

Pros & Cons 1

【侵襲時のタンパク投与】
Key Role of Early Protein Administration in Critical Illness

Paul Wischmeyer Department of Anesthesiology, Duke University School of Medicine, USA

Beneficial outcomes of critical illness are positively associated with the patients' muscle mass on ICU admission, the predominant endogenous source of amino acids¹. Moreover, the catabolic response leads to reductions in muscle mass up to 1 kilogram per day during the first 10 days of ICU stay in patients with MODS². Mechanistic studies have shown beneficial effects on the loss of muscle mass and muscle protein synthesis induced by administration of higher dosages of protein³. Many observational studies have shown that the provision of more protein early as compared with lower intake of protein is associated with reductions in morbidity and mortality⁴⁻⁹. It is also well known that protein losses increase 4-fold in the first 24 hours of critical illness¹⁰ and we are exceedingly poor at meeting these needs¹⁰. Unfortunately, large, international surveys

indicate we as ICU practitioners deliver an average of 0.6 g/kg/day of protein for the first two weeks following ICU admission¹¹. This is 1/3 to 1/2 of latest ICU guideline recommended protein delivery of 1.2-2.0 g/kg/d¹². A personalized approach to meet the protein targets early (by 96 h during critical illness is proposed in figure 1 to improve outcomes¹³. This approach is based on optimization of EN as a first step and addition of parenteral nutrition (PN) or supplemental PN when EN is not reaching at least 1.2 g/kg/d by ICU day 3.

References

- 1) Weijs PJ, Looijaard WG, Dekker IM, Stapel SN, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM, Beishuizen A. Low skeletal muscle area is a risk factor for mortality in mechanically ventilated critically ill patients.

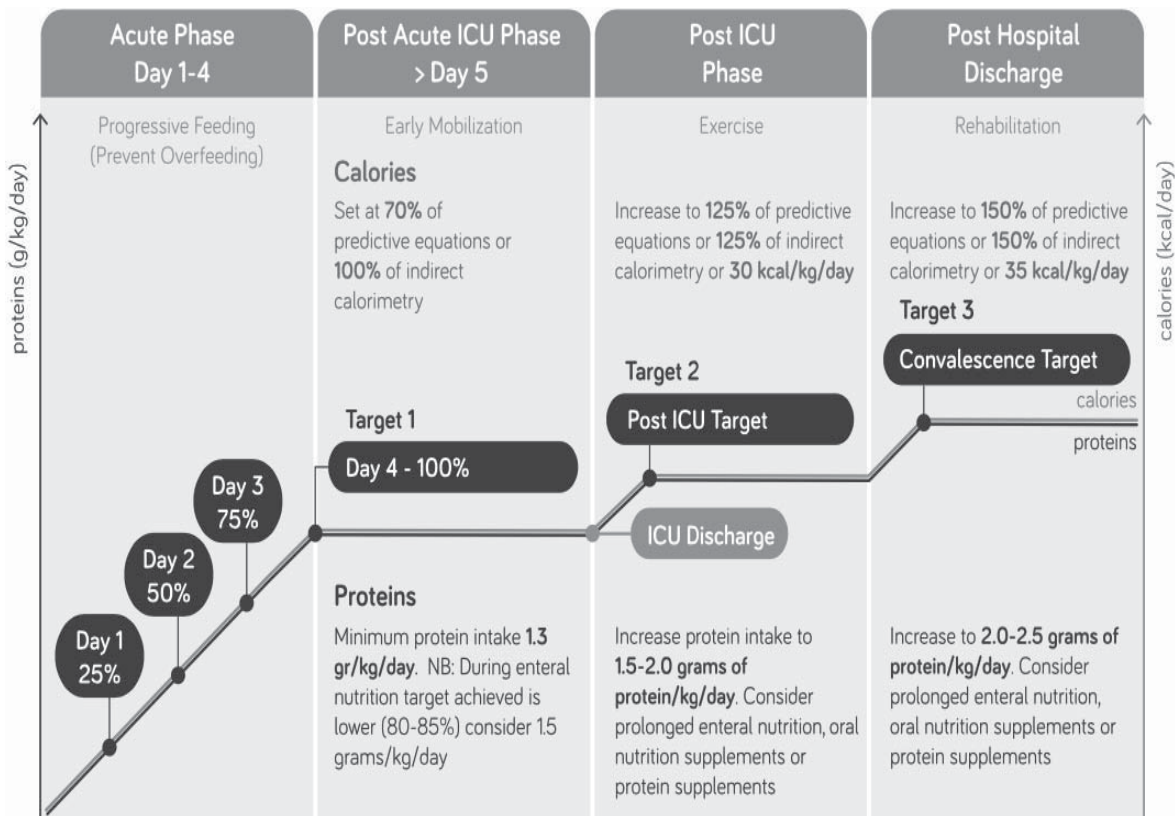


Figure Personalized Nutritional Delivery Over Time in ICU- (Adapted from ref. 13)

Pros & Cons 1

【侵襲時のタンパク投与】 侵襲時の高用量蛋白投与は侵襲早期には行わない

小谷 穰治 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座
災害・救急医学分野

筋蛋白崩壊でできたアミノ酸は1) 別のアミノ酸合成, 2) 糖新生, 3) エネルギー産生 (4 kcal/g) の3経路に使われる。筋蛋白減少で筋力が低下し, 重症病態から生還後に日常生活動作 (ADL) と生活の質 (QOL) の低下や別疾患の罹患など, 長期予後が悪化する。この時期に蛋白を投与すると筋蛋白合成が増加し, 蛋白喪失を抑制できる。これが侵襲下で蛋白を投与する理論的背景である。しかし, 侵襲早期 (the acute catabolic phase) の蛋白投与は以下の点で議論がある。時期と量: 侵襲早期では同化の抵抗 (resistance to anabolic stimuli) があり, どれだけの蛋白投与が筋蛋白合成能力を上げるのかを確定できる研究はない。また, 筋蛋白崩壊量は合成量を上回るので崩壊量以上の蛋白量を投与意義はないとの理論で, ガイドラインでは experts' opinions として 1.2-2.5 g/kg/日が推奨されている。安全性: 高蛋白投与が予後改善と関連するとの experts' opinions に基づき, 幾つかの会社が高容量蛋白を配合した栄養剤を販売し, 侵襲早期の使用を推進している。栄養剤は薬剤のような phase I (安全性), phase II (効果), phase III (現状製品との比較) の臨床研究が要求されず, 安全性が軽視される。しかし, 栄養剤は治療の一環なので, 本来はこれらの臨床研究が行われるべきだろう。事実, PEPaNIC study では, 重症小児でアミノ酸投与量と予後の悪化の関連が示唆された。機序は不明だが, EAT-ICU trial ではグルカゴン分泌増加がアミノ酸の酸化を助長することが示唆された。生理的な問題: 筋蛋白崩壊でできたアミノ酸を臓器や生体の要求に応じて糖新生に使うことは, 進化の過程で残された auto-cannibalism システムで, 侵襲早期の同化の抵抗は合目的的であるはずである。結語: 侵襲早期の高容量蛋白投与は risk-to-benefit ratio

を考慮して適応を考えるべきである。幸いなことに, 進行中の臨床研究 (clinicaltrials.gov) の多くが RCT であり, これらの結果が答えをもたらすかもしれない。

文 献

- 1) Preiser J-C, van Zanten ARH, Berger MM, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: Consensus and controversies. *Crit Care* 2015;19:35.
- 2) Heyland D, Stapleton R, Compher C. Should we prescribe more protein to critically ill patients? *Nutrients* [Internet] 2018;10:462.
- 3) Preiser J-C, Ichai C, Orban J-C, et al. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth* 2014;114:945-54.
- 4) Rooyackers O, Sundström Rehal M, Liebau F, et al. High protein intake without concerns? *Crit Care* 2017;21:106.
- 5) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient. *J Parenter Enter Nutr* 2016;40:159-211.
- 6) Hurt RT, McClave SA, Martindale RG, et al. Summary points and consensus recommendations from the International Protein Summit. *Nutr Clin Pract* 2017;32(1_suppl):142S-51S.
- 7) Preiser J-C, Wernerman J. Provision of nutrients to the acutely ill. Introducing the "baby stomach" concept. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1089-90.
- 8) Hoffer LJ, Bistran BR. Appropriate protein provision in critical illness: A systematic and narrative review. *Am J Clin Nutr* 2012;96:591-600.
- 9) Preiser J-C, Wernerman J. REDOXs: Important answers, many more questions raised! *J Parenter Enter Nutr* 2013;37:566-7.

侵襲時の高用量蛋白投与は侵襲早期には行わない

小谷 穰治, 山田 勇, 井上 茂亮, 安藤 維洋, 松本 尚也, 大野 雄康, 藤浪 好寿, 大河原 悠介, 森田 知佳 (神戸大学大学院医学研究科外科系講座 災害・救急医学分野)

High amount of protein should be withheld during the acute catabolic phase

Joji Kotani, Isamu Yamada, Shigeaki Inoue, Yukihiro Ando, Naoya Matsumoto, Yuko Ono, Yoshihisa Fujinami, Yusuke Ogawara, Chika Morita (Division of Disaster and Emergency Medicine, Department of Surgery Related, Kobe University Graduate School of Medicine, Hyogo, Japan)

Pros & Cons 2

【no more DIC～DICは過去の疾患概念か？～】 No more DIC

山川 一馬 大阪急性期・総合医療センター 救急診療科

『DICとは何なのか？』

『DICという病態はあるのか？』

『臨床現場でDICという用語は必要か？』

1951年にSchneiderらが産科異常出血に対し用いたDIC (disseminated intravascular coagulation) は、その後さまざまな基礎病態へと舞台を移し大活躍した。特に、わが国においてDIC研究は盛んで、長きにわたり世界のDIC学を牽引してきた。一方で、欧米諸外国ではDICは「Death is coming!」とも揶揄されるように、臨床上相手にすべき病態ではないと捉えられている。21世紀に入り敗血症病態において凝固線溶異常を治療対象とする流れが生まれたが、それも収束に向かった感がある。外傷病態におけるDamage control resuscitationの治療概念は、DICを念頭に置いているとは考えがたい。

本プロコンセッションでは、『20世紀の遺物DICはその役目を終えた』という立場に立ち、以下の3点を中心に議論を展開したい。

1) 基礎病態が大きく異なり、凝固線溶異常の表現型も大きく異なる、そのような異質な病態をDICとして一括りにすることは妥当か？

2) (エビデンスが集積されている) 介入がない病態を診断する意義は？

3) 病態ごとに凝固異常を規定する流れ (SIC ; Sepsis-induced coagulopathy, TIC ; Trauma-induced coagulopathy) が出てきたなか、DICに残された役目とは？

文献

- 1) Schneider CL. "Fibrin embolism" (disseminated intravascular coagulation) with defibrination as one of the end results during placenta abruptio. Surg Gynecol Obstet 1951;92:27-34.
- 2) Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16037.
- 3) Iba T, Levy JH, Thachil J, et al; Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. Thromb Res 2019;179:11-4.
- 4) Gando S, Wada H, Thachil J; Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). J Thromb Haemost 2013;11(5):826-35.
- 5) Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. J Thromb Haemost 2019;17(6):852-62.
- 6) Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. BMJ Open 2017;7(9):e017046.

No more DIC

山川 一馬¹, 和田 剛志² (1.大阪急性期・総合医療センター 救急診療科, 2.北海道大学病院 救急科)

No more DIC

Kazuma Yamakawa¹, Takeshi Wada² (1.Division of Trauma and Surgical Critical Care, Osaka General Medical Center, Osaka, Japan, 2.Department of Emergency Medicine, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan)

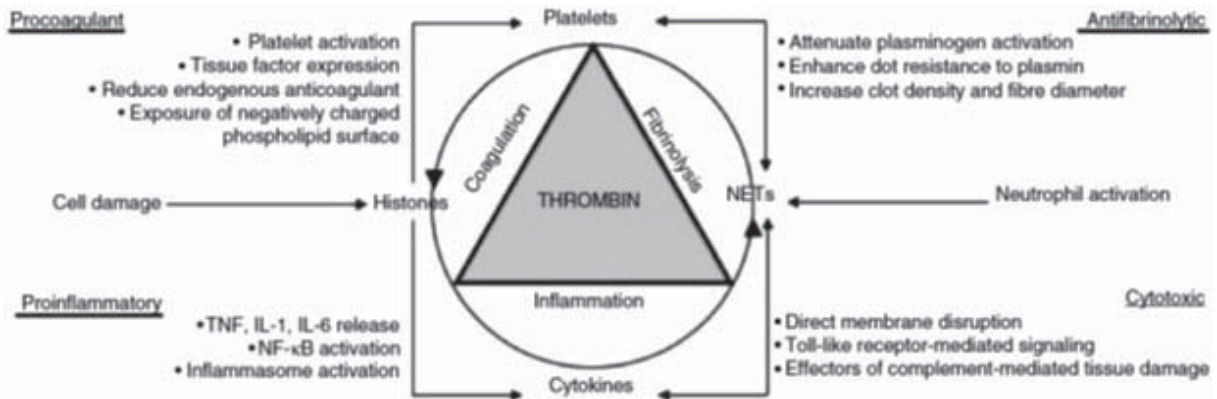
Pros & Cons 2

【no more DIC～DIC は過去の疾患概念か？～】
We love DIC

和田 剛志 北海道大学病院 救急科

2016 年の SSCG の 3 回目の改定で初めて「DIC」に言及され、敗血症診療において DIC は世界標準の地位を確立しつつある。一方で外傷性凝固障害 (trauma-induced coagulopathy : TIC) の病態をめぐる理論は未収束であり、これが「No more DIC」という発想を生み出した一因であると推察される。そして No more DIC の思考から、以下の主張もなされるであろう。1. 外傷に起因する凝固障害は trauma-induced coagulopathy (TIC), 敗血症に起因する凝固障害は sepsis-induced coagulopathy (SIC) と呼称すればよい。2. 「病態が DIC」であると言っているにも関わらず、感染症では抗凝固療法, 外傷ではトラネキサム酸といったように治療法が異なるのは疾患概念として成立しない。これに対し、No more DIC を受容しない根底にあるのは、「DIC = 非特異的に発現する病的自然免疫凝固炎症反応」という病態理解である。2010 年、Nature 誌に外傷病態における mitochondrial DAMPs の炎症反応への関与が報告され、この領域の研究が飛躍的に進んだ。現在では外傷患者に生じる炎症反応は非特異的に発現する自然免疫反応の結果であることに異を唱える者は皆無である。1 の主張は、敗血症、外傷に伴う炎症反応をそれぞれ sepsis-induced inflammation, trauma-

ma-induced inflammation と呼称しよう、という無意味な分類と同義であることは理解に難くない。2 についてはどうであろうか。病的自然免疫凝固炎症反応の中心的役割を担うのがヒストン、neutrophil extracellular traps (NETs) であり、抗ヒストン作用を持つ活性化プロテイン C、ヘパリン、また NETs に対して DNase, PAD-4 を標的とした治療などが新たな DIC 治療として注目されている。多くの薬剤は抗凝固薬と認識されているが、抗凝固活性を持たない活性化プロテイン C やヘパリンの治療薬としての可能性も検討されており、「外傷性 DIC 患者にヘパリンを投与する」といった、現在の臨床では考えられない治療が可能になるかもしれない。正しい病態理解に基づいた治療法の開発も発展途上と言えよう。DIC という用語ならびに病態理解が未だ混とんとしている現状に対し、DIC を理解しない世界の研究者に迎合するのではなく、正しいものは正しいという信念のもと世界的一致をみる病態概念の形成こそ、これまで数多くの質の高い DIC 研究を行ってきた「DIC 大国ニッポン」の進むべき道であることを、「We love DIC」を主張する根拠として強調する。



We love DIC

和田 剛志¹, 山川 一馬² (1.北海道大学病院 救急科, 2.大阪急性期・総合医療センター 救急診療科)

We love DIC

Takeshi Wada¹, Kazuma Yamakawa² (1.Department of Emergency Medicine, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan, 2.Division of Trauma and Surgical Critical Care, Osaka General Medical Center, Osaka, Japan)

Pros & Cons 3

【DICに抗凝固療法，使うならどの薬剤？】 敗血症性DIC(重症例)にはAT・rTM併用療法がよい！

矢田 憲孝 奈良県立医科大学 総合医療学/
淀川キリスト教病院 救急科・集中治療科

敗血症性DICは原因疾患とそれに対する炎症・凝固反応を含む生体防御機構の過剰反応により引き起こされる病態であり，その治療として早期の感染巣コントロールが最も重要である。ただ，感染巣コントロールに遅れが生じると，敗血症性DICから多臓器不全に進行し救命できない症例がある。そのような症例では，過剰な炎症・凝固などの生体防御反応を適度に制御することが重要となる。

Antithrombin (AT) については，AT活性が低下している敗血症性DICは予後不良とされ (Blood 1996; 88: 881-6)，AT製剤投与後の血中AT値上昇が悪いことも予後不良の指標とされる (JAMA 2001; 286: 1869-78)。敗血症へのAT投与の効果についてはKyberSept trialが有名で，そのサブグループ解析で敗血症性DIC (J Thromb Haemost 2006; 4: 90-7)，重症敗血症 (Crit Care Med 2006; 34: 285-92) において生存率の改善が報告されている。また，systematic reviewでも，AT投与が出血合併症の増加なく敗血症性DIC患者の生存率を改善させることが示されている (Blood Coagul Fibrinolysis 2006; 17: 521-6)。本邦においても敗血症性DICへのAT投与は，多施設前向き研究でDIC離脱率改善 (JAAM 2013; 24: 105-13)，大規模後ろ向き観察研究で生存率改善が報告されている (SHOCK 2016; 46: 623-31) (J Thromb Haemost 2014; 12: 1470-9)。これらのことから，敗血症性DIC患者に対するAT投与は有用と考えられる。

次に，recombinant human soluble thrombomodulin (rTM) 製剤については，敗血症性DICにおける過凝固状態を改善させるとの報告が多数あり，特に重症例では生存率の改善も報告されており (Crit Care 2015;

19: 78)，さらに我々もATと併用することにより抗炎症作用やAT温存効果を示すことを見出した (JAAM 2011; 22: 749-57)。つまり，ATにrTM製剤を併用することで抗凝固作用のみならず，血中AT値を維持しやすくなり，予後の改善が期待される。

AT・rTM併用療法についての大規模研究はないが，AT単剤よりもAT・rTM併用で出血合併症が増えることなく生存率を改善させるとの報告もある (Ann Intensive Care 2017; 7: 110) (JAAM 2013; 24: 119-31)。ただ，AT・rTM併用療法では症例選択が重要であると考えられる。これまでの臨床研究でAT・rTM製剤の有効性が示されなかったものの多くは対象患者に問題があった可能性も指摘されており，有効性が示された臨床研究はいずれも敗血症性DICもしくは重症敗血症という重症患者を対象としていた。さらに，敗血症患者全体では抗凝固療法の有効性は認められず，対象を敗血症性DICに絞ると生存率改善を認めるというmeta-analysisもある (J Thromb Haemost 2016; 14: 518-30)。

以上より，多臓器不全に至りやすい敗血症性DICの重症例に対して (特に感染巣コントロールにある程度の時間を要する場合)，原疾患治療に並行してAT・rTM併用療法を行うべきと考えられ，当教室のデータも含めこれまでの臨床研究報告をまじえ討議したい。

文 献

- 1) Mesters RM, Mannucci PM, Coppola R, et al. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients. Blood 1996;88:881-6.
- 2) Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the crit-

敗血症性DIC (重症例) にはAT・rTM併用療法がよい！

矢田 憲孝^{1,2}，田井 義彬¹，宮本 真紀子¹，對馬 恵美子¹，浅井 英樹⁴，川井 康之⁴，吉本 清巳¹，廣田 哲也³，福島 英賢⁴，西尾 健治¹ (1. 奈良県立医科大学 総合医療学，2. 淀川キリスト教病院 救急科・集中治療科，3. 多根総合病院 救急科，4. 奈良県立医科大学 救急医学)

Beneficial effect of AT restoration with concomitant rTM administration on severe cases with sepsis-associated DIC
Noritaka Yada^{1,2}, Yoshiaki Tail, Makiko Miyamoto¹, Emiko Tsushima¹, Hideki Asai⁴, Yasuyuki Kawai⁴, Kiyomi Yoshimoto¹, Tetsuya Hirota³, Hidetada Fukushima⁴, Kenji Nishio¹ (1. Department of General Medicine, Nara Medical University, Kashihara, Japan, 2. Department of Emergency and Critical Care Medicine, Yodogawa Christian Hospital, Osaka, Japan, 3. Department of Emergency Medicine, Tane General Hospital, Osaka, Japan, 4. Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nara Medical University, Kashihara, Japan)

Pros & Cons 3

【DIC に抗凝固療法，使うならどの薬剤？】 敗血症性 DIC に抗凝固療法で使うなら rhTM 単剤がよい

生塩 典敬 前橋赤十字病院 高度救命救急センター
集中治療科・救急科

播種性血管内凝固症候群（DIC）は，基礎疾患に加えて全身性持続性の凝固活性化が微小血管障害を起こし臓器不全に至る病態であり，敗血症に DIC が合併すると死亡率が増加するとされている。ただ，これまで様々な大規模な RCT が行われてきたが，DIC に対する治療を追加することで死亡率が改善するかはっきりしていなかった。

また，DIC の診断基準や DIC 治療薬も様々あり，日本と諸外国の DIC の捉え方や治療方針が違ふことで，日本でも敗血症性 DIC に対する治療方針に混乱を来していた。そのなかで日本発の DIC 治療薬である遺伝子組換え型ヒトロシボモジュリン（rhTM）の海外での臨床第 III 相試験 SCARLET trial の結果が発表されたが，このことでさらに日本でも混乱を来すことが予想される。

まず，今回の SCARLET trial は敗血症による呼吸不全もしくは循環不全があり，PT-INR>1.4 かつ血小板数減少を伴った凝固障害がある敗血症関連凝固障害が対象であり，敗血症性 DIC が対象ではない点を指摘しておきたい。PT-INR>1.4 と血小板減少だけでは敗血症性 DIC とは言い切れず，さらに FDP や D タイマーなどのフィブリン関連マーカー，TAT や SF などの凝固線溶系分子マーカーも Criteria に含まれていない点からも敗血症性 DIC を対象としているとは言えない。また，約 20% は治療開始前には凝固障害が改善していたことも治療効果を下げた可能性があり，これだけで rhTM が敗血症性 DIC の死亡率を下げないというにはエビデンスとして乏しいと考える。

近年，immunothrombosis（免疫血栓）という感染源を局所に閉じ込めるための血栓形成が，感染による傷害を最小限とし恒常性を維持するための生理的な反応であるという概念が浸透してきた。このことから敗血症性 DIC は，ただの炎症に伴う凝固・線溶系の異常ではなく，生理的な immunothrombosis の範囲を超え

た凝固・線溶系の病的な反応での『凝固障害』とも捉えることができる。

そもそも，敗血症性 DIC での『凝固障害』ばかりに目が向いているが，敗血症性 DIC の病態は『血管内皮細胞の傷害』であり，その結果での『凝固障害』でもある。そのため，凝固障害の原因である血管内皮細胞の傷害に対して治療するのが，敗血症性 DIC の治療の本幹であると考えられる。その血管内皮細胞の傷害に対して保護効果が示唆されているのが，rhTM やアンチトロンビンである。rhTM を「生理的な範囲を超えた敗血症性 DIC」に「適切なタイミング」で投与することで，“抗”血管内皮細胞傷害による“制”凝固線溶作用が活かされると考える。私は，敗血症性 DIC に抗凝固療法で使うなら「rhTM 単剤がよい」の意見を主張したい。

文 献

- 1) 丸藤 哲，射場敏明，江口 豊，他. 急性期 DIC 診断基準多施設共同前向き試験結果報告. 日救急医学会誌 2005;16:188-202.
- 2) Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
- 3) Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. A multicenter, prospective validation study of the Japanese Association for Acute Medicine disseminated intravascular coagulation scoring system in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2013;17:R111.
- 4) Ogura H, Gando S, Saitoh D, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. *J Infect Chemother* 2014;20:157-62.
- 5) Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*

敗血症性 DIC に抗凝固療法で使うなら rhTM 単剤がよい

生塩 典敬，中村 光伸（前橋赤十字病院 高度救命救急センター 集中治療科・救急科）

The anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation is rhTM alone better
Noritaka Ushio, Mitsunobu Nakamura (The Advanced Medical Emergency Department and Critical Care Center, Japan Red Cross Maebashi Hospital, Gunma, Japan)

Pros & Cons 3

【DIC に抗凝固療法，使うならどの薬剤？】 DIC 抗凝固薬選ぶなら ATIII 単剤でよい

堀口 真仁 京都第一赤十字病院 救急集中治療科

播種性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation : DIC) は、「基礎疾患の存在下に微小血管内血栓形成が多発かつ持続し，消費性凝固障害による出血傾向と微小循環不全による臓器障害をきたす重篤な病態」である。DIC には主に敗血症などによる線溶抑制型 DIC と白血球などに伴う線溶亢進型 DIC とがある。ここでは抗凝固薬を選択するにあたり，疾患頻度の高い敗血症に伴うことが多い線溶抑制型 DIC について，アンチトロンビン (AT) とトロンボモジュリン (TM) とを比較して考える。

例えば敗血症では，感染をきっかけに病原体関連分子パターン (Pathogen-associated molecular patterns : PAMPs) や，ダメージ関連分子パターン (Damage-associated molecular patterns : DAMPs) が放出され，これに対して白血球や内皮細胞から炎症性サイトカインが産生される。それに伴い，血液凝固活性が亢進して微小血栓が形成されるが，この反応は病原体を排除するための仕組み (Immunothrombosis) と考えられている。しかし，過剰な血栓形成は臓器障害の原因となってしまうため，抗凝固薬でこれを抑制すれば良いというのは自然な考えであった。ところが実臨床の神様はそう優しくはなく，PROWESS 試験で死亡率を抑制するとされた活性化プロテイン C は，その後の検討で効果がないとされて市場から姿を消した。

では AT 製剤はどうか？重症敗血症患者を対象とした第 3 相試験である KyberSept 試験では，死亡率に有意差は認められなかった。ただ，DIC 患者を対象としたサブ解析では，AT 群のほうがプラセボ群と比較して 28 日死亡率が抑制されており，本セッションで議題としている分野では有効性があると言える可能性が高い。一方の TM 製剤はどうであろうか？凝固障害をとまなう敗血症患者を対象とした第 3 相試験である SCARLET 試験の結果が 2019 年に発表されたが，死亡率には有意差が認められなかった。他の規模の小さ

い試験の結果などを合わせて考えても，線溶抑制型 DIC の代表である敗血症性 DIC 症例に使用するとすれば AT 製剤を選択したいと考える。

最後に，AT 製剤と TM 製剤の併用についてはどうか。併用した方が単剤投与より良いという報告と変化なかったという報告があり，効果については判断が難しい。添付文書には，これら二剤は互いに作用増強の恐れがあるため併用注意，とされている。いずれも高価な薬剤であることも勘案すると，やはり単剤での使用を推したいと考える。

文 献

- 1) Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993;104(3):882-8.
- 2) Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, et al. Antithrombin III supplementation in severe sepsis: beneficial effects on organ dysfunction. *Shock* 1997;8(5):328-34.
- 3) Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med* 1998;24(4):336-42.
- 4) Warren BL, Eid A, Singer P, et al. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *Journal of the american medical association* 2001;286(15):1869-78.
- 5) Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Critical care medicine* 2006;34(2):285-92.
- 6) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. *Jour-*

DIC 抗凝固薬選ぶなら ATIII 単剤でよい

堀口 真仁 (京都第一赤十字病院 救急集中治療科)

Antithrombin alone is enough to treat disseminated intravascular coagulation

Masahito Horiguchi (The Department of Emergency Medicine and Critical Care Medicine, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto, Japan)

Pros & Cons 4

【敗血症性ショックに対してβ遮断薬を使用するか？】 敗血症および敗血症性ショックにおいてβ遮断薬は有効な場合がある！

谷口 巧 金沢大学 麻酔・集中治療医学

敗血症や敗血症性ショックにおいてβ刺激が有用なのか？β遮断が有用なのか？どちらも有用でないのか？に関して以前から議論されており、依然として確立されていないところである。敗血症診療ガイドライン2016においても敗血症におけるβ遮断薬の記載はなく、β遮断薬の有用性に関しては不明な状況である。今回、敗血症および敗血症性ショックにおいてβ遮断薬が有用であるかどうかに関して、有用であるとの立場からコメントしたい。

β遮断が有用であるという基礎研究として、自律神経系は炎症反応の制御に深く関与しており、副交感神経刺激により炎症反応が軽減できる¹⁾という考え方に基づき、β遮断薬により、炎症性サイトカインが抑制される²⁾とか、細胞アポトーシスが抑制される³⁾とか、交感神経刺激による代謝亢進と蛋白異化亢進を抑え、酸素需給バランスを回復させる⁴⁾とか、敗血症における心筋保護作用を有する⁵⁾とか多数報告がある。

基礎研究によりβ遮断薬の有用性に関しては示されているが、あくまでも基礎の立場であり、臨床とは異なる場合が多い。臨床として注目されたのが、2013年Morelliらが、敗血症性ショック患者に対し、短時間作用型β1選択性遮断薬であるesmololを投与したところ心拍数を減少させ、心拍出量を増加させ、有害事象は増加せず、28日死亡率を改善させた(49.4% vs 80.5%, $p < 0.001$)と報告した論文⁶⁾からであると思う。RCTであり生存率の改善度が異常に高いということでインパクトを与えた。しかしながら、Single centerでかつ症例数も少なく議論があると思われる。また、後ろ向き検討ではあるが、Macchiaらは、敗血症でICUに入院した患者のうち、入院前からβ遮断薬を投与されていた患者が投与されていなかった患者より死亡率が優位に低かった(17.7% vs 22.1%, OR 0.78, $p = 0.005$)と報告している⁷⁾。さらに、Liuらは、敗血症および敗血症性ショックに対してesmololを投与して有用性を

検討するメタ解析で、esmololが生存率を改善し、心拍数を減少させるが、血圧やScvO₂には影響を及ぼさなかったことを報告している⁸⁾。このように、敗血症および敗血症性ショックに対するβ遮断薬の有用性に関していくつか報告されている。β遮断薬が有用である機序としては、基礎研究でも示されているように心筋障害の軽減、心房細動をはじめとする上室性頻脈の改善等が考えられており、臨床において敗血症患者の上室性頻脈がβ遮断薬により改善されたとの報告も散見される^{9,10)}。

このように敗血症および敗血症性ショックにおけるβ遮断薬の有用性を示すものは多く認められる。敗血症の治療としてのβ遮断薬は重要な課題であり、今後議論されていくと思われる。

文 献

- 1) Rosas-Ballina M, Tracey KJ. Cholinergic control of inflammation. *J Intern Med* 2009;265:663-79.
- 2) Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, et al. beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation* 2000;101:2103-9.
- 3) Sabbah HN, Sharov VG, Gupta RC, et al. Chronic therapy with metoprolol attenuates cardiomyocyte apoptosis in dogs with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1698-705.
- 4) Novotny NM, Lahm T, Markel TA, et al. beta-Blockers in sepsis: reexamining the evidence. *Shock* 2009;31:113-9.
- 5) Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, et al. Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 2010;38:388-94.
- 6) Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock:

敗血症および敗血症性ショックにおいてβ遮断薬は有効な場合がある！

谷口 巧 (金沢大学 麻酔・集中治療医学)

beta-blockers may be effective in critical patients with sepsis and septic shock

Takumi Taniguchi (Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Japan)

Pros & Cons 4

【敗血症性ショックに対してβ遮断薬を使用するか？】 敗血症性ショックに対してβ遮断薬を使用しない

讚井 将満 自治医科大学附属さいたま医療センター
麻酔科・集中治療部

敗血症性ショックは、いまだに死亡率が30%を下らない重篤な病態である。抗菌薬治療や感染源制御と並び、治療の根幹をなす循環管理の原則は、心拍出量の最適化による需給バランスの改善であり、心拍出量を構成する要素として、心収縮力、心拍数、リズムは、重要な管理パラメータである。特に敗血症性ショックに合併した敗血症性心臓病 (septic cardiomyopathy) では、心収縮力が期待できないばかりか、第一選択薬とされるβ刺激薬も臨床的な改善をもたらさないことが多い。そのため、心拍出量を最適化するための過度な頻脈や不整脈管理の重要性がますます高まる。また、敗血症性心臓病発症のメカニズムにもβ受容体の過剰刺激が関与すると言う知見から、治療選択肢としてのβ遮断薬が研究対象となるのは合理的である。しかし筆者は、敗血症性ショック、特に敗血症性心臓病に対するβ遮断薬の将来には悲観的である。無作為化比較試験やそのシステマティックレビューの結果は一定の役割があることを示唆するが、ベッドサイドのどのパラメータの、どの数値を目標に用量調整を行えば良いか、それとも過剰なβ刺激を抑えるために一定量で良いのか、どのタイミングで使用すると最も効果が高いか (例えば事前 vs. 発症後) など不確定な要素が大きい。β遮断薬の有用性を示唆する基礎研究もあるが、また、病態の最終表現型として表現されている生理学的パラメータをターゲットに、一律に投与量を調節することにも心理的抵抗がある。実際ベッドサイドでは、輸液や血管作動薬によるショック蘇生開始後に、目の前の患者の心拍数が今まさにその値をとり、リズムが今まさにその状態であるのは、そうなった経緯、理由がある、すなわち患者の背景にある病態 vs. 治療

介入の結果としての平衡状態に達したと感じられるからである。もちろんこの平衡状態はあくまで一時的なものであり、その時点での生理学的パラメータは満足できる数値ではない。しかし、そこにあえて新たな介入を加えると平衡状態が崩れ、時に取り返しのつかない血行動態の破綻をきたすことを経験する。正直に吐露すれば、筆者は基本的にβ遮断薬の大ファンで、以前は敗血症性ショックにも頻用していた時代があった。しかし、今は囿らずもConに転向したと言える。転向した臨床家としての自分の目は、今でも間違っていないと信じる。

文献

- 1) Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:1599-608.
- 2) Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1683-91.
- 3) Liu P, Wu Q, Tang Y, Zhou Z, et al. The influence of esmolol on septic shock and sepsis: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Emerg Med* 2018;36:470-474.
- 4) Unger M, Morelli A, Singer M, et al. Landiolol in patients with septic shock resident in an intensive care unit (LANDI-SEP): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018;19:637.
- 5) Tan K, Harazim M, Tang B, et al. The association between pre-morbid beta blocker exposure and mortality in sepsis—a systematic review. *Crit Care* 2019;23:298.

敗血症性ショックに対してβ遮断薬を使用しない

讚井 将満 (自治医科大学附属さいたま医療センター 麻酔科・集中治療部)

Cons: I do not use beta antagonists for patients with septic shock

Masamitsu Sanui (Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Jichi Medical University Saitama Medical Center)

Pros & Cons 5

【敗血症患者に対して初期輸液蘇生より早期に血管収縮薬を使用するか？】 敗血症性ショックに対して初期輸液蘇生のより早期に血管収縮薬を使用する

松田 直之 名古屋大学大学院医学系研究科 救急・集中治療医学分野

はじめに

敗血症性ショックは、敗血症に起因するリガンド・受容体反応による血管作用と心抑制が進行した状態である。感染症罹患の時系列において、その遷延や増大化により、心血管作動分子が転写段階より多量に産生される。敗血症性ショックのモニタリングにおいては、1) 体血管抵抗、2) 心拡張障害（心筋細胞内カルシウム濃度効果）、3) 心筋ミトコンドリア機能低下（ATP産生低下）、4) 血漿カテコラミン3分画濃度に注意が必要である。血管拡張分子の産生に対しては、その産生の程度に合わせて血管収縮薬としてノルアドレナリンやバソプレシンの投与を考慮する。本セッションでは「敗血症性ショックに対して初期輸液蘇生より早期に血管収縮薬を使用する」という立場で、敗血症性ショックにおけるショック離脱の方法を提案する。

内容

1. 敗血症性ショックの病態生理、2. 敗血症性ショックにおける内因性カテコラミンの影響への留意、3. 臨床研究の紹介：CENSER trial (Am J Respir Crit Care Med. 2019 ; 199 : 1097-1105), Vasopressin and Septic Shock trial (Crit Care Med. 2017 ; 45 : 940-948) など、4. 心後負荷と心前負荷および虚血のモニタリング。

結語

ノルアドレナリンを初期投与する際に、血管収縮作用による臓器虚血を懸念するが、その際にはノルアドレナリン持続量にも言及する必要がある。心後負荷、心前負荷および虚血阻止のモニタリングに言及しながら、敗血症性 warm ショックにおけるノルアドレナリン

ンやバソプレシンの初期投与の有効性と安全性を論じる。

文献

- 1) Matsuda N. Alert cell strategy in SIRS-induced vasculitis: sepsis and endothelial cells. J Intensive Care 2016;4:21.
- 2) 松田直之. レジデントノート別冊「救急・ERノート・ショックへの対応」2011年7月発刊. 東京：羊土社.
- 3) Jialu W, Clarice G, Howard A, Rockman. G protein-coupled receptors in heart disease. Circ Res 2018;123:716-35.
- 4) Bertero E, Maack C. Calcium Signaling and Reactive Oxygen Species in Mitochondria. Circ Res 2018;122:1460-78.
- 5) Timothy D. O'Connell, Brian C. Jensen, Anthony J. Baker, et al. Cardiac Alpha-Adrenergic Receptors: Novel Aspects of Expression, Signaling Mechanisms, Physiologic Function, and Clinical Importance. Pharmacol Rev 2014;66:308-33.
- 6) Russell JA, Wellman H, Walley KR. Vasopressin versus norepinephrine in septic shock: a propensity score matched efficiency retrospective cohort study in the VASST coordinating center hospital. J Intensive Care 2018;6:73.
- 7) Russell JA, Lee T, Singer J, et al; Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) Group. The Septic Shock 3.0 Definition and Trials: A Vasopressin and Septic Shock Trial Experience. Crit Care Med 2017;45:940-8.
- 8) Song JU, Lee J, Park HK, et al. Incidence of Hypotension after Discontinuation of Norepinephrine or Arginine Vasopressin in Patients with Septic Shock: a Systematic Review and Meta-Analysis. J Korean Med Sci 2020;35:e8.
- 9) Morimatsu H, Singh K, Uchino S, et al. Early and exclusive use of norepinephrine in septic shock. Resuscitation 2004;62:249-54.

敗血症性ショックに対して初期輸液蘇生より早期に血管収縮薬を使用する

松田 直之（名古屋大学大学院医学系研究科 救急・集中治療医学分野）

The role of earlier administration of vasoconstrictors in vasodilating septic shock

Naoyuki Matsuda (Department of Emergency & Critical Care Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan)

Pros & Cons 5

【敗血症患者に対して初期輸液蘇生より早期に血管収縮薬を使用するか？】 敗血症性ショック患者に対して初期蘇生輸液より血管収縮薬を早期に使用しない

垣花 泰之 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
救急・集中治療医学分野

感染症に罹患すると、免疫担当細胞（単球やマクロファージなど）に外来微生物関連分子パターン（PAMPs）が認識され、サイトカインが大量に産生される。これらのサイトカインが血管内皮細胞に作用し、血管拡張が惹起され、同時に、炎症反応に伴い血管透過性も亢進する。そのため敗血症性ショックの初期病態は血管拡張と血管外漏出である。しかし、敗血症性ショックが持続すると血管内皮細胞が脱落し、後負荷が増大し心収縮力低下が具現化するため Cold Shock と呼ばれる病態となる。このように、敗血症性ショックでは、時間軸で病態が変化していくことを理解した上で治療戦略を立てる必要がある。今回の Pro & Con では、敗血症性ショックにおいて、「初期蘇生輸液と血管収縮薬のどちらを先に選択する方がショックからの離脱に効果的か」ということに関してディスカッションすることになる。まず、ショックとは急性循環不全により灌流低下がおこり組織に酸素が十分到達しない病態であるため、(1) 全身への酸素供給量を十分に保ち、(2) 組織への灌流圧（血圧）を維持すること、が重要なポイントである。敗血症性ショックは血液分布異常性ショック（血管拡張性ショック）に分類され、高心拍出量であるが、組織の灌流圧の維持が困難な病態であるため、敗血症性ショックでは血管収縮薬投与が第一選択となるはずである。しかし、実臨床での答えはそう単純ではない。高齢化社会になり独居老人が増加する今日、敗血症性ショックで搬送されてくる大部分の高齢者は、末梢が冷たいショックを呈している。この場合、心エコーにより心機能と循環血液量の評価が必要であるが、多くの場合、感染に罹患した後、数日間食事が十分摂取できず、脱水により循環血液量が低下した病態を呈している。循環血液量減少性ショックに対しては、全身への酸素供給量を保つために、まず初期蘇生輸液が必須となる。確かに、末梢の冷たい循環血液量の減少した敗血症性ショック患者に初期蘇

生輸液を行うと、末梢が暖かい典型的な Warm Shock 状態に移行する。その時点で血管収縮薬を投与すべきだと考える。「敗血症性ショックに初期段階から少量ノルエピネフリンを使用することでショックのコントロールが改善するか」を検討した最近の RCT では、「敗血症性ショックの患者に対して早期のノルアドレナリン使用が6時間後のショック離脱割合を有意に改善する」と報告している (Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: 1097-1105)。しかし、この RCT においても、ノルアドレナリン投与前に 500ml 以上の輸液がボラス投与されていることに注目すべきである。つまり、実臨床における敗血症性ショックでは、循環血液量減少性ショックが混在するため、初期蘇生輸液より血管収縮薬を早期に使用すべきでないと考えられる。

文 献

- 1) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77.
- 2) ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med 2014;370:1683-93.
- 3) ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med 2014;371:1496-506.
- 4) Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med 2015;372: 1301-11.
- 5) Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. Crit Care Med 2011;39:259-65.
- 6) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care

敗血症性ショック患者に対して初期蘇生輸液より血管収縮薬を早期に使用しない

垣花 泰之 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 救急・集中治療医学分野)

Do not use vasopressors earlier than initial fluid resuscitation in patients with septic shock

Yasuyuki Kakihana (Department of Emergency and Intensive Care Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima, Japan)

Pros & Cons 6

【AKIの診断基準の変更は必要か？】 Diagnostic criteria for AKI needs change

Claudio Ronco University of Padova, Department of Nephrology Dialysis and Transplantation, International Renal Research Institute of Vicenza, St Bortolo Hospital, Vicenza, Italy

Acute kidney injury (AKI) is a common complication of acute illnesses, associated with increased morbidity and mortality. The diagnosis of acute kidney injury (AKI) has moved in the past from clinical judgement to biochemical criteria. Serum Creatinine (sCr) has been utilized for many years leading to different diagnostic criteria a multiple definitions of AKI. Recently different biomarkers have been proposed to assess clinical risk of AKI, to define acute Kidney stress (AKS) to characterize a form of subclinical AKI (SCAKI) and finally to detect the presence of the syndrome and to define its persistence, its possible outcome and the probability of progression to acute kidney disease (AKD) and to chronic kidney disease (CKD). The most recent advances in the utilization of cell cycle arrest biomarkers (the product of TIMP-2 and IGFBP-7 called Nephrocheck) have suggested a new possible continuum from the initial insult to the evolution of the AKI syndrome. The concept of subclinical acute kidney injury has been evolved over the past years and several studies have evaluated the utility of AKI biomarkers in diagnostic, decision-making processes, and prognostication of AKI and its outcomes. Among all these biomarkers, tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) showed a superior profile of accuracy and stability even in patients with substantial comorbidities. In 2014, the US Food and Drug Administration approved the use of the product of TIMP-2 and IGFBP7, known as Nephrocheck[®], to aid critical care physicians and nephrologists in the early prediction of AKI in the critical care setting. The clinical application of these biomarkers have led to interventions with preventive and protective measures that might modify the clinical history of AKI. In this review, we described the growing clinical and investigational momentum of biomarkers, focusing on Nephrocheck as one of the highest promising candidate biomarker. Additionally,

we review the current state of clinical implementation of Nephrocheck[®]. Different terms and different criteria for AKI were used in the past making it impossible to reach accurate conclusions on the epidemiology of this syndrome. International consensus criteria were first introduced by the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), and subsequently modified by the AKI Network and finally by KDIGO. Through use of standard criteria, estimates of incidence and prevalence of AKI and comparisons of outcomes across centres are now possible. Rates of AKI have been described as low as 2% in community hospitals, while in large academic institutions, rates may reach more than 20% of all hospitalizations.^{14,15} Furthermore, if specific hospital units are studied such as intensive care, cardiac surgery, oncology and transplant centres, rates of AKI may be 50% or more. Other aspects have been recently analysed in a global snapshot conducted in conjunction with the 0 by 25 initiative. AKI rates and causes were highly variable in different countries with specific reference to the local resources and healthcare systems. It is important to place AKI in the continuum of kidney disease from acute to chronic. In this continuum, AKI is part of acute kidney disease (AKD) which is defined as abnormalities in kidney structure or function that have existed for less than 90 days (the point at which chronic kidney disease is defined). Two recent advances, the discovery of AKI biomarkers, and the application computer decision support, have the potential to significantly improve the diagnostic approach to, and the treatment of AKI. Several molecules have been identified as potential markers for early detection of kidney damage before serum creatinine rises. However, limitations in specificity (especially in patients with comorbid conditions) and in some cases, sensitivity, have meant that damage markers are used mainly for research purposes. More recently, a second generation of markers were developed using modern definitions of AKI. Two

Pros & Cons 6

【AKI の診断基準の変更は必要か？】

No, the diagnostic criteria for AKI do not need to change but they must be expanded.

John A. Kellum University of Pittsburgh, USA

The modern era in acute renal failure began in 2004 with the publication of the RIFLE criteria (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage kidney disease) and the introduction of the term acute kidney injury (AKI). Prior to this time no standard definitions of AKI were available and estimates of disease incidence, prevalence and clinical impact varied widely. The RIFLE criteria which defined AKI as a 50% increase in baseline creatinine or more, or oliguria to at least 0.5ml/kg/hr for 6 hours, were quickly validated by the international research community and within a few years more than a million patients had been staged showing strong correlation with mortality and need for renal replacement therapy. However, even as the criteria were being validated, it became increasingly obvious that for patients with underlying chronic kidney disease, the criteria were insensitive for superimposed AKI. For example, a patient with a serum creatinine of 2.4 mg/dl would not meet the creatinine criteria for AKI until their creatinine reached 3.6 mg/dl. The AKI Network proposed a modification of RIFLE that included a 0.3 mg/dl increase as an alternative definition as long as it occurred within 48 hours or less. While this modification proved useful and was ultimately adopted by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) AKI Workgroup into the 2012 guideline, there has been controversy as to whether it defines a similar degree of AKI as a 50% change. Meanwhile investigators found that combinations of oliguria and azotemia predicted a worse outcome than either criterion alone.

More recently, biomarker elevations have been shown to identify patients with kidney damage even when KDIGO criteria are not met, and may be helpful to differentiate purely functional changes from those with more long-term consequences. For example, increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) are associated with increased risk of death or dialysis even in patients without evi-

dence of AKI by serum creatinine criteria. Furthermore, the presence of a biomarker appears to indicate more severe disease even when KDIGO criteria are positive. This appears to be especially true when only one functional marker is positive (urine output or creatinine) or when AKI is only at stage 1. When comparing risk of death of dialysis at 9 months, patients with stage 1 AKI can be differentiated into a low-risk category similar to no AKI and a high-risk category similar to a maximum stage of 2-3 on the basis of their levels of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase 2 and insulin-like growth factor-binding protein [TIMP-2] · [IGFBP7]. Criteria for CKD include a marker of kidney damage (i.e. albumin) while no damage markers were defined for AKI. For a damage marker to qualify for AKI it should differentiate among patients with similar levels of functional change. Existing evidence is available already to take this step it only awaits consensus within the medical community.

References

- 1) Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., Palevsky, P., Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* (London, England) 2004;8 (4):R204-12. <http://doi.org/10.1186/cc2872>
- 2) KDIGO, AKI Workgroup. *Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. *Kidney Inter* 2012;Suppl. 2:1-141.
- 3) Al-Jaghbeer, M., DeAlmeida, D., Bilderback, A., Ambrosino, R., & Kellum, J. A. Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *Journal of the American Society of Nephrology* 2018;29 (2):654-60. <http://doi.org/10.1681/ASN.2017070765>
- 4) Kellum, J. A., Sileanu, F. E., Murugan, R., Lucko, N., Shaw, A. D., & Clermont, G. Classifying AKI by Urine

Pros & Cons 7

【敗血症性ショック患者にステロイドを使用するか？】
敗血症性ショック患者にステロイドを投与する

今泉 均 東京医科大学 麻酔科学分野・集中治療部

1) 生体内でのステロイド産生

生体内に存在する「ストレスホルモン」コルチゾールは、生体に侵襲が加わった際に分泌され生体の恒常性維持に重要な役割を担う。手術などの大きな生体侵襲が加わるとコルチゾールの量は通常の5~10倍、最大で体表面積当たり約100mg/日が分泌され¹⁾、この量を「ストレス量」と呼ぶ。

コルチゾールは、カテコラミンとその受容体の合成と機能を調節し、血管の緊張と臓器灌流を制御する。

2) 敗血症性ショックと相対的副腎不全

敗血症性ショック患者では、炎症性サイトカインの放出によりコルチゾール産生低下、反応性の低下（相対的副腎不全）により、カテコラミン機能障害と難治

性低血圧を引き起こす²⁾。またグルココルチコイド（GC）受容体（GR）減少とGC活性の低下によるカテコラミン受容体のダウンレギュレーションから「重症関連コルチコステロイド障害」を生じる³⁾。低用量ステロイドの補充は血管運動緊張の内因性調節も回復する合理的治療である。

3) 敗血症性ショック時におけるステロイドの昇圧作用

GCは血管内皮を介してNaと水分を保持して循環血液量を回復させ、α-1 アゴニストを介して血管収縮、血圧増加と共に、カテコラミン受容体のダウンレギュレーションの改善効果による血管運動緊張が回復することも報告されている⁴⁾⁵⁾。

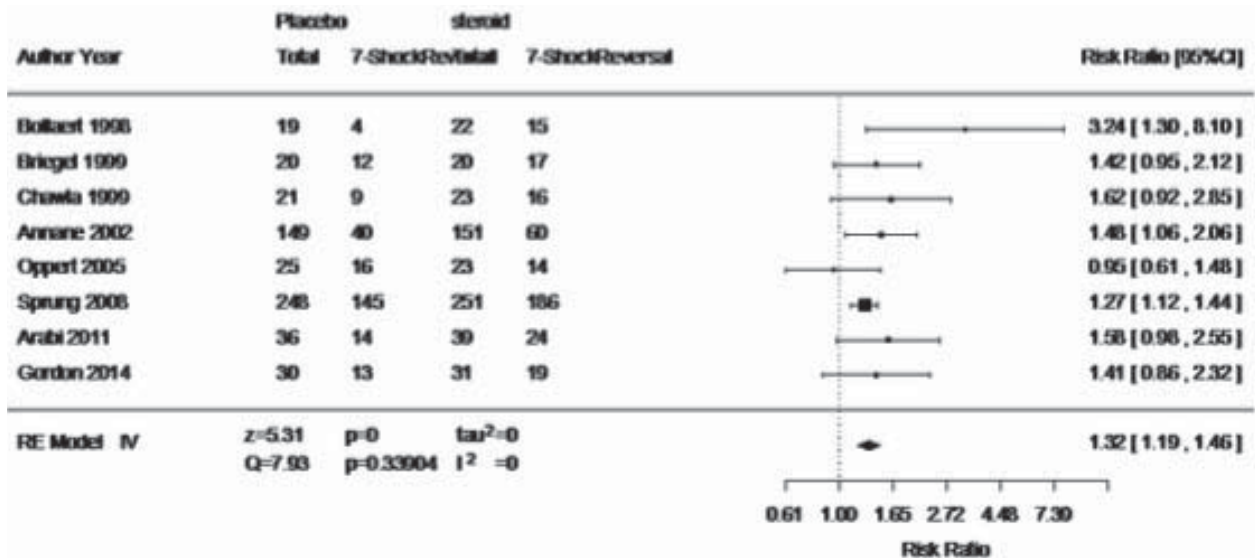


図 1 敗血症性ショックにおける低用量ステロイドのショック回復率（昇圧薬の離脱率）⁶⁾

敗血症性ショック患者にステロイドを投与する

今泉 均, 齋木 巖, 横山 雄樹, 関根 秀介, 松井 俊之, 都築 有美, 内野 博之 (東京医科大学 麻酔科学分野・集中治療部)

Recommendation of hydrocorticoid administration for refractory septic shock

Hitoshi Imaizumi, Iwao Saiki, Yuki Yokoyama, Syunsuke Sekine, Toshiyuki Matui, Yumi Tsuzuki, Toshiyuki Uchino (Department of Anesthesiology & Critical Care Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan)

Pros & Cons 7

【敗血症性ショック患者にステロイドを使用するか？】 敗血症性ショック患者にステロイドを使用しない

則末 泰博 東京ベイ・浦安市川医療センター 救急・集中治療科

敗血症性ショックの患者に対してステロイドを投与することにより、患者の死亡率が改善するかどうかを検討した研究は過去に複数行われているにも関わらず、まだ統一した見解は得られていない。これはステロイドの持つ様々な作用および副作用により、長期の予後までを含めると、重要視するアウトカムが医療従事者によって多様である事が原因の一つと考えられる。本プレゼンテーションでは、「敗血症性ショックの患者に対し、ステロイドを使用しない」という立場から、敗血症性ショックの病態生理、ステロイドの薬理学、そして過去の研究を俯瞰する。

文献

- 1) Ni YN, Liu YM, Wang YW, et al. Can corticosteroids reduce the mortality of patients with severe sepsis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2019;37:1657-64.
- 2) Schurr JW, McLaughlin KC, Szumita PM. Defining the Role of Corticosteroids in Sepsis: Adjunctive Therapy for Shock Reversal. *Crit Care Med* 2019;47:e157-e8.
- 3) Vargas M, Servillo G. The End of Corticosteroid in Sepsis: Fragile Results From Fragile Trials. *Crit Care Med* 2018;46:e1228.
- 4) Vincent JL, Mongkolpun W. Non-antibiotic therapies for sepsis: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019;17:169-75.
- 5) Yao YY, Lin LL, Gu HY, et al. Are Corticosteroids Beneficial for Sepsis and Septic Shock? Based on Pooling Analysis of 16 Studies. *Front Pharmacol* 2019;10:714.

敗血症性ショック患者にステロイドを使用しない

則末 泰博 (東京ベイ・浦安市川医療センター 救急・集中治療科)

Should corticosteroids be given to a patient with septic shock? No

Norisue Yasuhiro (Department of emergency and critical care medicine, Chiba, Japan)

Pros & Cons 8

【sepsis3 の妥当性】 Pro-Sepsis 3 is appropriate for diagnosis

Craig M Coopersmith Emory Critical Care Center and Emory University School of Medicine, USA

For 25 years, the Sepsis 1 definition of SIRS plus organ dysfunction in the setting of suspected infection was used for diagnosing severe sepsis. In 2016, the new Sepsis 3 definition was published. Sepsis was re-defined as life threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Clinical criteria for identifying sepsis at the bedside were changed to a SOFA score of 2 or more in the setting of suspected infection, while clinical criteria for identifying septic shock required the presence of hypotension, vasopressors and a lactate level of >2 . In addition, Sepsis 3 introduced the concept of qSOFA as a screen for septic patients at high risk of death or having a prolonged ICU stay. There has been broad agreement that the new definition of sepsis is an intellectual advance that more accurately describes sepsis. However, significant controversy remains as to the most effective method of identifying septic patients at the bedside. The first purpose of this lecture will be to explain the rationale for the new sepsis definition and then describe the six elements in sepsis 3 and how they differ from sepsis 1. The talk will then summarize the robust literature that has been published since sepsis 3 and support the notion that sepsis 3 is appropriate for the diagnosis of sepsis (although it is not perfect and there will assuredly be a sepsis 4 in the future).

References

- 1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi:10.1001/jama.2016.0287. PMID:26903338
- 2) Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2018 Feb 6;22(1):28. doi:10.1186/s13054-018-1952-x. Review. PMID:29409518
- 3) Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2018 Mar;153(3):646-55. doi:10.1016/j.chest.2017.12.015. Epub 2017 Dec 28.
- 4) Rudd KE, Seymour CW, Angus DC. Validity of the qSOFA Score in Low-and Middle-Income Countries-Reply. *JAMA* 2018 Nov 20;320 (19):2039-40. doi:10.1001/jama.2018.14477. No abstract available. PMID:30458489
- 5) Fang X, Wang Z, Yang J, Cai H, Yao Z, Li K, Fang Q. Clinical Evaluation of Sepsis-1 and Sepsis-3 in the ICU. *Chest*. 2018 May;153(5):1169-76. doi:10.1016/j.chest.2017.06.037. Epub 2017 Jul 12. PMID:28711593
- 6) Kovach CP, Fletcher GS, Rudd KE, Grant RM, Carl-bom DJ. Comparative prognostic accuracy of sepsis scores for hospital mortality in adults with suspected infection in non-ICU and ICU at an academic public hospital. *PLoS One*. 2019 Sep 16;14(9):e0222563. doi:10.1371/journal.pone.0222563. eCollection 2019. PMID:31525224
- 7) Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, Pilcher DV; Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2017 Jan 17;317(3):290-300. doi:10.1001/jama.2016.20328.
- 8) Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, Occelli C, Feral-Pierssens AL, Truchot J, Ortega M, Carneiro B, Pernet J, Claret PG, Dami F, Bloom B, Riou B, Beaune S; French Society of Emergency Medicine Collaborators Group. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA* 2017 Jan 17;317(3):301-308. doi:10.1001/jama.2016.20329. PMID:28114554

**Pros &
Cons 8**

**【sepsis3 の妥当性】
No. Diagnosis of sepsis with sepsis-3 is not appropriate**

Jean-Louis Vincent Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

Sepsis has been recognized for centuries, and there should be no disagreement as to how it should be defined. The most recent, so-called Sepsis-3, definitions were developed by a task force of 19 critical care, infectious disease, surgical, and pulmonary medicine specialists to reestablish the definitive definition for sepsis that would be universally implemented. Sepsis is now defined as “life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection”. The definition of septic shock is not new and includes an elevated lactate concentration. One key decision was to abandon completely the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria based on the association of infection and inflammation. The SIRS criteria were too sensitive to be helpful; indeed, the vast majority of ICU patients, and more than half general ward patients, meet SIRS criteria at some time during their ICU stay, regardless of whether or not they have an underlying infection. The so-called ‘new definition’ is more clinical and corresponds more closely to the idea of sepsis as a ‘severe’ infection—an infected patient is defined as having sepsis only when there

are clinically apparent signs of associated organ dysfunction. The focus on the importance of organ dysfunction also encourages physicians to look for infection in patients who present with otherwise unexplained organ dysfunction. For scientific publications, we recommend to consider an increase in sequential organ failure assessment (SOFA) score by at least two points. However, calculation of a SOFA score is not useful for routine clinical purposes.

References

- 1) Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions : time for change. *Lancet* 2013;381:774-5
- 2) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
- 3) Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care* 2016;20:210
- 4) Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2019;23:196

Pros & Cons 9

【代謝性アシドーシスに重炭酸投与を行うか？】 代謝性アシドーシスに対する重炭酸投与を行うか「Yes」

瀬尾 龍太郎 神戸市立医療センター中央市民病院 救命救急センター

代謝性アシドーシスに対する重炭酸投与を行うか。
「Yes」

非常に低い pH では、細胞機能の障害が発生する。そのため、動脈拡張、左室収縮力低下、不整脈、カテコラミンに対する反応性の低下という、循環動態に関係するパラメータの異常が出現し、致死的な変化が起こりうる。加えて、ATP 産生低下、糖調整障害、炎症メディエーター惹起、免疫反応低下、免疫細胞における食作用の障害とも関連があり、多臓器不全や感染とも関連があることが想像される。

重炭酸投与の有効性について、以下の状況別に臨床研究に基づき解説していく。

- ・消化管や腎臓からの重炭酸喪失に伴う代謝性アシドーシス
- ・急性腎障害と代謝性アシドーシス
- ・慢性腎障害と代謝性アシドーシス
- ・それ以外の代謝性アシドーシス

長年の論争に終止符を。

文 献

- 1) Jung B, et al. Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care* 2019;9(1):92. PMID: 31418093.
- 2) Jaber S, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10141):31. Epub 2018 Jun 14. PMID: 29910040.
- 3) El-Solh AA, et al. Bicarbonate therapy in the treatment of septic shock: a second look. *Intern Emerg Med* 2010;5(4):341-7. PMID: 20169423.
- 4) Zhang Z, et al. Effectiveness of sodium bicarbonate infusion on mortality in septic patients with metabolic acidosis. *Intensive Care Med* 2018;44(11):1888-95. PMID: 30255318.
- 5) Navaneethan SD, et al. Effects of Treatment of Metabolic Acidosis in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(7):1011-20. PMID: 31196951.

代謝性アシドーシスに対する重炭酸投与を行うか「Yes」

瀬尾 龍太郎 (神戸市立医療センター中央市民病院 救命救急センター)

Should sodium bicarbonate be administered in metabolic acidosis? "YES!"

Ryutaro Seo (Department of Emergency Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital, Hyogo, Japan)

Pros & Cons 9

【代謝性アシドーシスに重炭酸投与を行うか？】 代謝性アシドーシスに重炭酸投与を行わない

真弓 俊彦 産業医科大学医学部 救急医学講座

代謝性アシドーシスの治療としての重炭酸塩投与の有用性を評価するためにシステムチックにPubMed, Cochrane libraryを(“bicarbonate” OR “bicarbonate therapy”) AND (“metabolic acidosis” OR “lactic acidosis” OR “ketoacidosis”)とで検索し, systematic review (SR), RCTは各々21件, 153件がヒットしたが, 急性期の重症患者を対象とした治療のための重炭酸塩の有用性を予後で検討したものはSR 3件およびRCT 3件のみであった。また, 医中誌WEBを(重炭酸 OR 重炭酸塩治療) AND (代謝性アシドーシス OR 乳酸アシドーシス OR ケトアシドーシス) AND (重症 OR 集中治療室)で検索したが, 会議録を除くと48件ヒットしたが, 検討すべき文献はなかった。

重症患者においては, 2つのSRがあった(31196951, 30852347)。しかし, 臨床的転帰を評価していた大規模なRCTは1件(n=389)(29910040)のみで, フランスでの26のICUでの多施設RCTであった。対象はICU入室後48時間以内の成人で, pH \leq 7.20, PaCO $_2$ \leq 45 mmHg, HCO $_3^-$ \leq 20 mmol/Lで, SOFA4点以上かつ動脈血ガスで乳酸2 mmol/L以上であった。重炭酸塩を使用しない群(C群)と, pH7.30以上を目標に4.2%重炭酸塩を投与した群(S群)で比較し, 30分以内に125-250 mL投与し, 登録から24時間以内の最大投与量は1000 mLまでと規定した。28日死亡率はC群71%, S群66%で有意差はなかった(p=0.24)。代謝性アルカローシス, 高Na血症, 低Ca血症はS群で有意に多かった。他の2つの小規模なRCTでも重炭酸塩使用の有無による生存率の差はなかった。

一方, 急性腎不全患者における持続血液浄化に, 重炭酸緩衝液と乳酸緩衝液を用いた場合のRCTや準RCT計4研究(n=171)のSRでは, 死亡率, 重炭酸

濃度, base excess, に差はなかった(25740673)。

このように現時点において, 重症患者に重炭酸塩を使用することによる生存率やICU入室期間の短縮などの臨床的効果は明らかではなく, 安易に重炭酸塩を投与すべきではない。

文献

- 1) Navaneethan SD, Shao J, Buysse J, et al. Effects of Treatment of Metabolic Acidosis in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol 2019;14:1011-20. PMID 31196951
- 2) Fujii T, Udy A, Licari E, et al. Sodium bicarbonate therapy for critically ill patients with metabolic acidosis: A scoping and a systematic review. J Crit Care 2019;51:184-91. PMID 30852347
- 3) Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. Lancet 2018;392(10141):31-40. PMID 29910040
- 4) Ahn S, Kim YJ, Sohn CH, et al. Sodium bicarbonate on severe metabolic acidosis during prolonged cardiopulmonary resuscitation: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. J Thorac Dis 2018;10:2295-302. PMID: 29850134
- 5) Fang ZX, Li YF, Zhou XQ, et al. Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis. BMC Infect Dis 2008 17;8:50. PMID: 18419825
- 6) Tian JH, Ma B, Yang K, et al. Bicarbonate-versus lactate-buffered solutions for acute continuous haemodiafiltration or haemofiltration. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 5;(3):CD006819. PMID: 25740673

代謝性アシドーシスに重炭酸投与を行わない

真弓 俊彦, 矢野 あゆみ, 椎木 麻姫子, 椎野 明日実, 成田 正男, 石川 成人, 梅田 幸希, 賀久 道明 (産業医科大学医学部 救急医学講座)

No need of sodium bicarbonate for metabolic acidosis

Toshihiko Mayumi, Ayumi Yano, Makiko Shiinoki, Asumi Siino, Masao Narita, Shigeto Ishikawa, Kouki Umeda, Michiaki Kaku (Department of Emergency Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, KitaKyushu, Japan)

Pros & Cons 10

【重度 ARDS に high PEEP をかける？】 Is there any new hope for high PEEP trials? YES!

Marcelo Amato Faculdade de Medicina-University of São Paulo, Brasil

Using a combined population of more than **5000 patients with ARDS**, we will scrutinize individual conditions that define the benefits (or harm) associated with a proposed protective strategy of mechanical ventilation.

We will present the results of 4 recent and large multicenter randomized clinical trials about lung protection, all of them with disappointing results, suggesting (surprisingly) that the main reason for the failure was the absence of a truly individualized strategy according to patient's physiology.

We will provide some mechanistic explanations for the failure, providing also possible solutions and new clinical tools and procedures that should be used in future trials on lung protection. Of note, evidence suggest that a large amount of unintended errors happened in all those trials, related to measurements errors (related to technical limitations of bedside monitoring techniques, especially the esophageal pressure monitoring), associated with non-intended consequences of a too restricted tidal volume, ultimately resulting in breath-staking and the negation of the intended treatment.

Additionally, we will show that the period of assisted ventilation reversed most of the benefits achieved during the initial phase of strict lung protection and high PEEP use. Not only this, the lack of good monitoring prevented us to avoid and control for a novel mechanism of lung injury : the deleterious effects of opioids during high PEEP ventilation. We will show that opioids can not only counterbalance the potential benefits of PEEP, but they can leverage the potential energy at early inspiration, favoring the inspiratory muscles to cause P-SILI.

In summary, we will propose that this is now the most relevant problem during mechanical ventilation-how to propose and effective strategy for lung protection, when patients are breathing spontaneously and self-inflicting lung injury?

References

- 1) Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2015;372:747-55.
- 2) Costa EL, Slutsky AS, Amato MB. Driving pressure as a key ventilation variable. *The New England Journal of Medicine* 2015;372:2072.
- 3) Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L. Static and Dynamic Contributors to VILI in Clinical Practice: Pressure, Energy, and Power. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2019.
- 4) Vasques F, Duscio E, Pasticci I, et al. Is the mechanical power the final word on ventilator-induced lung injury?-we are not sure. *Ann Transl Med* 2018;6:395.
- 5) Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Medicine* 2016;42:1567-75.
- 6) Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, et al. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology* 2016;124:1100-8.
- 7) Serpa Neto A, Deliberato RO, Johnson AE, et al. Normalization of mechanical power to anthropometric indices: impact on its association with mortality in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 2019;45:1835-7.
- 8) Zhao Z, Frerichs I, He H, et al. The calculation of mechanical power is not suitable for intra-patient monitoring under pressure-controlled ventilation. *Intensive Care Medicine* 2019;45:749-50.
- 9) Huhle R, Serpa Neto A, Schultz MJ, Gama de Abreu M. Is mechanical power the final word on ventilator-induced lung injury?-no. *Ann Transl Med* 2018;6:394.
- 10) Serpa Neto A, Schmidt M, Azevedo LC, et al. Associations between ventilator settings during extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxemia and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis: Mechanical ventilation during ECMO. *Intensive Care Medicine* 2016;42:1672-84.
- 11) Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Association between driving pressure and development of post-operative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2016;4:272-80.
- 12) Toufen C, Santiago RRS, Hirota AS, Carvalho ARS, Gomes S, Amato MBP, Carvalho CRR. Driving pressure and long-term outcomes in moderate/severe acute respiratory distress syndrome" *ANNALS OF INTENSIVE CARE* 2018; 8:119.

Pros & Cons 10

【重度 ARDS に high PEEP をかける？】 No, Canadians don't always set high PEEP in severe ARDS

Ewan C. Goligher Interdepartmental Division of Critical Care
Medicine, University of Toronto, Canada

The benefit of higher PEEP for lung-protective ventilation remains controversial and uncertain. Despite a strongly plausible biological rationale, clinical trials have failed to demonstrate a significant mortality benefit with various strategies for applying higher PEEP. The effect of PEEP on determinants of lung injury may be highly variable between patients. Several lines of evidence suggest that individualizing PEEP management based on assessment of lung recruitability may provide a more effective way to improve outcomes in ARDS.

References

- 1) Goligher, E., Kavanagh, B., Rubenfeld, G., Adhikari, N., Pinto, R., Fan, E., Brochard, L., Granton, J., Mercat, A., Richard, J., Chretien, J., Jones, G., Cook, D., Stewart, T., Slutsky, A., Meade, M., Ferguson, N. Oxygenation Response to Positive End-Expiratory Pressure Predicts Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Secondary Analysis of the LOVS and ExPress Trials *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014;190(1):70-6. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201404-0688oc>
- 2) Gattinoni, L., Caironi, P., Cressoni, M., Chiumello, D., Ranieri, V., Quintel, M., Russo, S., Patroniti, N., Cornejo, R., Bugeo, G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2006;354(17):1775-86. <https://dx.doi.org/10.1056/nejmoa052052>
- 3) Briel, M., Meade, M., Mercat, A., Brower, R., Talmor, D., Walter, S., Slutsky, A., Pullenayegum, E., Zhou, Q., Cook, D., Brochard, L., Richard, J., Lamontagne, F., Bhatnagar, N., Stewart, T., Guyatt, G. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2010;303(9):865-73. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.218>
- 4) Bellani, G., Laffey, J., Pham, T., Fan, E., Brochard, L., Esteban, A., Gattinoni, L., Haren, F., Larsson, A., McAuley, D., Ranieri, M., Rubenfeld, G., Thompson, B., Wrigge, H., Slutsky, A., Pesenti, A., Group, L. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2016;315(8):788-800. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0291>
- 5) Goligher, E., Kavanagh, B., Rubenfeld, G., Ferguson, N. Physiologic Responsiveness Should Guide Entry into Randomized Controlled Trials *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;192(12):1416-9. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201410-1832cp>
- 6) Cereda, M., Emami, K., Xin, Y., Kadlecsek, S., Kuzma, N., Mongkolwisetwara, P., Profka, H., Pickup, S., Ishii, M., Kavanagh, B., Deutschman, C., Rizi, R. Imaging the interaction of atelectasis and overdistension in surfactant-depleted lungs. *Critical Care Medicine* 2013;41(2):527-35. <https://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e31826ab1f2>
- 7) Bellani, G., Guerra, L., Musch, G., Zanella, A., Patroniti, N., Mauri, T., Messa, C., Pesenti, A. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183(9):1193-9. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201008-1318oc>
- 8) Bellani, G., Guerra, L., Musch, G., Zanella, A., Patroniti, N., Mauri, T., Messa, C., Pesenti, A. Lung regional metabolic activity and gas volume changes induced by tidal ventilation in patients with acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183(9):1193-9. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201008-1318oc>
- 9) Goligher, E., Munshi, L., Adhikari, N., Meade, M., Hodgson, C., Wunsch, H., Uleryk, E., Gajic, O., Amato, M., Ferguson, N., Rubenfeld, G., Fan, E. High Frequency Oscillation for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of the American Thoracic Society* 2017;14(Supplement_4):S289-96. <https://dx.doi.org/10.1513/annalsats.201704-341ot>
- 10) Walkey, A., Sorbo, L., Hodgson, C., Adhikari, N., Wunsch, H., Meade, M., Uleryk, E., Hess, D., Talmor, D., Thompson, B., Brower, R., Fan, E. Higher PEEP