

特集
②

敗血症性ショックの補助治療①

臓器補助療法等

横田泰佑 (東京慈恵会医科大学麻酔科学講座集中治療部)

内野滋彦 (東京慈恵会医科大学麻酔科学講座集中治療部准教授/診療医長)

- Point** —▶人工呼吸器管理の原則は低容量換気である。小さいドライビングプレッシャー (ΔP) が生存率を改善させる可能性がある
- ▶急性腎傷害 (AKI) を伴わない敗血症に対する持続的腎代替療法 (CRRT) が予後を改善する, という根拠は非常に乏しい
- ▶強化インスリン療法は行うべきではないというのが現在の主流だが, 目標血糖値が本当に180mg/dLでよいのか, など不明な点は多い
- ▶重症敗血症患者では, 侵襲後最初の1週間はカロリー制限した経管栄養は許容される。敗血症では, 免疫調節栄養剤を推奨する根拠はない

1. 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 合併時の敗血症患者における呼吸管理

1 人工呼吸器設定

敗血症のみならず, 一般的に人工呼吸器管理では, 過度の高容量換気や高圧換気を避けることが原則である。国際敗血症ガイドライン (Surviving Sepsis Campaign Guidelines: SSCG) 2012¹⁾では, 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) 合併時の呼吸管理について記載されている。人工呼吸器の1回換気量は理想体重の6mL/kgとする低容量換気, プラトー圧は30cmH₂O以下を目標とすること, 高レベルの呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure: PEEP) を用いること, などを推奨している。しかし, PEEPの増加がプラトー圧の上昇につながる可能性があり, 各要素の相対的な重要性については明らかになっていない。そこで, 最新の知見として2015年にドライビングプレッシャー (ΔP) の研究が発表された²⁾。 ΔP とは, プラトー圧からPEEPを引いた圧であり, 換気量を得るために実質的に要した換気圧を指し, ΔP と換気量の関連は肺のコンプライアンスに依存する。 ΔP の変化の程度が, 単独的にPEEPや1回換気量に比べ生存率により強く影響を与えるのではないかと仮定して行った研究である。その結果, ARDS患者3562名を多変量解析したところ, 換気量やPEEPに比較して ΔP は死亡リスクに最も強い関連を持つ因子であることが示された。すなわち, 小さい ΔP での人工呼吸器管理が生存率を改善させる可能性があり, 今後の研究が期待される。

2 腹臥位療法

ARDS患者に対する腹臥位療法の機序は明らかになっていないが、酸素化を改善することが示されている。しかし、体位変換時にチューブの事故抜管などの合併症が生じることがあり、SSCG2012では腹臥位療法に関して、 $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ (P/F) 比 $\leq 100\text{mmHg}$ 患者の場合、経験がある施設では行ってもよい、と条件付きの推奨になっている。これまでの研究では予後の改善に否定的であったが、Guérinら³⁾の大規模ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) で、腹臥位療法で初めて予後が改善する可能性が示された。本研究では、 $\text{F}_i\text{O}_2 > 0.6$ でP/F比 $< 150\text{mmHg}$ の重症ARDS患者を16時間以上の腹臥位療法施行群と非施行群に割り付けた。結果は、施行群の28日死亡率が有意に低かった。ただし、腹臥位療法は様々な合併症を生じることが考えられるため、スタッフ間で十分なシミュレーションを経てから実践することが望ましい。

3 HFOV

高頻度振動換気 (high-frequency oscillatory ventilation: HFOV) とは、解剖学的死腔よりも少ない1回換気量を用いて、振動数で呼吸回数を設定し生理的呼吸回数を著しく超えた換気回数により患者を換気する呼吸モードである。有効性を示すエビデンスはなく、SSCG2012でもHFOVの記載は一切ない。最近では、2013年にOSCAR study⁴⁾とOSCILLATE study⁵⁾という2つの大規模RCTが発表されたが、どちらの試験でもHFOVの有用性を示せなかった。OSCAR studyでは30日死亡率で有意差を認めず、OSCILLATE studyでは、HFOV群の高い死亡率が強く示唆されたため試験は途中で中止された。そのため、現時点でARDS患者におけるルーチンでのHFOV施行は推奨されない。

2. 血液浄化

1 CRRT

持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy: CRRT) が炎症性サイトカインの除去に有効である、との報告がなされ、現在も急性腎傷害 (acute kidney injury: AKI) を伴わない敗血症患者にCRRTが導入されることがある。AKIに対する腎臓のサポートを目的としていないので、non-renal indicationと呼ばれる。浄化膜を工夫して炎症性サイトカインを除去しようと試みた研究や、理論的に浄化量を増やして炎症性サイトカインのクリアランスを増加させることを目的とした高流量のCRRTの研究が存在する。

Honoreら⁶⁾は、敗血症に対して設計された浄化膜に関するデータをまとめており、その吸着の原理が着目されているが、膜の違いが予後に影響するかどうかのデータはほぼ存在しない。また、敗血症における高流量のCRRTに関する4つのRCTをまとめたメタアナリシスが2014年に発表された⁷⁾。海外の通常のCRRT浄化量である 25mL/kg/時 程度に対

して、高流量の定義を50mL/kg/時以上としているが、28日死亡率に有意差は認めなかった。

SSCG2012では、CRRTに関する推奨は重症のAKIを伴った場合のみで「AKIを認めない敗血症患者に対するCRRTの根拠はない」と明記されており、non-renal indicationのCRRTが敗血症の予後を改善する根拠は非常に乏しい。

2 PMX-DHP

ポリミキシンB固定化カラムによる直接血液灌流法 (polymyxin B immobilized fiber column direct hemoperfusion: PMX-DHP) はわが国で開発されたが、諸外国での使用がきわめて限定的であるため、SSCG2012では言及されていない。Roncoら⁸⁾が、2014年に発表したレビューでPMXの主な研究をまとめている。まず、イタリアで行われた第2相試験であるEUPHAS study⁹⁾では腹腔内感染症による重症感染症の予後改善に有効である、と結論づけた。しかし、死亡率をprimary outcomeとしていない、最終解析で28日死亡率に差がない、などの批判がある。そのため、EUPHAS study以降、2つの第3相多施設RCTが行われた。1つは、フランスの18のICUで実施されたABDOMIX¹⁰⁾であり、既に研究結果が発表されている。穿孔性腹腔内感染症による敗血症性ショックで手術を受けた232例に対して、術後12時間以内にPMX1回目を施行、22~24時間後に2回目を施行した群と標準治療群に割り付けた。その結果、28日死亡率に有意差はないものの、PMX群の死亡率が27.7%で標準治療群の19.5%に比較して高かった。

もう1つは、米国とカナダで行われているEUPHRATES¹¹⁾である。エンドトキシン血症 (endotoxin activity assay: EAA 0.6以上) を伴う敗血症性ショック患者を対象とし、標準治療+PMX群と標準治療群を比較し、サンプルサイズは650名を予定しており、2016年に終了予定である。ABDOMIXで有効性を示すことができなかったため、PMXの使用に関しては、EUPHRATESの結果が待たれる。

3. 血糖値コントロール

血糖値コントロールに関してSSCG2012では、2009年に発表されたNICE-SUGAR study¹²⁾の結果に基づいた推奨になっている。血糖値の目標値は180mg/dLとしており、grade 1Aという強い推奨である。血糖値の変動に関しては、患者の状態が安定するまで1~2時間ごとに血糖値を測定し、安定後は4時間ごとの測定が推奨されている。

NICE-SUGAR studyでは、集中治療を必要とする成人患者を強化インスリン療法群 (intensive insulin therapy: IIT) (81~108mg/dL) と従来型インスリン療法群 (144~180mg/dL) で割り付けし、IIT群で90日死亡率、重症低血糖発生率がそれぞれ上昇した。そのためIITは行うべきではない、という考え方が現在の主流となったが、糖尿病既往の重症

表1 SSCG2012の記載内容

人工呼吸器設定	1回換気量は理想体重の6mL/kgを目標とする。プラトー圧は30cmH ₂ O以下を目標とする。高レベルのPEEPを用いる
腹臥位療法	P/F比 \leq 100mmHg患者では、経験がある施設で行ってもよい
HFOV	記載なし
CRRT	重症のAKIを伴った場合のみ推奨される。non-renal indicationは推奨しない
PMX-DHP	記載なし
血糖値コントロール	血糖値の目標値は180mg/dLを推奨。血糖値が変動する場合、安定するまで1~2時間ごとに測定し、安定後には4時間ごとに測定する
栄養管理	侵襲後最初の1週間はpermissive underfeedingを推奨。免疫調節栄養剤は推奨しない

患者では、血糖値を正常化するメリットはないという可能性も示唆されており¹³⁾、本当に目標血糖値が180mg/dLでよいのか、などの不明な点が多い。

また、血糖値の変動は患者予後に影響を与えるとされ、最近ではコンピュータ制御による血糖管理システムと人工臓器が血糖の変動を抑えるのに有効だと期待されている。しかし、コンピュータ制御による血糖管理システムで低血糖が頻発した、という報告もある¹⁴⁾。一方では、人工臓器では食道・肝胆膵手術において、低血糖を起こさずに周術期のIITを安全に施行できた、という報告もあり¹⁵⁾、IITの理論が完全に否定されたわけではないことを示しているものの、予後評価などの大規模研究はこれからである。

4. 栄養管理

SSCG2012から新しく「栄養」の項目が追加された。EDEN研究¹⁶⁾とEPaNIC研究¹⁷⁾が根拠の中心となっており、侵襲後最初の1週間は必要カロリーを全量投与せずに、少量から開始すること(permissive underfeedingと呼ばれる)、免疫調節栄養剤は、患者のアウトカムについて明らかな根拠がないため含まなくてよい、という推奨となっている。

最新の知見ではCasaerら¹⁸⁾が、EPaNIC研究を含む最近の重症患者に対する栄養療法の研究結果と問題点をまとめている。また、重症患者の栄養戦略はpermissive underfeedingが主流になっている。ICUに入室した894名をpermissive underfeeding群(必要カロリー量の40~60%)とstandard enteral feeding群(必要カロリー量の70~100%)に無作為に割り付けしたRCT¹⁹⁾では、90日死亡率に差がなかった。免疫調節栄養剤に関しては、2014年にMetaPlus study²⁰⁾が発表された。ICUに入室した301名を免疫調節栄養剤投与群と標準的栄養投与群で割り付けたRCTであり、6カ月後の死亡率は有意に免疫調

節栄養剤投与群で高い、という結果だった。

最後に、各項目についてSSCG2012に記載されている内容を表1にまとめたので参照されたい。

文献

- 1) Dellinger RP, et al: Crit Care Med. 2013; 41(2): 580–637.
- 2) Amato MB, et al: N Engl J Med. 2015; 372(8): 747–55.
- 3) Guérin C, et al: N Engl J Med. 2013; 368(23): 2159–68.
- 4) Young D, et al: N Engl J Med. 2013; 368(9): 806–13.
- 5) Ferguson ND, et al: N Engl J Med. 2013; 368(9): 795–805.
- 6) Honore PM, et al: ASAIO J. 2013; 59(2): 99–106.
- 7) Clark E, et al: Crit Care. 2014; 18(1): R7.
- 8) Ronco C, et al: Crit Care. 2014; 18(3): 309.
- 9) Cruz DN, et al: JAMA. 2009; 301(23): 2445–52.
- 10) Payen DM, et al: Intensive Care Med. 2015; 41(6): 975–84.
- 11) Klein DJ, et al: Trials. 2014; 15: 218.
- 12) NICE–SUGAR Study Investigators, et al: N Engl J Med. 2009; 360(13): 1283–97.
- 13) Plummer MP, et al: Intensive Care Med. 2014; 40(7): 973–80.
- 14) Cinotti R, et al: Crit Care. 2014; 18(5): 498.
- 15) Hanazaki K, et al: Am J Surg. 2014; 207(6): 935–41.
- 16) National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, et al: JAMA. 2012; 307(8): 795–803.
- 17) Casaer MP, et al: N Engl J Med. 2011; 365(6): 506–17.
- 18) Casaer MP, et al: N Engl J Med. 2014; 370(13): 1227–36.
- 19) Arabi YM, et al: N Engl J Med. 2015; 372(25): 2398–408.
- 20) van Zanten AR, et al: JAMA. 2014; 312(5): 514–24.

他科からの Question

Q1 ARDSを起こしていない敗血症では、1回換気量はどのように設定したらよいですか？

A1 高容量換気では、人工呼吸器関連肺損傷 (ventilator associated lung injury: VALI) が起こることが知られています。そのため、ARDSを起こしていなくても、一般的に1回換気量は理想体重の6～8mL/kgで設定することが目安になると思います。

Q2 グラム陽性球菌の敗血症でもPMX-DHPは有効ですか？

A2 いかなる敗血症でも、前述したようにPMX-DHPが有効だとするエビデンスはありません。少なくともEUPHRATESの結果が出るまでは、PMX-DHPを実施しないというのが、敗血症に対する現在の治療方針だと思われます。