A Randomized, Prospective Study

積極解熱群; (4 ± 6 回/人)

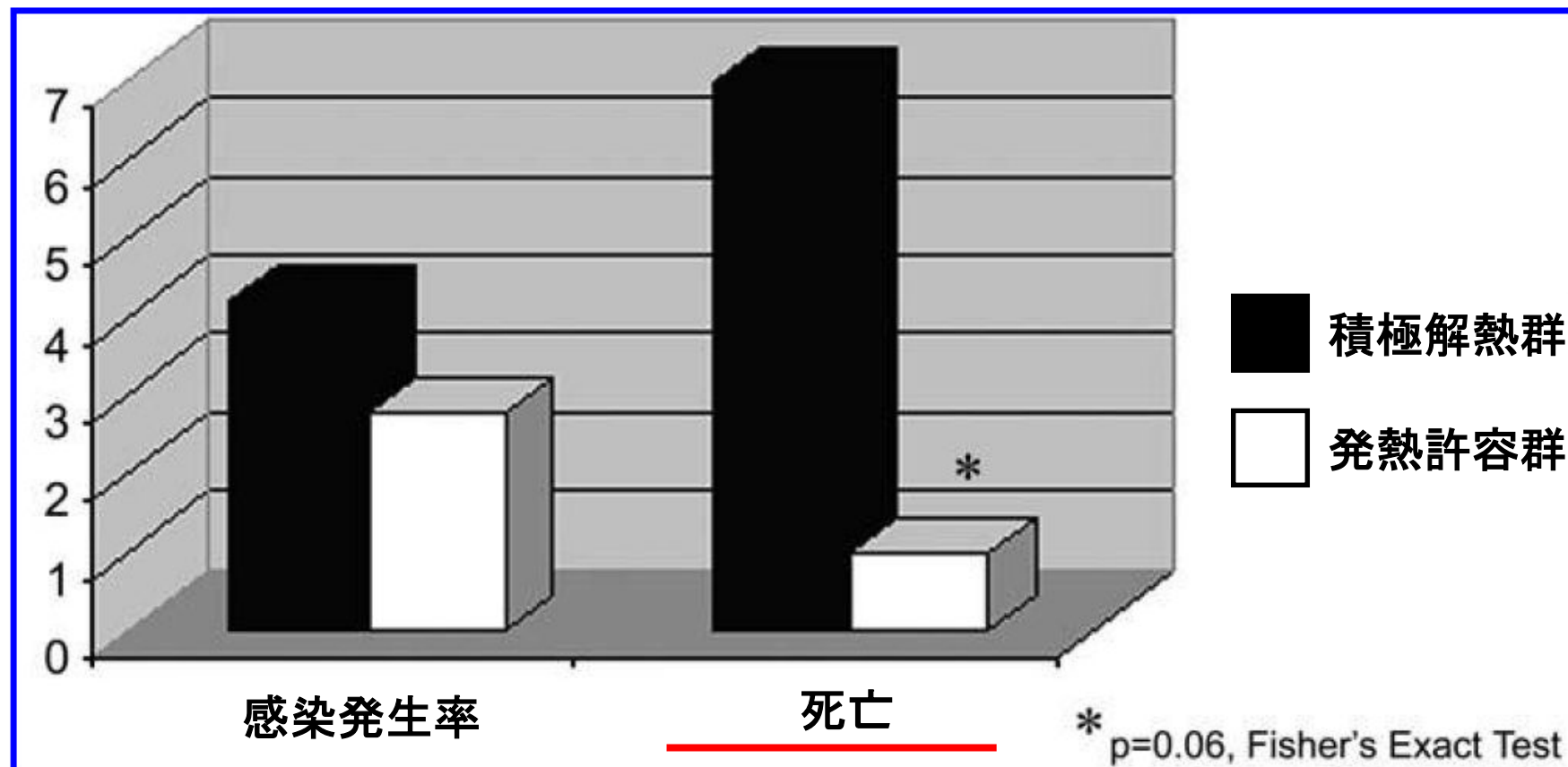
発熱許容群; (3 ± 2 回/人) (p=0.26)



The Effect of Antipyretic Therapy upon Outcomes in Critically Ill Patients: A Randomized, Prospective Study

積極解熱群; 13.6% (6/44)

発熱許容群; 2.6% (1/38) (p=0.06)



The Effect of Antipyretic Therapy upon Outcomes in Critically Ill Patients: A Randomized, Prospective Study

- 一施設研究
- 小規模研究
- 死亡患者の大半が高齢者

Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America

Naomi P. O'Grady, MD; Philip S. Barie, MD, MBA, FCCM; John G. Bartlett, MD; Thomas Bleck, MD, FCCM; Karen Carroll, RN; Andre C. Kalil, MD; Peter Linden, MD; Dennis G. Maki, MD; David Nierman, MD, FCCM; William Pasculle, MD; Henry Masur, MD, FCCM

=集中治療患者の発熱に関するガイドライン=

解熱処置; 記載がない。

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Jean M. Carlet, MD; Julian Bion, MD; Margaret M. Parker, MD; Roman Jaeschke, MD; Konrad Reinhart, MD; Derek C. Angus, MD, MPH; Christian Brun-Buisson, MD; Richard Beale, MD; Thierry Calandra, MD, PhD; Jean-Francois Dhainaut, MD; Herwig Gerlach, MD; Maurene Harvey, RN; John J. Marini, MD; John Marshall, MD; Marco Ranieri, MD; Graham Ramsay, MD; Jonathan Sevransky, MD; B. Taylor Thompson, MD; Sean Townsend, MD; Jeffrey S. Vender, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee

=敗血症に関するガイドライン=

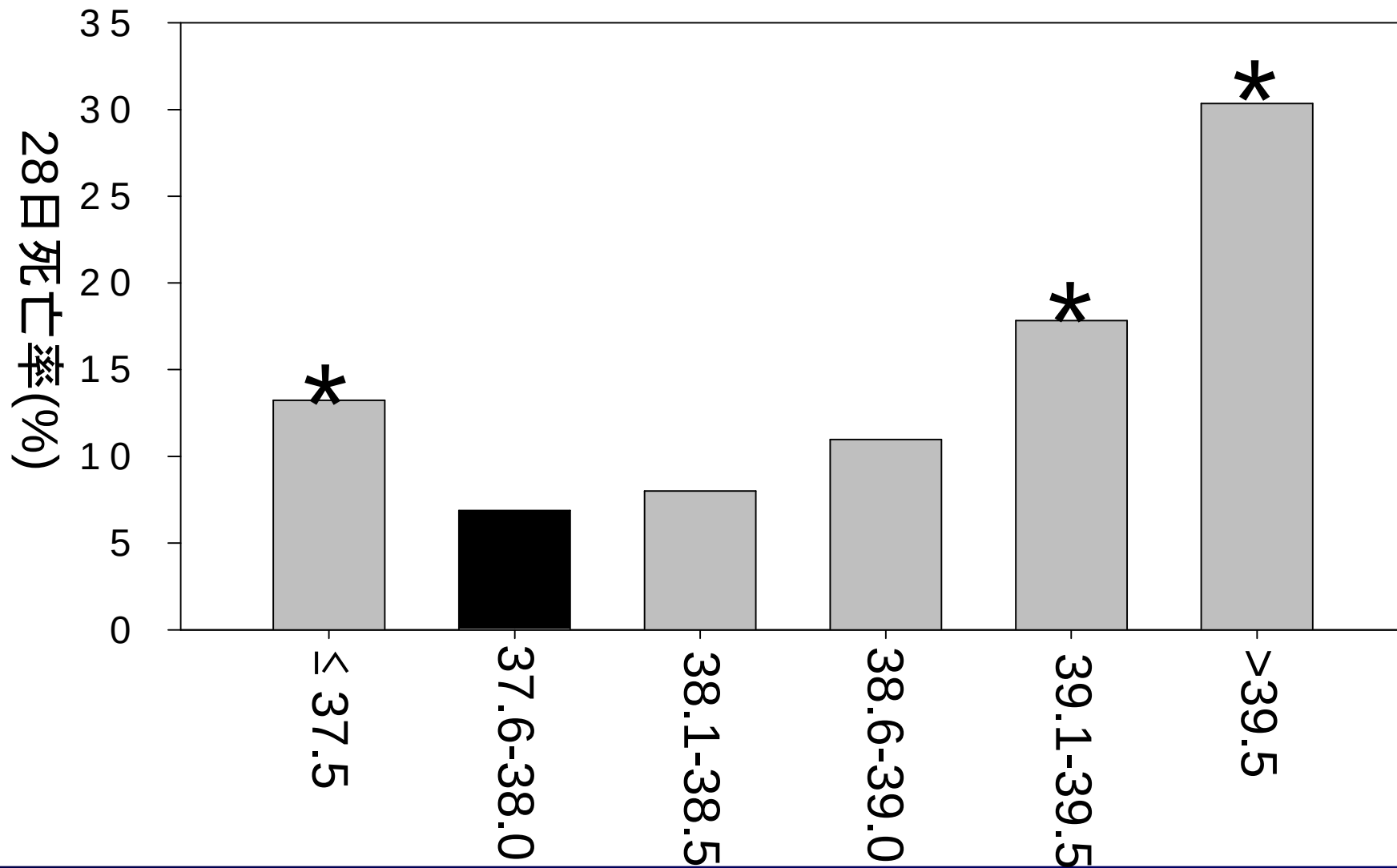
解熱処置; 記載がない。

ICUにおける発熱・解熱処置

- 発熱は頻繁におきる。
- 解熱処置も頻繁に行われている。
- 解熱処置に関するガイドラインは
存在しない。

We need more evidence!

発熱と28日死亡率の関係



FACE study under submission

発熱・解熱処置と28日死亡率の関係

独立因子	オッズ比	95% 信頼区間	P-value
APACHE II スコア	1.08	(1.05, 1.12)	< 0.001
感染の存在	2.26	(1.36, 3.77)	0.002
人工呼吸	2.17	(1.34, 3.53)	0.002
クーリングの使用	1.16	(0.77, 1.74)	0.47
解熱薬の使用	1.86	(1.20, 2.87)	0.005
最高体温(below: °C)	1.69	(1.00, 2.85)	0.05
37.5–38.0 vs. ≥ 37.5	2.26	(1.11, 4.60)	0.02
37.5–38.0 vs. 38.0–38.5	1.26	(0.67, 2.41)	0.45
37.5–38.0 vs. 38.5–39.0	1.19	(0.57, 2.47)	0.63
37.5–38.0 vs. 39.0–39.5	2.31	(0.99, 5.40)	0.053
37.5–38.0 vs. <39.5	3.17	(1.35, 7.44)	0.008

発熱・解熱処置と28日死亡率の関係

独立因子	オッズ比	95% 信頼区間	P-value
APACHE II スコア	1.08	(1.05, 1.12)	< 0.001
感染の存在	2.26	(1.36, 3.77)	0.002
人工呼吸	2.17	(1.34, 3.53)	0.002
クーリングの使用	1.16	(0.77, 1.74)	0.47
解熱薬の使用	1.86	(1.20, 2.87)	0.005
最高体温(below: °C)	1.69	(1.00, 2.85)	0.05
37.5–38.0 vs. ≥ 37.5	2.26	(1.11, 4.60)	0.02
37.5–38.0 vs. 38.0–38.5	1.26	(0.67, 2.41)	0.45
37.5–38.0 vs. 38.5–39.0	1.19	(0.57, 2.47)	0.63
37.5–38.0 vs. 39.0–39.5	2.31	(0.99, 5.40)	0.053
37.5–38.0 vs. < 39.5	3.17	(1.35, 7.44)	0.008

発熱・解熱処置と28日死亡率の関係

独立因子	オッズ比	95% 信頼区間	P-value
APACHE II スコア	1.08	(1.05, 1.12)	< 0.001
感染の存在	2.26	(1.36, 3.77)	0.002
人工呼吸	2.17	(1.34, 3.53)	0.002
クーリングの使用	1.16	(0.77, 1.74)	0.47
解熱薬の使用	1.86	(1.20, 2.87)	0.005
最高体温(below: °C)	1.69	(1.00, 2.85)	0.05
37.5–38.0 vs. ≥ 37.5	2.26	(1.11, 4.60)	0.02
37.5–38.0 vs. 38.0–38.5	1.26	(0.67, 2.41)	0.45
37.5–38.0 vs. 38.5–39.0	1.19	(0.57, 2.47)	0.63
37.5–38.0 vs. 39.0–39.5	2.31	(0.99, 5.40)	0.053
37.5–38.0 vs. < 39.5	3.17	(1.35, 7.44)	0.008

仮説

- 発熱は, 39.6°C までは,
予後悪化に関与しない。
- 解熱処置の施行を控える事で,
患者予後を改善しうる。

FACE study=観察研究

発熱許容の効果は、
RCTによってのみ検証が可能である。

FACE II trial

Fever and Antipyretic in Critically ill Evaluation
: phase II Randomized controlled trial

集中治療患者の発熱に対する解熱療法の
多国間多施設ランダム化比較試験(第Ⅱb相)

FACE II trial

解熱処置を 39.6°C で開始する方法(発熱許容)と
 38.0°C で開始する方法(積極的解熱)が
ICU-free survival日数に与える影響を
比較検討するRCT

対象患者

- 20歳以上
- ICU滞在日数が3日を超える事が予想される
(入室の翌々日まで滞在する事が予想)
- 鎮痛目的にアセトアミノフェン/NSAIDsを
使用する可能性がない
- ICU滞在中に継続あるいは4時間毎に、
体温測定が可能
- ICUで体温38.0℃以上の発熱を生じた患者

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
- 熱中症患者・悪性高熱・横紋筋融解症・
甲状腺亢進症、あるいはその疾患群に準ずる
- 妊娠中
- 24時間以内に死亡する確率が高い

同意取得・ランダム化

同意取得

- 38.0℃以上の発熱が生じて24時間以内
- 本人あるいは家族に同意を得る。
(同意取得までの解熱処置は、
担当医師の判断に任せる)

無作為化

インターネット上のサーバーに
アクセスすることで24時間365日可能。

体温測定

- 膀胱温度を強く推奨
- 腋下・鼓膜温度は、+0.5°Cする予定。

解熱法

群分け	薬物解熱 クーリング	
積極解熱群	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 開始	$< 37.5^{\circ}\text{C}$ 中止
発熱許容群	$\geq 39.6^{\circ}\text{C}$ 開始	$< 39.0^{\circ}\text{C}$ 中止

ランダム化後28日目まで、
あるいはICU退室まで継続。

FACE II Trial

(Face データ収集プログラム)



割付情報

割付時の情報



基礎情報: 1ページ目
対象患者確認・患者基本情報



基礎情報: 2ページ目
入室理由



基礎情報: 3ページ目
入室前合併症



基礎情報: 4ページ目
入室後情報



基礎情報: 5ページ目
人工呼吸器・腎代替療法



基礎情報: 6ページ目
APACHE II



日報データ
日報入力ページへ



戻る + 保存
一覧ページへ戻る

割付時の基本情報

割付時のAPACHEII

(1) 性別:

男

女

(2) 年齢:

50

(3) 患者種類:

内科系

外科系

(4) 入室経路:

緊急

定期

(5) APACHE II:

21

APACHE II入力画面

対象患者確認

(A) 20歳以上

Yes

No

(B) ICU滞在時間48時間以上

Yes

No

(C) 器質的脳障害がない

Yes

No

入力クリア

割付実行

FACE II trial（集積項目）

患者基礎情報

年齢・性別・体重・ICU入室理由・APACHE II

体温・脈拍情報

体温・脈拍(4時間毎)・体温測定の方法

解熱処置

種類・投与量・解熱処置の開始時期
クーリング施行時間(/24時間)

敗血症情報

感染疑いの有無・白血球数・最大脈拍・呼吸数

FACE II trial (集積項目)

治療情報 (Yes or No)

ステロイド

PCPS/ECMO (施行時間)

昇圧薬

腎代替療法(維持透析は除く)(施行時間)

陽圧換気による呼吸補助

抗菌剤使用

抗不整脈治療

FACE II Trial

(Face データ収集プログラム)

 **割付情報**
割付時の情報

 **基礎情報: 1ページ目**
対象患者確認・患者基本情報

 **基礎情報: 2ページ目**
入室理由

 **基礎情報: 3ページ目**
入室前合併症

 **基礎情報: 4ページ目**
入室後情報

 **基礎情報: 5ページ目**
人工呼吸器・腎代替療法

 **基礎情報: 6ページ目**
APACHE II

 **日報データ**
日報入力ページへ

 **戻る + 保存**
一覧ページへ戻る

01日目	02日目	03日目	04日目	05日目	06日目	07日目
08日目	09日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目
15日目	16日目	17日目	18日目	19日目	20日目	21日目
22日目	23日目	24日目	25日目	26日目	27日目	28日目

(1) 体外循環:	Yes	No	
(2) ステロイドの使用	Yes	No	
(3) 感染の有無	培養陽性	疑い	なし

(4) 体温測定

00:00	血液温	膀胱温	食道温	直腸温	口腔内温	鼓膜温	腋窩温	体温	38	℃
04:00	血液温	膀胱温	食道温	直腸温	口腔内温	鼓膜温	腋窩温	体温		℃
08:00	血液温	膀胱温	食道温	直腸温	口腔内温	鼓膜温	腋窩温	体温		℃
12:00	血液温	膀胱温	食道温	直腸温	口腔内温	鼓膜温	腋窩温	体温		℃
16:00	血液温	膀胱温	食道温	直腸温	口腔内温	鼓膜温	腋窩温	体温		℃
20:00	血液温	膀胱温	食道温	直腸温	口腔内温	鼓膜温	腋窩温	体温		℃
24:00	血液温	膀胱温	食道温	直腸温	口腔内温	鼓膜温	腋窩温	体温		℃

(5) 対処法

処置1	EX	IN	NSAIDS	Ace	Steroid	Other	処置時間		体温		℃
処置2	EX	IN	NSAIDS	Ace	Steroid	Other	処置時間		体温		℃
処置3	EX	IN	NSAIDS	Ace	Steroid	Other	処置時間		体温		℃
処置4	EX	IN	NSAIDS	Ace	Steroid	Other	処置時間		体温		℃
処置5	EX	IN	NSAIDS	Ace	Steroid	Other	処置時間		体温		℃
処置6	EX	IN	NSAIDS	Ace	Steroid	Other	処置時間		体温		℃
処置7	EX	IN	NSAIDS	Ace	Steroid	Other	処置時間		体温		℃
処置8	EX	IN	NSAIDS	Ace	Steroid	Other	処置時間		体温		℃

Outcomes

一次評価項目

ランダム化後28日間のICU-free day.

二次評価項目

ランダム化後28日間で集中治療を要する日数

ランダム化後28日間で、

- 1) 昇圧薬・IABP・ECMO
- 2) 腎代替療法（維持透析は除く）
- 3) 陽圧換気による呼吸補助

の何れかを要した日数。

統計方法

全ての解析は、Intension to treatで行う。

両群間の比較; Students t test, Chi squared ,
the Mann-Whitney U test

生存解析; Kaplan Meier解析

Power 解析

28日間中のICU-free day
15.4 $\pm$ 9.6日 (FACE study)

28日間中のICU-free dayが
相対的に20%延長することを
Power 0.8 α レベル0.05で検出するために、
310名のランダム化が必要となる。

基幹病院にて IRB承認済み

日本集中治療医学会CTG委員会 承認研究

別紙様式第2

審 査 結 果 通 知 書

平成 23 年 5 月 23 日

審議依頼者
西村匡司 殿

徳島大学病院
臨床研究倫理審査委員会委員長
武田 憲 昭

受付番号 1182

課題名 集中治療患者の発熱に対する解熱療法の多国間多施設ランダム化比較試験(第II
b相)

責任者名 救急集中治療部 部長 西村匡司

実施計画を 平成23年5月23日 の病院臨床研究倫理審査委員会で審査し、下記のとおり
判定した。

記

判 定	☒ 承 認	条件付承認	不 承 認
	変更の勧告	非 該 当	
条 件 ・ 変 更 又 は 不 承 認 の 理 由	特になし。		



日本集中治療医学会

The Japanese Society of Intensive Care Medicine

管理番号: 0002

審 査 結 果 通 知 書

2011 年 7 月 27 日

受付番号 2011001

集中治療患者の発熱に対する解熱療法の多国間多施設ランダム化比較試験(第IIb相)
(Fever and Antipyretic in Critically ill Evaluation: phase II Randomized controlled
trial)

課題名

研究責任者 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・麻酔蘇生学・江木盛時

実施計画を日本集中治療医学会 CTG (clinical trial group) 委員会規則に則り審査した結果、下記の通
り判定した。

日本集中治療医学会 CTG (clinical trial group) 委員会 施行細則第2条

(2) 応募研究 (A) として承認する。

日本集中治療医学会 CTG 委員会

委員長 西村 匡司

日本集中治療医学会

理事長 前川 剛志

FACE II trial 参加募集中です。

お問い合わせ ; 日本集中治療医学会
office@jsicm.org