

研究テーマ

重症外傷出血性ショックに対する早期昇圧剤併用の効果：多施設ランダム化比較試験

研究代表者

施設名：東京科学大学病院 救命救急センター

氏名：高山 渉

研究テーマ：重症外傷出血性ショック患者に対する早期昇圧剤併用の効果
：多施設共同ランダム化比較試験

所属先：東京科学大学病院（医科歯科大学） 救命救急センター

氏名：高山 渉

① [研究の背景]

外傷患者の死亡原因のうち、約30-40%は受傷後早期の大量出血に伴う失血死とされており、外傷出血性ショック患者の死亡率はいまだに高い。大量出血を伴う重症外傷患者に対する治療は、早期からの適切な輸液輸血療法、および止血が完了するまでの間、収縮期血圧90mmHg程度を目標血圧とする permissive hypotension (血圧を低めに維持する管理)が基本戦略となりつつある。その一方で、輸液や輸血のみの管理では permissive hypotension の達成率は低く（血圧80mmHgに到達しない例が多く）、死亡率も依然として高い。また、重症外傷患者の治療指針は未だにエキスパートオピニオンに依存する部分も少なくなく、エビデンスが十分とはいえない。

重症外傷の管理は血管内volumeの維持と並行して、頻脈・心拍出量増加などの生理的代償反応が破綻した際に伴う vasoplegia (血管拡張による血管抵抗の低下) の制御の重要性も報告されている。さらに蘇生目的の輸液・輸血が過剰になった場合に volume overloadをはじめとする輸血関連障害を惹起する危険性も考慮すると、重症外傷の初期蘇生において、ある程度の昇圧剤を併用することは有益な可能性がある。昇圧剤の

併用によって外傷患者の静脈還流や冠動脈血流の増加を認めることも報告されている。一方で、重症外傷患者に対する昇圧剤投与の有効性を検討した先行研究は不十分である。外傷後ショック患者に対する病院前での早期ノルアドレナリン併用が生命転帰を改善したという報告や、早期バゾプレシン併用により必要輸血量が減少したという小規模RCTは存在する。その反面、それらの昇圧剤投与が死亡リスクを高めるという後方視研究も存在するが、重症度の高い患者ほど多くの昇圧剤が投与される傾向にあり、投与された患者背景を十分に考慮した研究であったとは言い難い。本テーマはまさにRCTでの評価が求められるが、これまでの研究を振り返っても、投与薬剤（昇圧剤の種類）や、介入タイミング（病院前か病着時なのか、あるいはショック認知後なのか）などの背景が統一された研究は存在しない。

上記の状況を考慮すると、出血性ショックに対する初期蘇生管理は、予後に非常に影響を与える核の部分であるにも関わらず、未だ十分なエビデンスに基づいた結論は導かれていない。

【目的】

本研究は「出血性ショックを伴う重症外傷患者に対して、早期から少量のノルアドレナリンを併用された患者の方が、従来の輸血投与のみでの管理を行った患者よりも生命転帰が改善する」という仮説を検証するものである。

本研究の独自性として下記の2つの特徴を有する。

- ① 病着後、出血性ショックかつ輸血が必要と判断した時点でノルアドレナリンの併用を開始(輸血投与に先行してノルアドレナリンが投与されても問題ない)し、収縮期血圧90mmHgを維持するよう目指す
- ② 対象患者、投与タイミング、投与薬剤が統一されており、薬剤による介入効果が評価しやすい

研究の方法

(1)研究の種類・デザイン

多施設クラスタークロスオーバーランダム化比較試験

(2)試験のアウトライン

本研究は、施設に対して早期からノルアドレナリンを併用し血圧維持を図る戦略と、従来の輸血療法で（早期からの昇圧剤投与を行わずに）血圧維持を図る2つの戦略を割り付けるクラスターランダム化試験である。

研究参加施設決定後、無作為化を行い昇圧剤併用戦略の施設あるいは昇圧剤非併用戦略の施設に割付ける。(途中参加の施設については、研究参加施設追加の変更申請が承認され、参加施設での実施許可が得られた後から、その施設については組み入れを開始する) 各研究参加施設は、ランダムに一方の治療戦略へ割り振られ、1年間継続す

る。1年ごとにクロスオーバーを行い、もう一方の戦略を次の1年間は実施する。以後、1年ごとに同様の治療戦略変更を交互に繰り返す。上記を目標症例数達成まで継続（1年ごとに研究継続か否かを評価）する。

患者の各施設への搬入前から、各施設の初期蘇生戦略は定まっており、症例ごとの割り付けの必要性はない。対象患者が搬入された際には、可及的速やかに研究への同意を取得し、施設ごとに割り当てられている初期蘇生戦略で対応する。外傷性ショックは一時を争う病態であり、少しでも介入への時間ロスを軽減することを目的に上記設定としている。

- ・早期昇圧剤併用群: 介入群。輸血が必要な出血性ショックと判断した時点からノルアドレナリンを併用する（輸血投与に先行してノルアドレナリンが投与されても問題なし）

- ・0.02-0.10 μ g/kg/min(50kgの患者に対して、ノルアドレナリン3A+生理食塩水47mlの組成で1-5ml/hで投与)の速度で収縮期血圧90mmHgが維持されるまで継続する。

0.10 μ g/kg/min投与下でも目標血圧の維持が困難である場合について、循環作動薬の増量や輸血投与の速度調整等は診療担当医に一任する。目標血圧をオーバーする場合の薬剤減量・中止については診療担当医の判断に一任するが、ノルアドレナリン以外の循環作動薬を併用している場合にはその薬剤をまずは減量・中止し、その後ノルアドレナリンを漸減する。

- ・輸血量については診療担当医の判断とする。RBC, FFPを可及的に1:1の割合で投与し、血小板の使用については担当医判断とする。[9]

- ・有害事象が生じた場合は速やかにノルアドレナリンの投与を中止、あるいは代替薬へ変更する。

- ・ノルアドレナリンの投与量については、AHAガイドラインや敗血症患者に対しては初回投与量 $0.05 \mu\text{g/kg/min}$ から開始することが多いが、外傷患者への有効性が不明なこと、末梢投与であること、使用簡便性などを踏まえて約半量の $0.02 \mu\text{g/kg/min}$ からと設定している。[10]

- ・投与経路は末梢での開始を想定しているが、中心静脈の利用が可能となれば可及的に中心静脈投与へ切り替えを行う。

- ・コントロール群: 標準的治療群。早期からのノルアドレナリン併用は行わない(通常の輸血先行の治療で開始する) 血圧管理や輸血使用については介入群と同様。輸血使用後の循環維持(あくまで輸血反応性なしと判断した場合)、麻酔導入時の昇圧剤使用などは途中経過による昇圧剤併用については診療担当医判断とする。昇圧剤使用開始時間については厳密に記載する。

介入群における昇圧剤併用はランダム化時点から24時間または病態改善によって昇圧剤が不要となった時点まで維持し、以降の昇圧剤使用は診療担当医の判断によるものとする。手術を施行した場合は術中も同様の管理を目指す。血圧測定は左右いずれ

かの上腕で非観血的に測定されたものを原則とする。測定されなかった場合は観血的動脈圧（優先順位は橈骨動脈＞大腿動脈＞上腕動脈＞その他）で評価する。外傷に対する治療選択（保存、手術、IVRなど）は治療担当医に一任する。

症例登録、割付方法

1) 施設登録/割付方法

研究事務局は研究参加施設の参加適格基準を確認後、当院倫理審査へ施設追加を行い割付担当者は、各施設に治療戦略（早期昇圧剤併用の有無）の割付を行う。各施設に対する治療戦略の割付は中央登録方式にて行う。予め作成したランダム割付表に従い、試験参加決定順に、順次、割付を行う。割付表は割付担当者が保管し、研究責任者及び研究分担者には開示しない。

各施設の研究責任者は、研究事務局から研究参加に関しての適格性の確認を受け、選択すべき治療戦略とその期間等が記載された登録確認書を受領する。

また、各施設の研究責任者は、各施設が本研究に参加していること、治療戦略とその実施期間を、各施設の定められた方法で情報公開を行う。

2) 症例割付方法

本研究は、研究参加施設をクラスターとしたクラスターランダム化試験である。患者の各施設への搬入前から施設ごとの治療戦略は定まっており、症例別の割り付けは行

わない。研究対象となる患者が搬入された際には、可及的速やかに研究への同意を取得（あるいは事後取得を行い）し、各施設に割り当てられている輸血戦略で対応する。各参加施設は1年毎に治療戦略が変更されるよう予定されている。年度途中の参加も想定しているが、参加期間が極めて短期間とならないよう（クラスターに偏りが出ないよう）制限する。

3) 盲検化

盲検化は行わない。

患者 enrollment は参加病院の治療担当医師によって行われ、治療担当医師が出血合併を強く疑う外傷患者かつ、収縮期血圧<90mmHg（あるいは担当医師がショック）であると判断した時点で行う。

研究実施期間

実施許可日から2027年12月31日まで

目標症例数とその設定根拠および統計解析方法

(1) 目標症例数および参加施設数とその設定根拠

研究全体で早期昇圧剤併用群 425例、非併用群（Control group）425例の合計850例

【設定根拠】

過去に日本外傷学会が主導した多施設共同観察研究（15施設参加、1年間）による[11]と、重症外傷症例約800例のうち約30%が24時間以内の赤血球輸血を受け、全死亡率は約25%であった。さらに同学会の別の多施設共同観察研究（23施設参加、1年間）では、重症外傷症例約1200例のうちショック症例は約200例認めその全死亡率は約24%であった。また日本外傷データベース（JTDB）を用いた国内10年間の出血性ショック患者（疑いを含む）3500例を対象とした報告では、全死亡率は約20%であった[7]。これらの結果を考慮して、Control groupのprimary endpoint（失血死）発生率を25%、介入に伴うabsolute differenceが10%と仮定した。有意水準を2-sided alpha level = 0.05、検出力80%を達成するには、各群250例、計500例の患者が必要と考えられた。

本研究はクラスターランダム化比較試験であり、Intra-cluster correlation coefficient (ICC)による補正を追加検討した。25施設参加を仮定した場合（25施設×2アーム分のクラスターが存在すると考え）、ICC=0.01の場合の死亡発生率は25%を中心に[14-45%]、ICC=0.02の場合で[9-61%]とシミュレートされた。重傷外傷診療が可能な施設のみ参加する見込みである点を加味し、上記ICC=0.01-0.02の範囲内には収まると想定された。以上よりICC=0でn=500、ICC=0.01でn=757、ICC=0.02でn=999と概算される。

drop out例なども加味し目標症例数を850例（各群425例）と計算した。

25施設が参加し、施設間の登録数格差を考慮すると、1施設あたりのエントリー患者を年間12例（月1例）と仮定すると、研究期間3年以内に予定数を満たすことが可能と判断した。

(2) 統計解析方法

主要評価に関して、施設および施設*時期をランダム効果、時期および早期昇圧剤使用のを固定効果とした混合効果モデルによる解析を実施する。

最終的な解析は最終参加被験者の28日転帰まで判明した後に行う。主たる解析としてIntension-to treat集団について、各期間の死亡率の差をFisher's exact testによって検定する。主要評価項目である28日以内の生存が欠測した症例については、脱落症例として主要評価項目の解析から除外する。また副次評価項目として、③輸血量に関して、赤血球、新鮮凍結血漿、血小板、それぞれの輸血量および輸液量を集計する。②、③入院後72時間以内の各合併症について集計する。②、⑥研究介入後から死亡までの時間をエンドポイントとした生存時間解析を行う。⑦、⑧、⑨研究介入後28日間の要約統計量を計算する。

各分析において、検定の有意水準は両側5%、推定値の信頼係数は両側95%とし、欠測は除外して解析を行う。

(3) 中間解析

本試験は長期間の実施が予定されており、介入による被験者の不利益を最小限に抑えるため、介入の無益性の検討を目的とした中間解析を行う。中間解析の実施時期は症例数が300例が登録され、それらの28日後生存・死亡が確認された段階とする。なお中間解析実施期間中も被験者の登録は継続する。中間解析における有効性の主要評価項目は、28日の全死亡の割合である。検定の多重性をPocock法を用いて調整する。検出力が著しく小さくなる場合、患者不利益が明らかな場合は試験の中止を検討する。効果・安全性評価委員会は、割付群を明らかにした解析結果に基づいて、研究責任者に対して試験中止または継続等の勧告を行う。研究責任者はその勧告に基づき、試験中止、継続等についての最終判断を行う。

なお、試験継続の場合には中間解析の結果は試験終了まで公表しない。

[研究結果]

本研究は現時点（2024年9月）で主施設EDCを構築し参加施設集積中の段階である。

参加施設決定の後、研究開始を予定している。