

文献レビュー

1

集中治療室での吸入麻酔薬による鎮静

中島 芳樹 浜松医科大学医学部 麻酔蘇生学講座

2014年に日本集中治療医学会からJ-PADが発表され、それまでの「いかに患者を暴れさせないか」という、薬剤や抑制を用いた鎮静法から患者の不穏状態、苦痛やせん妄を総合的に管理する方法に変えたことは我が国において画期的なことであった。しかしその一方、鎮静状態を作り出す薬剤には未だにその作用時間や代謝に及ぼす悪影響、またせん妄の発生への懸念など未だに様々な問題があることも周知の事実である。

実際ICUでは気管挿管、動脈ライン及び中心静脈での観血的血圧モニタリング、定期的に行われる状態の評価など、疼痛を伴う、あるいは患者本人に強い不安が生じるような行為が日常的に行われているためベッドサイドでは事故抜管や体動に伴うトラブルを防止するためむしろ依然として深い鎮静が好まれる傾向にあるように思われる。集中治療を受ける患者では腎機能や肝機能の低下があるため静脈内に投与される薬剤は代謝機能の低下から必要以上に血中濃度が高い状態にあることが予想される一方、長期間にわたる薬剤投与では耐性も生じやすいことが知られており薬剤の選択や投与期間に悩むことも多い。過鎮静は人工呼吸の期間の延長や感染の危険性の増大に影響するとの報告もあり、鎮静薬への適切な評価が重要視されればされるほどその選択には困難を伴う。

近年ヨーロッパを中心に集中治療室での人工呼吸患者に吸入麻酔薬の鎮静が広く行われつつある¹⁾²⁾。いうまでもなく吸入麻酔薬は手術室で主に用いられるものであり、本邦ではほとんど用いられていないのが実情である。現在手術室で用いられている吸入麻酔薬はセボフルラン、デスフルランといった揮発性麻酔薬であり³⁾、普段は液体であるため特殊な気化器を用いて患者に投与し、さらに半閉鎖回路で用いられていることがほとんどであることから非再呼吸回路を高流量で用いる集中治療室の人工呼吸器での使用はコスト的にも非常に難しかった。しかしその薬理的な特性から吸入麻

酔薬のICUでの使用には大きな利点が存在することが指摘されている¹⁾²⁾。第1に吸入麻酔薬は体内への取り込み及び体外への排泄はそのほとんどが肺を介してのやり取りであるため非常に迅速であり、目的とする鎮静状態への導入、あるいは速やかな覚醒が容易である。第2に代謝率が低いためにほとんどが代謝を受けずに肺から排出されることから肝・腎機能低下症例でも使用できる。第3の利点として呼吸や自律神経系への影響が軽微であることから自発呼吸での管理も容易である。またベッドサイドのモニターで直接吸気及び呼気の麻酔薬濃度を測定できるため従来の静脈麻酔薬(プロポフォール、ミダゾラムなど)と比較して実測した値でモニタリングできることが薬剤の正確な投与量につながることになる。その一方、前述の通りその投与には特殊な気化器を要するため現在のICUでは吸入麻酔薬による環境汚染、特に医療スタッフへの被曝の問題、そして高流量回路におけるコスト面が欠点として考慮しなくてはならない点である。中でも気化器の問題は使用を難しくしていたが、最近本邦でもディスプレイタイプの吸入麻酔薬用気化器(AnaConDa[®], Sedana medical社)が市販されるようになり⁴⁾、セボフルランやイソフルランなどの揮発性麻酔薬が集中治療の場でも臨床使用できる環境が整った。今回の文献レビューではこのディスプレイ気化器の構造について解説し、その使用法について考察する。

吸入麻酔薬の特性と簡易型気化器の構造

現在使用される吸入麻酔薬は通常液体であり、揮発させて吸入させるため人工呼吸中の患者では回路内に気化器を組み込むことで容易に投与が可能である。肺から取り込まれた吸入麻酔薬は血流により脳へ運ばれ、脳内濃度が上昇することで鎮静作用を発揮する。昨年国内で発売が開始されたAnaConDa[®]はICUにお

集中治療室での吸入麻酔薬による鎮静

中島 芳樹 (浜松医科大学医学部 麻酔蘇生学講座)

Sedation with Inhalational Anesthetics in the intensive care unit

Yoshiaki Nakajima (Department of Anesthesiology and Intensive Care, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan)

ronium を比較したところ、死亡率には両群で有意な差がないことが示されたものの、人工呼吸装着期間や ICU 滞在期間は cisatracurium 群で短かい傾向があった¹⁴⁾。アミノステロイド系の筋弛緩薬を ARDS 患者に使用した際の予後については改めて確かめられる必要がある。

(5) driving pressure (ΔP)

一回換気量を制限しても、プラトー圧が 30 cmH₂O を超えることが起こり得る。患者の体格や肺の状態によって肺胸郭コンプライアンス (C_{RS}) が異なることによる。プラトー圧と PEEP の差で表される ΔP は肺保護の指標となり得る。Amatoらは過去に行われた RCT のデータを用い、PEEP、 ΔP 、およびプラトー圧の 3 つのパラメータで媒介分析をしたところ、 ΔP のみが死亡リスクと強い相関を持つことを示した¹⁵⁾。この研究成果は ATS、ESICM、SCCM の 3 学会合同成人 ARDS 患者に対する人工呼吸に関するガイドライン¹⁶⁾ にも示されている。 ΔP は一回換気量 (V_T) と C_{RS} の比でも表されるが、この式 ($\Delta P = V_T / C_{RS}$) を良く見れば、 C_{RS} が小さい場合には V_T を制限しなくてはならないし、十分な換気量を取るためには C_{RS} を上げる努力が必要ながわかる。

(6) 経肺圧

経肺圧は気道内圧から胸腔内圧を引いたものである。胸腔内圧は実臨床では測定することができないため、食道内にバルーンを挿入して食道内圧で代用する。吸気時の経肺圧を制限することは、 V_T やプラトー圧を制限することの延長線上にある。一方、呼気終末に経肺圧が陰性になる場合は、呼気時に肺が虚脱していることを意味する。経肺圧を指標に人工呼吸を行う群と、ARDSNet の PEEP-FiO₂ table¹⁾ を指標に PEEP を設定し、プラトー圧を 30 cmH₂O に制限する群とを比べた RCT では、経肺圧を指標にすると酸素化が改善し、 C_{RS} も有意に高いことが示された¹⁷⁾。死亡率は経肺圧を指標にした群で低い傾向があった。

それでは、これらの肺保護換気戦略はどの程度実践されているのか。2012 年に ARDS の新しい定義、Berlin Definition が発表された¹⁸⁾。さらに、ヨーロッパ集中治療医学会が中心となり、この Berlin Definition に依拠した形での ARDS の診断・治療と予後について、世界規模の大規模な前向き観察研究 (LUNG-SAFE

study) が実施された¹⁹⁾。この研究では、ARDS 患者の 1/3 以上で 8 mL/Kg 予測体重以下の一回換気量が守られていなかったこと、実際に用いられていた PEEP は ARMA 研究で用いられた PEEP よりも遥かに低かったことなどが明らかとなり、ARDS 患者に対してより積極的に肺保護戦略を行う必要性が示唆された。

文 献

- 1) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- 2) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute: ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-36.
- 3) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive endexpiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637-45.
- 4) Mercat A, Richard JC, Vieille B, et al; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-55.
- 5) Dasenbrook EC, Needham DM, Brower RG, et al. Higher PEEP in patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2011;56:568-75.
- 6) Silva PL, Moraes L, Santos RS, et al. Recruitment maneuvers modulate epithelial and endothelial cell response according to acute lung injury etiology. *Crit Care Med* 2013;41:e256-65.
- 7) Suzumura EA, Figueiró M, Normilio-Silva K, et al. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:1227-40.
- 8) Hodgson C, Goligher EC, Young ME, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD006667.
- 9) Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART)

文献レビュー 3

PICS レビュー

一二三 亨 聖路加国際病院 救急部

2012 年の米国集中治療医学会において集中治療後症候群 (post intensive care syndrome : PICS) という概念が提唱された¹⁾。PICS とは、ICU 在室中あるいは退院後に生じる運動機能障害、認知機能障害、精神障害であり、長期予後に影響を与える病態と定義される。PICS は患者家族に対しての精神的影響も含むものとして認識されはじめている。そのような状況下で日本版敗血症診療ガイドライン 2016 では欧米に先駆けて、CQ18 : ICU-acquired weakness (ICU-AW) と post-intensive care syndrome (PICS) と項目立てを行い、ICU-AW の予防に電気筋刺激を行うか？ PICS の予防に早期リハビリテーションを行うか？ (ICU-AW 含む) という 2 つの CQ に対して推奨を提示した^{2,3)}。PICS の理解とそれに対する介入は、集中治療を受ける患者の救命の先にある社会復帰を目標としており、日本集中治療医学会が中心となって、集中治療に直接関わらない医療従事者との連携も含めて取り組むべき課題である。このため日本集中治療医学会は、本邦における PICS の現状に基づいた適切な PICS 予防や治療法を見出し、新たなエビデンスの創出につなげ、保険診療とすることで、ICU 患者の長期予後改善に貢献できるよう尽力することを目的として、「PICS 対策・生活の質改善検討委員会」(Ad hoc) を立ち上げ、さらなる PICS への取り組みを深めている。

今回は主に 2018 年 - 2019 年に PICS に関連した誌上報告された (予定されている) 研究を取り上げ紹介する。このような場合に、欧米の一流雑誌のものを検索することが多いが、まずは本邦での PICS に関連する現状はどのようなものなのか？この問いに関する調査報告に目を通す必要がある。日本集中治療医学会雑誌に掲載予定である調査報告を紹介する⁴⁾。

PICS 対策・生活の質改善検討委員会は、本邦の診療現場における PICS の実態を把握するために、日本集中治療医学会会員を対象とし、診療現場における PICS

の実態調査を実施した。平成 31 年 4 月 8 日から 4 月 22 日までの 2 週間にわたり実施した。調査はインターネットを通して無記名のアンケート方式で行い、IP アドレスの制限により重複して回答できないようにした。453 名から回答を得た。PICS や ABCDEF バンドルの認識度は 61% であった。実践している介入では早期リハビリテーションが 92% であった。しかしながら ICU 患者の退室時あるいは退院時の身体・認知・精神機能障害・QOL の評価は 9% にとどまっていた。また現時点では PICS 外来や PICS ラウンドを全ての患者で行なっていると回答した割合は 1% 未満であった。ICU 患者の長期予後改善のために、今後はさらなる PICS の認知・実態評価・予防・治療・フォローアップ・啓発活動を、システムティックに実臨床で展開していくことが重要と考えられる、と報告している。

続いて、海外からの疫学論文として下記の研究を紹介する。

2018 年にイギリスの 26 の ICU が参加した大規模な前向き観察研究が発表された。16 歳以上でレベル 3 の ICU 治療を少なくとも 24 時間以上受けた患者が対象とされ、ICU から退室後の 3 ヶ月、12 ヶ月にアンケート形式で Hospital Anxiety and Depression Score (HADS) と PTSD Check List-Civilian (PCL-C) を評価した。その結果、21,633 人の ICU 入室患者のうち、13,155 の生存患者にアンケートが送付され、4,943 名 (38%) から回答を得た。うつ、不安、PTSD の割合はそれぞれ、40%、46%、22% であった。注目すべきは、18% (870/4943) の患者がうつ、不安、PTSD の全ての基準を満たしていた⁵⁾。このように、うつ、不安、PTSD は独立して存在するのではなく、高率にオーバーラップする、という認識が重要である。ICU から退室後の 3 ヶ月うつ、不安、PTSD の割合はそれぞれ、40%、46%、22% であったが、12 ヶ月後のそれぞれのスコアの推移を追跡すると、不安、うつのスコア

PICS レビュー

一二三 亨 (聖路加国際病院 救急部)

PICS review

Toru Hifumi (Emergency and Critical Care Medicine, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan)

文献レビュー 4

神経集中治療 up to date 頭蓋内圧の モニタリングとその管理方法を考える

岡崎 智哉 香川大学医学部附属病院 救命救急センター

頭蓋内圧 (Intracranial pressure, ICP) の上昇は、頭部外傷や出血性脳卒中などの脳損傷疾患の際によく認められ、それを上手く管理できないと脳虚血や脳ヘルニアといった危機的状態に陥り不可逆な神経障害や死を招くことになる。この文献レビュー神経集中治療 up to date では頭蓋内圧のモニタリングとその管理方法について近年のエビデンスを押さえていきたい。この原稿において、「ICP モニタリング」はデバイス使用の有無を問わず ICP (高値) を評価・推定すること、「ICP モニター」は頭蓋内にデバイスを挿入し ICP を測定することと定義する。

1. ICP モニタリングをどのように行うか？

(1) どのような患者に ICP モニターを留置するか

ICP を正確に知るための手段としては ICP モニターを用いることが最も正確であろう。但し、その適応についてのエビデンスは乏しい。とりあえず頭部外傷においては以下の場合に推奨されている (Level IIB)¹⁾。

(1) Glasgow Coma Scale 3-8 点で頭部 CT において異常が見られる患者、または (2) 頭部 CT 正常の場合、以下の 2 つを満たすもの。年齢 > 40 歳、片側または両側の異常肢位、収縮期血圧 < 90 mmHg。その他の疾患における適応について明確に示されたものは現時点ではなさそうで、臨床症状や画像をもとに使用を考慮するのが妥当と思われる。

(2) ICP モニター留置の実際

ICP モニターは脳室内または脳実質内に留置されることが多い。いずれの方法でも死亡や神経学的転帰などに差はないが、後者のほうが感染などの合併症のリスクが少なく²⁾ 手技上も簡便である。といっても脳神経外科手技に精通していない集中治療医には敷居が高いと思われるかもしれない。そのような方は是非一度 New England Journal of Medicine 誌の VIDEOS IN

CLINICAL MEDICINE シリーズで実際の手技の様子をご覧いただきたい³⁾。おそらく想像していたよりは簡単に挿入できることに驚くのではないだろうか (神経集中治療ハンズオンでも同様の手技を体験することができる)。但し、脳神経外科医の指導の下で経験を積むことは必要不可欠と考える。

(3) ICP モニターの利用は患者の予後を改善するか？

ICP モニターを用いての患者管理は転帰改善に直結するだろうか？先述の Brain Trauma Foundation ガイドラインにおいても、その推奨の根拠は受傷 2 週間後の死亡率や在院死亡率を低下させることであり、短期アウトカムしか評価していない。研究スタイルも観察研究でありエビデンスのクオリティとしても低く、あくまで Level IIB (位置としては最も低い) という格付けになっている。更に最近では ICP モニターを用いた管理が死亡率増加と関連を指摘する研究結果 (American College of Surgeons-Trauma Quality Improvement Program database も用いたプロペンシティスコアマッチング解析) もある⁴⁾。但し、この研究では重症頭部外傷単独の患者のみが対象とされており、拡大解釈には注意が必要である⁵⁾。

神経学的転帰への影響はどうだろうか。これについては 2012 年に New England Journal of Medicine 誌に発表された Benchmark Evidence from South American Trial: Treatment of Intracranial Pressure (BEST TRIP trial)⁶⁾ が現在でも重要な文献になりそうである。BEST TRIP trial はボリビアとエクアドルの 6 病院で行われた重症頭部外傷を対象にしたランダム化比較試験であり、ICP モニターを用いその値に基づいたプロトコル (ICP モニター群) と画像や臨床所見に基づいたプロトコル (imaging-clinical examination (ICE) 群) を比較している。結果的には Extended Glasgow Outcome Scale を用いて評価した 6 か月後の

神経集中治療 up to date 頭蓋内圧のモニタリングとその管理方法を考える

岡崎 智哉, 河北 賢哉, 黒田 泰弘 (香川大学医学部附属病院 救命救急センター)

Neurocritical care review focusing on how to monitor and manage intracranial hypertension

Tomoya Okazaki, Kenya Kawakita, Yasuhiro Kuroda (Emergency Medical Center, Kagawa University Hospital, Kagawa, Japan)

文献レビュー 5

集中治療における precision medicine

長谷川大祐, 西田 修 藤田医科大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座

Precision Medicine とは？

Precision Medicine は、同一病名のついたヘテロな集団において患者個人に合わせた遺伝子レベルでの最適な治療を行う医療として、主に癌の領域で使用されるようになった言葉である。数年前に、米国オバマ前大統領が国を挙げて推進したものとしても有名である¹⁾。

近年の機械学習²⁾の発展に伴い様々な予測が可能になったため、一刻を争うようなダイナミックに状況が変化する集中治療の領域においても、敗血症³⁾や、ARDS⁴⁾などの同一症候群名が付けられたヘテロな集団において、早期に入手可能なパラメータから治療反応性を予測し、その予測に基づいて最も効果的な治療を行おうとする取り組みが始まりつつある。

集中治療における機械学習と Precision medicine

2014年にARDSに関して、Calféeらは、機械学習を用いてARDSの病態を2つの表現型に分類し、一方が他方との比較において、より炎症反応が強く、ショックを呈し、代謝性アシドーシスを引き起こし、予後が不良であるということを示した。また、PEEPに対する治療反応に違いが両群間にあることも報告している⁵⁾。このことから、ARDSというヘテロな集団において治療反応性による分類が可能であることが示唆される。これは、効果があるだろうと思われた治療で、実際のランダム化比較試験(RCT)で有効性が証明されなかった多くの治療が、ARDSの一部の患者群においては有効であるかもしれないことを示唆しているだろう。

同様に、2019年にSeymourらが報告した研究⁶⁾で、彼らは敗血症の病態を入室直後の身体所見やラボデー

タなどを機械学習の手法を用いて、患者を機械に分類させ、機械が分類した4つの表現型(α , β , γ , δ)において、その分類(=表現型)ごとの臓器障害の出現の違いや、予後の差、治療反応性の違いなどを検討した。

彼らは、 α が最も頻度が高く(全体33%)、カテコラミンの必要量が少ない特徴を持つこと、 β は高齢者が多く腎機能障害と慢性疾患が多いこと、 γ は炎症反応が強く、肺障害が多いこと、そして、 δ は肝機能障害、凝固障害、ショックの併発が多く、予後が最も不良であることを報告した。

集中治療における研究デザインと Precision medicine

集中治療で扱う疾患の多くは症候群で、広い疾患概念を包含する。そのため単一の治療の有効性が証明されづらいという背景があった。今までの研究デザインの方向性として、患者数を増やして有意差を出すという流れがあった。実際に2018年にSemlerらが報告した研究⁷⁾では、15802名の成人の重症患者に対して、輸液として、生理食塩液を投与する群とBalanced crystalloidを投与する群に振り分け、Balanced Crystalloidの投与が死亡、新規腎代替療法、持続的な腎障害の複合アウトカムを改善するというを示した。この研究は、患者数を多くすることにより有意差があるという結果が出た非常に稀な研究である。

しかし、集中治療におけるこれまでの研究では、有効性のありそうな治療がことごとく治療効果なしという結論に至っている。おそらく多種多様な患者が存在するヘテロな集団において、仮に、ある治療が効果的なポピュレーションが存在しても、その割合が大きくない場合、もしくはその割合が一定数いても、その他のポピュレーションで治療が無効、もしくは有害な場

集中治療における precision medicine

長谷川 大祐, 西田 修 (藤田医科大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座)

Precision medicine in the field of critical care

Daisuke Hasegawa, Osamu Nishida (Fujita Health University School of Medicine, Anesthesiology & Critical Care Medicine, Toyoake, Japan)

文献レビュー 6

循環集中治療 up to date

佐藤 直樹 かわぐち心臓呼吸器病院 循環器内科

はじめに

循環集中治療の新たな知見に関する最近報告された情報をまとめて報告する。

1. 急性冠症候群

①急性心筋梗塞の新たな定義

日本循環器学会から急性冠症候群ガイドラインが公表された¹⁾。その中で、診断目的で心筋トロポニン測定が推奨され、心筋トロポニンが測定できる条件下では、クレアチンキナーゼ (CK-MB) やミオグロビンは ACS 診断目的では推奨されない (クラス III/No benefit)¹⁾。急性心筋梗塞の定義に関して、第 4 版心筋梗塞の国際定義が公表された²⁾。新たな改訂点として、心筋障害と心筋梗塞を区別し、前者はトロポニン陽性のみで判断し、心筋梗塞は従来の定義のように、トロポニン陽性に加えて、1) 心筋虚血症状、2) 新規心電図虚血性変化、3) 病的 Q 波出現、4) 画像による新規生存心筋障害あるいは局所的な壁運動低下、5) 冠動脈血栓の証明、のいずれか一つあれば診断されるとしている。

②酸素療法

ST 上昇型心筋梗塞の疑いで酸素飽和度 90% 以上の患者を対象として、6L/分の 6-12 時間投与施行群と未施行群にランダム化試験である DETO2X-SWEDEHEART 試験が行われた。その結果、酸素投与は予後改善に寄与しないことが示された (図 1)³⁾。この結果を踏まえて、日本循環器学会の新しい急性冠症候群のガイドラインでは、初期治療時の酸素投与について、酸素飽和度 90% 以上の患者に対して、ルーチンの酸素投与は推奨されない (クラス III/No benefit)、としている¹⁾。

③急性期冠インターベンション

多枝病変を伴う急性心筋梗塞による心原性ショック

に対する PCI を責任冠動脈病変のみに行うのと、多枝病変すべてにおいて行うのといずれが 30 日予後を改善するかについて、前向き多施設ランダム化試験が行われた。総死亡と腎代替療法の複合主要評価項目あるいは総死亡において責任病変のみの PCI 群が有意に予後良好であることが示された (図 2)⁴⁾。心原性ショックを伴う急性心筋梗塞に対しては、多枝病変に対する PCI は否定的であることが明らかになった⁴⁾。ただし、ショックを伴わない場合は、多枝病変に対する PCI を行った方がよいとの報告が最近なされていることには注意を要する⁵⁾。

④補助循環用ポンプカテーテルによる左室負荷軽減

基礎研究を踏まえて急性心筋梗塞における左室負荷軽減効果に関する DTU-STEMI pilot study が行われた⁶⁾。補助循環用ポンプカテーテル (インペラ) による左室負荷軽減により、再灌流障害を抑制し梗塞サイズ減少をもたらすか否かを検証する意義があるかどうかを見極めるために行われたパイロット研究である。その結果、再灌流前の 30 分間の左室負荷軽減は、左室梗塞サイズを抑制はできなかったが、特に問題となる有害事象もなく、今後大規模試験を行う妥当性を示唆した。このような新たな急性心筋梗塞に対するアプローチが実際に有用であることが検証されると door-to-unloading という新たな治療戦略による急性心筋梗塞治療のパラダイムシフトが起こると考えられ、非常に興味深い。

2. 心原性ショック

①薬物療法

急性心筋梗塞に伴う心原性ショック患者で再灌流療法が成功した例を対象として、エピネフリン静注とノルエピネフリン静注の有用性に関する前向き二重盲検多施設ランダム化試験が報告された⁷⁾。登録基準は、昇

循環集中治療 up to date

佐藤 直樹 (かわぐち心臓呼吸器病院 循環器内科)

Cardiovascular Intensive Care : update

Naoki Sato (Department of Cardiovascular Medicine, Kawaguchi Cardiovascular and Respiratory Hospital, Saitama, Japan)

文献レビュー 7

重症病態における体温管理

矢田部 智昭 高知大学医学部 麻酔科学・集中治療医学講座

体温は集中治療患者において日常的に測定をされている。そして体温異常，すなわち発熱，低体温は集中治療患者でよく認められる。しかし，体温が何度になったら介入したらよいのか，どのように介入したらよいのか，すべての患者で介入をしたらよいのかといった疑問に対する明確な答えはまだない。体温管理における臨床疑問は大きく2つに分けることができると考える。1つ目は，「発熱する重症患者を解熱するか？」であり，2つ目は「低体温の重症患者を復温するか？」である。

発熱する重症患者を解熱するか？

・観察研究

まず，発熱する集中治療患者はどれ位いるのだろうか。日本と韓国の25のICUに2009年9月～11月に48時間以上入室した連続した1425名の患者を対象とした前向き観察研究がある¹⁾。敗血症患者が606名，それ以外が819名であった。最高体温が38.5℃以上の発熱を呈した患者が全体の29.4%，敗血症患者では44%，非敗血症患者では18.6%であった。つまり，集中治療室において38.5℃以上の発熱を1/3の患者で認めることになる。この臨床課題の重要性をうかがい知ることができる。解熱療法の種類として，非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) は9.1%，アセトアミノフェンは10.4%，クーリングは47.1%の患者で使用されていた。28日死亡に関する多変量解析では，敗血症患者においてNSAIDs，アセトアミノフェンの使用が独立した危険因子となったが，非敗血症患者ではその関連は認めなかった。

・システマチックレビュー

次に，システマチックレビューの結果を紹介する。まず，重症患者におけるシステマチックレビューである²⁾。この研究では，2016年3月の時点で複数のデータベースを用いて，発熱した集中治療患者に対して，

クーリング，NSAIDs，アセトアミノフェン，またはその組み合わせによって積極的解熱を行う群と，プラセボまたは標準的なケアを行った群を比較したランダム化比較試験 (RCT) を検索した。13編のRCTから15個の研究がメタアナリシスの対象となり，患者数は1780名であった。ランダム化後12時間での体温に関して，8つの研究で報告があり，介入群で絶対差 -1.59°C (95% (信頼区間) CI $[-1.82, -1.35]$ ， P 値=89.2%)と有意に体温が下がっていた。死亡に関しては13の研究で報告があり，オッズ比1.01 (95% CI: $[0.81, 1.26]$ ， P 値=30.2%)，ICU滞在期間に関しては6つの研究で報告があり，絶対差 -0.24 日 (95% CI $[-1.65, 1.18]$ ， P 値=0%)であった。このように積極的解熱療法は死亡率にもICU滞在期間にも影響を与えないことが示された。

また，このシステマチックレビューで採用された13編のRCTのうち著者にデータの提供を依頼して入手できた5編のRCTの1413名の個人ごとの生データを使用したシステマチックレビューも報告されている³⁾。平均年齢が57歳，人工呼吸患者が約70%，APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) IIスコアの平均が17，感染が疑われた患者の割合が95%，ランダム化時点の体温が38.5℃であった。体温は積極的解熱療法群と対照群で12時間に平均差 -0.73°C (95% CI: $[-0.83, -0.63]$)と最も有意に差があった。死亡に関してはハザード比0.91 (95% CI: $[0.75, 1.10]$)と両群で有意差はなく，年齢や重症度など様々なサブグループ解析でも結果は同様であった。ただ，ICU死亡に関しては，積極的解熱療法群で13.9%，対照群で17.1% (ハザード比: 0.78; 95% CI: $[0.58-1.04]$ ， $p=0.09$)と積極的解熱療法群で低い傾向にあった。

それでは，先の観察研究で敗血症患者では薬物的解熱療法と死亡率の関連が示唆されていたが，システマチックレビューの結果はどうだろうか⁴⁾。この研究で

重症病態における体温管理

矢田部 智昭 (高知大学医学部 麻酔科学・集中治療医学講座)

Temperature management in critically ill patients

Tomoaki Yatabe (Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Kochi Medical School, Kochi, Japan)

文献レビュー 8

AKI up to date

山田 博之 千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学

はじめに

この稿では、2018年後半から2019年にかけて急性腎障害（Acute kidney injury；AKI）の領域で報告された論文の中で、貢献度が特に高いと筆者が考えた研究内容を臨床研究および基礎研究の両面からピックアップして解説する。

造影剤腎症

造影剤性腎症は、KDIGO AKIガイドライン2012でも一つカテゴリーとして取り扱われているように、旧来、AKIの主要な原因の一つとして考えられてきた。実際、本邦で新しく発表された造影剤性腎症のガイドラインでも提唱されているように、造影剤は腎障害において重要なウェイトを占めると認識されている。一方で、近年造影剤性腎症の重要性を疑問視するようなコメントが発表されている。ここでは、そのコメントを支持するような臨床研究が本邦から発表されたので紹介する。

Gotoらは、自施設で入院24時間以内に敗血症およびAKIと診断された患者群に対して、造影CTを行った群と行わなかった群に分類した。そして、Propensity score matchingを用いて両群間の背景因子を調整し、その後の腎機能などを比較検討した¹⁾。その結果、腎機能の低下した患者の割合は、両群で有意差を認めず（34.0% vs. 35.0%； $P=1.00$ ）、90日後の生命予後についても有意差を認めなかった（25.8% vs. 32.1%； $P=0.45$ ）。以上から、敗血症の患者に対して、単回の造影剤投与はAKIの発生や死亡率などを悪化させない可能性が示唆された。

また、Miyamotoらは、本邦のDPCデータベースを用いて腎代替療法を必要とした敗血症性AKIの患者を抽出し、入院時に造影CTを行った群と単純CTを行った群に分類した²⁾。そして、同様にPropensity score

matchingを用いて両群の背景因子を調整して、比較検討した。その結果、院内死亡率（オッズ比0.98 [95%信頼区間：0.88-1.07]）や透析依存の割合（オッズ比1.08 [95%信頼区間：0.85-1.31]）は両群間で有意な差を認めなかった。また、腎代替療法の期間や入院日数についても両群間で有意差を認めなかった。

これら2つの臨床研究は、Propensity score matchingを用いた後ろ向き研究という欠点はあるが、一方で造影剤投与の有無で腎障害を比較したランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）というのはこれまでも行われたことがない。RCTがない以上、エビデンスレベルという観点からこれら2つの研究結果が本領域にもたらす意義は非常に大きいと考えられる。

AKIに対する治療薬

AKIの診断基準やバイオマーカーの研究により、AKIを早期発見して早期介入する試みは、広く行われている。一方で、早期発見できたAKIに対する効果的な治療薬は依然として確立していない。

Picckersらは、これまでの動物実験で示されたAKIに対するヒト組み換えアルカリフォスファターゼの有用性を元に、ヒトの敗血症性AKI301人に対して二重盲検化でのRCTを行った³⁾。その結果、投与後7日後も内因性のクレアチニンクリアランスについては、プラセボも治療群もほぼ同等に回復しており（絶対差9.5 mL/分 [95%信頼区間：-23.9-25.5]； $P=0.47$ ）、敗血症性AKIに対する同薬の明らかな有用性は示されなかった。一方で、28日後や90日後での死亡率や副作用を含めた複合エンドポイントでは、プラセボ群と比較して投与群で有意に改善していた（17.1% vs. 29.3%； $P=0.03$ ）。つまり、本薬は、敗血症性AKIへの腎機能回復に対する有用性は示さなかった一方で、他のアウトカムの面では有用性が示唆された。本研究は、

AKI up to date

山田 博之（千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学）

AKI up to date

Hiroyuki Yamada（Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan）

- 2) Reignier J, Boisrame-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 2018;391:133-43.
- 3) Patel JJ, Kozeniecki M, Peppard WJ, et al. Phase 3 Pilot Randomized Controlled Trial Comparing Early Trophic Enteral Nutrition With “No Enteral Nutrition” in Mechanically Ventilated Patients With Septic Shock. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019. Epub ahead of print.
- 4) Fetterplace K, Deane AM, Tierney A, et al. Targeted Full Energy and Protein Delivery in Critically Ill Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial (FEED Trial). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;42:1252-62.
- 5) Fetterplace K, Beach LJ, MacIsaac C, et al. Associations between nutritional energy delivery, bioimpedance spectroscopy and functional outcomes in survivors of critical illness. *J Hum Nutr Diet* 2019;32:702-12.
- 6) Chapman M, Peake SL, Bellomo R, et al. Energy-Dense versus Routine Enteral Nutrition in the Critically Ill. *N Engl J Med* 2018;379(19):1823-34.
- 7) De Waele E, Nguyen D, De Bondt K, et al. The CoCoS trial: Caloric Control in Cardiac Surgery patients promotes survival, an interventional trial with retrospective control. *Clin Nutr* 2018;37:864-9.
- 8) Arabi YM, Al-Dorzi HM, Mehta S, et al. Association of protein intake with the outcomes of critically ill patients: a post hoc analysis of the PermiT trial. *Am J Clin Nutr* 2018;108:988-96.
- 9) Nakamura K, Kihata A, Naraba H, et al. beta-Hydroxy-beta-methylbutyrate, Arginine, and Glutamine Complex on Muscle Volume Loss in Critically Ill Patients: A Randomized Control Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019. Epub ahead of print.
- 10) Danielis M, Lorenzoni G, Azzolina D, et al. Effect of Protein-Fortified Diet on Nitrogen Balance in Critically Ill Patients: Results from the OPINiB Trial. *Nutrients* 2019;11.
- 11) Zhu R, Allingstrup MJ, Perner A, et al. The Effect of IV Amino Acid Supplementation on Mortality in ICU Patients May Be Dependent on Kidney Function: Post Hoc Subgroup Analyses of a Multicenter Randomized Trial. *Crit Care Med* 2018;46:1293-301.

文献レビュー 10

集中治療と睡眠

関根 秀介 東京医科大学 麻酔科学分野

集中治療患者では、しばしば睡眠障害が報告され、ICU 退出後の 6 か月調査では 2/3 が睡眠の質の低下を訴えていた¹⁾。集中治療患者の睡眠障害には全睡眠時間の短縮は認めない。その特徴は、睡眠の質の低下（睡眠の断片化、浅い睡眠（stageN1+N2）の増加と深い睡眠（stageN3+REM 睡眠）の減少）や日中の睡眠時間の増加を伴う概日リズムの変化である。

せん妄は、集中治療患者の予後悪化と関連することから、せん妄の予防について重要性が強調されている。せん妄患者では、REM 睡眠の短縮と概日リズムの乱れから生じる日中の睡眠の増加が報告され²⁾、逆に、睡眠障害により、せん妄の特徴である注意力の低下、精神状態の浮き沈み、まとまりのない思考、意識レベルの変化は起こりうることから、睡眠障害はせん妄の誘発因子と仮定されているが十分なエビデンスは得られておらず³⁾ 因果関係については不明である。

人工呼吸により睡眠の断片化の増大や REM 睡眠の減少が報告されており⁴⁾、人工呼吸下の集中治療患者の日中の睡眠の割合は非人工呼吸患者に比べて大きい⁵⁾。人工呼吸は睡眠に大きく影響する。患者と人工呼吸の非同調を軽減することにより、人工呼吸が睡眠に与える影響を軽減することができ⁶⁾、アラームも減ると考えられる。睡眠中は酸素消費量、二酸化炭素産生量ともに減少し、睡眠時と覚醒時では換気の生理学的変化が生じることを認識しなければならない。過剰な呼吸補助が睡眠障害の一因となっている場合があり^{7,8)}、逆に、気管切開症例では夜間の人工呼吸器装着が人工呼吸からの離脱を促進したとの報告もある⁹⁾。症例ごとに人工呼吸を導入、設定することが重要である。

Drouot らは、重症患者の睡眠の分類に非定型睡眠と病的覚醒を加えるように提唱した⁹⁾。重症患者では Rechtschaffen & Kales (R&K) マニュアルでは分類できない脳波 (EEG) と睡眠の矛盾が見受けられる。

Watson らも人工呼吸患者 37 人の内 36 人に R&K マニュアルに該当しない異型睡眠脳波を認め、異型脳波は全記録の 85% に相当すると報告している¹⁰⁾。とりわけ鎮静下における異型睡眠脳波の出現は 50-70% と高い¹¹⁾。

リスクファクター

ICU 入室前のリスクファクターは、性別、高齢、従来から眠りの質が悪い、睡眠薬の常用、合併症（高血圧、糖尿病、甲状腺疾患等）について調べられているが、“従来から眠りの質が悪い”、“睡眠薬の常用”の 2 項目が ICU においても睡眠の質の低下との関係があるとされる。

ICU においては、外的要因（騒音、調光、看護ケア）¹²⁾ と内的要因（疼痛、快適性が得られないこと、ベッド上での制限、治療や処置）が挙げられる。WHO は、騒音について 30dBA 未満を推奨しているが、ICU の騒音は昼夜問わず平均 53-59dBA と報告されている¹²⁾。その他、患者の安全確保のために行われる身体拘束であるが、抑制帯により環境との正常な知覚関係が失われる¹³⁾ とされることから体幹や四肢の抑制が睡眠に与える影響についての何らかの知見が得られる可能性がある。しかしながら、現在のところ様々な因子は受け止め方に個人差が大きくリスクファクターの特定には至っていない。

アウトカム

睡眠の質とせん妄との関係は認められるもの、因果関係を証明するには至っていない。睡眠の質の低下（日中睡眠の増加と REM 睡眠の減少）と非侵襲的陽圧換気 (NIV) の失敗との関係が報告されているが¹⁴⁾、睡眠の質と人工呼吸時間、ICU 日数や ICU 死亡率との関

集中治療と睡眠

関根 秀介¹⁾、松井 俊之¹⁾、宮崎 夏未¹⁾、倉地 聡子¹⁾、濱田 隆太¹⁾、西山 隆久²⁾、中沢 弘一¹⁾、今泉 均¹⁾、内野 博之¹⁾
(1. 東京医科大学 麻酔科学分野, 2. 西東京中央総合病院)

Sleep in critical care

Shusuke Sekine¹⁾, Tosiya Matsui¹⁾, Natumi Miyazaki¹⁾, Akiko Kurachi¹⁾, Ryuta Hamada¹⁾, Takahisa Nishiyama²⁾, Koichi Nakazawa¹⁾, Hitoshi Imaizumi¹⁾, Hiroyuki Uchino¹⁾ (1. Department of Anesthesiology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan, 2. Nishitokyo central general hospital, Tokyo, Japan)