

日本救命医療学会雑誌



Volume 21/2007

Journal of Japan Society for Critical Care Medicine

日本救命医療学会誌

JJS CCM

日本救命医療学会雑誌

Volume 21

第21回学術集会／2006年9月29日・30日
いわて県民情報交流センター
会長 遠藤 重厚

巻 頭 言



第21回日本救命医療学会 会長 遠藤 重厚

平成18年9月29、30日に第21回日本救命医療学会を盛岡で盛会に開催させていただきましたことに皆様に深く感謝申し上げます。

本会は、全国の救命救急センターおよび大学病院などで救急医療に携わる会員を中心に運営してまいりました。これまで、歴代の会長が時代に即した救急医療の現場に密着した興味深いテーマを取り上げ実ある学会として発展して参りました。

現代の救急医療の現場では、ARDS、敗血症、DIC、多臓器不全や多発外傷などの複数の臓器に係わる病態にも対処しなければならず、これまで多くの取り組みがなされてきました。

敗血症については、1991年American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicineの Consensus Conferenceで敗血症=感染症によるSIRSと定義され、多くの敗血症に対する治療がなされてきましたが、殆どが失敗に終わりました。2001年にはSociety of Critical Care Medicine, European Society of Intensive Care Medicine, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Surgical Infection SocietyがInternational Definition Conferenceを開催し、The Surviving Sepsis Campaignという活動を開始し、その目標として敗血症の新しい定義の必要性や5年以内に敗血症による死亡率を25%低下させることを提唱した。また、本邦においては、2005年に日本救急医学会が急性期のDIC基準を作成し、広く用いられるようになってきました。これらを踏まえて、今回の学術集会は、「急性期 DIC診断基準によって治療方針が変わるか」、「Sepsis Surviving Campaignの評価」の二つのシンポジウムを核として開催されました。シンポジウムはじめとしまして一般演題も大変興味深く、我々が今後取り組む救急医療の場において非常に有意義な示唆に富む内容だったことに深い感銘を受けております。

救急医療を取り囲む環境は、非常に厳しいものがありますが、本学会が少しでも良い方向性を示すことが出来れば幸甚です。皆様の今後の益々のご活躍を祈念して御礼にかえさせていただきます。

平成19年8月

目 次

巻 頭 言 第21回日本救命医療学会 会長 遠藤 重厚

【シンポジウム1】『Surviving sepsis campaignの評価』

<原著>

当センターにおける

Surviving Sepsis Campaign Guidelineの位置付け 森脇義弘 他..... 1

<総説>

Surviving sepsis campaign guidelines and the beyond 中 敏夫 他..... 9

<臨床研究>

Surviving sepsis campaignにおけるステロイド投与について

～血清コルチゾール値からみた昇圧効果の違い～ 黒田浩光 他..... 17

【シンポジウム2】『急性期DIC診断基準によって治療方針が変わったか』

<総説>

急性期DIC診断基準は敗血症性DICの転帰を変え得るか 大内昌和 他..... 25

<原著>

急性期DIC診断基準による

DIC診療行為の変化についての検討 真弓俊彦 他..... 33

<抄録>

急性期DIC診断基準による抗炎症・抗凝固療法の実際..... 江口 豊..... 39

<抄録>

急性期DICの鑑別と治療 大家宗彦 他..... 41

<原著>

急性期DIC診断基準によるDIC診断症例は

基礎病態により重症度と転帰が異なる可能性がある 久志本成樹 他..... 43

<抄録>

急性期DIC症例の基礎病態に関する検討……………上山昌史 他…… 51

<抄録>

急性期DIC症例の治療効果に関する分析……………齋藤大蔵 他…… 53

<抄録>

急性期DIC診断基準の診断基準・重症度評価・治療開始時期に
おける妥当性の評価……………石倉宏恭 他…… 55

<抄録>

急性期患者の転帰予測における
JAMM急性期DIC診断基準の有用性……………藤島清太郎 他…… 57

総 合 討 論…………… 59

【一般演題】

<臨床研究>

ワルファリン内服中に発症した頭蓋内出血症例に対する
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体の投与……………吉田研二 他…… 65

<原著>

外傷患者におけるSIRS項目と外傷の重症度,
臓器障害および転帰との関連性……………阪本雄一郎 他…… 73

<症例報告>

ステロイド治療で救命し得た敗血症性ショックに伴う
急性副腎不全の一例……………橋本忠浩 他…… 81

<総説>

DICの病態解析と新しい治療戦略……………門平靖子 他…… 87

<症例報告>

甲状腺クリーゼと糖尿病性ケトアシドーシスを
合併した一例末吉孝一郎 他..... 95

<臨床研究>

当院における小児来院時心肺停止症例の検討山口 均 他..... 99

<症例報告>

1妊娠期間中に2回イレウスを合併した1経験例内野正人..... 105

<原著>

消化管穿孔における好中球エラスターゼの変動および
急性肺傷害に対するシベレスタットの効果伊藤重彦 他..... 109

(再掲載)

日本救命医療学会多臓器障害 (MOF) 診断基準と改訂について
..... 日本救命医療学会 理事長 鈴木 忠..... 117

多臓器障害 (MOF) の診断基準 (第4回救命医療研究会) 118

[英訳文] 多臓器障害 (MOF) の診断基準

Table 7 Diagnostic Criteria of MOF and MOD (draft)

Journal of the Japanese Association for Critical Care Medicine Vol. 4 1990 より

(4th Research Meeting of the Japanese Association for Critical Care Medicine)翻訳 原口義座 他..... 119

(再掲載)

日本救命医療学会が提言する臓器障害度指数関西医科大学 田中孝也..... 121

役員名

「日本救命医療学会」会則・投稿規定

編集後記

索引

当センターにおける Surviving Sepsis Campaign Guidelineの位置付け

横浜市立大学附属市民総合医療センター高度救命救急センター

森脇 義弘 岩下 眞之 石川 淳哉 松崎 昇一
田原 良雄 豊田 洋 小菅 宇之 荒田 慎寿
鈴木 範行 杉山 貢

過去1年間の非外傷性severe sepsis, septic shock症例20例について、Surviving Sepsis Campaign Guideline (以下、SSCG) の各項目の試行度、目標達成度を算出し、SSCGが遵守可能なものか評価した。死亡例は2例(10%)。初期蘇生では、Svo₂維持、低Svo₂症例での赤血球輸血やドブタミン使用に関しては、Svo₂モニタリングを行っていないため試行度、達成度とも0%。感染制御、抗菌療法では、転院搬送例が多く試行度、達成度とも低率、培養検体採取、48~72時間後の抗生剤修正もSSCGの推奨どおりとはなっていない。バゾプレシンは使用していない。低容量ステロイドの試行は達成できていた。輸液、輸血の項目はほぼ達成されていた。鎮痛、鎮静の項目では、人工呼吸症例での毎日の鎮静中断は試行していない。頭部挙上も循環不安定例で躊躇された。血糖コントロールは、試行も目標達成もほぼなされていた。

Key Words : Surviving Sepsis Campaign Guideline, severe sepsis, septic shock

緒言

多様な病態を基礎とし、かつては用語の混乱も多かったsepsisに関して、1991年のSIRSを定義したコンセンサスカンファランスでsepsis, severe sepsis, septic shockなどの用語が整理、定義され¹⁾、その後の臨床研究の指標となった。さらに、2004年にEuropean Society of Intensive Care Medicine, Society of Critical Care Medicineなど12の学協会によってSurviving Sepsis Campaign Guideline (以下、SSCG) が提

唱され²⁾、共通認識下で検討、診療されるようになった。SSCGは、最近、救急医療や集中治療領域を中心に本邦でも認知されつつある。当センターでも、基本的にSSCGに沿った診療を目指しているが、現時点では、本邦でSSCG沿った診療を試みるのが困難な症例、項目や、試みても目標達成困難な症例、項目もある。周知度や採用も各施設ごとまちまちと思われ、その実態は不明である。今回、当センターで治療したsevere sepsis, septic shock症例について、SSCGの推奨診療戦略の達成度、目標の達成度を検

Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) in our Critical Care and Emergency Center
Yoshihiro MORIWAKI (Critical Care and Emergency Center, Yokohama City University Medical Center) et al.

討し、現時点でのSSCGの位置づけを検討した。

対象と方法

2005年7月から2006年6月までの1年間に横浜市立大学附属市民総合医療センター高度救命救急センターで扱った非外傷性severe sepsis, septic shock症例について、SSCGが遵守される程度を評価し、SSCGが遵守可能なものかも評価した。Sepsisは感染と関連するSIRS, severe sepsisは臓器低灌流に基づくとされる臓器機能障害を伴ったsepsis, septic shockは十分な輸液にも抵抗性の臨床的ショックを伴ったsepsisと定義した。外傷症例に関しては、出血性ショックなどsepsis以外に対する治療が複雑に交錯するため、今回の検討からは除外した。

SSCGの各項目について、試行した症例、目標が達成された症例の割合を算出した。また、現時点でのSSCGの採用度での予後についても、severe sepsis, septic shock症例の死亡率を検討し、死亡例に関しては、SSCGとの関連についても考察した。

結果

検討期間中の非外傷性sepsis症例は67例で、このうち、severe sepsis, septic shock症例は20例、死亡例は2例、10%であった。

<死亡例>

死亡例1: 77歳, 男性で, 1か月前から食欲低下, 摂取量低下。当日は6時に心窩部痛で発症, 「寒い, 暑い」と訴え, 同日22時に無反応に気づかれ, 23時に当センターへ救急搬送された。脈拍数99/分, 呼吸数30/分, 体温39.3度, 白血球数14,220/mm³とSIRS, 意識レベルはJCSで300, 心臓超音波検査では壁運動は正常であった。血清クレアチニン値が2.53mg/dl, 総ビリルビン値が4.5mg/dlと肝腎機能障害も認め, 血小板数も3.5万/mm³と減少, 動脈血液ガス分析でBEが-17.8mEq/lと代謝性アシドーシスであった。感染源不明のまま, 気道確保, 人工呼吸, 初期急速輸液, カテコラミン使用などSSCGに準じた治療を行ったが, 循環維持困難で入院後20時間で死亡した。後に, 血液培養からE.coliが検出された

が, 病理解剖は行われなかった。血液培養の結果と心窩部痛, X線上の動脈硬化像からSMA閉塞による腸管虚血などが疑われたが, 死亡原因は特定されなかった。

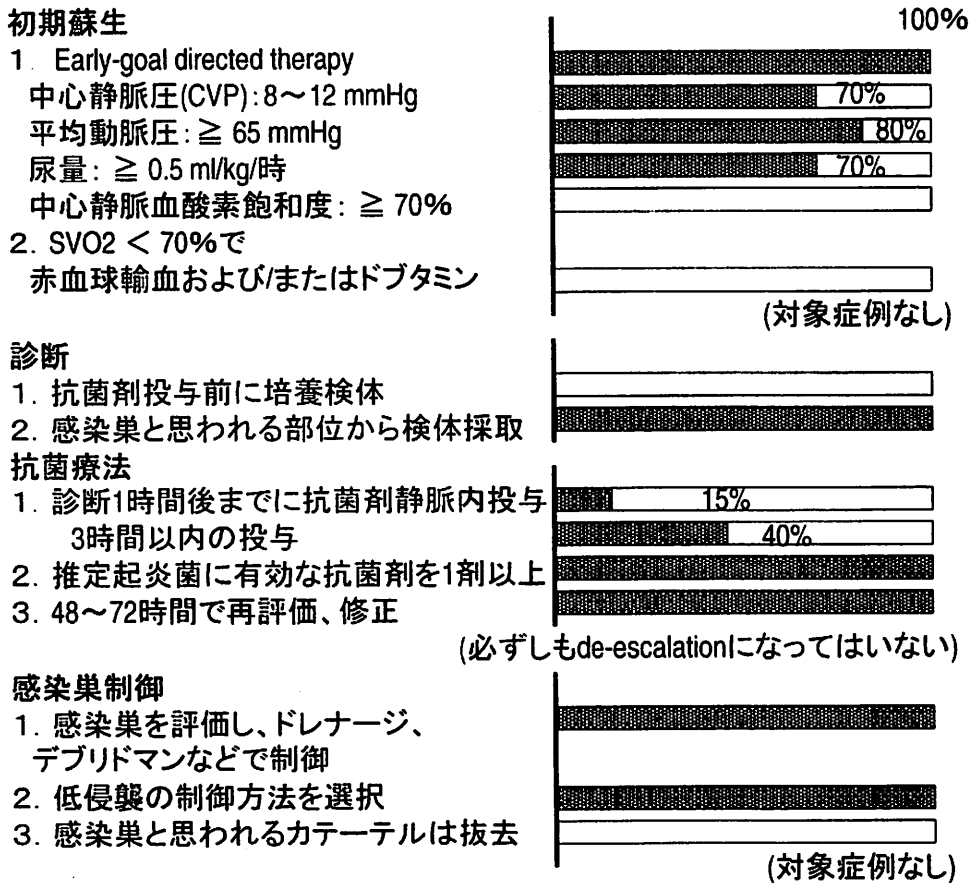
症例2: 75歳, 女性で, 1か月前から排便無く, 4日前から心窩部痛出現。当日15時心窩部痛の悪化と下腹部痛で近医受診し, 急性腹症で16時22分当センターへ救急搬送された。脈拍数92/分, 呼吸数40/分, 体温37.3度, 白血球数2,980/mm³とSIRS, 意識レベルはJCSで10, 超音波検査などで腹腔内遊離ガスを認め, 消化管穿孔による汎発性腹膜炎と診断。血清クレアチニン値が3.70mg/dl, 血糖が41g/dl, CKが1,687, 動脈血液ガス分析でBEが-19.2mEq/lと代謝性アシドーシスであった。気道確保, 人工呼吸, 急速輸液, 18時20分からは汚染源制御目的で緊急開腹手術を施行した。十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎であった。術後に低容量ステロイド使用などSSCGに準じた治療に加え, CHDF, PMXも使用したが, 循環維持困難で入院20時間後に死亡した。

<SSCGの試行度, 達成度>

初期蘇生の項目では, Svo₂の70%以上維持, 低Svo₂症例に対する赤血球輸血やドブタミン使用に関しては, Svo₂のモニタリングを行っていないため試行度, 達成度ともに0%となった。感染制御, 抗菌療法の項目では, 当センターの重症疾患例が転院搬送が多かったため, 試行度, 達成度とも低率となっていた。培養検体採取も, 血液検体は1か所のみからしか採取していなかった。48~72時間後の抗生剤再評価, 修正は行ってはいるが, 必ずしも狭域スペクトラムのものには修正できていなかった。今回の症例にはカテーテル感染と思われた症例はなく, カテーテル抜去は行われていない (図1)。

当センターではバゾプレシンは使用していない。今回の症例には十分な輸液で心拍出量が確保できない症例はみられず, ドブタミン使用例はなかった。低容量ステロイドは57%に試行し, 使用は達成できていた。輸液, 輸血の項目はほぼ達成されていたが, 今回の症例には血小板5,000/mm³以下の症例はなかった (図2)。

図1 当センターでのSSCG試行度、達成度一



鎮痛、鎮静の項目では、人工呼吸中の症例に対する鎮静の毎日の中断、覚醒させた後の再度鎮静は試行していない。また、頭部挙上も、循環不安定の症例ほど頭部挙上が躊躇されていた。呼吸管理の他の項目はほぼ達成されていた。血糖コントロールに関しては、試行も目標達成もほぼなされていた(図3)。

SSCGに採用されていないが、本邦で用いられているメディエータ制御目的のCHDF、エンドトキシンなどの吸着目的のPMXなどの血液浄化、グロブリン製剤、蛋白分解酵素阻害剤の使用は、各0例、2例、8例、0例であった。腎機能障害に対する腎機能補助目的のCHDFは3例、DICに対する蛋白分解酵素阻害剤は6例に導入された。

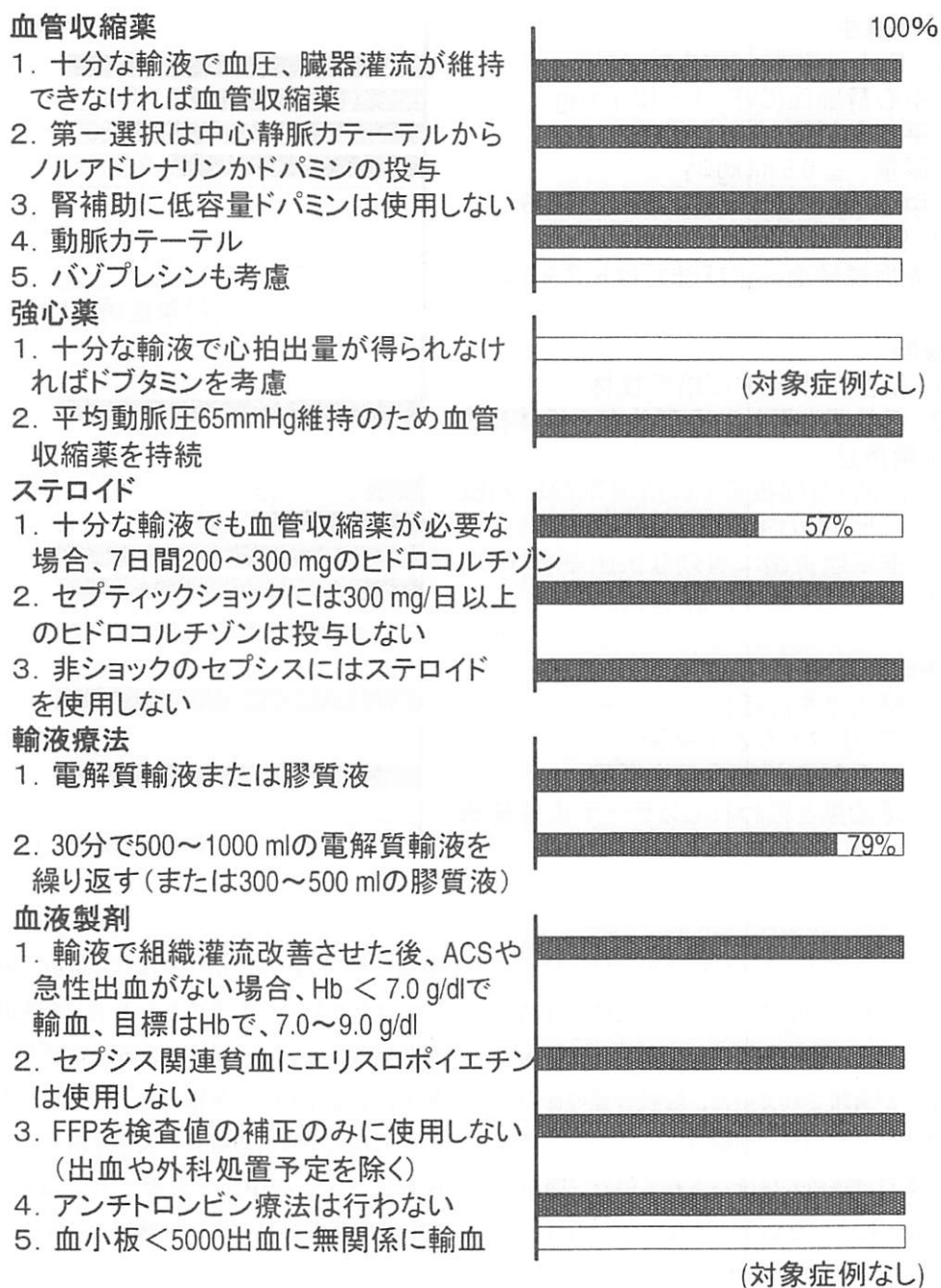
考察

SSCG²⁾には、2004年の提唱当初本邦の各学会は

参加していなかったが、本邦でも集中治療領域では注目され部分的にもそのコンセプトを採用する施設が散見されていた。当院には救命救急センター専用集中治療室(ICU)、熱傷センターICU、各専門外科の術後症例や専門診療科の重症症例を収容する一般ICUという3つのICUが設置されており、前2つのICUは救命救急センター・熱傷センター医師(麻酔科医、循環器内科医、形成外科医など)、一般ICUはICU専従の麻酔科医によって運営されている。当院でも、一般ICUでは早くから低容量ステロイドなどSSCGを部分的に採用していたが³⁾、救命センターICUのスタッフにもSSCGの存在やコンセプトが徐々に浸透し、2006年からの日本救急医学会、日本集中治療学会の参加もあり、現在では基本的診療指針として位置付けている。

しかし、SSCGで推奨されている診療戦略には、

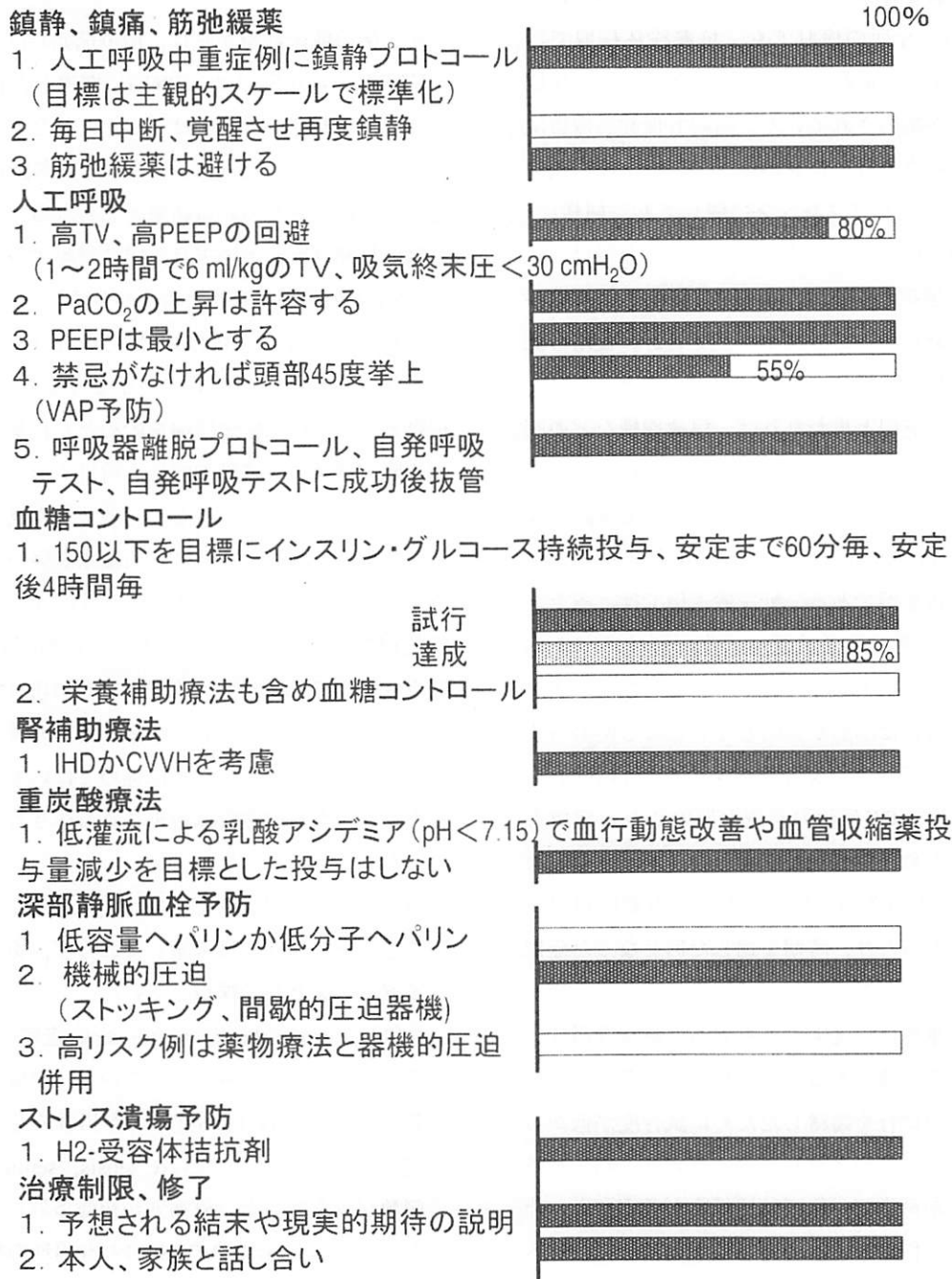
図2 当センターでのSSCG試行度、達成度—2



CHDFやPMXなどの急性血液浄化療法やグロブリン製剤使用などで、一部、本邦の診療実績の実状と合致しない点もある²⁾。当センターでも、症例によって、CHDFやPMX、グロブリン製剤使用をSSCGで推奨されている治療より優先して、あるいは平行し

て採用することもある⁴⁾⁵⁾。これらの症例で、結果的に、比較的容易にショックから離脱し、SSCGの推奨診療戦略がとれなくなったり必要がなくなることもある。症例ごとの背景や状態など個別性を重視した診療戦略をとるためではあるが、行われた各診

図3 当センターでのSSCG試行度、達成度-3



療戦略の効果判定は困難となる。この結果、SSCGを基本的診療指針と位置付けながら、逆に、試行度が100%に達しない項目が生じたと考えられる。今後は、各種血液浄化やグロブリン製剤など、本邦で経験的に有用性が示唆され保健診療でも採用されて

いる治療が存在する症例なども含め、一定条件下の症例では、SSCG推奨診療戦略の採用・不採用に関わらず、可及的に診療戦略を標準化し、その有用性の効果判定を試み、標準診療戦略見直しに還元するという行程を繰り返すことが求められると考える。

一方、SSCGの診療戦略には、本邦での保健診療など基本的診療体系に合致しないために採用し難い項目も多い。今回の検討でも、培養検体採取ではSSCGの推奨には従えず、保健診療の関係から採取件数や頻度が制限されていた。当院も保健診療機関であり、現時点では、保健診療に沿った治療の遵守が求められる。バゾプレシンに関しても、同様に、保健診療遵守の立場から使用できない。今後は、まず、症例を選択した上で、SSCGに記載された培養検体採取方針に沿った診療やバゾプレシン使用も試み、その有用性の評価、確認というステップを踏んで、本邦でも有用と思われる、保健機構などの医療統括組織や社会に訴えてゆくことも求められる。

また、当センターを含めた本邦での高次施設では、非外傷性severe sepsis, septic shock症例の多くは他院からの転送症例である。転院搬送例では、当センターでの治療開始時には既に治療が開始されており、SSCG推奨診療開始時期を逸していたり、当センター到着時には診断が判明しているにも関わらず当センターでの情報収集や検査を含めた再評価後、ICU入室後にSSCG推奨の診療が開始される症例も多い。このため、抗生剤の使用や培養検体の採取などのSSCGにおける診療開始早期の診療戦略項目が試行困難となったり、時期を逸した形となった症例も多かったものと考えられた。

その他、単純に、従来の診療戦略の継続採用による、ある程度実績のある安全性維持を考慮し、新たな診療戦略の試行を躊躇したために試行度が低かった項目もあったものと思われる。例えば、48～72時間後の抗生剤再評価、修正は施行度が低率であったが、これは、把握しきれていない起因菌の可能性も考え、判明した菌に対して感受性を有してある程度の広範囲スペクトラムの抗生剤に変更しているためである。頭部挙上に関しても、これまでの経験上septic shock症例では体位変換などでも容易に循環動態不安定となることが強く印象づけられており、認識されていたため実施し難かったものと思われる。有効の可能性は判っていてもショック下では躊躇されいたが、今後は、厳重なモニタリングを併用

しながら試みて、有用性の評価を行いたいと考えている。

死亡例の臨床経過からは、治療開始時既にMODSに陥っている症例では、SSCGに準拠した治療を行っても、現時点では効果は望みがたいことが伺われた。感染症例、sepsis症例での早期診断治療の重要性を再確認させられる結果と思われる。その意味では、早期診断、治療方針決定に貢献する可能性のあるSSCGの採用は有用と考えられる。

しかし、一方で、SSCG作製に当たったエキスパート達も緒学会で指摘しているように⁶⁾、SSCGの根拠となっている臨床試験を始めとした集中治療関連の臨床試験で、統計学的に有用性を示した検討や有害性を示した検討は少なく、多くは中立の結論しか導きだせていない。これらの臨床試験から導き出されたSSCGも、その診療戦略の各項目のうち、科学的根拠の信頼性が高い推奨度Aは5項目のみで、推奨度B, C, Dは各11, 5, 4項目、残り27項目の推奨度はEであり、ガイドラインで肯定的に推奨された診療法だけで治療を行うことは奨めてはいないし、ガイドラインからの逸脱は否定されるべきものではない^{6)~8)}。

当センターでは、SSCGは、現時点ではマニュアルに近い形での採用は考慮しておらず、あくまでもガイドラインとして採用している。

今後は、septic shock, severe sepsis症例にはSSCGに可及的に沿った診療を行いながら、症例を蓄積し、本邦や当施設におけるSSCGの有用性の評価を行う予定である。しかし、severe sepsis, septic shockの症例数が少ないこと、原病態が複雑多岐にわたることなどから、自施設でのSSCGの有用性の検証は容易ではないと予想され、多施設での検討も考慮されるべきとも思われる。また、効果判定項目を本邦のその時代での社会的背景に合致したものとしなければ、診療指針でのゴールと社会から求められる結果とに解離を生じてしまい、社会からは受け入れられないガイドラインの一人歩き、という構図にもなりかねない。効果判定項目を死亡とするか、ショック離脱、臓器障害軽快、ICU退室などとするかでも有

用性の評価が変わってくるが、いずれにしても、正確な事実を明らかにすることが重要と思われる。

結語

SSCGに沿った治療はsevere sepsisやseptic shockに対し有用であったが、治療開始時に既にMODSに陥った症例では効果は望みがたい。今後は、症例や研究を蓄積すると同時に、治療目標、効果判定項目なども本邦に適したものを模索し、急性血液浄化など追加治療も含めたSSCGの効果検討、修正が望まれる。

引用文献

- 1) ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20:864-874
- 2) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Int Care Med 2004; 30:536-555
- 3) Hayami H, Yamaguchi O, Mizutani K, et al: Evaluation of function of pituitary gland in patients with septic shock and the effect of low-dose corticosteroid therapy. Critical Care 2006;10:S108
- 4) 稲荷均, 荒田慎寿, 森脇義弘, 他: PMX-DHPの使用により救命し得た高齢者大腸穿孔, 汎発性腹膜炎の1例. エンドトキシン血症治療研究会誌 2006; 10: 230-233
- 5) 高橋航, 豊田洋, 小菅宇之, 他: 腹部大動脈瘤後の結腸壊死に対し, PMX-DHPを行い救命し得た1例. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2005;9:252-256
- 6) Vincent JL: Evidence-Based Medicine in the ICU: Important Advances and Limitations. Chest 2004;126: 592-600
- 7) Garland A: Improving the ICU: part 1. Chest 2005;127: 2151-2164
- 8) Garland A: Improving the ICU: Part 2. Chest 2005;127: 2165-2180

<質疑応答>

[座長 織田成人 (千葉大学)]

織田 ありがとうございます。

殆どすべての項目を網羅されていて、どの程度やられているかお判りになったかと思います。

先生、このガイドラインの認識の程度についてお聞きします。

救命センターのスタッフは、殆ど、このような事について判っていらっしゃるのでしょうか？

森脇(横浜市立大学) いいえ。ガイドラインが存在しているという事についての認識はあったかもしれませんが。

最初にお示した通り、そもそも基本的に日本が参加していなかった事もあります。集中治療領域に強く関与しているスタッフの頭には多少ありましたけれども、今回の検討は昨年7月から1年間行って

いるのですが、その時期に入っても、詳細については認識が行き渡っていなかったというのが実状です。

織田 そうですか。

フロアから、ご質問やコメントなどはありませんでしょうか？

はい、どうぞ

鈴木(東京女子医科大学) ひとつ、お聞きします。

基本的な考えについてですが、先生は、このガイドラインを全て実施するべきだとお考えですか？あるいは、この中には「これはおかしいんじゃないか」という事がありますか？

森脇 はい。実状に合わない所もあると思います。また、日本の保険制度の点から難しいところもあると思います。ですが、とりあえず一度は全て実施し

てみようと思っております。

鈴木 そうですか。では、『このガイドラインが良いから全て取り入れる』という事ではないのですね。

森脇 はい。やってみた上での評価が必要だと考えておりますので。ですが、現時点で全て実施する事ができておりませんので、残念ながら評価もできないのですが。

鈴木 判りました。ありがとうございました。

織田 ありがとうございました。

例えば、中心静脈の酸素飽和度を測定するプリセ

ップカテーテル、CVのトリプルルーメンカテーテルで酸素飽和度を測れるようにしたものですけれども、あれも今はまだ保険適用が認められていない器具なので、使用すると病院の持ち出しになってしまうんですね。そういう事もありますので、今のところ日本では、全てを適用するのは難しいと思います。

他に、何か質問がありますか？

それでは、森脇先生、ありがとうございました。

Surviving sepsis campaign guidelines and the beyond

和歌山県立医科大学救急集中治療部¹⁾

Department of Intensive Care, Austin Hospital, and Department of Medicine, University of Melbourne²⁾

中 敏夫¹⁾²⁾ 篠崎 正博¹⁾ Rinaldo Bellomo²⁾ Shigehiko Uchino²⁾ Li Wan²⁾
Benjamin CH²⁾ and the SAFE study investigators²⁾

Severe sepsisあるいはseptic shockに対し2004年にSurviving sepsis campaign guidelines (SSC guidelines) が示された。しかしそのguidelinesに対する批判は少なからずある。RiversらのEarly goal-directed therapy についてもcontrol群の死亡率(46.5%)がAPACHE-II scoreによる予測死亡率よりも高すぎるなどガイドラインの根拠となる質の高いとされているエビデンスですら批判的に吟味する必要がある。また例えば輸液療法に対してはSAFE (Saline vs. albumin fluid resuscitation Evaluation) studyという大規模なランダム化比較試験が行われその結果が発表されている。このようにガイドライン以降、質の高いエビデンスが蓄積されているため、それらの評価が必要である。さらにγグロブリン療法については本邦で質の高いエビデンスが発表されているにもかかわらず、邦文であったためガイドラインで取り上げられていないものもあり、本邦からそれを世界にむけ積極的にアピールする必要がある。

Key Words : Surviving sepsis campaign guidelines, Early goal-directed therapy

Fluid resuscitation, SAFE study, γ-グロブリン

【はじめに】

Severe sepsisあるいはseptic shock患者の救命率は依然として40%前後である。この致死率の高い病態に対し2004年にSurviving sepsis campaign guidelines (SSC guidelines)¹⁾²⁾ が示された。しかしそのguidelinesに対する批判は少なからずある。今回そのうち3つの項目について詳述したい。

【Early goal-directed therapy】

2001年Riversらは敗血症に伴う組織低灌流病態に対して以下に示す条件を目標に治療すべきとした(Early goal-directed therapy: EGDT)³⁾ を提唱した。

すなわち中心静脈圧を8-12mmHgにするために晶質液を30分毎に500ml点滴静注し、それが達成された後に、平均血圧が65mmHg以下ならノルアドレナ

Surviving sepsis campaign guidelines and the beyond.

Toshio NAKA (Department of Critical Care Medicine, Wakayama Medical University. Department of Intensive Care, Austin Hospital, and Department of Medicine, University of Melbourne) et al.

表1 Early goal-directed therapyがsevere sepsis/septic shock患者の予後に与える影響

KAPLAN-MEIER ESTIMATES OF MORTALITY AND CAUSES OF IN-HOSPITAL DEATH.*				
VARIABLE	STANDARD THERAPY (N=133)	EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY (N=130)	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
	no. (%)			
In-hospital mortality†				
All patients	59 (46.5)	38 (30.5)	0.58 (0.38–0.87)	0.009
Patients with severe sepsis	19 (30.0)	9 (14.9)	0.46 (0.21–1.03)	0.06
Patients with septic shock	40 (56.8)	29 (42.3)	0.60 (0.36–0.98)	0.04
Patients with sepsis syndrome	44 (45.4)	35 (35.1)	0.66 (0.42–1.04)	0.07
28-Day mortality†	61 (49.2)	40 (33.3)	0.58 (0.39–0.87)	0.01
60-Day mortality†	70 (56.9)	50 (44.3)	0.67 (0.46–0.96)	0.03
Causes of in-hospital death‡				
Sudden cardiovascular collapse	25/119 (21.0)	12/117 (10.3)	—	0.02
Multiorgan failure	26/119 (21.8)	19/117 (16.2)	—	0.27

文献(3)より引用

リンやドパミンといった昇圧剤を投与する。さらに中心静脈血または混合静脈血酸素飽和度が70%より低い場合はヘマトクリットを少なくとも30%まで輸血を行い、必要であればドパミンの投与を行うというものである。これらの指針により治療(n=133)を行うことにより、それまでの標準的な治療(n=130)に比較して、有意に死亡率が低下した(30.5% vs. 46.5%, p=0.009)とランダム化比較試験にて報告した(表1)³⁾。

この結果を受けてSSC guidelinesも「初期蘇生の6時間の間、敗血症に起因する組織低還流に対する初期蘇生はEGDTを目標に行われるべきである(Grade B)」と推奨しており、本邦でもEGDTとして広く受け入れられている¹⁾²⁾。

しかしRiversらの報告の対象をみると対照群および治療群のAPACHE-IIスコアはそれぞれ20.4±7.4, 21.4±6.9 (n.s.)であった³⁾。APACHE-IIスコアが20で敗血症(緊急手術なし)の場合、予測死亡率をKnausらの式により計算すると38.1%となる⁴⁾。この予測死亡率はAPACHE-IIスコアが発表された1985年の医療水準のもので、現在ではより死亡率が低いものと思われる。例えば近年の大規模なstudyをみる

と2001年のPROWESS study (n=1690)では対照群のAPACHE-IIスコアが25で死亡率が30.8%であった⁵⁾。また2004年のSTRIVE study (n=492)では対照群のAPACHE-IIスコアが20.5で死亡率が26%であった⁶⁾。これらを考えるとEGDT studyの治療群の死亡率(30.5%)は他のstudyと比較すると平均的で、むしろ対照群の死亡率(46.5%)が異常に高い印象を受ける。

そこでわれわれは2000年から2003年にAustin hospitalの救急外来を受診しinfectious diseaseにて入院した4,784例をretrospectiveに検討したところ、EGDTのcriteriaを満たしたのはわずか1%弱の52人であり、Riversらのstudyよりもseptic shockの割合が多く、APACHE-IIスコアは19.8と同等であった⁷⁾。またわれわれは標準治療としてより積極的にfluid resuscitationを行い、より高頻度にVasopressorを使用していた⁷⁾。そうしたEGDT protocolなしの標準的治療を行ったところその死亡率は28.8%であり、EGDTの治療群の死亡率(30.5%)よりも低い結果であった(表2)⁷⁾。したがってわれわれはRiversらのEGDT protocolが本当に価値のあるものかどうか疑問を抱いている。

表2 Severe sepsis/septic shock症例に対してEarly goal-directed therapy protocolなしでの標準的治療が
 予後に与える影響とEGDTとの比較

	Our Study	EGDT		Our Study	EGDT
ER滞在時間	8.5 hr	6.3hr	動脈ライン挿入	39例(78%)	
APACHE-II	19.8	20.4	CVPライン挿入	36例(72%)	
severe sepsis	44%	48.7%	CVP	10.8	5-6
septic shock	56%	51.3%	ERでの抗生剤投与	90%	92.4%
			昇圧剤の使用率	70%	30%
			病院死亡率	26%	30.2%

文献(7)より引用・改変

これらから、たとえエビデンスレベルが高く推奨されている項目であっても、その根拠となる論文を十分にかつ批判的に吟味する必要があると思われる。

【Fluid resuscitation: Saline or albumin?】

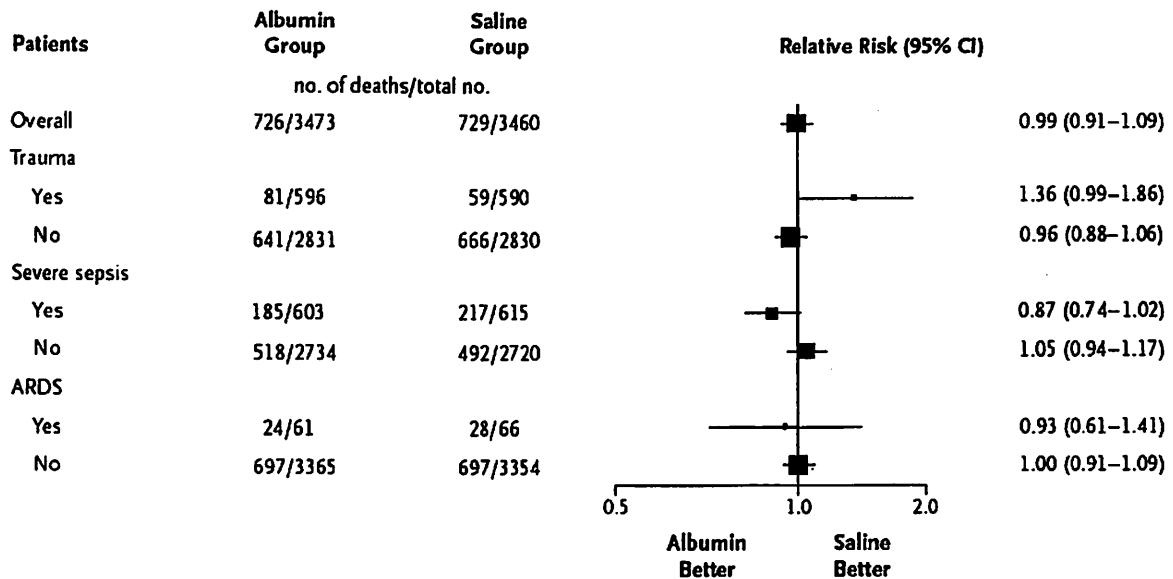
さて初期輸液・Fluid resuscitationに用いる輸液剤として電解質液などの晶質液とアルブミン液に代表される膠質液の二つが考えられる。

SSC guidelinesではE. Fluid therapyの項でFluid resuscitationに用いられる製剤として膠質液と晶質液があるが、どちらかが優れているというエビデンスはない(Grade C)と記載されている^{11,2)}。1998年 Schierhoutらは1419例の症例を含む24のstudyに対するmeta-analysisを行った結果、膠質液を投与した群が晶質液を投与した群に比較して9%死亡率が増加したと報告した⁸⁾。しかし2001年Willesらは3504例の症例を含む55のstudyに対するmeta-analysisを行った結果、膠質液を投与した群の死亡率の増加はみられなかったと報告した⁹⁾。このような対立するmeta-analysisの結果は臨床の現場に混乱をもたらす。SSC guidelines^{11,2)}は敗血症性ショック患者に対するfluid resuscitationの選択についての前向き研究がないにもかかわらず、電解質液と膠質液とを比較した一般お

よび外科系患者においての臨床研究結果のmeta-analysisでは、両者に予後に差はみられない^{10)~11)}とし、またそれらは敗血症患者にも当てはまるとしている。

一般的に晶質液は短時間で血管内と組織間質に1:3の割合で分布されるため、体内水分量の増加と浮腫が生じやすく、膠質液は正常の毛細管壁を通過しない高分子を含む輸液剤であるため、晶質液に対して循環血液量を効率よく保つことができると考えられている。理論的にはFluid resuscitationに対しては膠質液が有利であると思われるが、共同筆者のBellomoらが中心となり(筆者も一部参加)2004年Fluid resuscitationを行う際に晶質液として生理食塩液を用いた場合と膠質液として4%アルブミン液を用いた場合とで予後に影響を与えるかどうか多施設大規模ランダム化比較試験を行い(SAFE study)、その結果は2004年NEJMに発表された¹²⁾。SAFE studyではICUに入室しFluid resuscitationを必要とした6997症例を、アルブミン液を用いる群(n=3497)と生理食塩液を用いる群(n=3500)に無作為に割り付け、28日後の死亡率を比較した¹²⁾。その結果全体としてアルブミン液の生理食塩液に対する死亡率の相対リスクは0.99(95%信頼区間(CI):0.91-1.09)であり有意差はなかった(図1)¹²⁾。ただしサブグルー

図1 SAFE studyによるアルブミン液と生理食塩液との死亡に対する相対危険度



文献(12)より引用

ブ分析でsevere sepsis群において相対リスクは0.87 (95%CI: 0.74-1.02; p=0.09) とアルブミン群の方が有意差はないが死亡率が低い傾向にあった¹²⁾ (図1)。したがってSAFE studyではsevere sepsis群では有意差はないものの28日後の死亡率ではアルブミン群で死亡率が低い傾向 (p=0.09) にあるため、どちらを選択するかは臨床医の判断に委ねられている。

このstudyは救命領域における前向きランダム化比較試験としては約7,000例を割り付けた過去最大のもので、SSC guidelinesの発表以降発表されたエビデンスとして特に注目されるべきものである。

このように、2004年のガイドライン以降、質の高いエビデンスが蓄積されているため、それらの評価が必要である。しかし本邦では、EGDTが注目されるばかりで、この結果をふまえた議論がまだ十分されていない。

【γ-Globulin製剤】

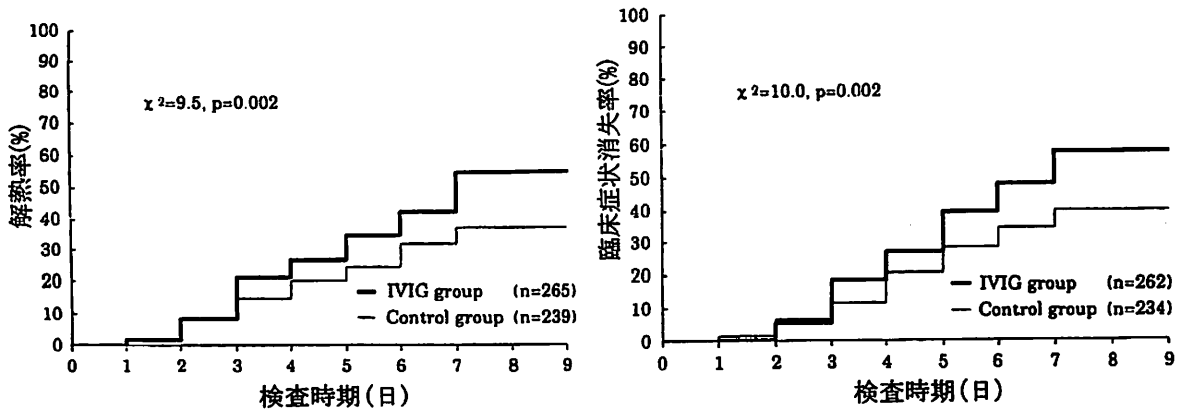
Severe sepsisに対するγグロブリン療法についての評価についてもSSC guidelinesの評価は必ずしも十分ではない。

重症感染症や敗血症に対するIVIG (免疫グロブリン静注) の効果については古くから数多く報告されているが、小規模のstudyにとどまっている。

Dominioniらは1991年に成人敗血症患者62人を無作為にIVIG投与群 (day0に0.4g/kg, day5に0.2g/kg) と対照群に割付け治療を行った結果、all-cause mortalityはIVIG群で37.9% (11/29), 対照群66.7% (22/33) で、IVIG群において有意に死亡率の低下がみられた (p<0.05, OR: 0.32, ORの95%信頼区間: 0.12-0.87)¹³⁾。同年Schedelらは55人のグラム陰性桿菌によるseptic shock患者を無作為にIVIG投与 (day1に30g, day2,3に15gを投与) 群 (n=27) と対照群 (n=28) に割付け治療を行った結果、all-cause mortalityはIVIG群7.4% (2/27), 対照群32.1% (9/28) で、IVIG投与群において有意に死亡率の低下がみられたと報告している (p<0.01, OR: 0.22, ORの95%信頼区間: 0.06-0.81)¹⁴⁾。

正岡らは2000年に広範囲抗生物質 (FMOX, CTM, CAZのうちの1剤とAMK, TOB, ISPのうちの1剤の併用) を3日間 (72時間) 以上投与しても、主要症状の十分な改善が認められない敗血症・敗血症疑い等

図2 重症感染症においてIVIG製剤と抗生剤の併用の有無による解熱率と臨床症状消失率の推移



文献(15)より引用

表3 重症感染症に対する多価免疫グロブリン製剤が死亡率に与える効果についてのランダム化比較試験結果のmeta-analysis

Study	Expt n/N	Ctrl n/N	Odds Ratio (95%CI Fixed)	Weight (%)	Odds Ratio (95%CI Fixed)
Chen 1996	2 / 28	1 / 28	2.00 [0.20,20.03]	5.3	2.00 [0.20,20.03]
De Simone 1988	7 / 12	9 / 12	0.49 [0.09,2.57]	10.1	0.49 [0.09,2.57]
Dominioni 1991	11 / 29	22 / 33	0.32 [0.12,0.87]	28.5	0.32 [0.12,0.87]
Erdem 1993	6 / 20	9 / 24	0.72 [0.21,2.49]	18.3	0.72 [0.21,2.49]
Haque 1988	1 / 30	6 / 30	0.20 [0.04,0.97]	11.5	0.20 [0.04,0.97]
Schedel 1991	2 / 27	9 / 28	0.22 [0.06,0.81]	16.3	0.22 [0.06,0.81]
Weisman 1992	2 / 14	5 / 17	0.43 [0.08,2.29]	10.1	0.43 [0.08,2.29]
Total (95%CI)	31 / 160	61 / 172	0.39 [0.23,0.67]	100.0	0.39 [0.23,0.67]

Chi-square 4.51 (df=6) Z=3.46

0.1 0.2 1 5 10
 Favours Treatment Favours Control

文献(16)より引用

の16-70歳の入院患者682例を無作為にIVIG群と対照群に割り付け、いずれの群でも抗生物質をIPM/CS+AMKに変更し7日間投与し、IVIG群のみIVIG製剤を1日5g 3日間連日上乘せ投与し、その効果を多施設前向きランダム化比較試験にて検討した¹⁵⁾。その結果682例中504例が解析対象 (IVIG群265例、対照群239例) となり第7日目までの解熱率はIVIG群が54.8%、対照群37.2%で、IVIG群において有意に早く解熱が見られた (p=0.002) (図2左)¹⁵⁾。同様に第7日目までの臨床症状の消失率はIVIG群が57.3%、対照群が39.4%で、IVIG群において有意に早く臨床

症状が消失した (p=0.002) (図2右)¹⁵⁾。また客観的判断基準に基づく「有効以上」の有効率はIVIG群で61.5%、対照群47.3%で、IVIG群において有意に優れていた (p<0.001) と報告している¹⁵⁾。

2002年Alejandriaらは敗血症と敗血症性ショック患者を対象としたIVIGの有効性に関してThe Cochrane LibraryをデータベースとしたRCTについてのmeta-analysisを行った¹⁶⁾。49のRCTから23のstudyが選択されmeta-analysisが行われた。Polyclonal IVIGを使用したstudyに関しては1991年から1998年に行われた7つのRCTがレビューされた。いずれも

小規模のRCTであるが、全体でみるとIVIG群に割り付けられた症例が160例で対照群が172例であり、all-cause mortalityはIVIG群19.4% (31/160)、対照群35.5% (61/172) であり、IVIG群において有意に死亡率が低下したと報告されている (OR: 0.39, ORの95%信頼区間: 0.23-0.67) (表3)¹⁶⁾。

SSC GuidelinesではIVIGに関してはJ.血液製剤の投与 (Blood product administration) の項目において何の記載もされておらず、すべての研究はその規模が小さく、それらのエビデンスを総合してもその有用性を確固たるものとするには不十分である (Gradeなし) と記載されている¹¹²⁾。ただし小児における考察 (Pediatric considerations) の項目においてPolyclonalなIVIGは死亡率を減少させると報告されており sepsisおよび septic shockの治療において有望な補助療法であるが、小児においてもすべての研究はその規模が小さく、それらのエビデンスを総合してもその有用性を確固たるものとするには不十分であると記載されている¹¹²⁾。

確かにAlejandriaの報告は7編のRCTのmeta-analysisであり、エビデンスレベルはLevel Iと高い¹⁶⁾。しかしSSC guidelinesでそれが取り上げられていないのは、それぞれのRCTは症例数が最大で62例で比較的小規模なRCTばかりであるからであろう^{13) 14) 16)}。一方、本邦での正岡らのRCTは症例数が682例であり、敗血症を対象とする場合十分に大規模であると考えられ、さらに多施設前向き研究であることからエビデンスレベルは非常に高いと考えられる¹⁵⁾。われわれは過去本邦で敗血症やSIRSについて質の高い前向きランダム化比較試験が行われたにもかかわらず、邦文論文であったため、欧米社会に知られていない研究がないか検討したところ、正岡らの研究は非常にエビデンスの質が高いにもかかわらず、欧米に知られていないHidden Evidenceであると報告した¹⁷⁾。したがってSSC guidelinesでそれが引用されていないのは、Hidden evidence¹⁷⁾であったためと考えられ、これらが正当に評価されたのであればSurviving sepsis campaignでもIVIG療法がかならずや推奨されていたことであろう。

したがってIVIG療法を通して、本邦でも欧米に知られていない質の高いエビデンスがあるがそれを世界にむけアピールする必要がある。

【結語】

Surviving sepsis campaign guidelinesとその先 (the beyond) を鑑みると、われわれは

1. ガイドラインの根拠となるエビデンスですら批判的に吟味する必要がある。
2. 2004年のガイドライン以降、質の高いエビデンスが蓄積されているため、それらの評価が必要である。
3. 本邦でも欧米に知られていない質の高いエビデンスがあるがそれを世界にむけアピールする必要がある。

【文献】

- 1) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; **32** (10): 2169-70.
- 2) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; **30** (4): 536-55.
- 3) 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**: 1368-1377.
- 4) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al: APACHE-II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; **8**: 818-829.
- 5) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; **344**: 699-709.
- 6) Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al: Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med* 2004; **32**: 1695-1702.
- 7) Benjamin HC, Bellomo R, McGain F, et al: The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Crit Care* 2006; **10** (3): R80.
- 8) Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; **316**:

- 961-964.
- 9) Wilkes MM, Navickis RJ: Patient survival after human albumin administration: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 149-64.
 - 10) Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, et al: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic review. *Crit Care Med* 1999; **27**: 200-210.
 - 11) Cook D, Guyatt G: Colloid use for fluid resuscitation: Evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001; **135**: 205-208.
 - 12) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2247-56.
 - 13) Dominioni L, Dionigi R, Zanello M, et al: Effects of high-dose igG on survival of surgical patients with sepsis score (SS) of 20 or greater. *Arch Surg* 1991; **126**: 236-240.
 - 14) Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B et al: Treatment of Gram-negative septic shock with an IgG preparaton. *Crit Care Med* 1991; **19**: 1104-1113.
 - 15) 正岡 徹, 長谷川廣文, 高久史磨, 他: 重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果 日本化学療法学会雑誌 2000; **48**(3): 199-217.
 - 16) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001090.
 - 17) Bellomo R, Uchino S, Naka T, et al: Hidden evidence to the West: multicentre, randomised, controlled trials in sepsis and systemic inflammatory response syndrome in Japanese journals *Intensive Care Med* 2004; **30**(5): 911-917.

<質疑応答>

[座長 織田成人 (千葉大学)]

織田 ありがとうございます。

このご演題につきまして、ご質問・コメントはございますか？

はい、どうぞ。

原口(国立病院機構災害医療センター) ありがとうございます。

テーマから、ちょっとずれてしまうのですが。

先生が最後におっしゃられたエビデンスを論文化するという事について、この学会の雑誌の編集長という立場から、ぜひ日本語でも掲載していただきたいと思うのですが(笑)。それと共に外国にも発信するという形を取っていただければと思います。これは他の先生にもお願いしたい事で、ちょっとPRさせていただきました(笑)。よろしく申し上げます。

織田 他に、何かありますか？

Immunoglobulinについては、確か9月頃に、結構nの大きいstudyで結果が良かったというデータが出ていましたね。次のガイドラインが11月頃に出るかと思いますが、その時のガイドラインに入ってくるかもしれませんね。

中 次回には入ってこないと思います。相川先生がそうおっしゃっていました。

織田 SDDもヨーロッパではかなり感染率を下げて、死亡率も改善されたというデータが出ているのに、入っていないとは何事だという事を書いている方もいらっしゃいました。そういった意味でも、決してこれが完全ではないという事です。

他に、何かコメントがございますか？

それでは中先生、どうもありがとうございました。

Surviving sepsis campaignにおけるステロイド投与について ～血清コルチゾール値からみた昇圧効果の違い～

札幌医科大学医学部 救急集中治療部

黒田 浩光 今泉 均 升田 好樹 巽 博臣
杉山 由紀 浅井 康文

カテコラミン (CA) 不応性敗血症性ショック時の血清コルチゾール (CZ) 濃度とステロイド一回投与後の昇圧効果発現との関連について検討した。

対象と方法：CA不応性敗血症性ショックと考えられた9例に対して、メチルプレドニゾロン (mPSL) 125mgを1回投与した。mPSL投与前にCZ値を測定し、投与前、投与8、16、24時間後の平均血圧あたりのCA投与量 (catecholamine index pressure: CAIP) の変化 (Δ CAIP) を測定した。

結果；mPSL投与前のCAIPとCZ値と関係はみらなかった($r=0.051$)。CZ値とmPSL投与 8時間後、16時間後、24時間後の Δ CAIPとの相関係数 r (P value) はそれぞれ $r=0.75$ ($P=0.02$)、 $r=0.66$ ($P=0.052$)、 $r=0.42$ ($P=0.26$)であり、循環動態は改善傾向であった。

考察；CZ値とmPSL投与による早期昇圧効果と関連したことから、敗血症性ショック後もCZ値が上昇しない症例に対し、ショックからの離脱を目的とした副腎皮質ステロイド投与は有用であると考えられた。

Key Words : Serum cortisol level, Methylprednisolone, Vasoconstriction, Septic shock

【はじめに】

敗血症の病態を形成する因子は多岐にわたるため、限られた一つのメデイエータ制御による敗血症治療は十分な効果が得られていない。そのため、現代医療の急速な進歩に関わらず、重症敗血症の死亡率は未だ高い。従来、副腎皮質ステロイド (glucocorticoid; GCs) により敗血症に関連する多くのメ

ィエータ産生を制御し、ショックからの離脱や臓器障害進展への抑制が試みられてきた。しかし、重症敗血症に対する大量のGCs投与はショックからの離脱には有効であるが、予後を改善しないことが示された¹⁾²⁾。一方、Annaneら³⁾はRandomized Control Studyにてcortisol値とACTH刺激試験の反応性から相対的副腎不全症例が存在し、ハイドロコルチゾン (hydrocortisone ;HC) の補充が予後を改善させるこ

Glucocorticoids in Surviving Sepsis Campaign Guidelines. -Does serum cortisol level affect hemodynamic response of catecholamines after administration of methylprednisolone in patients with septic shock?-
Hiromitsu KURODA (Division of Traumatology and Critical Care Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Hokkaido, Japan) et al.

とを報告した。

これを機に様々な臨床試験が行われ、カテコラミン不応性敗血症性ショックのうち、相対的副腎皮質機能低下症例に対して、少量のGCs投与はショックの離脱に有効であることがmeta-analysisでも認められ⁴⁾、2004年に発表されたSurviving sepsis campaign guidelines⁵⁾でもカテコラミン不応性敗血症性ショックにHCを200~300mg/day投与することを推奨している。

今回我々は敗血症性ショックにおける、血清コルチゾール濃度とメチルプレドニゾロン (methylprednisolone; mPSL) 125mg一回投与後のカテコラミンに対する昇圧反応との関係について検討した。

【対象】

2004年1月からの2年間に、札幌医科大学附属病院集中治療室に入室した敗血症性ショック患者を対象とした。敗血症の診断は、感染巣の存在が考えられ、SIRSの診断基準を満たす症例とした。ショックは収縮期血圧が90mmHg以下に低下し、6時間以内に中心静脈圧が8mmHg以上となるように晶質液を用いて大量投与を行い、同時にドパミン (dopamin; DOA) およびノルアドレナリン (noradrenaline: NAd) を適宜使用した症例とした。敗血症の治療は、感染巣と考えられる部位から採取した生体材料の培養を行い、感受性のある適切な抗生物質を投与した。また明らかな膿瘍などがある場合にはドレナージを施行した。

これらの治療に対して、12時間以上経過してもショックから離脱できない症例のうち、mPSL投与後に血液浄化を施行せざるを得なかった症例は本検討から除外した。

【方法】

ショックから離脱できない症例に対し、mPSLを125mg静脈内投与した。

投与直前と投与8時間後、16時間後、24時間後の平均血圧とDOA、ドブタミン (dobutamine; DOB)、NAd、アドレナリン (adrenaline; Ad) の各種カテコラ

ミン投与量をCatecholamine Index (CAI) として、以下の式にて算出した。

$$\text{Catecholamine Index (CAI)} = \text{DOA} [\mu\text{g/kg/min}] + \text{DOB} [\mu\text{g/kg/min}] + 100 \times \text{NAd} [\mu\text{g/kg/min}] + 100 \times \text{Ad} [\mu\text{g/kg/min}]$$

また、平均血圧 (mean arterial pressure; MAP) 100mmHgあたりのカテコラミン投与量をcatecholamine index pressure (CAIP) として、以下の式にて算出した。

$$\text{Catecholamine Index Pressure (CAIP)} = \text{CAI} / \text{MAP} \times 100$$

さらに、mPSL投与直前のCAIPに対する各時間におけるCAIPの割合を Δ CAIPとし、以下の式で算出した。

$$\Delta \text{CAIP} = (\text{各時間におけるCAIP}) / (\text{mPSL投与直前のCAIP})$$

血液はmPSL投与直前に採取し、速やかに遠心し血清を分離後-80℃にて冷凍保存し、後日コルチゾール値を測定した。血清コルチゾール値はチューブ固相によるラジオイムノアッセイ法を用いて測定した。

得られた各種パラメータから以下の項目について検討した。

1. mPSL投与前のカテコラミン投与量とコルチゾール濃度の関係

mPSL投与前の血清コルチゾール値と投与前の平均血圧あたりのカテコラミン投与量 (CAIP) の関係を検討した。

2. mPSL投与後の昇圧効果とコルチゾール濃度

mPSL投与前の血清コルチゾール値と投与後8, 16, 24時間後のCAIPとの関係について検討した。

3. mPSL投与後早期昇圧効果と血清コルチゾール濃度との関係

mPSL投与後にCAIが50%以上低下した症例と投与前の血清コルチゾール値との関係を受信者操作曲線 (receiver-operating-curve: ROC曲線) を作製し、感度および特異度が最大になるコルチゾール値のcut-off値を求めた。

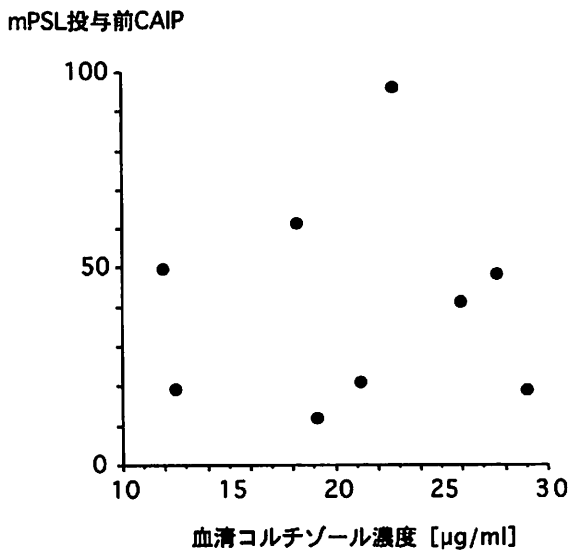
4. コルチゾール値による昇圧効果の違い

前項で求めたcut-off値により、2群に分けて、患

表1 患者背景

Infection Source	prognosis	Age [years]	Cortisol [$\mu\text{g/ml}$]	Organ Failure No.	APACHE-II on ICU admission	SOFA on ICU admission	CAI at administration of mPSL	CAIP at administration of mPSL
Urinary tract infection	survive	71	11.9	4	17	12	30	50
Pneumonia	survive	66	12.5	2	34	7	9	19
Bacteremia	survive	66	18.2	2	16	11	30	61
Pyothorax	death	66	19.1	4	33	13	8	12
Pneumonia, Panperitonitis	death	55	21.2	2	33	13	13	21
Panperitonitis	death	76	22.7	3	14	10	41	96
Panperitonitis	survive	66	25.9	3	30	12	26	41
Panperitonitis	survive	76	27.6	4	22	9	37	48
Pneumonia	survive	70	29.0	3	12	14	11	19
Mean		69.2	20.9	3.0	23.4	10.2	22.8	41.0
S.D		7.0	6.1	0.87	9.1	3.8	12.8	26.9

図1 メチルプレドニゾン投与前の血清コルチゾール濃度とカテコラミン投与量の関係



$r=0.051$, mPSL; メチルプレドニゾン, CAIP; catecholamine index/mean arterial pressure x 100

者背景の違いおよびmPSL投与後のCAIPの変化を求めた。

統計学的検定

数値はすべて平均±標準偏差で表した。相関関係はPearson検定による相関係数 r を求めた。いずれの検定もP値が0.05以下で有意差があるとした。統計処理はStat View[®] 5.0 (SAS Institute Inc, USA)を用いて行った。

【結果】

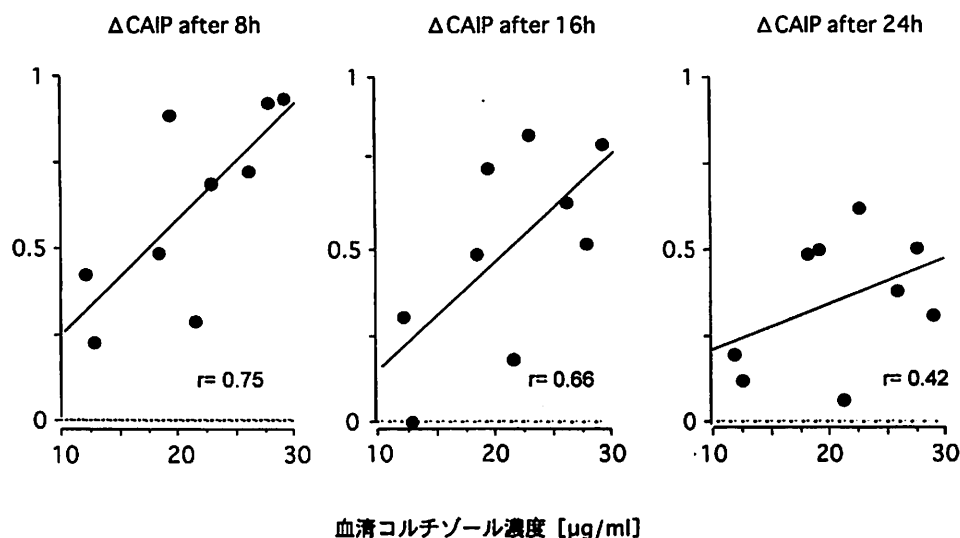
対象患者背景 (表1)

対象とした症例は9例で、平均年齢は 69.2 ± 7.0 歳、平均APACHE II scoreは 23.4 ± 9.1 、平均SOFA score 10.2 ± 3.8 だった。またmPSL投与から28日後の予後は、生存6例、死亡3例だった。全例人工呼吸管理が行われていた。敗血症の感染部位は腹腔内感染症が4例、細菌性肺炎が2例、血液疾患、尿路感染症、膿胸がそれぞれ1例であった。

1. 血清コルチゾール値とカテコラミンに対する反応性との関係

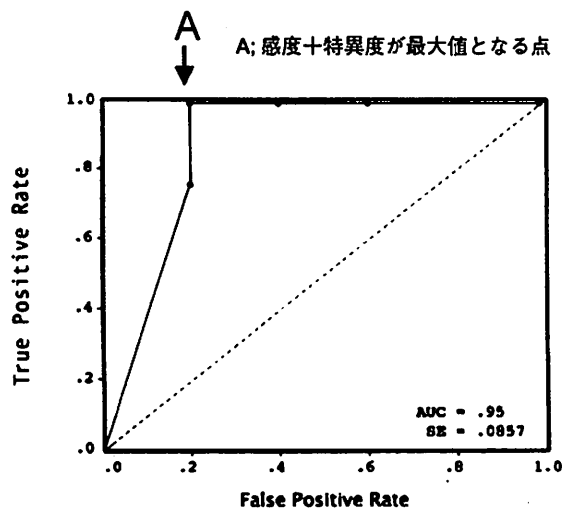
コルチゾール値と投与前のCAIPとの関係を図1

図2 血清コルチゾール値と、メチルプレドニゾン投与後8時間、16時間、24時間におけるカテコラミンに対する反応性の変化量の関係



ΔCAIP: {各時間におけるcatecholamine index/mean areterial pressure}/
 {メチルプレドニゾン投与前のcatecholamine index/mean arterial pressure}

図3 mPSL投与後の有効な昇圧効果例と血清コルチゾール値との関係



mPSL投与8時間後にCAIが50%以上低下した場合を有効例とし、昇圧効果を最も予測できる投与前の血清コルチゾール値を受信者操作曲線 (receiver-operating-curve: ROC曲線)。

に示す。相関係数は $r=0.051$ でショック時の血清コルチゾール値とカテコラミンに対する反応性とは関連がないと考えられた。

2. 血清コルチゾール値とmPSL投与後のカテコラミン反応性変化の推移

mPSL投与後24時間までのカテコラミンに対する昇圧反応の経時変化を図2に示す。血清コルチゾール値とmPSL投与8時間後、16時間後、24時間後のΔCAIPとの相関係数 (P value) はそれぞれ $r=0.75$ ($P=0.02$), $r=0.66$ ($P=0.052$), $r=0.42$ ($P=0.26$) だった。mPSL投与後8時間までは、血清コルチゾール値とmPSL投与後のカテコラミンに対する昇圧反応とは有意な相関関係があることが明らかとなった。しかし、16時間以降の相関係数は0.66であるものの有意ではなくなり、24時間後には相関係数も0.42と減少し、有意差もみられなくなった。

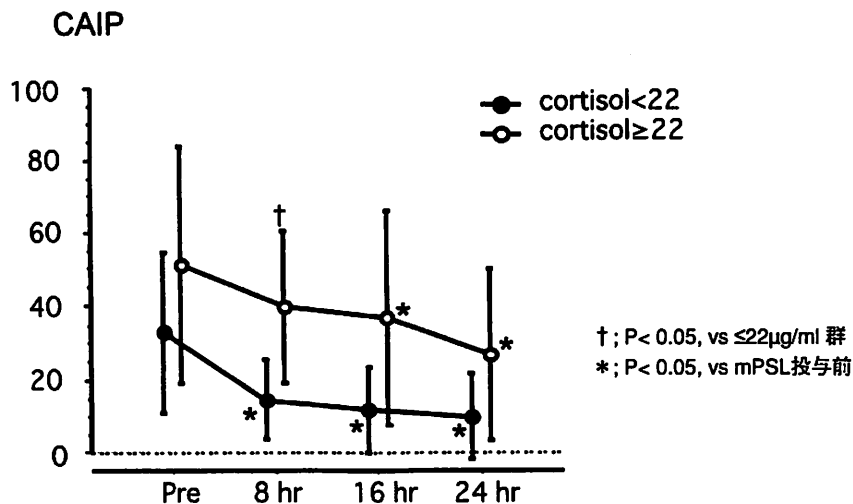
3. 血清コルチゾール値と昇圧反応の変化の関係

mPSL投与後にCAIが50%以上減少した場合 (ΔCAIP<0.5) に昇圧効果が有効であるとし、mPSL投与8時間後にΔCAIP<0.5となる投与前血清コルチゾール値を検討した。図3にROC曲線を示した。感度ならびに特異度が最大となる図中A点のコルチゾール値は22mg/dlであった。正常上限値の18mg/dlと比べて高値だった。

表2 血清コルチゾール高値群と低値群の患者背景

	Cortisol < 22 [n=5]	Cortisol ≥ 22 [n=4]	P value
Cortisol [μg/ml]	16.6 ± 4.1	26.3 ± 2.7	0.005
Age	64.0 ± 5.9	72.0 ± 4.9	0.91
APACHE-II	26.6 ± 9.2	19.5 ± 8.2	0.26
SOFA	11.2 ± 2.5	11.2 ± 2.2	0.98
Organ Failure	2.8 ± 1.1	3.2 ± 0.5	0.48
CAIP (pre)	32.8 ± 47.0	51.3 ± 10.5	0.49

図4 メチルプレドニゾン投与前のコルチゾール値 ≥22μg/ml群と<22μg/ml群における、平均血圧あたりのカテコラミン投与量の時間的变化



4. コルチゾール値による昇圧効果の違い

ショック時の血清コルチゾール値22mg/dlで2群に分けた患者背景を表2に示す。両群間の患者背景に有意差はみられなかった。両群におけるmPSL投与後24時間までのカテコラミンに対する昇圧反応の経時的变化を図4に示す。コルチゾール低値(22μg/ml未満)群ではmPSL投与8時間までに有意に昇圧薬に対する反応が改善した。一方コルチゾール高値(22μg/ml以上)群ではmPSL投与16時間までに有意に改善した。

【考察】

敗血症性ショック早期の大量GCs投与はショックからの離脱を促すが、予後を改善させないことはRandomized Control Trial (RCT) やmeta-analysisにて以前より報告¹²⁾ されている。重症敗血症の予後を決定するのはステロイドによる効果ではなく、感染巣のコントロールの成否によるところが大きい。

しかし、最近では敗血症性ショック症例のうち、血中コルチゾールと迅速ACTH刺激試験の結果によ

りノルアドレナリンに対する昇圧反応や予後に違いがあることが報告^{3,6)}され、生理的GCsの補充療法の子後改善効果がRCTやmeta-analysisでも報告^{3,4)}されている。このため2004年に発表されたSurviving Sepsis Campaign Guidelines⁵⁾でもカテコラミンに不応性の敗血症性ショックに対しHC 200~300 mg/dayの使用が推奨されている。

HCやmPSLそれぞれの血漿半減期は約1.5時間と約3時間である。また生物学的半減期はそれぞれ、8~12時間と12~36時間である。このような薬理学的動態から考慮した場合、十分な効果を維持するためにはHCを1日数回投与することが望ましいが、mPSLでは1日1回投与でも十分な効果が期待できる。本検討ではmPSL一回投与による昇圧効果を検討したが、投与早期から投与24時間後までに昇圧効果が出現することが明らかとなった。

HCとmPSLとは薬理学的に抗炎症作用では後者が前者の約4倍である。また、mPSLにはHCと比べてmineralcorticoid作用はほとんどないため、電解質異常が生じがたい。これらの利点から我々はショック時の補充療法としてmPSLがより有効ではないかと考えて使用してきた。また、GCs投与はしばしば血糖値の上昇を経験するが、インスリンを用いた制御が可能であり、高血糖による有害事象は認められなかった。

本検討ではmPSL投与前の血清コルチゾール値とCAIPの間に関連はみられなかったが、コルチゾール値によってmPSL投与後のCAIPの変化は異なることが示された。しかし、全症例において迅速ACTH刺激試験を行っていないため、副腎機能不全であった可能性については不明である。

本検討では、血清コルチゾール値とmPSL投与後8時間、16時間、24時間の Δ CAIP値の相関係数が徐々に減少し、血清コルチゾール低値群の方が早期にCAIPが減少したことから、mPSL投与後早期の昇圧反応は、投与前血清コルチゾール値の影響を受ける可能性が考えられる。Oppertら⁷⁾はHCを初回100mg bolus+10mg/hrで7日間持続投与による血清コルチゾール値の変化とカテコラミン投与離脱まで

の期間について検討したところ、HC投与後早期にnoradrenaline投与量を減量できた群ではHC投与前のコルチゾール値が低かったと報告し、今回の結果と一致している。本検討ではカテコラミン不応性敗血症性ショック時のコルチゾール値が22 μ g/ml以下ではmPSLの効果が早期に期待できるため、早期の昇圧を目的とする副腎皮質ステロイド投与はACTH刺激試験の結果を待たずに、血清コルチゾール値の測定だけで良いと考えられる。そのためコルチゾールの迅速測定が可能であれば、ショックに対しPMX-DHPなどの血液浄化法を行うべきか、mPSLを投与するかを決める根拠となり得ると考えられる。

また、本検討ではmPSL投与から24時間後には血清コルチゾール濃度に関わらず、カテコラミンに対する反応性が改善した。コルチゾール低値群でmPSL投与早期にカテコラミン反応性が改善したのはGCsの相対的欠乏状態を改善させたことや、GCsの血管内皮細胞におけるiNOS抑制⁸⁾が、NAdの血管収縮反応を改善させた可能性が考えられる。その後、コルチゾール高値群でも徐々に改善したのはステロイドによるサイトカイン産生抑制といった遺伝子的機序を介した効果の可能性などが考えられるが、現時点では不明であり、今後さらに検討の余地がある。

敗血症の治療で重要なことは、原因となる感染巣の除去であり、感染巣に対する十分な対策が必要である。2004年に発表されたSurviving sepsis campaign guidelines⁵⁾でも同様の事が謳われている。感染巣検索のために様々な部位の細菌培養を行なうが、さらに炎症部位や膿瘍の検出を高めるためには、CTやガリウムシンチグラフィといったICU外の画像診断の活用が感染巣検索に有用である。mPSLによるショックに対する循環動態の改善は、炎症性メディエータなどの制御を目的とした治療だけでなく、ICU外でしか得られない様々な検査を可能とし、治療成績の向上に寄与するものと考えられる。

【結語】

カテコラミン不応性敗血症性ショック症例に対し

て血清コルチゾール濃度と、mPSL 125mg 一回投与による循環動態の改善効果との関係を検討した。mPSL投与後全例においてカテコラミン投与量を減量し得た。また、血清コルチゾール濃度は早期の循環動態改善効果と関連することが明らかとなった。敗血症性ショックに対するGCs投与は循環動態を改善し、感染巣検索の時間的な猶予を確保し、ICU外への検査移動を可能にするという点でも有用であると考えられる。

【文献】

- 1) Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med*, 1987; **317**: 653-8.
- 2) Lefering R, Neugebauer EA: Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis, *Crit Care Med*, 1995; **23**: 1294-303.
- 3) Annane D, Seille V, Charpentier C, et. al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock, *JAMA*, 2002; **288**: 862-71.
- 4) Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis, *BJM*, 2004; **329**: 480-8.
- 5) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock, *Crit Care Med*, 2004; **32**: 858-73.
- 6) Annane D, Seille V, Troche G, et al: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin, *JAMA*, 2000; **283**: 1038-45.
- 7) Oppert M, Reinicke A, Graf KJ, et al: Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock, *Intensive Care Med*, 2000; **26**: 1747-55.
- 8) Moncada S: The L-arginine/nitric oxide pathway, *Acta Physiol Scand*, 1992; **145**: 201-27.

<質疑応答>

【座長 池田寿昭 (東京医科大学)】

池田 ありがとうございます。

ただいまのご演題に対して、ご質問がありますか？ どうぞ。

藤島(慶應義塾大学) 2点、お聞きしたいのですが。

ひとつはステロイドについてです。メチルプレドニゾロンをあえて使われた理由をお伺いしたい。と言いますのは、力価でいうとハイドロコルチゾンの4倍ですし、ミネラルコルチコイドの作用がありませんよね。まず、その辺についてはいかがでしょうか？

黒田(札幌医科大学) メチルプレドニゾロンを使った理由については、“よく使っていたから”というのは、答えとして適切ではないですが、Annaneらの報告の前から使っており、印象が良かったという

のが実際のところですよ。

それから力価についてのお話がありましたけれども、グルココルチコイドとしての力価は確かに4~5倍あると言われておりますが、実際の所、昇圧効果としての力価は判っていないのではないのでしょうか。

藤島 先生がおっしゃっているのは、薬理学的に色んな効果に分けられるという事です。その中で抗炎症作用は約5倍。先生がおっしゃっているように、どれが効いているか判らないという事は確かにあると思います。その辺で何かお考えがあつての事かと思つてご質問しました。

もうひとつお聞きしたかったのは、ステロイドは何に効くかという点です。先程、別のご発表の中にもありましたが、ショックの改善効果は確かにあり

ます。ただ今年の初めに出た、Annaneのサブ解析をみると、むしろ副腎不全+ARDSの分に効いているという報告がありますので、ショックに対して使った方が良いのか、それともARDSに使った方が良いのか、その辺のところはいかがでしょうか？

黒田 僕は、この量ではショックに対して使った方が良いと考えています。ARDSに対しての報告も出ていますが、この量で本当に効くのかという疑問もあります。例えばCTで、すりガラス状陰影が強くて急激に悪化するタイプと、背側のコンソリデーションではARDSの中でも違いますが、急激に悪化してくる、すりガラス状陰影に関しては、125mgでは効きにくいと思います。

藤島 Annaneの方法ではという事ですね。

黒田 そうです。

藤島 先生のおっしゃっているように、数日間で見える効果が出るには、パルスなどを行わないと効かないと思います。ただ、例えば1ヶ月後に効いているかどうかというのは、実際に診てみないといけないのではないかと思います。

ありがとうございました。

篠崎(和歌山県立医科大学) 我々も以前はメチルプレドニゾロンを125mg使っておりました。1回でかなり長い間昇圧効果があるという事で、はじめはレセプターの問題ではないかと思ひまして、以前カテコラミンレセプターにステロイドが有効であるというのが出ていましたので、それで使っていました。今の量で、免疫抑制の方が来ないのかどうか。私も自信がないので、お聞きしたいのですが。

使われた症例の予後はどうなっていますでしょうか？

黒田 メチルプレドニゾロンの使用群と非使用群という比較はないので、予後について答える事はできません。

篠崎 そうですか。

昇圧効果は確かにあります。しかし予後と言いますか、それ自身が免疫抑制をする量なのかどうか。今のハイドロコルチゾンの場合には、あまり免疫抑制がこない位の量なのではないかというのが前提になっていると思いますが、その辺の量の問題について、私も自信がないので、ちょっとお聞きしたかったのですが。

黒田 私も、その点については自信がありません。

先程もスライドでお示しましたが、長期間投与する事が良くないのかと考えていまして、1回投与で循環が改善するのであれば、次の診断治療への足場として、助けてもらうという意図で使っています。
織田(千葉大学) 今の、ステロイドによる免疫抑制の件ですが。

うちでもHLA-DRを測ってみた事があります。我々がやっているハイドロコルチゾン200mgを1週間というのでは、ほとんどHLA-DRは動きませんでした。ですから、その位の量ならば大丈夫だと思います。ですが他の病気で、例えばステロイドパルスをやった症例では、やった後に極端に落ちるんです。我々は、この量で1回投与というのはやっていないのですけれども、おそらく125~250mgを1回投与だと、多分HLA-DRは下がらないと思います。

その辺で、HLA-DRなどを調べられると良いのではないかと思います。

黒田 ありがとうございます。

池田 ありがとうございました。

急性期DIC診断基準は敗血症性DICの転帰を変え得るか

順天堂大学浦安病院外科

大内 昌和 射場 敏明 津村 秀憲 福永 正氣

急性期DIC診断基準の導入により治療成績の改善が期待しうるか、これまで蓄積された大規模臨床試験から考察した。早期治療の有用性に関してはENHANCE trialにおいて、エントリー基準に合致した後、24時間以内に活性化プロテインC (APC) による治療を開始した場合には、24時間以降に開始するよりも生存率が高くなることが報告されている。したがって、新診断基準の導入により診断日の繰り上げが可能となることから、APCの使用を前提とすれば治療成績が改善する可能性があると考えられる。次に重症度と治療効果の関係については、ADDRESS trialやKyberSept trialのサブグループ解析によれば、APCやアンチトロンビンによる抗凝固療法は、一定レベル以上の重症例でのみ有用であることが推測される。一方、新診断基準におけるDIC症例の死亡率は20%程度であり、このことから現在使用可能な薬剤で転帰を改善するのは困難であることが予想される。以上より、転帰を改善しうる可能性は否定できないが、新規薬剤の開発や治療成績をベースとした診断基準のさらなる改善も必要と考えられる。

Key Words : 大規模臨床試験, 抗凝固療法, アンチトロンビン活性

はじめに

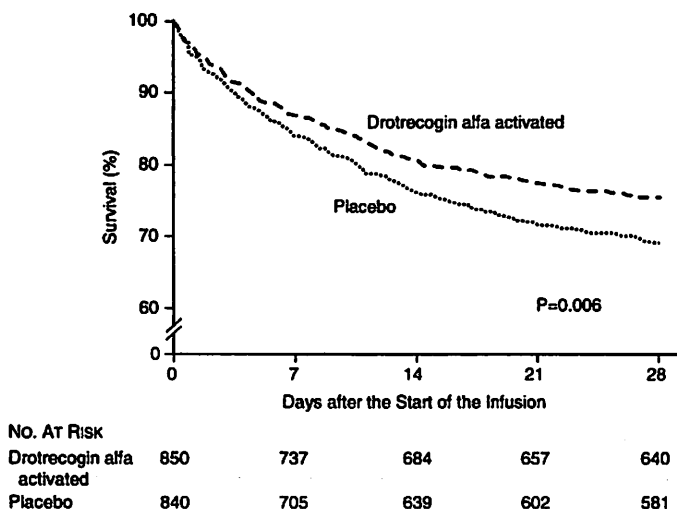
急性期DIC診断基準は敗血症性DICの転帰を変えうるか？ この疑問に答えるために、これまでに実施された大規模臨床試験の結果をまとめ、考察を試みた。

1. 抗凝固療法は敗血症性DICにおける転帰を改善しうるか

まず2001年3月New England Journal of MedicineにProwess trialの結果が¹⁾、続いて同年10月にはJAMAにKyberSept trialの結果が発表された。Prowess trial

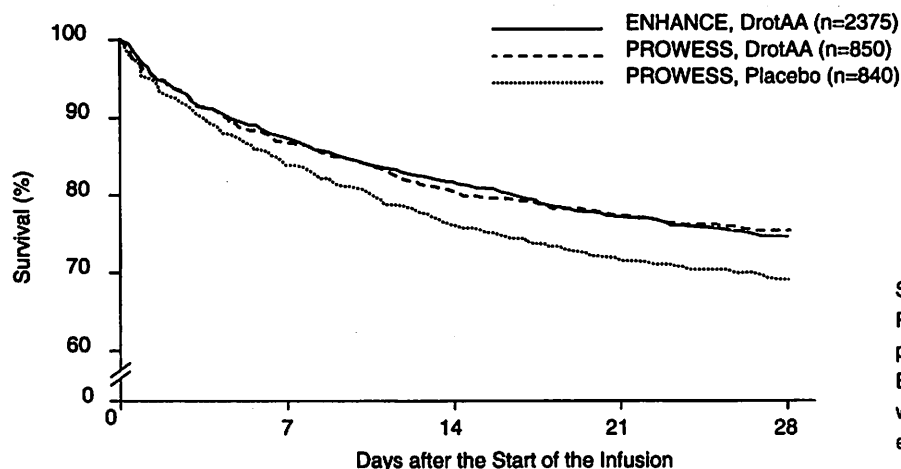
においてはリコンビナント活性化プロテインCによる治療効果が、KyberSept trialではアンチトロンビン(AT)大量療法による治療効果が検証されている。ここで確認しておくことは、これらの対象疾患はいずれもDICではなく、重症敗血症であることである。したがってエンドポイントも凝固異常の改善ではなく、死亡率の低下に設定されている。Prowess trialにおいては1690症例を蓄積し、APCは重症敗血症の相対死亡率を19.4%低下させると報告している(図1)。そして米国FDAによるpost hoc analysisにおいては、その効果は凝固異常合併例で強くみられたことが報告されている。Prowess trialでみられた生存率

図1 PROWESS trial



Kaplan-Meier Estimates of Survival among 850 Patients with Severe Sepsis in the Drotrecogin Alfa Activated Group and 840 Patients with Severe Sepsis in the Placebo Group. Treatment with drotrecogin alfa activated was associated with a significantly higher rate of survival ($P=0.006$ by the stratified log-rank test)

図2 ENHANCE trial

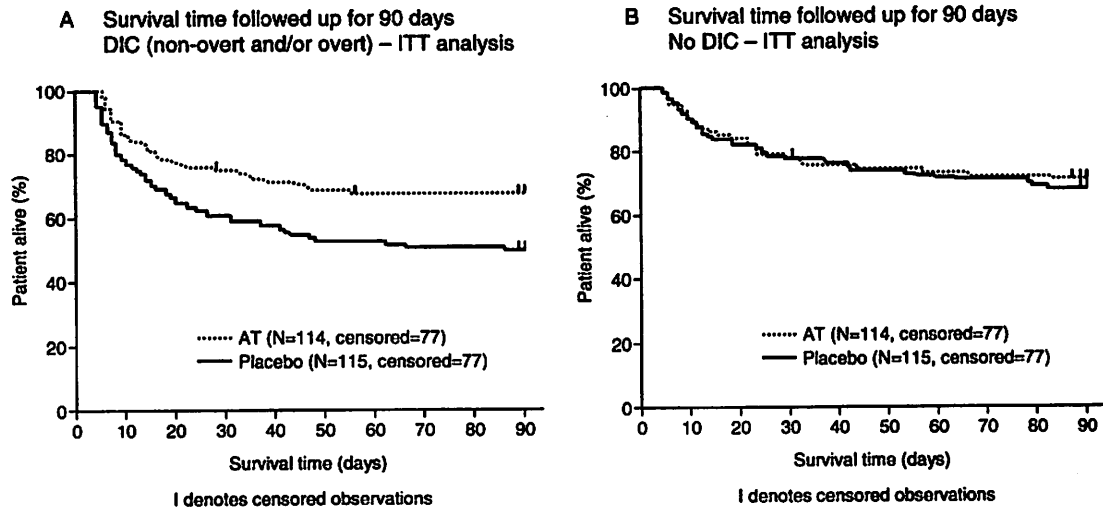


Survival curve was overlaid on the PROWESS curve for direct comparison. The PROWESS and ENHANCE APC-treated curves were identical and both were higher than the placebo curve.

の改善効果は、追試として行われたopen labelのENHANCE trialにおいても確認されている²⁾。このtrialはProwess trialと同じデザインで実施されたが、この試験における生存曲線はProwessにおける治療群の生存曲線とほぼ一致することが確認されている(図2)。この結果リコンビナント活性化プロテインCは、現在世界30カ国以上で臨床応用されている。一方ATにおいても、2300例以上集めて第Ⅲ相試験が実施された。ところがこのKyberSept trialにおい

ては、計30000IUのアンチトロンピンを4日間かけて投与した治療群において、生存率の改善を確認することはできなかった。そればかりか、ヘパリンを併用した場合には有害事象としての出血傾向が助長されることが示されている。しかし同時に、Kienastは、KyberSept trialにおけるヘパリン非併用例について解析を行い³⁾、アンチトロンピンの投与はDIC例において有意に生存率を改善することを報告している(図3) (25.4% vs.40.0%, $p=0.02$)。

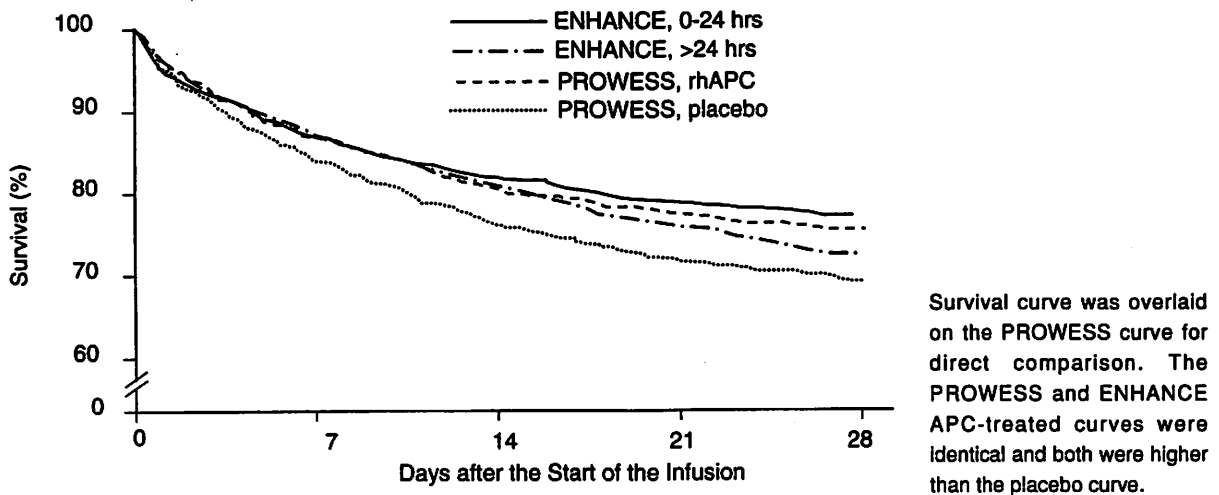
図3



Kaplan-Meier plots of patients with (A) or without (B) DIC receiving antithrombin (AT) or placebo and no concomitant heparin

Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation

図4 ENHANCE trial



Survival curve was overlaid on the PROWESS curve for direct comparison. The PROWESS and ENHANCE APC-treated curves were identical and both were higher than the placebo curve.

2. 抗凝固療法は早期に開始するほうが有効である

早期治療の有用性を検証したtrialとしては、先に紹介したENHANCE trialがある²⁾。この試験においては診断から24時間に治療が開始された早期群と24時間以降に治療を開始された患者群で比較が行われ

ている。その結果、早期治療がより有効であると報告している(図4)。そもそも急性期DIC診断基準は、DIC治療をより早期に開始するために作成されているが、実際、厚労省DIC診断基準と比較すると約24%の症例で1日以上診断日の繰り上げが可能になっている(図5)。従って、治療開始時期の観点か

図5 急性期DIC診断基準による診断日と厚労省DIC診断基準による診断日の関係

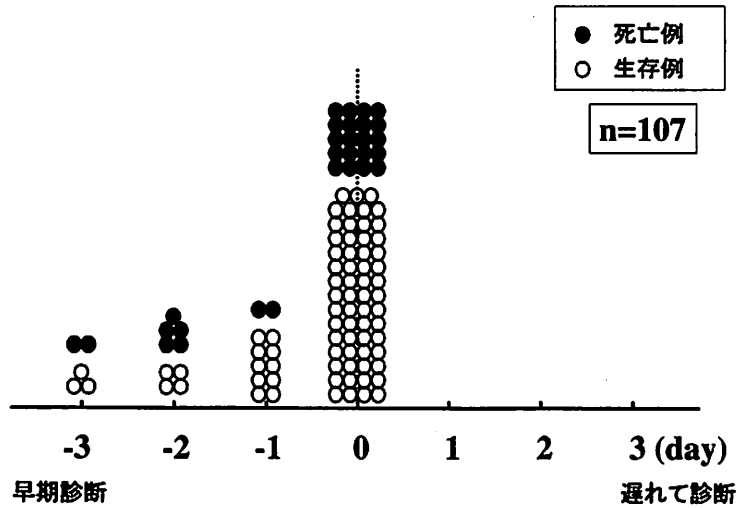
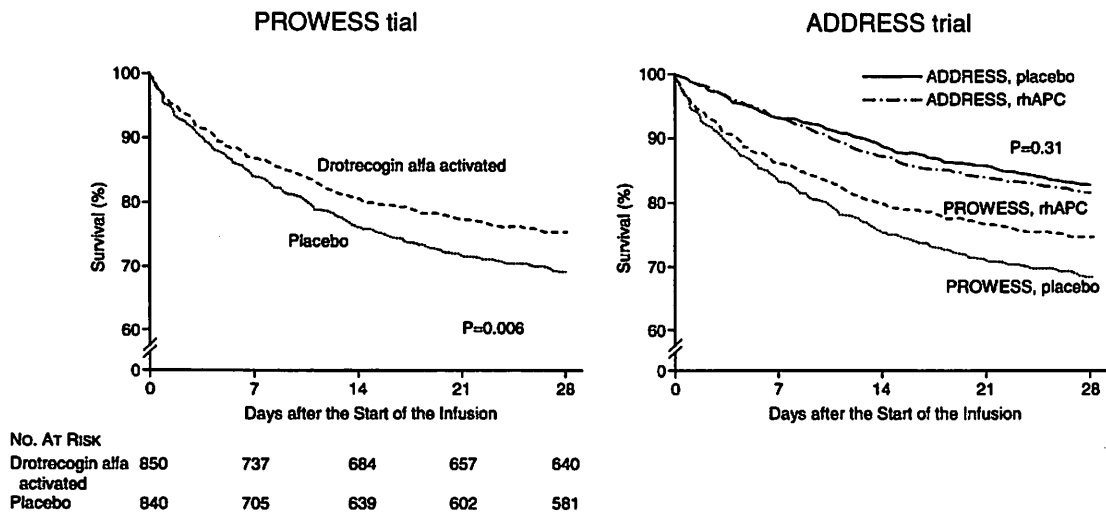


図6



Kaplan-Meier Estimates of Survival among 1316 Patients with Severe Sepsis in the Drotrecogin Alfa Activated Group and 1297 Patients in the Placebo Group.

There was no significant difference between the treatment groups in survival at 28 days (P=0.31 by the log-rank test).

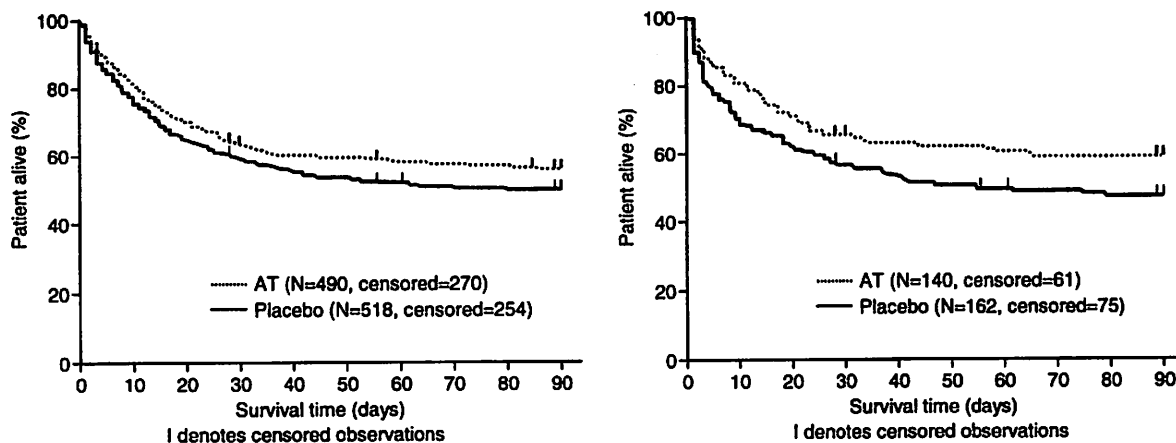
らは、新診断基準の導入によって治療成績が改善する可能性があると考えられる。

3. 抗凝固療法は重症例に有効である

重症度別に抗凝固療法の有用性を検討した臨床試験としては、まず活性化プロテインCを用いた ADDRESS trialがある⁴⁾。これは先に行われたProwess

trialにおいて、APACHE scoreが25未満の比較的軽症例においては生存率改善効果がみられなかったことから、FDAがその追試をもとめるかたちで実施されたものである。APACHE score 25未満のみを対象としたADDRESSの結果、活性化プロテインCによる生存率改善効果は認められず、そればかりか治療群における出血イベントの増加が報告されている(図6)。

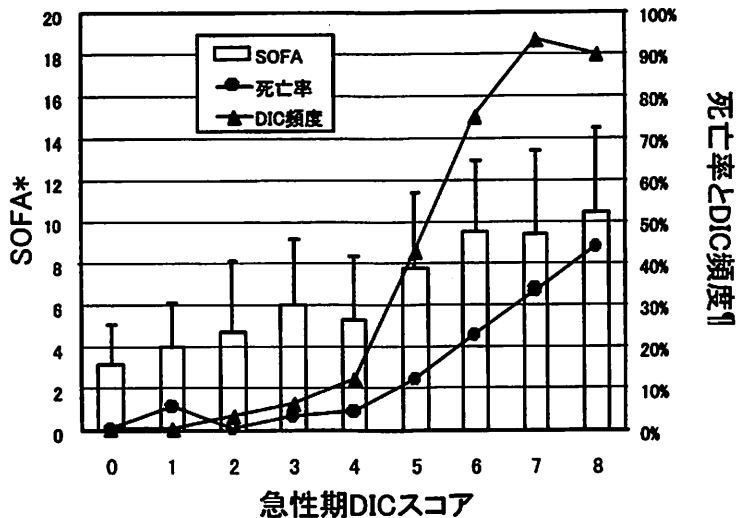
図7 High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death:
 Efficacy and safety



Kaplan-Meier estimates of survival in patients in Simplified Acute Physiology Score (SAPS)II, stratum II. Kaplan-Meier estimates of survival in patients with a predicted mortality between 30% and 60% who receive high-dose antithrombin III and placebo. Intention-to-treat (ITT) population. $p=0.04$.

SAPS II, stratum II, without concomitant heparin. Kaplan-Meier estimates of survival in patients receiving high-dose AT III and placebo who present with a predicted mortality between 30% and 60%. [ITT] with no concomitant heparin during study treatment. Wilcoxon test for differences between treatment groups: $p=0.04$.

図8 急性期DICスコアに対するSOFAスコア, 死亡率, 厚生省基準による DIC頻度



N=273、* SOFAスコアMaxの平均±標準偏差、DICとは厚生省基準による判定

アンチトロンピンに関してはKyberSept trialのサブグループ解析をWiedermannらが行っており⁵⁾、彼等の解析によると、アンチトロンピンの効果は予測死亡が30~60%と推定される重症群で認められ、この

効果はヘパリン非併用群に限っていえば更に大きかったと報告している(図7)。そこで急性期DIC診断基準のスコアと死亡率の関係のみをみると、DIC診断となるスコア4を超るとほぼ直線的に増加する

図9 血小板減少273例における前向き検討の結果

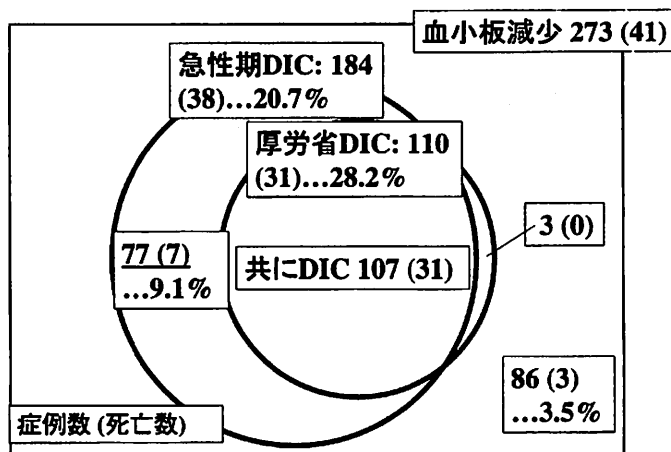


表1 The risk of bleeding events

Outcome	Placebo, %	Antithrombin III, %	Relative Risk (95% Confidence Interval)
Overall			
	(n = 1155)	(n = 1161)	
Any bleeding	12.8	22.0	1.71 (1.42-2.06)
Major bleeding	5.7	10.0	1.75 (1.31-2.33)
Minor bleeding	7.8	14.3	1.83 (1.45-2.33)
Without Concomitant Heparin			
	(n = 345)	(n = 354)	
Any bleeding	11.3	17.8	1.58 (1.10-2.28)
Major bleeding	4.6	7.9	1.71 (0.95-3.07)
Minor bleeding	7.0	12.7	1.83 (1.15-2.91)
With Concomitant Heparin			
	(n = 810)	(n = 807)	
Any bleeding	13.5	23.8	1.77 (1.43-2.18)
Major bleeding	6.2	10.9	1.77 (1.27-2.45)
Minor bleeding	8.2	15.0	1.84 (1.39-2.43)

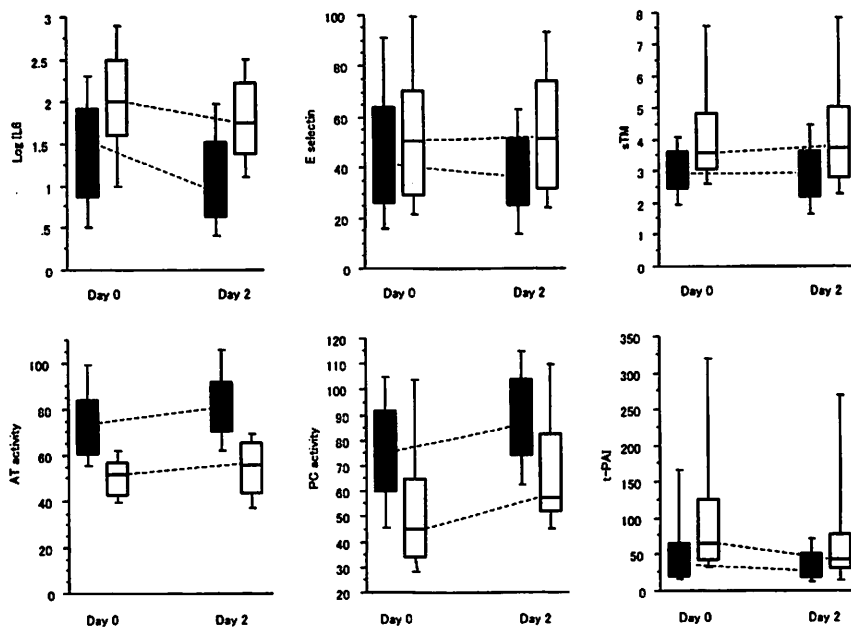
ことがわかる。そしてスコア4における死亡率は5%未満であり、スコア7以上ではじめて死亡率が30%を超えることがわかる(図8)。また急性期DIC診断基準でDICと診断された症例全体における死亡率は20%程度である(図9)。このような結果とWiedermannらの報告から類推すると、アンチトロンビンの効果が期待できるのはスコア7を超えたグループであり、DIC診断で治療を行った場合には、転帰の改善には結びつかないことが推測される。

以上より、新診断基準の導入により診断日の繰り上げが可能となることから、APCの使用を前提とすれば、治療成績が改善する可能性があると考えられる一方、このような治療は一定レベル以上の重症例でのみ有用であることが推測される。しかしここで、重症例には有効で、軽症例には無効という治療が果たしてあるのかという疑問がわいてくる。これについて考えてみると、一つの理由として考えられるのは抗凝固療法に伴う出血性有害事象の存在である。

表2 Comparison of area under the curve

test	AUC TMS>10	p-value	AUC DIC	p-value	AUC mortality	p-value
Platelet count	0.773	< 0.001	<u>0.808</u>	<0.001	0.636	0.179
FDP	0.607	0.167	0.682	0.017	0.762	0.007
D-dimer	0.601	0.178	0.679	0.018	0.733	0.019
SF	0.585	0.329	0.667	0.028	0.584	0.393
TAT	0.582	0.293	0.668	0.028	0.381	0.161
PPI	0.613	0.149	0.609	0.148	0.558	0.554
IL-6	0.675	0.026	0.641	0.068	<u>0.792</u>	0.004
E-selectin	0.645	0.066	0.538	0.628	0.592	0.348
sTM	0.692	0.015	0.706	0.008	0.664	0.093
AT activity	<u>0.842</u>	< 0.001	0.726	0.004	<u>0.860</u>	<0.001
PC antigen	<u>0.777</u>	< 0.001	0.639	0.066	0.701	0.040
total-PAI	0.699	0.013	<u>0.788</u>	<0.001	0.666	0.090

図10 Changes in inflammation/endothelial damage markers in less-severe and severe patients



つまり治療によるメリットが有害事象により相殺されてしまったと可能性が考えられる。この有害事象に関してはKyberSept trialにおいても検討されており⁶⁾、アンチトロンビン単独投与はプラセボと比較して6.5%の出血イベントの増加をみており、アンチトロンビン/ヘパリン併用時には12.5%の増加が報

告されている。Major bleedingに限るとプラセボの5.7%からアンチトロンビン/ヘパリン併用により10.9%つまり5.2%の増加を見ている。これらの結果より、軽症例においてはそのアンチトロンビンの生存改善効果が、出血性有害事象により相殺されている可能性は否定できない(表1)。では、これらの治

療が一定レベル以上の重症例でのみ有用であるということになれば、その効果が期待できるカテゴリーを絞り込んでいく方法は何かあるのでしょうか？つまり重症例を選別するマーカーは何が最適であるか。先に救急医学会DIC特別委員会は転帰の予測をエンドポイントにして分子マーカーをはじめとし各種血液検査を検討している。その結果、表のように予測能力が最も高いのはアンチトロンビン活性で、IL-6がそれに続くことがわかる(表2)。さらにアンチトロンビン活性は、発症後早期から変動するマーカーであることもわかる(図10)。以上より、アンチトロンビン活性は重症化のマーカーとして優れたマーカーであると考えられた。今後急性期DIC診断基準は、このような重症化を早期から、正しく捉えることができるマーカーを取り入れて進化していくことが期待される。

おわりに

抗凝固療法は生存の危機にあるような重症の敗血症性DICに対し、早期に実施した場合に効果が期待できると考えられる。したがって、急性期DIC診断基準にくわえて、アンチトロンビン活性などを測定することにより、よりの確に治療対象を選定するこ

とが必要であると考えられた。

文献

- 1) GordonRB, J.L.Vincent, P.F.Laterre, et al:Efficacy and Safety of Recombinant human activated proteinC for severe sepsis. NEnglJMed, 2001;Vol.344,No10:699-709
- 2) J.L.Vincent, GordonRB, Richard B, et al:Drotrecogin alfa(activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE:Further evidence for survival and safety and implications for early treatment.Crit Care Med, 2005;33:2266-77
- 3) J.KIENAST, M.JUERS, C.J.WIEDERMANN, et al: Treatment effects of high-dose antithrombin III without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost 2006;4:90-97
- 4) Edward A, P.F.Laterre, Rekha G, et al:Drotrecogin Alfa (Activated) for Adults with Severe Sepsis and a low Risk of Death. N Engl J Med, 2005;Vol.353,No13:1332-1341
- 5) C.J.Wiedermann, J.N.Hoffmann, Mathias J:High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death:Efficacy and safety. Crit Care Med, 2006;34:285-292
- 6) B.L.Warren, Alain A, Pierre S: High-dose antithrombin III in Severe Sepsis A Randomized Controlled Trial. JAAM, 2001;Vol 286,No 15:1869-78

急性期DIC診断基準による DIC診療行為の変化についての検討

1) 名古屋大学大学院 救急・集中治療医学 2) 三重大学 臨床検査学,
3) 名古屋大学大学院 血液内科学 4) 名古屋大学大学院 麻酔・蘇生医学, 東海DIC up to date研究会
真弓 俊彦¹⁾ 和田 英夫²⁾ 松下 正³⁾ 西脇 公俊⁴⁾

【目的・対象と方法】 急性期DIC診断基準発表前後でのDICの診療方針の変更の有無を評価するために、2005年4月ならびに2006年4月に東海DIC up to date研究会に参加した医師にアンサーパッドによるアンケート調査を行い検討した。

【結果】 2006年の調査ではDICの際に使用する診断基準は、救急・麻酔・集中治療医師は半数が急性期DIC診断基準を使用していたものの、医師全体では、厚生労働省基準 67%、急性期DIC診断基準 28%、ISTHのovert DIC診断基準 3%であった。また、約半数の参加者が感染性DICと非感染性DICで診断ならびに治療方針が同一としていた。急性期のDIC診断基準にはないATIIIの測定は全体の57%が全てのDIC疑いの患者で実施するとしていた。2005年/2006年でのDICの治療内容ではATIIIの使用頻度が増加したもののそれ以外では変化はなかった。

【結語】 急性期DIC診断基準がまだ十分周知されておらず、臨床現場で使用されていない。今後、さらなる啓蒙活動と、この基準に基づく臨床効果の提示が必要である。

Key Words : DIC, 急性期DIC診断基準, DIC診療, 実地臨床家, アンケート

はじめに

従来の厚生労働省のDIC診断基準よりも感染症や外傷など急性期の病態に伴うDICにより適合すると考えられる「急性期DIC診断基準」が2005年に日本救急医学会、日本血栓止血学会から提唱された¹⁾。この「急性期DIC診断基準」は従来よりも早期にDICを診断でき治療を早期から開始できることを目的に開発され、また、そのスコアは予後や重症度に相関することも示されている。そこで、急性期DIC

診断基準によるDICの診療方針の変更について、その前後に東海地方のDICに関連する研究会でアンケート調査を行い検討を行ったので報告する。

研究対象、方法

2005年4月ならびに2006年4月に東海DIC up to date研究会を開催し、その際に参加した医師に施行したアンサーパッドによるアンケート調査に基づき、急性期DIC診断基準公開前後におけるDICの診療内容の変化について検討を行った。

表1 参加者の割合

所属	2005年(%)	2006年(%)
救急・麻酔・集中治療	29	17
外科	10	8
内科	28	19
研修医	19	5
看護師	0	1
技師	1	33
その他	13	16
参加者総計	100	99

表2 DICの診断は、どの診断基準で行っていますか？ (2006年)

	全体	救急・麻酔・ 集中治療	外科系	内科系	研修医
①厚生省DIC診断基準	67%	50%	50%	79%	100%
②急性期DIC診断基準	28%	50%	33%	14%	0%
③松田試案	0%	0%	0%	0%	0%
④ISTHのovert DIC診断基準	3%	0%	0%	7%	0%
⑤その他	7%	0%	17%	0%	0%

解析数：全体 36、救急・麻酔・集中治療 12、外科系 6、内科系 14、研修医 4

集計は全体で行うとともに、診療科毎に内科、外科、救急・麻酔・集中治療、研修医でsubgroup解析も行った。

結果

参加医師の内訳は表1の通りであった。今回は医師のデータのみを集計解析した。

2006年の研究会でDICの際に使用する診断基準を尋ねたところ、救急・麻酔・集中治療の医師では半数が急性期DIC診断基準を使用していたものの、医

師全体では、厚生労働省DIC基準 67%、急性期DIC診断基準 28%、ISTHのovert DIC診断基準 3%であった(表2)。

また、感染性DICと非感染性DICで診断ならびに治療方針の相違を尋ねたところ、救急・麻酔・集中治療の医師では、感染性DICと非感染性DICで診断ならびに治療方針が異なるとする者が6割以上と多かったが、全体では約半数の医師が両者での診断や治療方針が同一としていた(表3, 4)。

急性期のDIC診断基準にはないATIIIの測定はDIC

表3 感染症のDICと非感染症DICでDICの診断法は異なるか？ (2006年)

	全体	救急・麻酔・ 集中治療	外科系	内科系	研修医
異なる	50%	62%	33%	57%	0%
異なるない	50%	38%	67%	43%	100%

解析数：全体 36名、救急・麻酔・集中治療 13名、外科系 6名、内科系 14名、研修医 3名

表4 感染症のDICと非感染症DICでDICの治療法は異なるか？ (2006年)

	全体	救急・麻酔・ 集中治療	外科系	内科系	研修医
異なる	56%	67%	83%	71%	33%
異なるない	44%	33%	17%	29%	67%

解析数：全体 35名、救急・麻酔・集中治療 12名、外科系 6名、内科系 14名、研修医 3名

の確診例でのみ実施する者もあったが、参加医師の78%が全てのDIC疑いの患者で実施するとしていた(表5)。

一方、2005年および2006年の研究会でのDICに対して通常使用する薬剤は、未分画ヘパリン50%/50%、低分子ヘパリン68%/80%、ATIII製剤 20%/67%、蛋白分解酵素阻害薬 75%/80%とATIII以外では使用頻度に変化はなかった(表6)。

考察

1. 急性期DIC診断基準の普及

急性期DIC診断基準は2005年に報告されたが、2006年4月にDICの際に使用する診断基準を尋ねたところ、医師全体では、急性期DIC診断基準を使用

する者は28%と、厚生労働省DIC基準の67%より少なく、まだ急性期DIC診断基準が十分周知されていない状況であった(表2)。アンケートの時期が発表から1年以内であり、また、携帯可能な診断基準表がなかったこともその要因であると思われる。急性期DIC診断基準ではDICの病態の早期の段階でDICと確定診断が可能であり²⁾、治療を早期から開始出来る利点などが考えられるが、学会などでのこの基準の周知やこの診断基準に基づいた種々の研究によってこの基準の有用性が明らかになればさらに使用頻度は増加すると思われる。また、さらなる周知も必要であると考えられる。今後も経時的にDIC診断での使用頻度の変化を調査する予定である。

2. 感染性DICと非感染性DIC

表5 ATIIIの測定は、どの基準で行っていますか？(2006年)

	全体	救急・麻酔・ 集中治療	外科系	内科系	研修医
①全てのDIC疑い患者に実施	78%	92%	67%	79%	33%
②DIC確診例に対して実施	6%	0%	17%	7%	0%
③感染症DICに対して実施	14%	8%	17%	14%	33%
④臓器障害を有する症例 (DIC疑い例も含む)に実施	3%	0%	0%	0%	33%
⑤白血病DICに対して実施	0%	0%	0%	0%	0%

解析数：全体 36名、救急・麻酔・集中治療 13名、外科系 6名、内科系 14名、研修医 3名

表6 DICに対して通常使用する治療薬は？

	2005年 (%)	2006年 (%)
未分画ヘパリン	50	50
低分子ヘパリン	68	80
ATIII	20	67
蛋白分解酵素阻害薬	75	80

敗血症などの感染症に起因するDICと白血病などの非感染性DICとではその病態が異なり、前者では凝固亢進に伴う臓器障害が全面に現れ、後者では線溶亢進に伴う出血症状が主症状となる。

この点を鑑み、急性期DIC診断基準では前者のような急性期病態に伴うDICでの診断および治療をよ

り早期から可能とすることがその目的の一つであった。しかし、この病態の相違に伴うDICの診断や治療の相違についてもまだ十分には理解されていないことが判明した(表3, 4)。研修医3名は全員異ならないと答えたが、全体でも半数が異ならないとしており、上級医師の認識も十分ではなかったことが考

えられる。

3. DIC診断におけるATIII活性測定

急性期のDIC診断基準の項目にはないATIII活性の測定を、DICを疑った全ての患者で実施する医師が8割近くおり、特に、研修医を除く専門医師ではDIC疑いの患者であればATIII活性を測定する頻度はさらに高く、現段階ではATIII活性測定はDICの標準診断法となっていると考えられた。

ATIII活性測定はATIII製剤の使用の判断基準でもあり、ATIIIの測定頻度の上昇は、DICにおいてATIII製剤の使用の判断を行うことが普及したことが考えられる。

このようなことからATIIIが夜間休日の時間外でも測定できる体制の整備が望まれる。

4. DICにおける使用薬剤

DICに対して使用する薬剤は、2005年から2006年で、ATIII製剤の使用頻度が20%から67%と飛躍的に上昇した(表6)。「急性期DIC診断基準」は診断基準であり、治療方針についての記載はないが、この診断基準によって以前より早期にDICと診断可能で、病態の早期から治療ができるようになったこと

もその一因かも知れない。一方、未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、蛋白分解酵素阻害薬の使用頻度に変化はなかったが、現在策定中の日本血栓止血学会のDIC治療ガイドラインが公表されることによってこれらの使用頻度も大きく変化する可能性が類推される。エビデンスに基づいた診療が広く行われることを期待したい。

おわりに

急性期DIC診断基準はまだ十分周知されておらず、臨床現場で十分には使用されていないことが判明した。また、DICの病態が感染症と非感染症で異なっている点も理解されているとは言い難い状況であった。今後、さらなる啓蒙活動と、この基準に基づく臨床効果の提示が必要である。

引用文献

- 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. 日本救急医学会雑誌 2005;16: 188-202.
- 2) 丸藤 哲, 射場 敏明, 江口 豊, 他: 救急領域のDIC診断基準 多施設共同前向き試験結果報告. 日本救急医学会雑誌 2005;16: 66-80.

急性期DIC診断基準による抗炎症・抗凝固療法の実際

滋賀医科大学 救急集中治療医学講座

江口 豊

感染性DICの治療には抗凝固・抗炎症療法の両者の重要性が考えられている。抗炎症作用として臨床で使用できる薬剤はウリナスタチン (UTI) で、本邦での8論文について中等度のメタアナリシスが報告され、オッズ比は臓器障害に対して0.454 ($p=0.0001$)であった。抗凝固療法のEBMとしては、欧米の敗血症のデータと本邦での第II, III相試験などのRCTを参考とし、凝固学的改善度の評価も効果判定として検討する必要がある。未分画ヘパリン (UFH) は、antithrombin (AT)、活性化Protein C及びTissue factor pathway inhibitor治療にヘパリンを投与(1万U/日以上)すると、すべての群で予後の改善は認められなくなり、また出血傾向も認められることから投与量は少量が推奨される。低分子ヘパリン (LMWH) とヘパラン硫酸 (DS) は二重盲検RCTでUFHと同等の評価と考えられる。合成プロテアーゼ阻害薬 (PI) は、2文献のRCTと国内での2つのRCTでヘパリンと同等の改善効果を示すとともに、出血の副作用が少ないことから出血が併存している場合はPIが適応となる。DICに対するAT製剤の有用性に関する検討は国内のみで、海外では重症敗血症を対象として治療開始28日目の生存率をヘパリン非併用例におけるサブグループ解析においてDIC例における有意な生存率の改善をみた。

【治療の実際とまとめ】原因疾患の悪化に伴い血小板が低下すれば、積極的にDICを疑い凝固学的検査を行う。SIRS 3項目あれば炎症の程度が強いと考えてUTIの投与を、急性期DIC診断基準でDICと診断できればUFH (10,000U/日以下の少量) /LMWH/DSを、出血傾向がある場合にはPIの投与を開始し、臓器障害がある場合には積極的にATを投与する。以上、EBMをもとにしたDIC治療の一方法と考える。

急性期DICの鑑別と治療

兵庫医科大学 救命救急センター

大家 宗彦 橋本 篤徳 松平 宗典 上田 敬博
山田真理子 切田 学 丸川征四郎

DICに対する治療は、基礎疾患にかかわらずほぼ同一であり、早期に治療を開始すれば予後も改善されるため、早期の診断が必要である。そこで、我々は感染症性DICと出血性DICの急性期における鑑別と治療について検討を行った。

【対象】2005年4月から2006年5月までの感染症（敗血症）症例と出血性ショックの症例を検討した。

【検討項目】血清フィブリノゲン、PT、輸液量、輸血量（MAP、FFP）

【結果】感染症性DICでは、Fib/PTが高値を示し、出血性の場合Fib/PTが低値を示した。出血性DICでは推定される出血量を算定し（American College of Surgeons, 1999の出血性ショックによる分類による）、その約2倍量のFFPを輸液することでDICは改善した。輸液量、MAP輸液量は出血量に関係なく行ったが、DICの進展には関係がなかった。感染症性DICでは循環血液量に対し輸液量が数倍であってもDICの進展には関係なく、PMXなどで改善した。

【考察】現在ではDICは原疾患でそれぞれの基準を設定しているが、凝固亢進に続いて線溶系が亢進する点において同一の経過をとり、治療法も同じである。しかし、出血性に伴うDICでは凝固因子の喪失が原因であり（凝固亢進を伴わない）治療法も異なると考えられた。

急性期DIC診断基準によるDIC診断症例は 基礎病態により重症度と転帰が異なる可能性がある

日本医科大学 救急医学

久志本成樹 山本 保博 日本救急医学会DIC特別委員会

目的：急性期DIC診断基準は多様な基礎疾患から発症するDICを診断可能とすることを念頭においているが、基礎疾患の相違による重症度、転帰の違いがあるか否かを検討すること。**対象：**日本救急医学会DIC特別委員会委員施設において、前向きに症例集積が行われ急性期基準の作成に至った検討参加症例のうち、スコア4点以上の感染症、外傷、手術例。**結果：**凝血学的指標と重症度の時間的推移を比較すると、急性期スコア、SOFAスコアは感染症、外傷、手術群間に交互作用が存在し異なる時間的推移を示した。感染症によるDIC症例では、他の基礎病態と異なり、死亡にいたる重症例の診断において急性期基準が最も優れ、ISTH基準、厚生省基準ではこれらの症例を治療対象として抽出しえない可能性がある。**結語：**急性期基準DIC症例は基礎病態により凝血学的指標・重症度の時間的推移が異なる。感染症における治療開始基準として、急性期基準は従来の基準より優れる。

Key Words：播種性血管内凝固症候群，診断基準，敗血症，外傷，手術

はじめに

これまでDICは播種性血管内凝固に伴い、①血小板および凝固因子の減少により生じる消費性凝固障害による出血症状と、②細小血管内に多発する血小板・フィブリン血栓による虚血性臓器障害をその本態とする症候群として定義され、全身性の凝固線溶異常として捉えられてきた^{1)~3)}。しかしながら、1990年代にサイトカインを中心とする免疫・炎症反応の研究が広く展開されるなかで、炎症反応は凝固線溶反応と強く関連し、炎症反応が凝固亢進と線溶

抑制を惹起し、一方、活性化した凝固因子が炎症反応を増強させることが明らかにされ^{1)~4)}、DICの概念が大きく変化した。

我が国におけるDIC診断は、厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班1988年改訂DIC診断基準⁵⁾が使用されてきた。このいわゆる厚生省基準は、本邦のみならず世界のDIC研究の発展に大きく寄与し、臨床的にも本病態の救命率向上に大きな寄与をしている。同診断基準は、造血器悪性腫瘍を基礎疾患とする従来のDIC概念に合致する消費性凝固障害を主体とする線溶亢進型のDICには感度・特異度ともに

Severity and prognosis of patients with disseminated intravascular coagulation, diagnosed by the new scoring system established by the Japanese Association for Acute Medicine for disseminated intravascular coagulation, can be different depends on the basic clinical conditions.

Shigeki KUSHIMOTO (Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nippon Medical School) et al.

優れている。しかしながら、全身性炎症反応に伴い発症するDICは、全身性凝固・炎症反応として捉えられるべき病態であり、このDICを厚生省診断基準で診断し治療を開始することに関して、臨床医から多くの疑問が投げかけられてきた⁶⁾。このような状況のなか、2001年、国際血栓止血学会（International Society of Thrombosis and Haemostasis; ISTH）から新たなDICの定義と診断基準が提唱された²⁾。本診断基準は厚生省診断基準を参考にして作成されたが、同基準に含まれる基礎疾患、出血症状、臓器症状を除外したスコアリングシステムである。しかしながら、そのovert DIC診断基準は、感度において厚生省診断基準よりも低く、分子マーカーを用いたnon-overt DICもこの問題点を解消するものではない³⁾⁷⁾⁸⁾。

日本救急医学会DIC特別委員会は、救急領域のDICの基礎疾患および病態は外科系・内科系を含み多様であることを念頭に置き、これらの多様な基礎疾患・病態から発症するDICを診断可能とし、診断とともに治療開始基準となる「救急領域のDIC診断基準」を作成、発表した⁹⁾。本診断基準は、救急領域に限らず、さまざまな基礎疾患・病態から発症する他領域のDIC診断にも使用可能であるが、“救急領域”の名称がその理念を相殺するとの意見から「急性期DIC診断基準」へと名称を変更したものである¹⁰⁾。本診断基準はすでにCritical Care Medicine誌に掲載され、世界に広く発信されている¹¹⁾。

急性期DIC診断基準は多様な基礎疾患・病態から発症するDICを診断可能とすることを念頭においたものではあるが、本診断基準によってDICと診断される病態は、基礎疾患の如何によらず、同一の転帰、重症度であるのか、あるいは基礎疾患により異なる転帰、重症度を有する病態を診断しているのかに関する検討はなされていない。本研究においては、急性期DIC診断基準によるDIC診断例は、基礎疾患の相違により、重症度、転帰の違いを有するの可否かを検討することを目的とした。

対象と方法

日本救急医学会DIC特別委員会委員の所属する13

施設において、各施設の倫理委員会の承諾を得た後、2004年5月から3ヶ月間にわたり前向きに症例集積が行われ急性期DIC診断基準の作成に至った検討に参入された症例をもとに解析を行った。

1) 参入および除外基準

前向き症例集積は血小板数が $150,000/\text{mm}^3$ 未満に低下した症例を対象として行われ、以下の症例を除外した。

- 15歳未満
- 白血病など
- 抗癌剤/放射線療法中
- 肝硬変かつChild-Pough分類C
- 心肺停止蘇生後
- その他主治医の判断で不適切と考えられる症例

前向き検討において集積された症例のうち、血小板減少の基礎疾患・病態の原因として、感染症、外傷および手術がそれぞれ30例以上と多く¹⁰⁾、これらの原因により参入となった症例のうち、参入時に急性期DICスコアが4点以上であった症例を今回の検討においては解析対象とした。

2) 評価方法

凝血学的指標、臓器不全（全身的重症度）の時間的推移に基礎病態によって差異があるかを検討するために、血小板減少の基礎病態別に、参入日（0病日）および第3病日の凝血学的パラメータとSOFA（sepsis-related organ failure assessment）スコアの時間的推移を比較した。また、予後予測における急性期DICスコアの有用性を基礎病態別に検討するために、病態毎に①急性期DIC診断基準、②厚生省診断基準、③ISTH overt DIC基準によりDICと診断された症例数とその転帰を検討した。

3) 統計学的検討

各パラメータの時間的推移を病態別に比較するために2元配置分散分析（repeated measure ANOVA）を使用した。また、群間での比較検定には、Fisherの直接確率法を使用した。データは平均±標準偏差で表記し、 $p < 0.05$ をもって統計学的に有意差あり

表1 基礎病態別にみた凝血学的指標と重症度の時間的推移の比較 (1)

血小板数		
基礎病態	Day 0	Day 3
感染症 (n = 53)	8.9 ± 4.0	8.4 ± 8.0
外傷 (n = 32)	9.5 ± 3.5	11.1 ± 4.5
手術 (n = 18)	6.8 ± 3.6	8.4 ± 2.7
時間推移 × 病態 p = 0.209 (交互作用が存在しない)		
Post-hoc test	感染 vs 外傷	p = 0.245
	外傷 vs 手術	p = 0.114
	手術 vs 感染	p = 0.637
FDP		
基礎病態	Day 0	Day 3
感染症 (n = 55)	27.3 ± 20.6	17.5 ± 14.4
外傷 (n = 29)	27.4 ± 22.9	11.5 ± 13.1
手術 (n = 21)	21.9 ± 18.1	14.5 ± 16.1
時間推移 × 病態 p = 0.389 (交互作用が存在しない)		
Post-hoc test	感染 vs 外傷	p = 0.638
	外傷 vs 手術	p = 0.949
	手術 vs 感染	p = 0.481
SIRS スコア		
基礎病態	Day 0	Day 3
感染症 (n = 52)	3.1 ± 0.7	2.2 ± 1.2
外傷 (n = 34)	2.9 ± 1.0	2.1 ± 1.1
手術 (n = 18)	2.9 ± 0.8	2.1 ± 1.4
時間推移 × 病態 p = 0.956 (交互作用が存在しない)		
Post-hoc test	感染 vs 外傷	p = 0.676
	外傷 vs 手術	p = 0.998
	手術 vs 感染	p = 0.737

とした。

結果

1) 基礎病態別にみた凝血学的指標と重症度の時間的推移の比較 (表1, 2)

凝血学的指標, 臓器不全 (全身的重症度) の時間的推移に基礎病態による差異があるかを検討するために, 血小板減少の基礎病態別に, 参入日 (0病日) および第3病日の血小板数, 血清FDP値, SIRS (systemic inflammatory response syndrome) スコア, 急性期DICスコアとSOFAスコアの時間的推移を感染症, 外傷, 手術症例群間で比較した (2元配置分散分析)。急性期DIC診断基準の診断項目である血小板数,

表2 基礎病態別にみた凝血学的指標と重症度の時間的推移の比較 (2)

急性期DICスコア		
基礎病態	Day 0	Day 3
感染症 (n = 58)	6.0 ± 1.6	4.6 ± 2.7
外傷 (n = 38)	6.0 ± 1.6	2.5 ± 2.0
手術 (n = 21)	6.3 ± 1.6	3.8 ± 2.4
時間推移 × 病態 p = 0.000 (交互作用が存在する)		
Post-hoc test	感染 vs 外傷	p = 0.016
	外傷 vs 手術	p = 0.214
	手術 vs 感染	p = 0.877
SOFAスコア		
基礎病態	Day 0	Day 3
感染症 (n = 53)	9.0 ± 3.7	8.7 ± 4.8
外傷 (n = 34)	7.2 ± 4.0	5.9 ± 4.1
手術 (n = 18)	11.7 ± 2.8	8.1 ± 4.3
時間推移 × 病態 p = 0.003 (交互作用が存在する)		
Post-hoc test	感染 vs 外傷	p = 0.019
	外傷 vs 手術	p = 0.011
	手術 vs 感染	p = 0.623

血清FDP値, SIRSスコアは基礎病態別に交互作用が存在せず, 時間的推移に差異は認められなかったが, 急性期DICスコアおよびSOFAスコアには交互作用が認められた (急性期DICスコア; p = 0.000, SOFAスコア; p = 0.003)。また, これらの交互作用が認められたスコアにおいて, 群間比較を行うと, 急性期スコアは感染症と外傷例間において, また, SOFAスコアは感染症と外傷, 外傷と手術症例間で有意差が認められており, これらの基礎病態間では, 急性期DICスコアで示される凝血学的状態の推移, およびSOFAスコアにより示される臓器不全 (全身的重症度) には時間的推移が異なるものであることが示された。

2) エントリー時急性期DICスコア4点以上の症例の病態別転帰の比較 (表3)

今回の前向きに集積された症例のうち, 参入時に急性期DICスコア4点以上の症例は161例あり, 全体の死亡は37例, 死亡率は23.0%であった。対象とし

表3 エントリー時急性期DICスコア4点以上の症例の病態別転帰

	生存	死亡	死亡率
感染症 (n = 58)	42 例	16 例	27.6%
外傷 (n = 38)	33 例	5 例	13.2%
手術 (n = 21)	19 例	2 例	9.5%
全例 (n = 161)	124 例	37 例	23.0%

感染 vs 外傷 p = 0.094
 外傷 vs 手術 p = 0.680
 手術 vs 感染 p = 0.078

た3基礎病態別にその転帰をみると、感染症が27.6%と最も高く、手術では9.5%であったが、3群間において統計学的有意差は認められていない。

3) 各DIC診断基準によりDICと診断された症例の基礎病態別転帰の比較

予後予測における急性期DICスコアの有用性を他のDIC診断基準と比較検討するために、感染症、外傷、手術の基礎病態別に、観察期間中（4日間）に、①急性期DIC診断基準、②厚生省診断基準、③ISTH

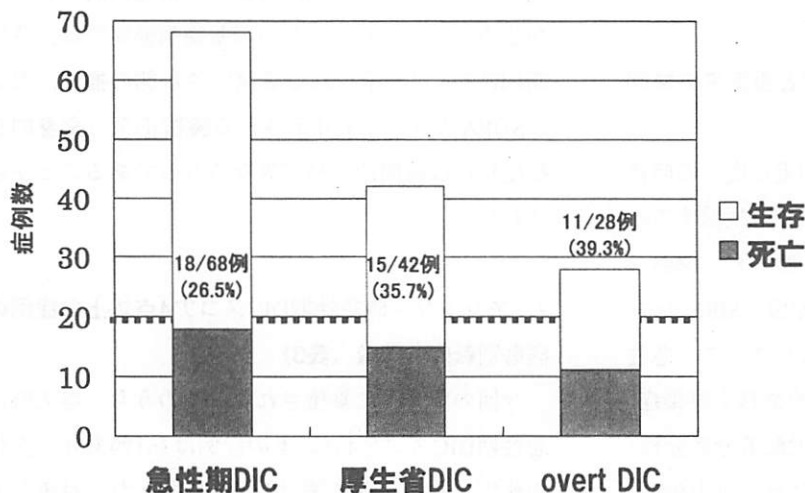
overt DIC基準によりDICと診断された症例数とその転帰を検討した。

感染症を基礎病態として、エントリー時に急性期DIC診断基準によりDICと診断された症例は68例であり、うち18例（26.5%）が死亡している。この68例のうち、4日間の観察期間中に厚生省基準によるDIC診断例は42例、ISTH overt DIC診断例は28例であった。しかし、急性期基準でDICと診断され死亡に至った18例のうち、厚生省診断基準では15例、ISTH基準では11例のみしか抽出することができていない（図1）。感染症を基礎疾患とし、DICと診断された症例の死亡率は3診断基準間に有意差はなく、厚生省基準およびISTH基準は急性期基準診断例のうち重症例のみを診断しているものではない。

一方、外傷を基礎疾患としている症例では、42例がエントリー時に急性期基準によりDICと診断され、うち5例（11.9%）が死亡した。この42例中、厚生省診断基準による診断例は19例、ISTH基準による診断例の1例を除いて、死亡に到る5例を両診断基準によっても抽出することが可能であった（図2）。さらに、手術を基礎疾患とする症例においては、死亡に到る重症

図1 急性期DIC診断基準、厚生省診断基準、ISTH overt DIC基準によりDICと診断された感染症症例の転帰の比較

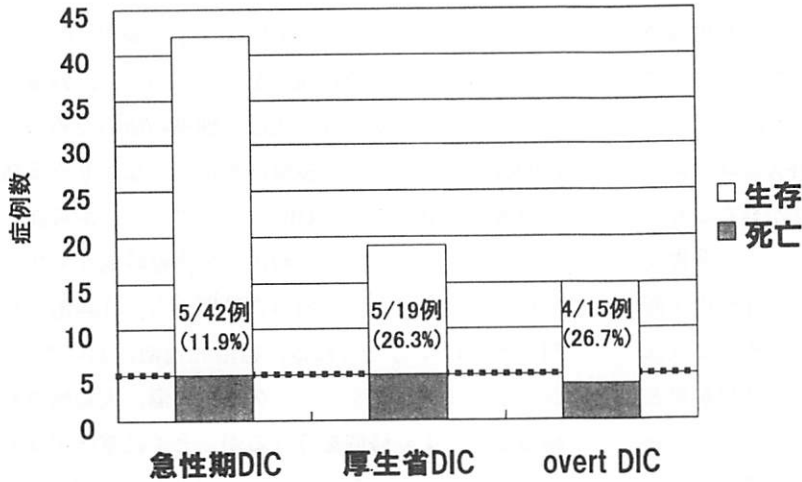
感染症



エントリー時に急性期基準によりDICと診断された症例は68例あり、うち18例（26.5%）が死亡したが、これらの症例のうち観察期間中に厚生省基準によるDIC診断例は42例、ISTH overt DIC例は28例であった。しかし、厚生省診断基準では急性期基準でDICと診断され死亡に到った18例のうち15例、ISTH基準では11例のみしかDICと診断し得ていない。

図2 急性期DIC診断基準、厚生省診断基準、ISTH overt DIC基準によりDICと診断された外傷症例の転帰の比較

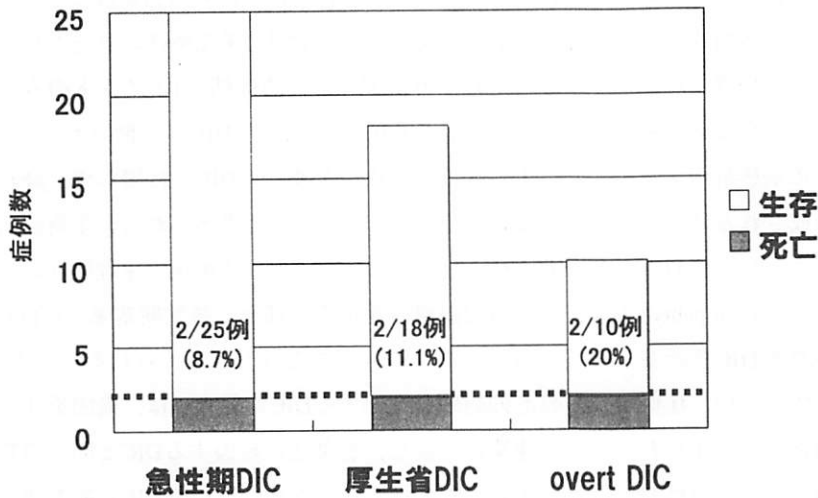
外傷



エントリー時に急性期基準によりDICと診断された症例は42例あり、うち5例(11.9%)が死亡したが、これらの症例のうち観察期間中に厚生省基準によるDIC診断例は19例、ISTH overt DIC例は15例であった。厚生省診断基準では急性期基準でDICと診断され死亡に到った5例全例、ISTH基準では5例中1例以外はDICと診断し治療対象とした。

図3 急性期DIC診断基準、厚生省診断基準、ISTH overt DIC基準によりDICと診断された手術症例の転帰の比較

手術



エントリー時に急性期基準によりDICと診断された症例は25例あり、うち2例(8.7%)が死亡したが、これらの症例のうち観察期間中に厚生省基準によるDIC診断例は18例、ISTH overt DIC例は10例であった。厚生省診断基準、ISTH基準とも死亡にいたった2例ともDICと診断し治療対象とした。

例の診断は、いずれも厚生省基準およびISTH基準により診断することが可能であった(図3)。

考察

急性期DIC診断基準は多様な基礎疾患・病態から発症するDICを診断可能とすることを念頭においた

ものではあるが、本診断基準によってDICと診断される病態は、基礎疾患の如何によらず、同一の転帰、重症度であるのか、あるいは基礎疾患により異なる転帰、重症度を有する病態を診断しているのかに関する検討はなされていなかった。このことは、急性期DIC基準診断基準に限らず、厚生省基準やISTH基

準においても同様である。

本研究は、急性期DIC診断基準によってDICと診断された症例のうち、感染症、外傷、手術を基礎病態とした症例の重症度、転帰を比較したものである。さらには治療開始基準としての診断能を、基礎病態別に厚生省基準やISTH基準と比較している。その結果、異なった基礎病態では、急性期DICスコアで示される凝血学的状指標、およびSOFAスコアにより示される全身の重症度は時間的推移が異なるものであることが示された。また、外傷、手術を基礎疾患とする症例においては、死亡に到る重症例の診断は、いずれも厚生省基準およびISTH基準により診断することが可能である一方、感染症を基礎疾患とした症例では、他の基礎病態と異なり、死亡にいたる重症例の診断において急性期基準が最も優れ、ISTH基準、厚生省基準ではこれらの症例を治療対象として抽出しえない可能性があることを示したものである。

救命救急領域でみられるDICは、凝固の持続的亢進、凝固制御機構不全、線溶抑制が特徴であり、炎症性サイトカインに起因する白血球による血管内皮細胞障害が同時に認められる。これは、侵襲に対する生体反応における凝固系反応と免疫炎症反応の密接な連関によるものである。これらの病態解明を背景にして、急性期DIC診断基準が作成されるにいたり、また、急性期DIC診断基準の作成・発表においては、同時に、SAC (SIRS-associated coagulopathy) の病態概念を提唱している^{9) 10)}。急性期DIC診断基準によって診断される病態は、「SIRSを伴い、症例の転帰に大きな影響を有する凝固線溶異常、すなわち全身性凝固炎症反応異常」である。また、急性期DIC診断基準で診断されるDICは「臓器障害を伴う凝固線溶異常」と定義される厚生省診断基準によるDICとは明確に異なり、この相違が、DICの早期診断を可能にしたものである^{5) 9) 10) 12)}。

感染症に起因するDICはこれらの概念、病態にまさに一致したものである。急性期DIC診断基準により治療対象として抽出しえた死亡にいたる重症例を、厚生省基準およびISTH基準では治療対象とし

て抽出することができなかった本研究結果は、さらに急性期DIC診断基準で診断される病態と、これが治療開始基準となることの妥当性を裏付けるものとなろう。

外傷後にみられる血液凝固線溶系の変化に関しては、丸藤らが詳細なreviewを行っている¹³⁾。外傷後の血液凝固線溶反応は、止血・創傷治癒のための生理的凝固線溶反応と、多臓器不全につながる病的凝固線溶異常であるDICに分類することが可能である。そして、この凝固線溶異常を経時的な変化の視点から捉えると、①線溶亢進期から、②線溶抑制期へと分けて考えられる。線溶亢進期においては、ショックに伴うアシドーシスや低体温、大量輸液や輸血などにより修飾をうけるが、とくに重症頭部外傷合併例などでは著しい線溶亢進状態を呈する^{14)~16)}。急性期DIC診断基準によってDICと診断される外傷例には、止血・創傷治癒のための生理的凝固線溶反応や病的反応としての凝固線溶異常ではあっても、線溶亢進期の病態が多く含まれる可能性がある。これらの病態は2~3日以上にわたり増悪することはなく、また、現時点での治療は補充療法に限定される。そのため、外傷例では、急性期の1ポイントのみにおいて急性期DIC基準によりDICと診断されても、必ずしも抗凝固療法を要するDICとは限らず、経時的な評価が必要となるものと考えられる。手術症例も同様に捉えることができ、手術後の生理的反応としての凝固線溶異常の一部を、急性期基準ではDICと診断する可能性があるものと考えられる。一方、線溶抑制期に合併するDICにおいては、凝固炎症反応連関が持続し、感染症に起因するDICと同一の特徴を有する病態となるため、急性期DIC診断基準の適応は早期治療開始につながると考えられる。

まとめ

急性期DIC診断基準は多様な基礎疾患・病態から発症するDICを診断可能とすることを念頭においたものではあるが、感染症、外傷、手術などの異なった基礎病態では、急性期DICスコアで示される凝血学的指標、およびSOFAスコアにより示される全身

的重症度は時間的推移が異なる。また、外傷、手術を基礎疾患とする症例においては、死亡に到る重症例の診断は、いずれも厚生省基準およびISTH基準により可能である一方、感染症を基礎疾患とした症例では、他の基礎病態と異なり、死亡にいたる重症例の診断において急性期基準が最も優れ、ISTH基準、厚生省基準ではこれらの症例を治療対象として抽出しえない可能性がある。感染症症例においては急性期DIC基準を治療開始基準として、積極的に治療介入することが推奨され、また外傷、手術後症例においては、急性期の1ポイントのみにおいて急性期DIC基準によりDICと診断されても、必ずしも抗凝固療法を要するDICとは限らず、経時的な評価が必要となるものと考えられる。

References

- 1) Levi M, de Jonge E, van der Poll T, ten Cate H : Disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 1999;**82** :695-705.
- 2) Taylor FB Jr, Toh C, Hoots WK, et al. : Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;**86**:1327-1330.
- 3) 丸藤 哲, 早川峰司, 星野弘勝 : DIC概念の変遷. 日本救急医学会・日本血栓止血学会合同委員会提唱「救急領域のDIC診断基準(案)」成立とその過程. *救急医学.* 2004;**28**:759-765.
- 4) Coughlin SR : Thrombin signaling and protease-activated receptors. *Nature.* 2000;**407**:258-264.
- 5) 宵木延雄, 長谷川淳 : DIC診断基準の「診断のための補助的検査成績, 所見」の項の改訂について. 厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班 昭和62年度研究報告書, 1988, pp37-41.
- 6) 島崎修次 : 学会主導によるDIC診断基準作成の必要性. *救急医学.* 2004;**28**:755-758.
- 7) Wada H, Gabazza EC, Asakura H, et al. : Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) and of the Japanese Ministry of Health and Welfare for overt DIC. *Am J Hematol.* 2003;**74**:17-22.
- 8) Toh CH : Liverpool study for non-overt DIC. Scientific subcommittee on disseminated intravascular coagulation of the ISTH, Birmingham, 2003.
- 9) 丸藤 哲, 射場敏明, 江口 豊 他 : 救急領域の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**:66-80.
- 10) 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.
- 11) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al. : A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006;**34**:625-631.
- 12) 丸藤 哲 : 急性期DIC診断基準. その意義と役割. 侵襲と免疫. 2006;**15**:63-66.
- 13) 丸藤 哲, 亀上 隆, 澤村 淳 他 : 外傷後にみられる血液凝固線溶系の変化. 新しい考え方と治療方法. *日救急医学会誌.* 2006;**17**:629-644.
- 14) 久志本成樹, 柴田泰史, 山本保博 他 : 頭部外傷急性期におけるフィブリノゲン分解の関与. *バイオメディカル* 2001;**11**: 19-29.
- 15) Kushimoto S, Yamamoto Y, Shibata Y, et al. : Implications of excessive fibrinolysis and a2-plasmin inhibitor deficiency in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2001; **49**(5): 1084-1090.
- 16) Kushimoto S, Shibata Y, Yamamoto Y: Implications of fibrinogenolysis in patients with closed head injury. *J Neurotrauma* 2003; **20**(4): 357-363.

急性期DIC症例の基礎病態に関する検討

社会保険中京病院 救急科

上山 昌史

日本救急医学会DIC特別委員会

【背景】日本救急医学会DIC特別委員会は全身性炎症反応（SIRS）に起因する凝固障害をSIRS-associated coagulopathy（SAC）として注目し病態解明を進めてきた。第2回前向き研究では急性期DICスコアが4点以上となったSAC例のみをエントリーして解析し、基礎病態によって経過と転帰に差異のあることが判明した。感染症群は外傷・術後の群と比較すると臓器障害・急性期DICスコアとも増悪し、死亡率も高かった。そこで、非感染性炎症であることがSACの病態と予後に差をもたらすのかを検討するため、広範囲熱傷急性期のSAC、臓器障害の動態について調査した。

【対象と方法】過去2年間に当施設に入院した熱傷例のうち、受傷日から7日間の急性期DIC・SOFAスコアが算定可能で、経過中DICスコアが4点以上となった20症例を対象とした。経過から、20例は受傷時の臓器不全が持続して死亡した6例（MOF群）と、急性期を生存した14例（急性期生存群：6例救命、8例は熱傷感染期に死亡）の2群に分類された。両群のDIC・SIRS・SOFAスコアの差異を分析した。

【結果】急性期生存群ではDIC・SOFAスコアとも第3病日をピークとする（ 3.7 ± 0.8 , 9.8 ± 2.4 ）一過性の上昇パターンを示したが、MOF群では両スコアとも第7病日まで持続的高値を呈した。一方SIRSスコアは経過中群間に差異が認められなかった。

【考察】非感染性SIRSの病態である熱傷受傷急性期にSACと診断される症例には、炎症反応・臓器障害が一過性である群と、臓器不全が進行して急性期に死亡する群が存在する。このことは、基礎病態が感染症か非感染症かによってSACが2つの別の群に分けられるのではなく、臓器障害の方向性を決定づけるのはSIRSによるcoagulopathyの程度（SACの程度）であることを示唆する。急性期DICスコアはone pointでの値よりもその経過が予後予測に有用であり、スコアの上昇は治療開始の良い指標になり得ると考えられる。

急性期DIC症例の治療効果に関する分析

¹防衛医科大学校防衛医学研究センター 外傷研究部門 ²防衛医科大学校病院 救急部

齋藤 大蔵¹ 岡田 芳明²

日本救急医学会DIC特別委員会

【背景】日本救急医学会DIC特別委員会は急性期DIC診断基準を作成し、2005年4月に公表した。今回、第2回前向き研究として本診断基準を満たした症例を多施設でregistryし、その特徴を明らかにするとともに、各種治療の効果を分析した。

【対象・方法】対象は、委員が所属する14施設のICUに入院した急性期DIC症例329例とした。急性期DICと診断した時点をエントリー時とし、その3日後とともに両時期における急性期DICスコア、ATⅢ活性値、SOFAスコア、およびAPACHEⅡスコアを得た。また、エントリー後28日の時点で転帰を判断した（死亡は72例）。治療の内容（血液浄化法、プロテアーゼ阻害薬、オルガラン、低分子ヘパリン、未分画ヘパリン各投与、補充療法等）は各施設の任意とし、エントリー前、あるいはエントリー時から3日後までに治療したか否かを調査し、転帰、パラメーター推移、あるいはスコア推移に対しての治療効果をFisher直接法、2元配置分散分析、ロジスティック回帰分析（ステップワイズ法）、propensity analysis等の統計学的手法を用いて分析した。

【結果・考察】パラメーターやスコアを用いた2元配置分散分析の結果から、治療を早期に実施した症例は治療しなかった症例と比較して重症度が有意に高いことがわかり、Fisher直接法やロジスティック回帰分析等では転帰に対する有意な治療効果を示すことができなかった。唯一の例外は未分画ヘパリンであり、外傷例を除いた急性期DIC症例に早期に投与すると転帰が有意に改善した。また、propensity analysisではATⅢ製剤投与が感染症DICの転帰改善に有用と考えられたが、有意な結果を得るまでには至らなかった。

【結論】急性期DIC症例に対する早期治療として、非外傷症例に対する未分画ヘパリン投与が有用であることが示唆され、それ以外の治療については効果を示すことができなかった。

急性期DIC診断基準の診断基準・重症度評価・治療開始時期における妥当性の評価

¹ 国立病院機構 京都医療センター 救命救急センター ² 近江八幡市民病院 救急診療科

³ 洛和会音羽病院 救命救急センター ⁴ 康生会武田病院 心臓血管外科

⁵ 滋賀医科大学 救急集中治療医学講座

石倉 宏恭¹ 鶴田 宏史² 安田 冬彦³ 山中 一朗⁴ 江口 豊⁵

Aggregation and Coagulation Evaluating project 京滋分科会

【はじめに】今回我々はICU患者に対する凝固・線溶異常病態を評価すべく、京都府、滋賀県の救急・集中治療関連施設において多施設前向き検討を実施したので報告する。

【対象と方法】2005年6-9月の4ヶ月間に、参加施設でのICU管理中、血小板数 $15万/mm^3$ 未満かつFDP $7\mu g/ml$ 以上となった症例を対象とし、急性期DIC診断基準の妥当性を評価した。

【結果】検討期間中の解析対象症例は39例であった。平均年齢66.2歳（中央値70歳）、男：女比は26：13、エントリー時の基礎疾患は感染症が21例（53.8%）と最も多く、組織損傷5例（12.8%）、SIRSを引き起こす病態4例（10.3%）がこれに続いた。また、エントリー以降、治療開始までにSIRSとなった症例は29例（74.4%）であった。エントリー時点の各DIC診断基準点数を評価したところ、『急性期基準』27例（69.2%）、『厚生省基準』12例（30.8%）、『ISTH基準』8例（20.5%）が各々の基準を満たしていた。死亡症例は10例（25.6%）で、これら患者がエントリー時点でDIC診断基準点数を満たしていた割合は『急性期基準』10例（100%）、『厚生省基準』6例（60%）、『ISTH基準』3例（30%）であった。抗凝固や補充療法など、何らかのDIC治療が23例（59.0%）に施されたが、治療開始時点で未だDIC診断基準点数を満たしていなかった症例は『急性期基準』4例（17.4%）、『厚生省基準』12例（52.2%）、『ISTH基準』19例（82.8%）であった。

【結語】凝固・線溶異常に陥った症例に対して、急性期DIC診断基準は他のDIC基準と比較して早期にDIC診断が可能であった。また、転帰予測や治療開始決定要素としても良い診断基準であることが示唆された。今回、統計解析結果を交え、急性期DIC診断基準の有用性に関して論じる。

急性期患者の転帰予測における JAMM急性期DIC診断基準の有用性

¹慶應義塾大学医学部 救急医学 ²済生会神奈川県病院 救急部
³東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座救急医学分野

藤島清太郎¹ 宮木 大¹ 葉 季久雄¹ 関根 和彦²
佐々木淳一³ 堀 進悟¹ 相川 直樹¹

【背景】重症患者の救命率向上には、高率に合併するMODSの予防、早期発見と有効な治療法の開発が必要である。凝固系の機能不全状態であるDICは、重篤な出血症状を引き起こすのみならず、微小血栓形成による組織虚血、血管内皮細胞傷害を介してMODSを誘発し得るため、その対策はとりわけ重要である。

【目的】急性期患者においてDICを早期に診断する上での、日本救急医学会（JAMM）急性期DIC診断基準の有用性を明らかにすること。

【対象と方法】当院救急部外来を受診、かつ／またはICUに入院し、7日後まで経過を追い得た141人を対象として検討した。各患者において、来院時またはICU入室時のSIRS項目数、APACHE IIスコア、SOFAスコア、MODSスコア、厚生省およびJAAMによるDICスコアを求め、各々の28日後転帰予測能を比較検討した。

【結果】SIRS、厚生省DIC、JAAM DIC基準を、それぞれ72%、2%、16%の患者が満たした。厚生省DIC基準を満たす患者は全てJAAM DIC基準も満たしていた。28日後転帰に対するSIRS項目数、SOFAスコア、MODSスコア、APACHE IIスコア、厚生省DICスコア、JAAM DICスコアのROC曲線面積は、それぞれ0.721、0.828、0.802、0.874、0.729、0.781であった。

【考察】JAAM DICスコアは厚生省DICスコアに比し転帰予測に優れ、より煩雑な各種臓器障害スコアより多少予測能が劣る程度であった。JAAM DIC基準は厚生省基準によるDIC患者を包括する、ハイリスク患者早期検出のためのより鋭敏な診断指標であり、同指標を用いてより早期からの治療開始が可能と思われた。

【結論】JAAM DIC診断基準は、急性期患者における早期DIC診断に有用であった。

【シンポジウム2】

総合討論

『急性期DIC診断基準によって治療方針が変わったか』

司会：丸藤 哲（北海道大学）
小関 一英（川口市立医療センター）
演者：大内 昌和（順天堂大学浦安病院）
真弓 俊彦（名古屋大学）
江口 豊（滋賀医科大学）
大家 宗彦（兵庫医科大学）
久志本成樹（日本医科大学）
上山 昌史（社会保険中京病院）
齋藤 大蔵（防衛医科大学校）
石倉 宏恭（国立病院機構京都医療センター）
藤島清太郎（慶應義塾大学）

小関 ありがとうございます。

それでは、演者の先生方、壇上をお願いいたします。

丸藤 9名の先生にご発表いただきました。時間がありませんので、ポイントだけお聞きしまして、まとめたいと思います。

まず、真弓先生にご発表いただいた点についてですが、

急性期の診断基準について、研修医を含め全然広まっていないという驚愕するデータでしたけれども、どのようにすれば浸透させる事ができるのか。そのポイントについてはいかがでしょうか？

真弓 ひとつには、ハンドブックというか、使いたい時にすぐにスコアを計算できるように、ポケットに入るようなサイズのものをもっと配布してもらって、いつでも使えるようにする事が必要だと思えます。

それからこのDIC基準は、これまでの厚労省の基

準よりも簡単ですし、しかも役に立つということであれば、それが広まれば、もっと皆さんに使っていただけるようになるのではないのでしょうか。

丸藤 はい。

他の演者の方はいかがでしょうか？ どうぞ。

江口 データでは、研修医の3割が厚労省の基準で始めていたんです。これは大きな問題です。『診断基準に合わない治療をするな。治療をしたいなら急性期の基準を使え』くらい強く言った方が良いと思います。厚労省の基準で研修医が判断するのは非常に危険な事ですし、それならば、せめて急性期の診断基準で始めて欲しいというのが最低限の所だと思えます。

丸藤 はい。

なるべく急性期の診断基準を使うようにしましょう。研修医の先生はDICを知りませんが、これは、内科の教科書に厚労省基準が載っているのが悪いんですよね。あれを急性期に変えるように頑張りました。

よう。

他に何かご意見がありますか？ どうぞ。

演者 真弓先生に、次回のアンケートの時にお願いしたいのですが。

厚労省のDIC基準についてですが、臓器症状と出血症状をどうやって把握しているのかという点について、聞いていただけたらと思います。その点をきちんとチェックできているのか、気になる場所です。

真弓 はい。承知致しました。

丸藤 皆さんも、色々な講演や論文の発表をされる時に、急性期DIC診断基準を使っていたらと思います。

それでは次の問題に移ります。

我々の診断基準が、ISTHや厚労省の診断基準に比べて、早期診断・診断率に優れるのは間違いないと思います。この辺りは藤島先生、石倉先生にご発表いただきました。石倉先生のご発表では、SOFA等の臓器不全の予測には良いけれども転帰予測にはちょっとと…。藤島先生の出されたROCカーブについては、我々が出したものとほぼ同じでした。

この辺りの事について、いかがでしょうか？

石倉 ROC曲線を、三重の和田先生に見ていただく機会があったのですが、「それは当然だろう」という、予想外のお返事をいただきました。「スコアを早期診断のスコアにして、治療を早く開始するのだから予後は当然良くなるはずだ。そうであれば、特異度・感度は、転帰に関しては減っても良いのではないか」と言われて、納得しました。

丸藤 藤島先生、いかがでしょうか。

藤島 石倉先生のおっしゃる事はもっともだと思います。では実際に、他には何で評価をする事ができるのか。それで考えたのが、先程最後にちょっとお示ししたのですが、病態増悪というものを客観的に評価できないかという事です。例えばSOFAスコアなどが何点以上悪くなったとか、そういう事をターゲットにしたstudyが必要なのではないかと考えて、我々の所で細々と検討しております。

丸藤 齋藤先生、いかがでしょうか。

齋藤 ひとつには、スコアだという事です。診断基準というのは各々点数で違って来る訳ですから、診断基準をROCで見ているのではなくて、スコアを見ると…。

我々の所で急性期DIC診断基準の“スコア”は良いけれども、“診断基準”に関しては、ROC曲線からは言えないという事を、気を付けなければならないと思っています。

小関 それでは次に移ります。

病態の違いについて、何人かの先生にご発表いただきました。急性期DIC診断基準によって判定されるものでも、病態によって、特に感染症と外傷の違いや、術後の違いなどについてデータをお示しいただきました。

大家先生には、感染症と出血性の違いについてお話しいただきました。これは、治療の内容はともかくとして、確かに大量出血によってDIC様の凝固・線溶系のデータが得られますよね。そうした場合、先生の所では、それをDICとされるのでしょうか？

大家 いいえ。DICとはしていません。

小関 他の施設の方にもお聞きしたいのですが。大量出血などの場合、DIC様の検査データが現れますけれども、それをDICと考える施設はありますか？ DICや血管内凝固というものを考えるとすれば、例えば出血性ショック後の臓器不全などの発生というのを、DICと見なしても良いのではという意見はありませんか？

それはないという事でよろしいでしょうか。それでは、出血の症例においてDIC診断基準を満たした場合でも、DICとしての治療はしていないという事ですね。

では、診断基準によって治療方針が変わったかという点については、主に感染症について、これからディスカッションしていきたいと思います。

その辺りの事について、いかがでしょうか？

久志本 感染症に関しては、今までは厚労省の7点～6点だったのが、急性期基準の4点で始めようという雰囲気になっています。ただ、救命センターで問題なのは、人の入れ替わりが激しいために、その都

度説明しなければいけないという事ですね。厚労省の7点を治療開始基準としている場合には、その度に説明して、急性期基準の4点で治療を始めるようにしています。

ただ、我々の出した診断基準では測定値が異常となる疾患・病態を鑑別するという事で血小板をあげていますので、外傷や手術後に出血をしているような場合には、それを十分に考慮する必要があると思います。ワンポイントで4点だと、ちょっと早いという印象があるように感じますので、感染症と比較すると、もう少しDICの診断には慎重であるべきだという気がします。

小関 その辺、上山先生はいかがでしょう？

上山 外傷で死亡するのは10%、手術後に死亡するのは5%しかありません。その辺を考える必要があるかと思っています。ですから、結論としては久志本先生と一緒にするのは、4点という所を重視して、その“4点が持続するか”という事が有用であるように思います。それをしないと、90~95%の、一過性に収束していくような病態まで治療するのかという事を考えないといけませんので。

小関 先生は、急性期DIC診断基準のスコアの変化を重視しておられますね。これは厚労省DIC診断基準のスコアでは代用できませんか？

上山 そうですね。ランチョンセミナーでも出てきましたが、あれは凝固異常の結果の反映であるスコアですので、ちょっとまずいと思います。

小関 はい。

急性期DIC診断基準と厚労省の診断基準の違いについてですが。救急の先生方は、殆どの皆さんが急性期の診断基準が使われていると思いますが、まだ厚労省の診断基準が有用であるとお考えになっている先生はいらっしゃいますか？ フロアの先生方はいかがでしょう？

フロア 今日の先生方のご発表をお聞きして感じた事ですが、やはり基礎疾患別に、治療開始のポイントは変わっても良いのではないかと思います。元々は、どのような病態でも4点で治療を開始しようという目的で作られた診断基準ではありますが、開始

してみますと基礎病態によって重症度は異なりますし、治療開始のポイントは変えて良いと思います。その時に、例えば“敗血症は急性期の4点で始めましょう。外傷などの場合は厚労省の7点でいきましよう”という使い方もできるかもしれません。また、全て急性期の診断基準を使って点数を変えるという使い方もあるかと思っています。

小関 そうですね。かなり広い範囲を包括するような診断基準になっていますので、このようなディスカッションが出てくる訳ですよ。その辺りは、また今後の検討が必要になってくるかと思っています。

では、次に治療についてですが。

齋藤先生の解析では、未分画ヘパリンについて触れておられましたけれども、これは、私にはちょっと意外な結果でした。何かご意見のある方はいらっしゃいますか？

齋藤先生、この結果の理由について、補足していただけますか。

齋藤 これは昔から言われている事ですので、新しくもないのですが…。欠点としては、やはり症例数が少ないという事ですね。pの値も補正してぎりぎり $p=0.036$ ですから。この結果のみで、未分画ヘパリンが急性期DIC症例に有効であるとは言えないと、私自身は考えています。従って、「かもしれない」という言い方で婉曲に表現しているのですが、そういう弱点があります。

小関 はい。

この診断基準を世に出してから、アンチトロンピンがクローズアップされるようになったような印象があります。ATⅢの意義について、演者の先生方いかがでしょうか？

江口 委員会のデータでは、ATⅢが50を割ると予後が悪いという事ですし、ATⅢは生理的なインヒビターですので、APCなどとは別に考える必要があるかと思っています。生理的な物質が足りなければ補充するというのが臨床では基本だと思いますので、では、どの位で補充するのかという事は、50を意識しながら行う必要があるのではないのでしょうか。

小関 はい。

他の先生方のご意見はいかがでしょうか？

演者 疾患ごとの表では呈示しませんでしたけれども、実はATⅢの値を非感染性のグループで測っております。そうしますと、多分ATⅢを入れていると思いますが、死亡した例では殆ど上がっておりません。最初の値も、江口先生がおっしゃったように50%よりも低い位で、3日後でも同じ位だったりしますので…。ですから、ATⅢの重要性は高いと思います。

小関 はい。

丸藤 大内先生・射場先生のグループのご発表について、ひとつお聞きしたいのですが。

今回のSurvival Sepsis CampaignでもAPCについて、APACHEⅡ 25以上、小児は駄目、術後は駄目という事になっています。ATⅢも死亡率が30～60%位が一番効くという形になってきています。そうしますと、我々の診断基準を使ってAPACHEⅡが25にも行っていないような時には、こういう薬は使えないという事になってしまうのでしょうか？ どのように整合性をつけたら良いのか、ご意見があれば教えてください。

射場 丸藤先生がおっしゃったAPCですが、使っては駄目というのは、いずれも出血で合併症が増えるから使っては駄目という状態なんです。従って、それと重症度別というのは分けて考えるべきだと思います。APCは、やはり出血性の有害事象が多いので、それを十分に考慮する必要があると…。

丸藤 それは術後の方ですね。

射場 小児も、基本的には同じだと思います。これは途中でやめてしまって、データがopenにされませんでしたので結果は判りませんが、小児も、おそらく脳血管を含めて同じだと、僕は理解しています。ATに関しては“重症例にしか効かない”という事ではなくて、転帰から見ると、転帰で有意差を出すためには重症例を対象にしなければならないというのが正確な理解であります。発表ではあのような形になっておりますが、DICを改善させるという点から言えば、もっと軽症から使っても良いと考えています。

丸藤 はい。

齋藤 他の分析でも同じですが、ATⅢに関しては、軽症例を含めると、何もしなくても治療をしても、転帰に関しては関係ないというバイアスが入ってきますので、やはり重症度によって層別に解析する事が重要だと思います。従って、重症例を解析した方が、転帰の結果が出やすいという事があると思います。

小関 はい。

他にもお聞きしたい事がありました、時間がありませんので。

フロアから、これだけは聞いておきたいと言う事がありますか？ どうぞ。

フロア 今回の診断基準についてなのですが。

基礎疾患で、同じスコアでも意味が違うというようなご意見が出されていましたが、それをもって、基礎疾患別に閾値を変えるべきなのかという点についてお聞きしたいのですが。

小関 それでは、お一人ずつお答えいただけますか。

大内 病態によって重症度が変わってきますので、そういう必要はあるのではないかと思います。

真弓 同じです。

江口 この急性期DIC診断基準が、どの瞬間にびつたりとあたるのか検討してからの議題だと考えています。

大家 病態によって、時間的にも差があるかもしれませんが、区別するべきだと思います。

久志本 僕は、このような発表をしましたが、まだ診断基準ができたばかりですので、もう少しこのまま検討した方が良いのではないかと思います。しばらくしてから検討するべきではないかと…。

上山 SACの病態としては、疾患ごとに変える必要性はあまり感じません。ただ治療する時に閾値をどうするかという点は少し考慮しても良いと思います。

齋藤 上山先生と同意見です。点数を変えるのは時期尚早だと思いますが、治療の開始の点数を変えるのは良いと思います。

石倉 私も同意見です。今の閾値をもって重症度

の評価をしたのですけれども、それで特に問題はありませんでした。もしも変えるのであれば、ATを補助的な診断なり、マーカーとして利用するのが良いのではないのでしょうか。

藤島 私どもではデータがありませんので。ですが、新しい診断基準ができて、厚労省の診断基準では点数を満たさなくて治療できなかったものが、治療できるようになりましたので、それは守っていただきたいと思います。

丸藤 私自身も診断基準を変える必要はないと思います。何が重要かと言うと、前から言われている事ではありますが、“点数を毎日つける”という事です。毎日つけていれば、例えば出血性の外傷患者さんの病態がどう変わっていくかという事が判りますから、それで4点だったのが6~7点になったら治療を開始しましょうと…。あるいは感染症だったら4点で開始しましょうという事です。そういう積み重ねでconsensusができていくのが大事だと思います。

小関 僭越ながら、私がまとめのコメントを…。

私は、急性期DIC診断基準を世に出した意義というのには3つあると思っています。

ひとつには、炎症反応とのリンクを取り入れたと

いう事です。これは欧米のRCTの結果などからも明らかですので。

それから、DICの治療の決断を早めただろうという事です。今回の比較でも明らかになっていますが、今まで厚労省の基準で曖昧にされていた部分で、決断を早める事ができただろうと…。真弓先生のアンケートの結果では、まだ完全に浸透した訳ではないようですが、救急・集中治療の領域では半分以上が取り入れていますし、これは時間の問題でしょう。

もうひとつは、分子マーカーとしてのプロテインCやATⅢの意義がかなり明確になってきたという点です。その測定値や、治療への可能性が明確になってきたと思います。

最後に一言。急性期DIC診断基準を作成した経緯からも、多施設でのデータを集積し解析する事が、このように役に立つという点が大事だと思います。今回も、様々な切り口からご発表いただきましたし、このような事が重要だと私は思います。

演者の先生方、有難うございました。会場の先生方、遅くまで有難うございました。

これでこのシンポジウムを終了いたします。

ワルファリン内服中に発症した頭蓋内出血症例に対する 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体の投与

¹岩手医科大学医学部救急医学講座 ²同脳神経外科学講座

吉田 研二^{1,2} 佐々木輝夫¹ 和田 司² 樫村 博史²
吉田 雄樹¹ 小川 彰² 遠藤 重厚¹

ワルファリン内服の副作用として出血性合併症が存在する。救急医療では速やかな凝固機能の是正が必要とされ、ビタミンKや新鮮凍結血漿の投与はこの目的に不十分である。近年、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体投与が推奨されている。今回我々は、ワルファリン内服中に発症し、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体投与を行った頭蓋内出血症例において、治療効果の検討を行った。

脳内出血7例、慢性硬膜下血腫2例で、搬入時のPT-INRは1.54～8.34 (3.05±2.09)であった。第Ⅸ因子複合体投与後15分のPT-INRは1.08～1.57 (1.31±0.18)、投与翌日のPT-INRは0.92～1.67 (1.19±0.23)であった。投与後に血腫の増大は停止し、手術症例では出血性合併症を認めなかった。

乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体の投与はワルファリン内服に伴う血液凝固抑制を速やかに是正し、救急治療において非常に有効であった。

Key Words : 抗凝固療法, 脳出血, 血腫増大, 止血, ビタミンK依存凝固因子

はじめに

各種虚血性イベントの抑制目的にワルファリンの内服による抗凝固療法が広く使用されているが、副作用として出血性合併症が存在する。頭蓋内出血の発症は0.3～1.1%/年であり¹⁾²⁾、非心原性塞栓症の再発予防に対する抗凝固療法では、心房細動由来の心原性塞栓症に比較して頭蓋内出血の危険性が19倍高い²⁾。止血はしばしば困難で、徐々に拡大を示す

ことが少なくなく、抗凝固療法中に発症した頭蓋内出血の急性期死亡率は43～54%と高率であり、血腫の増大が主な原因とされている³⁾。よって、急性期治療においては、速やかに血液凝固能を是正し、止血に努めることが重要である。ビタミンKは効果発現までに時間を要するため、頭蓋内出血発症急性期の血腫増大を抑える目的には不十分である。新鮮凍結血漿も、有効量を投与するには時間がかかりすぎ、また循環血液量の負荷からしばしば肺水腫を引き起

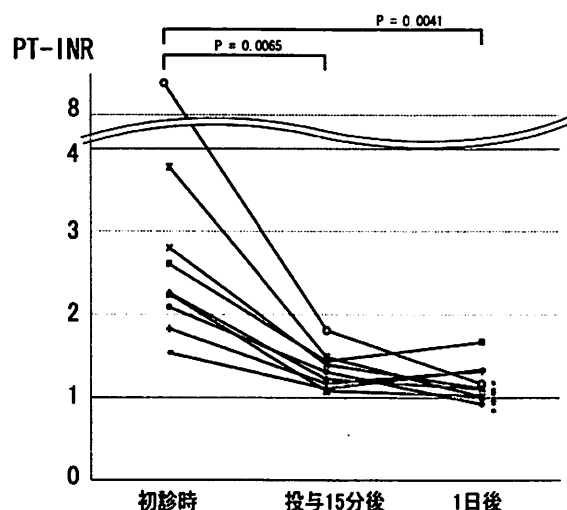
Efficacy of Prothrombin complex concentrate for warfarin-related coagulopathy in patients with intracranial hemorrhage.
Kenji YOSHIDA (Department of Critical Care Medicine, and Department of Neurosurgery, Iwate Medical University School of Medicine) et al.

表1 第Ⅸ因子複合体投与症例における来院時及び投与後のPT-INR値の推移

年齢・性別	病名	基礎疾患	PT-INR		
			来院時	投与15分後	翌日
76・男性	視床出血	心房細動・脳梗塞	8.34	1.57	1.19 *
60・男性	視床出血	心房細動・心筋症	3.78	1.49	1.01 *
69・男性	視床出血	心房細動・脳梗塞	2.8	1.4	1.11 *
58・女性	被殻出血	弁置換術後	2.6	1.44	1.67
70・男性	視床出血	心房細動・脳梗塞	2.25	1.22	1.11 *
77・女性	被殻出血	網膜中心動脈閉塞症	2.24	1.08	1.02 *
62・男性	被殻出血	心房細動・脳梗塞	2.08	1.31	0.92 *
73・男性	慢性硬膜下血腫	閉塞性動脈硬化症	1.83	1.17	1.32
91・男性	慢性硬膜下血腫	脳梗塞	1.54	1.11	1.34
平均±標準偏差			3.05±2.09	1.31±0.18	1.19±0.23

*: ビタミンK 併用投与例

図1 各症例のPT-INR値の経時的推移



PCC投与15分後にはPT-INR値は有意に改善されている (p=0.057)。投与翌日にも良好に低値を保っている。ビタミンK併用投与群 (*) はより低値を保っているが、PCC単独投与群は若干の再上昇傾向を示している。

こすことがある。

血友病Bに対する凝固因子補充療法目的に乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体 (prothrombin complex concentrate ; PCC) の投与が行われているが、近年、ワ

ルファリン内服中の出血性合併症例に対し、緊急な血液凝固能の正常化目的に、PCCを投与することが推奨されている⁴⁾⁵⁾。

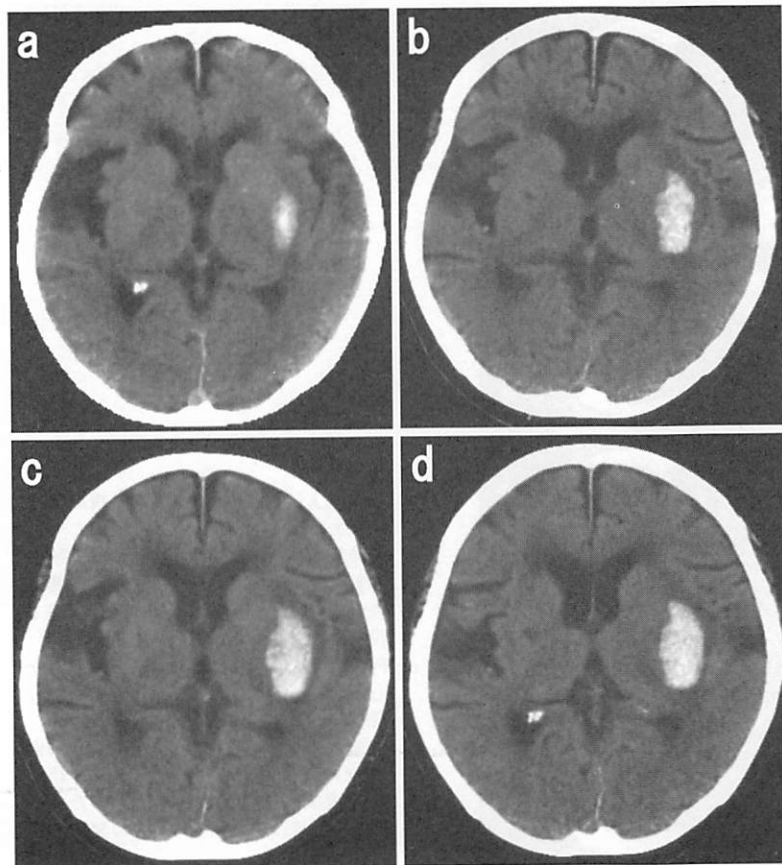
我々の施設では、救急外来に搬入された抗凝固療法中の頭蓋内出血例に対しPCCの投与を行っており、今回、その治療効果について検討を行った。

対象と方法

対象は、2004年4月から2006年5月までに当院に搬入されたワルファリン内服中の頭蓋内出血14例中、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体投与を行った9症例について検討を行った。投与基準は、来院時のprothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) が1.35以上で、連続CTで血腫増大を示した症例か、あるいは緊急手術の適応で、術中・術後の出血性合併症の防止が必要な症例とした。初回投与量はPCC (PPSB-HT[®] ニチヤク) 500単位で、末梢静脈より緩徐に静脈内投与を行った。7例はビタミンKの点滴静注 (ケイツーN 30mg) を併用した。全例来院時、PCC投与15分後、及び翌日に血液凝固検査を試行し、また経時的な頭部CT検査を行った。

PCCはワルファリン内服に伴う凝固異常是正目的

図2 症例1の経時的頭部CT



- a: 前医での初回頭部CT. 左被殻出血を認める.
- b: 当院来院時の頭部CT. 前医CTから4.5時間後. 血腫の増大を認める. この時点で症状は頭痛のみ. ビタミンKの投与を開始した.
- c: 来院1.5時間後の頭部CT. 前医CTから6時間後. 血腫はさらに増大を示している. この後, 速やかにPCCを投与した.
- d: 来院翌日の頭部CT. 前医CTから18時間後. 血腫の増大は停止している.

での使用は, 現在健康保険上未承認であり目的外使用となるため, 該当治療法に関して当院の倫理委員会にて審査を行い, 承認後に使用を開始した. また, 患者及び家族に対しては, PCCの必要性と使用に伴う危険性を書面と口頭にて説明し, 同意が得られた上で投与を行った.

PT-INR値の経時的推移における有意差の検定にはrepeated measure ANOVAを用い, ポストホック・テストは有意水準5%でBonferroni/Dunn法で行った.

結果

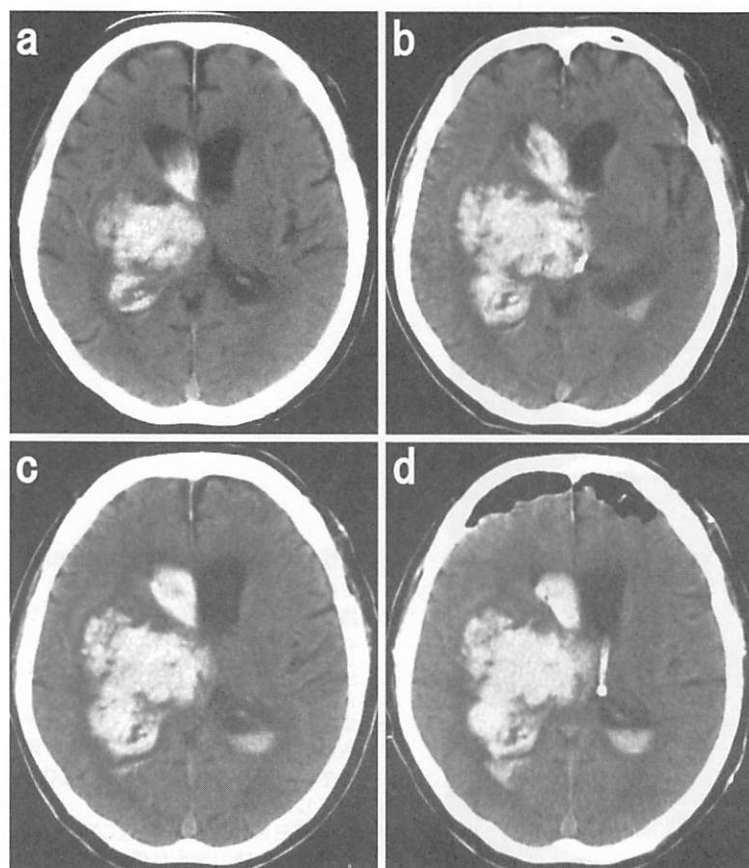
9症例の平均年齢は70.7±10.2歳で, 男性7例・女性2例であった. ワルファリン内服の基礎疾患は心房細動, 脳梗塞, 心筋症, 弁置換術後, 網膜中心動脈閉塞症, 閉塞性動脈硬化症等, 多岐にわたっていた. 頭蓋内出血の内訳は脳出血7例(視床出血4例・

被殻出血3例), 慢性硬膜下血腫2例であり, PCCの投与理由は, 脳出血例のうち6例が連続した頭部CTで血腫の増大と神経学的所見の悪化で, 他は緊急手術の適応であった(表1).

9例の当院搬入時PT-INR値は1.54~8.34(3.05±2.09)であった. PCC投与後15分のPT-INR値は1.08~1.57(1.31±0.18)と有意に低下しており(p=0.0065), 血液凝固能は非常に速やかに是正された. 翌日のPT-INR値は0.92~1.67(1.19±0.23)で, ビタミンKを併用した群では良好に低値でコントロールされたが, PCC単独使用群では若干上昇を示す傾向が認められた(表1, 図1).

連続頭部CT検査では, 上記PT-INR値の変化に対応した結果であり, 脳出血症例ではPCC投与以前は止血が得られず経時的な増大を示したが, PCC投与後には速やかに血腫増大の停止が確認された(図2,

図3 症例2の経時的頭部CT



- a: 当院搬入時の初回頭部CT. 右視床出血を認める.
- b: 意識状態が徐々に悪化を示した直後の頭部CT. 初回CTから1時間後. 血腫の増大を認める. この後速やかにPCCを投与した.
- c: PCC投与1時間後の頭部CT. 初回CTから2時間後. 血腫増大は停止している. 急性水頭症を認める.
- d: 脳室ドレナージ術直後の頭部CT. 両側側脳内にドレナージチューブを認める. 視床出血の増大は無く, また, 手術に伴う新たな頭蓋内出血の発生を認めない.

3).

緊急手術を必要とした症例では, いずれも手術操作に影響するような出血傾向は認めず, また, 術後に出血性合併症の発生を見なかった (図3).

全例経過中に虚血性イベントの発生を認めなかった.

以下代表例を示す.

<症例: 1>

77歳女性で, 網膜中心動脈閉塞症の診断で2週間前よりワルファリンの内服を開始していたが, 深夜より左側頭痛が出現し, 翌朝には体が右へ傾くようになったため近医を受診した. 頭部CTで左被殻出血 (約5ml) を認め治療目的に当科紹介となった. 来院直後に頭部CTを施行し (前医での初回頭部CTから4.5時間後), 血腫の増大 (約9ml) を認めたが, 頭痛のみで神経学的に異常を認めなかった. また,

来院時のPT-INRは2.24であった. 初回CTより4.5時間が経過しており, その間に神経症状の悪化が無かったことから, すでに止血完了している可能性も考えビタミンKの投与のみを開始し嚴重に神経学的所見の観察を行った. 来院1.5時間後に右不全麻痺と軽度の失語が現れたため, 直ちに頭部CT検査を行ったところ (初回CTより6時間後), 血腫はさらに増大 (約12ml) していた. 速やかにPCCの投与を行った. 投与15分後のPT-INRは1.08と改善し, 神経所見の悪化も停止した. 頭部CT上は血腫による内包の破壊は明らかではなく圧迫する形で存在しており, 症状は速やかに改善した. 翌朝の頭部CT (初回CTより18時間後) でPCC投与後に血腫増大の無いことを確認した. 最終的に新たな神経学的欠落無く退院した. 網膜中心動脈閉塞症による網膜変化は不可逆的な状態であり, 眼科医と相談の上, ワルフ

ァリン内服による改善は困難と判断し内服は以後中止した。塞栓症の可能性も考え心血管病変検索予定を行ったが異常は認めなかった(図2)。

<症例：2>

69歳男性。心房細動に伴う塞栓症性脳梗塞の再発予防にワルファリンを内服中であった。突然の左麻痺を主訴に通院中の当院神経内科に搬送となり、頭部CTで右視床出血(約25ml)を認め当科紹介となった。救急外来搬入時、左麻痺は徒手筋力テストで1/5の完全麻痺を呈しており、構語障害も認めたが会話は可能であり理解もまずまず良好で、Japan Coma Scale (JCS) 2であった。バイタルサインのチェックや静脈路の確保等救急処置を開始したが、その間に徐々に意識障害が進行していった。直ちに頭部CTを試行し(初回CTより1時間後)血腫の増大(約48ml)を認めた。同時期に来院時採血におけるPT-INR値が2.80であることが確認され、速やかにPCCの投与を行った。投与15分後のPT-INR値は1.40と低下した。1時間後(初回CTより2時間後)の頭部CTで、PCC投与後に血腫増大が停止したことを確認した。急性水頭症を呈してきており、引き続き緊急で両側の脳室ドレナージ術を行ったが、術中に出血傾向のため手術操作に難渋することは無く、また術後にも出血性の合併症の発生を認めなかった(図3)。

考察

脳内出血により破壊された脳組織は再生されないため、その死亡率や機能予後は、血腫量や早期の血腫増大などの因子に左右される。抗凝固療法中に脳内出血を合併した場合は、持続する血腫の増大のため急性期死亡率は高率となっている。血腫増大が起る時期は、通常の脳内出血では、多くは6時間以内とされているが、抗凝固療法中の場合は6時間を超えてもなお増大を示す例が多く⁶⁾、血圧管理などの通常の脳内出血急性期治療を行っても神経学的所見は徐々に悪化し、重篤な予後となることが少なくない。よって、抗凝固療法中に合併した脳内出血の

治療は、いかに速やかに血液凝固能を改善させ、血腫の増大を最小限にとどめて残存する脳機能を確保することが重要となる。

従来、ワルファリン内服に伴う血液凝固異常の是正には、ビタミンKや新鮮凍結血漿の投与が行われていたが、ビタミンKは効果発現までにかかなりの時間を要するため急性期脳内出血の血腫拡大防止には不十分であり、また新鮮凍結血漿も準備するまでに時間がかかることや、しばしば不完全な是正に終わったり、肺水腫を起こすことがあるなどの問題があった。これに対し、PCCは常備していれば即座に投与可能で、効果発現も10~15分と即効性があり、ワルファリン投与患者の脳内出血に対して、超急性期の緊急な血液凝固能是正目的に非常に有用な薬剤である⁷⁻⁹⁾。当院では救急外来において、血液凝固検査結果の確認や、家族への説明と同意の後にPCCの投与を行っているが、概ね来院1時間以内に血液凝固能の改善が得られている。

PPCの作用機序は、ワルファリン内服により抑制されているビタミンK依存性凝固因子(FII, FVII, FIX, FX)を直接補充し、血液凝固能を速やかに改善することによる。IX因子複合体製剤は海外を含め数社より製造されているが、含有する各凝固因子活性は製造会社間にばらつきがある。今回我々が使用したPPC製剤は、上記ビタミンK依存性凝固因子をほぼ同等に含有する特徴を持っていた(各凝固因子とも、概ね20 IU/ml以上の力価)。

PCC投与量は、過去の報告に基づいて初回500単位としたが¹⁰⁾、来院時PT-INR値が8.34と高値を示した症例以外は、投与15分後にはPT-INR値1.5以下と良好に是正されていた。上記高値を示した症例においても1.57とまずまずの値に落ち着いていた。是正目標値は1.35以下を推奨する意見もあるが⁴⁾、過去の報告では1.5以下あるいは2.0以下で検討されているものもあり⁶⁾¹⁰⁾、それぞれ良好な結果を得ている。今回我々の検討においても1.5台以下への是正で、その後の血腫の増大は認めなかった。

PCCとビタミンKの併用の有無によりPT-INR値の推移に着目すると、PCC単独投与群は翌日に若干

PT-INR値の再上昇傾向を認めた。より厳密にPT-INR値のコントロールし再出血を防止するためにはビタミンKの併用が必要であることが示唆された(表1, 図1)⁹⁾。

抗凝固療法再開については、担当主治医と協議を行い、虚血性合併症再発の可能性が高いと判断される症例について経口ワルファリン投与を再開した。具体的には心房細動由来心原性塞栓症の既往、弁置換術後、心房細動+心筋症、閉塞性動脈硬化症などで、脳塞栓症疑診例や慢性期で視力改善の見込みのない網膜中心動脈閉塞症等は今回の出血を期に中止した。再開の時期は、翌日の頭部CTにおいて、血腫の増大が無く、止血が確認された時点で再開した。PT-INR値が正常化した時点でヘパリン投与を開始し、活性部分トロンボプラスチン時間を1.5~2倍にコントロールする管理も提唱されているが⁴⁾、止血が完成されていない時点でのヘパリン投与は再出血を助長する可能性がある。我々の結果では、翌朝の追跡CTで血腫の増加を認めなかった症例は止血が完了していると判断し、抗凝固療法を再開したが、幸いに血腫の再増大例は存在しなかった。

脳出血に際し1~2週間のワルファリン休薬を行った場合、脳梗塞の発症率は5%未満と報告されている⁴⁾。今回の検討において、経過中に虚血性イベントを発症した症例は存在しなかった。

抗凝固療法中の頭蓋内出血発症の危険性は0.3~1.1%/年とされているが¹¹⁾、近年、高齢化による内服例の増加のためか、当院における症例数は増加傾向を認める¹¹⁾。今後、さらにPCCの必要性が重要視されることが予想されるが、問題点としては、ヒト血液由来の製剤であるため感染症伝播のリスクが完全には排除できない点と、本使用目的は健康保険適応外であることがあげられる。前者については、コスト面を克服できれば遺伝子組換え型活性第Ⅶ因子製剤が有用な可能性があるが¹²⁾、いずれにも患者本人や家族に対し十分なインフォームド・コンセントが必要である。使用施設における倫理委員会等での承諾など、PCC使用に関して十分な準備態勢を整えておくことが求められる。

結語

ワルファリン内服中に発症した頭蓋内出血に対し、乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体(PCC)の投与を行ったが、PT-INR値は投与15分後で速やかに是正され、さらなる血腫の増大や神経所見の悪化を防止した。緊急手術症例においては、術中及び術後に出血性合併症の発生を認めなかった。また、止血確認後の抗凝固療法再開により、経過中に虚血性イベントの発生を認めなかった。

参考文献

- 1) Gorter JW : Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. Neurology. 1999;**53**:1319-1327.
- 2) Butler AC, Tait RC : Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage. Blood Rev. 1998;**12**: 35-44.
- 3) Sjoblom L, Hardemark HG, Lindgren A et al. : Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a Swedish multicenter study. Stroke. 2001;**32**:2565-2574.
- 4) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信 : 脳卒中治療ガイドライン2004, 第1版, 株式会社協和企画, 東京都, 2004年 : 135-137.
- 5) Fredriksson K, Norrving B, Stromblad LG : Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. Stroke. 1992;**23**:972-977.
- 6) Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi T : Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. Thromb Haemost. 2003;**89**:278-83.
- 7) Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, Byrne PO : Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. Br J Neurosurg. 2000;**14**: 458-461.
- 8) Hanley JP : Warfarin reversal. J Clin Pathol. 2004;**57**: 1132-1139.
- 9) Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H : Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. Thromb Res. 2002;**108**:25-30.

- 10) Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K : Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2005;**115**: 455-459.
- 11) 吉田雄樹 : インターベンション時代の脳卒中学 (改訂第2版) 下 - 超急性期から再発予防まで -, 株式会社日本臨牀社, 大阪府, 2006年 : 531-534.
- 12) Freeman WD, Brott TG, Barrett KM, Castillo PR, Deen HG Jr, Czervionke LF, Meschia JF : Recombinant factor VIIa for rapid reversal of warfarin anticoagulation in acute intracranial hemorrhage. *Mayo Clin Proc.* 2004;**79**:1495-1500.

外傷患者におけるSIRS項目と外傷の重症度、 臓器障害および転帰との関連性

日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター

阪本雄一郎 益子 邦洋 松本 尚 原 義明
朽方 規喜 武井 健吉 金丸 勝弘 富田 祥輝
齋藤 伸行 八木 貴典 嶺 貴彦

日本医科大学 救急医学
山本 保博

[背景] SIRS判定は簡便な判定基準であり主に腹膜炎症例に対するearly warning signとしての有用性が報告されている。[対象と方法] Japan Trauma Data Bank (JTDB) に登録したAbbreviated Injury Scale (AIS) 3以上の損傷部を含む外傷症例212例を対象として来院時のSIRS項目とRevised Trauma Score (RTS), Injury Severity Score (ISS), probability of survival (Ps), 臓器障害の合併率および転帰との関連を検討した。[結果] 来院時SIRSと診断された症例は53.3%。SIRS項目数の増加に伴ってISSが高く、RTSが低い結果が得られたがPsとの関連は認めなかった。また、来院時SIRS症例は有意にISSが高く、RTSが低かった。入院後に臓器障害を認めた症例は10.4%で、急性肺障害とDICの発生は来院時のSIRS判定と有意な相関を認めた。[結語] 外傷症例において来院時SIRSの程度は外傷の重症度を反映し、入院後に発症する臓器障害のearly warning signとして有用である可能性が示唆された。

Key Words : 外傷, 臓器障害, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), ISS (Injury Severity Score), RTS (Revised Trauma Score)

はじめに

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) の概念は、1992年のthe American College of Chest Physiciansとthe Society of Critical Care Medicineの合同カンファレンス¹⁾²⁾によって示されて以来、種々

の病態に対する指標として広く受け入れられている(表1)。SIRSに関する報告の多くは、腹膜炎に対するearly entry criteriaやearly warning signとして有用であるという内容が主体である^{3)~8)}。

SIRSの病態は、急性期の内因性メディエーターによる複合的な反応による臨床症状であり、感染や

Relationship between Systemic Inflammatory Response Syndrome and, Injury Severity, Organ Damage and outcome in Trauma Patients.
Yuichiro SAKAMOTO (Dept. of Emergency and Critical Care Medicine, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School) et al.

表1 SIRSの診断基準

体温	38°C以上または36°C以下
脈拍数	90回/分以上
呼吸数	20回/分以上 または PaCO ₂ 32mmHg以下
白血球数	12000/mm ³ 以上または4000/mm ³ 以下 幼若球数10%以下

上記4項目中2項目以上を満たすときにSIRSと判定

表2 対象症例の概要

性別 (男性/女性)	154 (72.6%) / 58 (27.4%)
年齢	48 ± 22 歳
体温	36.2 ± 1.1 °C
心拍数	87.9 ± 21.5 /min
呼吸数	24.4 ± 7.3 /min
白血球数	12023 ± 6448 /mm ³
ISS	16.7 ± 9.4
RTS	7.22 ± 1.00
Ps値	0.91 ± 0.16

敗血症だけに一致する状態ではなく、外傷、肺炎、熱傷、侵襲的な手術等でも認められる。外傷患者とSIRSの関連においては入院後の感染症併発や転帰との相関を示した報告はあるが^{9)~11)}、外傷の重症度との詳細な検討や入院後の臓器障害との関連を検討した報告は検索した範囲では認められなかった。

今回、外傷患者における来院時のSIRS判定とそれぞれ解剖学的重症度と生理学的重症度を表すISS(Injury Severity Score)とRTS (Revised Trauma Score) および予測生存率であるPs (probability of survival)との関連について検討し¹²⁾、SIRS基準は入院後の臓器障害、重症感染症の合併、および転帰を予測し得るのか否かについて検討した。

方法

平成17年4月から平成18年3月までに当院救命救急センターに入室し、Abbreviated Injury Score (AIS) 3

以上の損傷を認めた外傷患者267例中、来院時心肺停止症例やデータが不十分であった症例を除く212例を対象としてretrospectiveに検討した。

ISS, RTS やSIRS判定は2004年1月より正式に始まった本邦における初の外傷登録システムであるJapan Trauma Data Bank (JTDB) のデータおよび診療録を元に算出し、それぞれの判定時期は、当院への搬送時とした。また、臓器障害の診断基準は、急性肺障害はAcute Lung Injuryの基準であるP/F比 (PaO₂/吸入気酸素濃度) 300以下¹³⁾、血液凝固障害 (disseminated intravascular coagulation) 診断は日本救急医学会が推奨するDIC診断基準を参考として血小板80,000/μL以下もしくはFDP (fibrinogen degradation products) 25以上¹⁴⁾とした。また、急性腎不全は、尿量の低下により血中クレアチニン濃度が上昇し、一時的な間欠的濾過透析や利尿剤投与を要した症例とした。重症感染症有りと判断した基準は感染によ

表3 外傷患者の来院時SIRS項目の陽性率

体温	35.4%
心拍数	34.9%
呼吸数	65.1%
白血球数	42.9%

るショック状態をきたした症例とした。

統計学的な検討は、Jonckheere傾向検定、Cochran-Armitage傾向検定、t検定、 χ^2 乗検定を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意差有りとして判定した。

結果

対象症例212人の内訳は、男性154人(72.6%)、女性

58人(27.4%)で、95.3%(202人)は鈍的外傷であり、鋭的外傷は4.7%(10人)のみであった。年齢は48 ± 22歳、ISSは16.7 ± 9.4、RTSは7.22 ± 1.00、Ps値は0.91 ± 0.16であった(表2)。

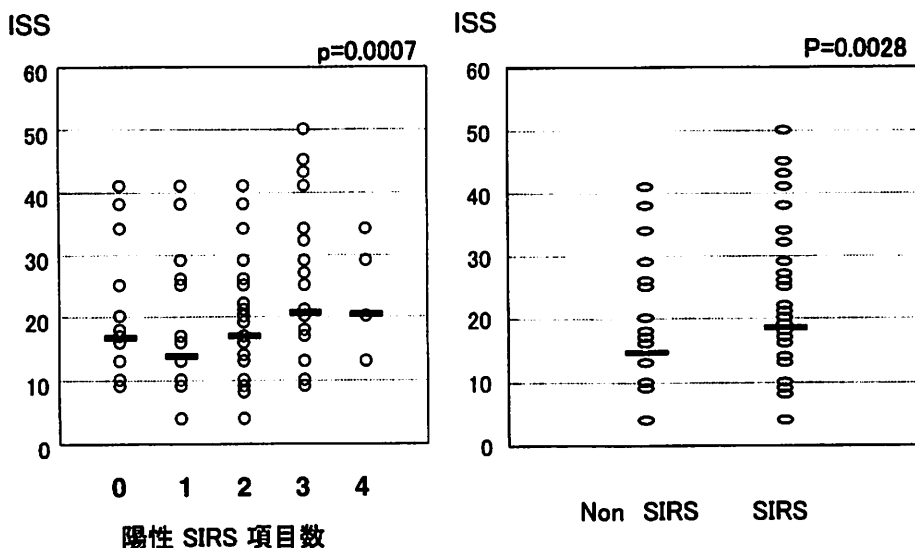
SIRS項目の陽性率は、体温35.4%、心拍数34.9%、呼吸数65.1%、白血球数42.9%であった(表3)。また、SIRSの陽性率は53.3%(113例/212例)であり陽性項目数はそれぞれ0項目13.2%、1項目33.5%、2項目30.2%、3項目20.3%、4項目2.8%であった(表4)。

SIRS判定の陽性項目数とISSは傾向検定において有意に相関しており、来院時のSIRS項目数が多いほどISSが高い傾向にあり(図1左)、SIRS症例はnon SIRS症例と比較し有意にISSが高かった(図1右)。また、RTSも傾向検定において有意な相関を認め、

表4 来院時における陽性SIRS項目数の割合

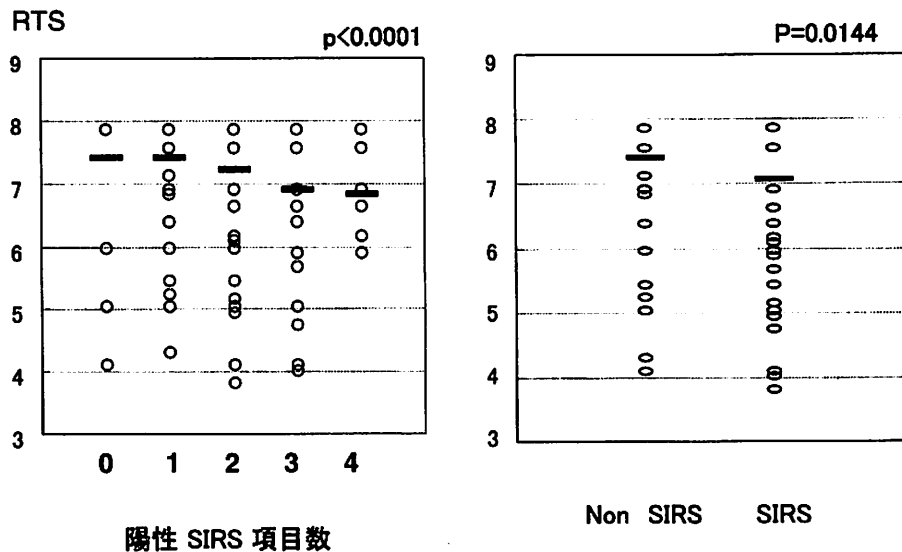
陽性項目数	症例数	SIRS判定	
0	28cases	13.2%	non SIRS
1	71cases	33.5%	
2	64cases	30.2%	SIRS
3	43cases	20.3%	
4	6 cases	2.8%	

図1 ISS とSIRS score, SIRS判定との関連



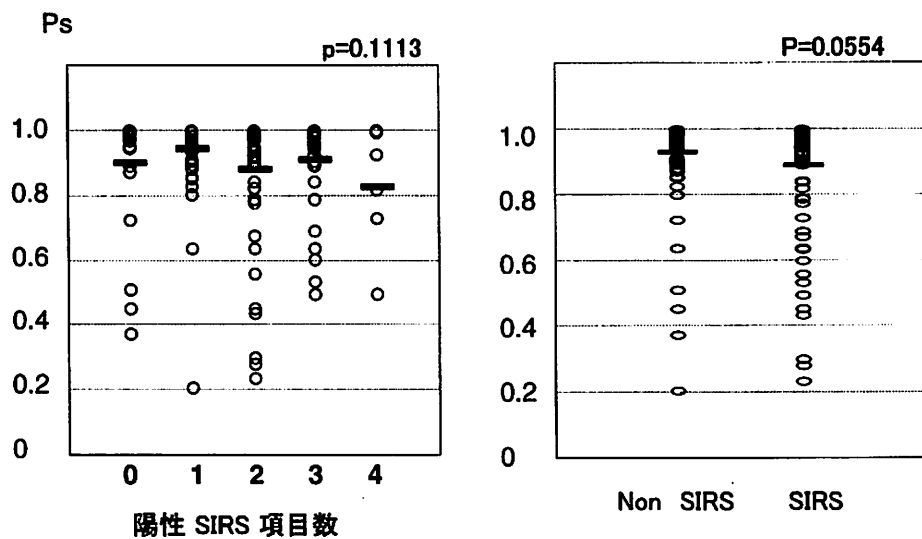
陽性SIRS項目数が多いほど有意にISSが高く、SIRS症例において有意にISSが高値であった。

図2 RTS とSIRS score, SIRS判定との関連



陽性SIRS項目数が多いほど有意にRTSが低く, SIRS症例において有意にRTSが低値であった。

図3 P値 とSIRS score, SIRS判定との関連



Ps値と陽性SIRS項目数との間に相関は認められなかったがSIRS症例においてPsが低い傾向を認めた。

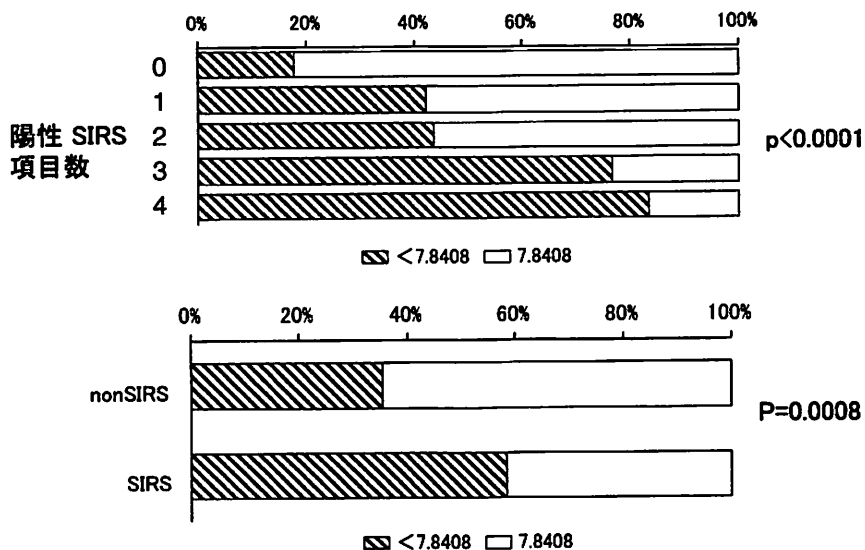
来院時のSIRS項目数が多いほどRTSが低い傾向にあり(図2左), SIRS症例はnon SIRS症例と比較し有意にRTSが低かった(図2右)。来院時のSIRS項目数とPs値の相関は認められなかったが(図3左), SIRS症例はnon SIRS症例と比較しPs値が低い傾向を認めた(図3右)。

SIRS項目陽性数別にRTSのfull score (7.8408) であるか否かを検討すると, SIRS項目数が増えること

にfull scoreの割合が有意に低下していた(図4上)。また, SIRS症例の約60%が7.8408未満であった(図4下)。

臓器障害発生率は10.4% (22例/212例) で来院時SIRSの有無と関連しており, 臓器障害の内訳は, 急性肺障害 15例, 血液凝固障害 14例, 急性腎障害 9例であった。急性肺障害とDICの発生は来院時のSIRS判定と有意な相関を認めたが, 入院後の重症

図4 RTS (7.8408 or not)とSIRS score, SIRS判定との関連



陽性SIRS項目数が多いほど有意にRTSがfull scoreである7.8408である割合が低くなり、SIRS症例において有意にRTSが7.8408である症例が少なかった。

表5 来院時SIRS判定と入院後の臓器障害、転帰との関連

	SIRS	non SIRS	p 値
症例数	113	99	
臓器障害	19/113	3/99	0.0007
急性肺障害	12/113	3/99	0.0331
血液凝固障害	12/113	2/99	0.0125
急性腎障害	6/113	3/99	NS
重症感染症	13/113	7/99	NS
死亡症例	13/113	8/99	NS

感染症の併発や転帰との関連は認めなかった (表5)。

考察

様々な侵襲に対して引き起こされる過剰な生体反応がSIRSの概念で包括されるようになった。SIRS症例では、局所および全身におけるTNF (tumor necrosis factor)- α , IL (interleukin)-1 β , IL-6, IL-8などの炎症性サイトカインの上昇に加えIL-4, IL-1ra, IL-10等抗炎症性サイトカインの上昇も知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。

SIRSは、呼吸数、脈拍数、体温、白血球数等生体における基本的な因子から診断しえるため非常に診断が簡便であり十分な先進医療機器を備えていない医療機関においても診断が可能な点が利点の1つである。Rangel-Fraustoらの報告によるとICUに入室した患者の68%がSIRSの状態を呈し、28%が敗血症に、18%が重症敗血症そして4%が敗血症性ショックに陥ると報告している¹⁷⁾。今回の検討結果においても、来院時のSIRS判定において陽性項目数が増えるとそれぞれ解剖学および生理学的な重症度

を示すISSとRTSが上昇し、SIRS判定とそれぞれの重症度との関連も認められた。以上の結果より来院時のSIRS判定は解剖学および生理学的重症度を組み合わせた総合的な重症度を簡便に表したスコアとなりうると考えられ、種々の検査データとの組み合わせによって治療適応の補助診断となりうる可能性が有ると考えられた。

SIRSの臨床上の有用性は具体的な疾患ごとに多数報告されており、自験例においてもイレウスの手術適応を判断する上での補助診断としての有用性や絞扼性イレウスの壊死腸管との相関を報告している¹⁸⁾。他の報告では、急性硬膜下血腫患者や消化管出血患者の転帰との相関が報告されている¹⁹⁾。

外傷患者における報告は来院時のSIRS判定と転帰⁹⁾、感染症合併との関連や受傷後7日間持続するSIRS状態が院内感染および不良な転帰を強く示唆するという報告がなされている¹⁰⁾。また、最近のprospective studyでは、受傷後のSIRS判定を21日目まで行って院内感染や転帰との相関を調査し、受傷後1週間のSIRS症例より受傷後2,3週間のSIRS症例の方がより感染の危険性と相関すると報告している¹¹⁾。しかし、SIRS判定のみで感染の診断を行うのは現実的ではなく、実際には臨床所見や様々な検査データを基に感染の有無を確認するのが通常である。今回の検討結果でも、来院時のSIRS判定と重症感染症例との相関は認められず、入院後に併発する感染症を来院時の1点におけるSIRS判定で予測することは困難であると考えられた。近年、SIRS判定と他のbiomarkerとの組み合わせによって感染性のSIRSを早期に診断しようとする検討が行われている。MillerらはICUに入室した外傷患者についてSIRS、CRPと感染併発との関連を検討し、外傷後4日目にSIRSであり発熱とCRPの上昇を認めた場合に感染が予測されるとした¹⁰⁾。また、最近の報告では、感染性と非感染性のSIRSの鑑別として、CRP, procalcitonin (PCT), neopterin, and endotoxin等の検査データの有用性が報告されている^{20) 21)}。

来院時SIRS判定と転帰との相関は自験例において認められなかったが、来院時の簡便なSIRS判定

のみでは予測困難と考えられた。しかし、過去の報告²²⁾ から見てもSIRSの持続期間や他の因子との組み合わせにより、危険症例を早期に診断し得る可能性はあると考えられた。

外傷症例の転帰を左右する重要な因子として入院後の臓器障害が知られており、今回の検討においても来院時のSIRS判定が入院後の急性肺障害および血液凝固障害の併発と相関が認められた。従って、来院時よりSIRSを呈する外傷患者では、入院後に臓器障害を呈する危険性が高いことを念頭に置いて経過観察する必要があると考えられた。

結語

外傷症例において来院時のSIRS判定とRTSおよびISSとの関連が認められた。また、入院後臓器障害を合併した症例は来院時よりSIRSである傾向が認められた。

引用文献

- 1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee - American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. *Chest*. 1992; **101** : 1644-1655.
- 2) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee - American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. *Crit Care Med*. 1992; **20** : 864-974.
- 3) Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, et al. : Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med*. 1995; **21**:302-309.
- 4) Jones GR, Lowes JA : The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteremia and outcome from sepsis. *Q J Med*. 1996; **89**:515-522.
- 5) Bone RC : Sepsis, sepsis syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Gulliver in Laputa. *JAMA*. 1995; **273**:155-156.

- 6) Sibbald WJ, Doig G, Inman KJ. : Sepsis, SIRS, and infection. *Intensive Care Med.* 1995; **21**:299-301.
- 7) Menger MD, Vollmar B : Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in surgical patients. *Intensive Care Med.* 1996; **22**:616-617.
- 8) Haga Y, Beppu T, Doi K, et al. : Systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunction following gastrointestinal surgery. *Crit Care Med.* 1997; **25**:1994-2000.
- 9) Napolitano LM, Ferrer T, McCarter RJ Jr, et al. : Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts mortality and length of stay in trauma patients. *J Trauma.* 2000; **49**:647-653.
- 10) Miller PR, Munn DD, Meredith JW, Chang MC. : Systemic inflammatory response syndrome in the trauma intensive care unit: who is infected? *J Trauma.* 1999; **47**:1004-1008.
- 11) Hoover L, Bochicchio GV, Napolitano LM, et al. : Systemic inflammatory response syndrome and nosocomial infection in trauma. *J Trauma.* 2006; **61**:310-317.
- 12) Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, et al. : A Revision of the Trauma Score. *J Trauma.* 1989; **29**:623-629.
- 13) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. : The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; **149**:818-824.
- 14) 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. 2005 ; **16** : 188-202.
- 15) Ono S, Aosasa S, Tsujimoto H, et al. : Increased monocyte activation in elderly patients after surgical stress. *Eur Surg Res.* 2001; **33**:33-38.
- 16) Kasai T, Inada K, Takakuwa T, et al. : Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1997; **98**:34-42.
- 17) Rangel-Frausto-MS, Pittet D, Costigan M, et al. : The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995; **273**: 117-123.
- 18) 阪本雄一郎, 伊山明宏, 佐藤清治, 他 : 絞扼性イレウスにおける補助診断としてのSIRS判定の有用性. *日消外会誌.* 1999 ; **32** : 1179-1183.
- 19) Claassen J, Vu A, Kreiter KT. : Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2004; **32**:832-838.
- 20) Castelli GP, Pognani C, Meisner M, et al. : Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care.* 2004; **8**:R234-R242.
- 21) Shimetani N, Shimetani K, Mori M. : Clinical evaluation of the measurement of serum procalcitonin: comparative study of procalcitonin and serum amyloid A protein in patients with high and low concentrations of serum C-reactive protein. *Scan J Clin Lab Invest.* 2004; **64**:469-474.

ステロイド治療で救命し得た敗血症性ショックに伴う 急性副腎不全の一例

和歌山県立医科大学救急集中治療部

橋本 忠浩 中 敏夫 篠崎 正博 篠崎 真紀
島 幸宏 高江洲秀樹 米満 尚史 川副 友
岩崎 安博

症例は60歳代の女性。下痢・嘔吐を主訴に近医を受診したところ血圧低下からショック状態となったため当施設に搬送された。ICU収容後、Fluid resuscitation、抗生剤の投与、カテコラミン投与にもかかわらずショックが遷延したため、急性副腎不全を疑い、ACTH負荷試験を行った後、低容量ヒドロコルチゾン(200mg/日)の投与を開始したところ、血行動態は安定し、カテコラミンを漸減・中止することができた。後日判明したACTH負荷試験の結果は負荷前のコルチゾール値が25.9 μ g/dl、30分後が31.3 μ g/dl、60分後が30.0 μ g/dlであり相対的副腎機能不全と診断した。

カテコラミン不応性の低血圧に対し、常に急性副腎不全の存在を念頭に、積極的に低容量ステロイドの投与を考慮すべきであると考えられた。

Key Words : 相対的副腎不全, コルチコステロイド, カテコラミン, 低ナトリウム血症

【はじめに】

生体は侵襲に対して副腎からグルココルチコイドを分泌することにより、ストレスに应答し恒常性を維持している。しかし侵襲が過大である場合、ときに副腎によるストレス应答が不十分となり恒常性が破綻することがあるという。

Annaneらは敗血症や敗血症性ショックなどの過大侵襲時には副腎機能不全きたしやすく、またそれら副腎機能不全をきたした患者の予後が不良であつ

たと報告し¹⁾、近年注目を集めている。

カテコラミン不応性の敗血症性ショック症例に対して、自覚症状および他覚所見から急性副腎不全を疑い、早期に急性副腎不全と診断し、ステロイド少量補充療法を行った結果、良好な経過をとった症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：60歳代、女性。

主訴：下痢、嘔吐、血圧低下。

Acute adrenal insufficiency associated with septic shock that successfully treated with corticosteroid supplement : a case report.
Tadahiro HASHIMOTO (Department of Critical Care Medicine, Wakayama Medical University) et al.

表1 入院時血液検査およびACTHテスト結果

●Hematology			
WBC	22,700 / μ l	ALP	391 IU/L
RBC	398 $\times 10^4$ / μ l	CPK	751 IU/L
Hb	12.4 g/dl	CK-MB	21 IU/L
Ht	36.4 %	AMY	487 IU/L
PLT	12.6 $\times 10^4$ / μ l	Na	128 mmol/L
●Serology			
CRP	21.87 mg/dl	K	3.6 mmol/L
●Biochemistry			
TP	5.7 g/dl	Cl	95 mmol/L
Alb	2.7 g/dl	BUN	45 mg/dl
T.Bil	1.8 mg/dl	Cre	3.6 mg/dl
D.Bil	0.6 mg/dl	UA	9.5 mg/dl
AST	164 IU/L	●ACTH-test	
ALT	215 IU/L	0min	25.9 μ g/dl
LDH	362 IU/L	30min	31.3 μ g/dl
		60mn	30.0 μ g/dl

既往歴：2003年12月高血圧

2006年1月右非機能性副腎腫瘍（線種）にて右副腎摘出術を受けた。

現病歴：2006年3月初旬夕食後より、下痢・嘔吐出現。翌日自宅の血圧計で血圧低下を認めたが、いつも通り降圧薬を内服した。同日夕方、近医受診したところ、血圧80/— mmHgと低下を認め、近医総合病院を受診した。Dopamine（以下DOA）10 μ g/kg/minの投与を開始されたが血圧上昇なく、体温38.0℃、血液検査にてWBC 22,000/mm³、CRP 24.1 mg/dlと上昇を認めたため、敗血症性ショックを疑われ当院ERに救急搬送された。感染性腸炎・敗血症性ショックの診断で、輸液・アルブミン液投与・利尿薬投与・DOA投与が行われたが、血圧の上昇がみられずICUに入室となった。

入院時現症：意識清明、脈拍102回/分、血圧79/46 mmHg（DOA 10 μ g/kg/min投与下）、呼吸数25回/分、SpO₂ 99%、体温37.8℃、結膜 貧血無し、黄染無し。胸部：心音純、呼吸音ラ音聴取、腹部：平坦軟、圧

痛無し、ゲル音減弱。神経学的所見その他に異常なし。

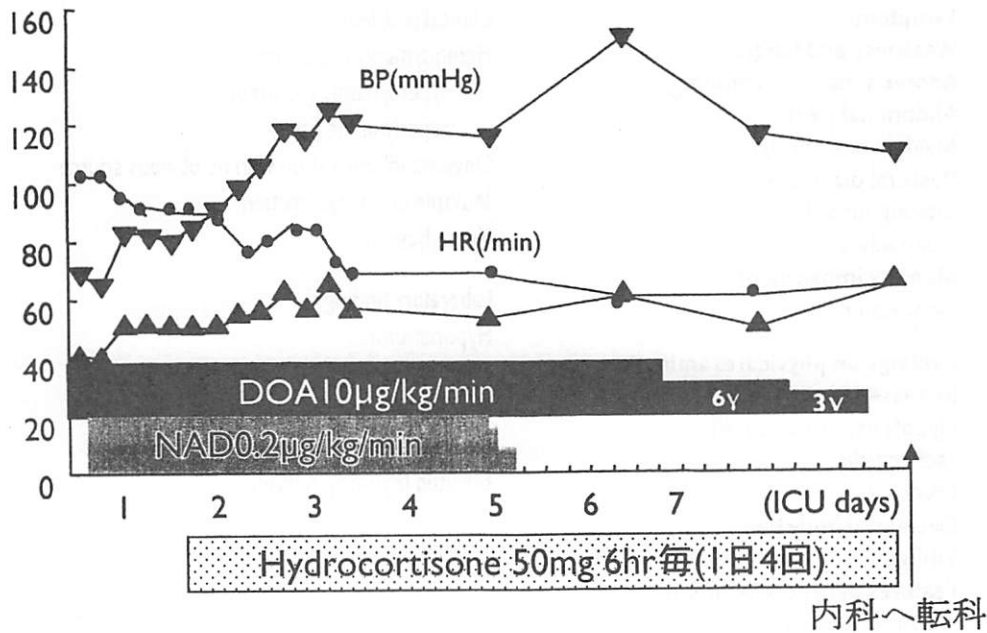
来院時検査所見(表1)：WBC,CRPは高度に上昇し、感染を伴う強い炎症所見を認めた。またNa、Clはそれぞれ低値を示し電解質異常を認めた。BUN、Creは上昇しており腎機能障害を認めた。

来院時画像所見：胸部レントゲンで肺野は全体的に透過性の低下を認めた。また腹部CTでは左副腎に出血等の異常を認めなかった。

入院後経過：ICU入室後DOA 10 μ g/kg/minの投与を行うも低血圧が持続した。ノルアドレナリン（以下NAD）0.2 μ g/kg/minの追加投与を開始したが、血圧は不安定のままであった（図1）。

カテコラミン不応性の低血圧の原因として、急性副腎不全を疑い、ICU入室後16時間後にACTH負荷試験を行った後すぐに、ヒドロコルチゾン 50mgを投与開始した。その後6時間ごとにヒドロコルチゾン 50mg（200mg/日）の投与を継続した。後日判明したACTH負荷試験の結果はACTH負荷前のコルチ

図1 臨床経過



ゾール値 (baseline値) が $25.9\mu\text{g/dl}$ 、30分後が $31.3\mu\text{g/dl}$ 、60分後が $30.0\mu\text{g/dl}$ であった (表1)。ヒドロコルチゾン開始後血圧は上昇し、それに伴いNAD, DOAの漸減が可能であった。炎症所見はその後低下し、ICU入室7日目、カテコラミンを中止することができ内科に転科・転棟した (図1)。強い感染が疑われ、喀痰、便培養をはじめとする監視培養を適宜施行したが、有意な培養結果は得られなかった。

【考察】

機能的な急性副腎不全 (functional adrenal insufficiency) は敗血症や重症外傷・市中肺炎にともなって発症することが指摘され近年注目されている。急性副腎不全にみられる臨床症状・理学的所見および血液検査異常²⁾を表2に示した。代表的な症状として、全身倦怠感、食欲不振、腹痛、頭痛、抑鬱気分、低血圧、頻脈、発熱などがあるが、いずれも特異的なものではなく、急性副腎不全を自覚症状、理学的所見で診断することは困難である。本例でも症状から下痢・嘔吐や血圧低下がみられ、また血液検査では低Na血症がみられた。さらに一側副腎摘出の既

往があったことなどから急性副腎不全の合併を早期に疑った。しかしいずれの所見も副腎不全に特異的なものではなく、副腎不全を疑って初めて診断できるものであった。本症例においては、低血圧にも関わらず、普段どおり降圧薬を内服したことが、血圧低下を助長した可能性はある。

副腎不全の診断に血清コルチゾール値は重要であるが、疾患の種類や重症度によってその値は異なり、正常値を決定するのは難しいとされている。Beishuizenらは $10\text{-}34\mu\text{g/dl}$ を血清コルチゾール値の正常値として推奨している³⁾が、Bouachour⁴⁾らは $15\mu\text{g/dl}$ 以下という基準が副腎不全の臨床像を良く反映するとしている。

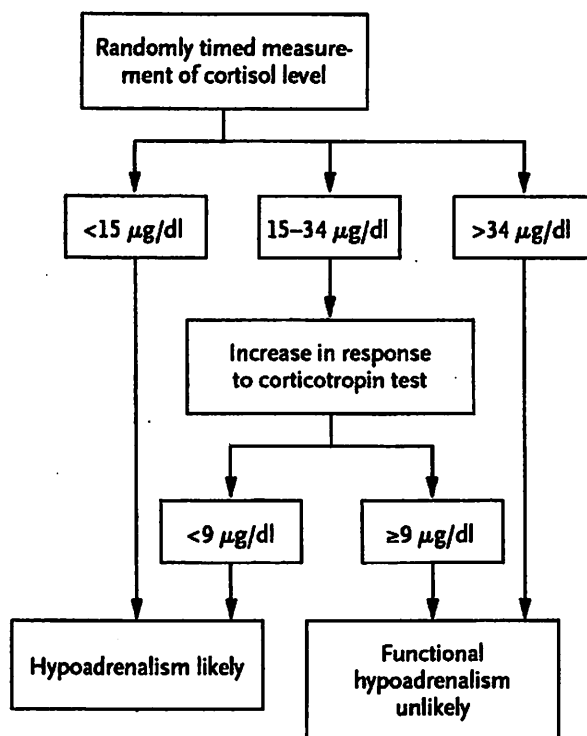
それに加えAnnane¹⁾やCooper²⁾らはたとえBaselineのコルチゾール値が $15\mu\text{g}\text{-}34\mu\text{g/dl}$ であっても $250\mu\text{g}$ のACTH負荷後30分・60分に反応性に上昇するコルチゾールの増加量が少ない ($\leq 9\mu\text{g/dl}$) 場合も、副腎不全の臨床像を呈するとした (図2)。このような基準のもとAnnaneらは2002年189例の重症敗血症患者を検討した結果、baselineのコルチゾール値が $15\mu\text{g}\text{-}34\mu\text{g/dl}$ でかつACTH $250\mu\text{g}$ 負荷後のコル

表2 副腎不全にみられる臨床症状・理学的所見および血液検査異常

<p>Symptoms Weakness and fatigue Anorexia, nausea, vomiting Abdominal pain Myalgia or arthralgia Postural dizziness Craving for salt Headaches Memory impairment Depression</p> <p>Findings on physical examination Increased pigmentation Hypotension (postural) Tachycardia Fever Decreased body hair Vitiligo</p> <p>Features of hypopituitarism Amenorrhea Intolerance of cold</p>	<p>Clinical problems Hemodynamic instability Hyperdynamic (common) Hypodynamic (rare) Ongoing inflammation with no obvious source Multiple-organ dysfunction Hypoglycemia</p> <p>Laboratory findings Hyponatremia Hyperkalemia Hypoglycemia Eosinophilia Elevated thyrotropin levels</p>
--	---

(文献(2)から引用・改変)

図2 副腎不全の診断方法



(文献(2)から引用・改変)

チゾール増加量が $9\mu\text{g/dl}$ 以下であった症例が全体の約50%あり、それらの症例の死亡率が有意に高かったと報告した¹⁾。

われわれも今回Annaneらの基準にしたがってACTH負荷試験を施行した結果、コルチゾールのBaseline値が $25.9\mu\text{g/dl}$ と正常範囲内であったが、ACTH負荷で、血中コルチゾールが $5.4\mu\text{g/dl}$ の上昇しか認めなかったため、相対的副腎不全と診断した。

敗血症に伴う副腎不全に対する治療法としてはステロイドの補充療法が考えられるが、過去敗血症に対する大量ステロイド療法は有用性がなく、むしろ有害であるかもしれないと結論づけられている。それに対しAnnaneらはACTH負荷試験により血清コルチゾール値の上昇がみられない相対的な副腎機能不全患者では低容量ハイドロコルチゾン(200mg/日×7日間)の投与が合併症を増やすことなく予後を改善すると報告した¹⁾。

今回の症例でもハイドロコルチゾン200mg/日の投与を開始した後、不安定であった血行動態が安定しカテコラミンも徐々に減量・中止することができたためショックからの離脱に有用であったと判断した。

2004年のSurviving sepsis campaign guidelines⁵⁾でも「適切なFluid resuscitationにもかかわらず血圧を維持するのに昇圧剤を必要とするようなseptic shock症例に対してハイドロコルチゾン200-300mg/dayの7日間投与が推奨される(Grade C)」としているため、カテコラミン不応性の敗血症性ショック症例に対しては積極的に副腎不全の合併を疑う必要があると考えられた。

最後に、副腎不全では緊急性を要する場合も多く、

ACTH負荷試験をしても、すぐに結果を得られない施設ではステロイド投与開始が遅れる可能性がある。今回われわれの施設でも週末であったため検査結果がすぐに得られない状況であったが、ACTH負荷試験の後、結果を待たずにヒドロコルチゾン投与を開始した。Cooperらは、ステロイド治療はACTH負荷試験で採血後、すぐにステロイド開始すれば良く、ACTH試験の結果、副腎不全が存在しなかった時は、ステロイド治療を中断すれば問題ないとしている²⁾。Annaneらは実際にACTH負荷試験で反応がよい患者に対し低用量ステロイド(hydrocortisone 50mgを6時間毎)を投与しても、予後を悪化させていないと報告しているため¹⁾、副腎不全を疑った場合は、積極的に低容量ステロイドの投与を考慮すべきである。

【文献】

- 1) Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; **288**:862-871.
- 2) Cooper M, Stewart P: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; **348**:727-734.
- 3) Beishuizen A, Thijs LG: Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; **15**: 513-31.
- 4) Bouachour G, Tiro P, Varache N, et al: Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med* 1994; **20**: 138-41.
- 5) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; **32** (10): 2169-70.

DICの病態解析と新しい治療戦略

金沢大学医学部附属病院 血液内科¹⁾ / 高密度無菌治療部²⁾

門平 靖子¹⁾ 朝倉 英策²⁾

播種性血管内凝固症候群 (DIC) は著明な凝固活性化状態に加え様々な程度の線溶活性化状態が存在する非常に重篤な病態である。その発症機序や病態は基礎疾患によっても大きく異なり、多様なDICの病態を的確に把握し、各病態に応じたより適切な治療を選択することが望まれる。トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) やプラスミン- α_2 プラスミンインヒビター (PIC) は凝固・線溶活性化を評価する上で非常に有用な分子マーカーであり、DIC早期診断、病態把握には不可欠であると考えられ、益々の普及が期待される。

敗血症に合併するDICは血管内皮細胞傷害を伴う凝固・炎症反応の異常として捉えられるようになり、発症機序にはサイトカインの関与が大きいことが明らかにされた。DICの新たな治療戦略として血管作動性物質へのアプローチや抗炎症効果も期待できる治療など、今後は凝固線溶以外からのアプローチにも期待が高まっている。

Key Words : 組織因子, サイトカイン, 線溶

1. DICの概念

播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) は重篤な基礎疾患の存在下における、全身性持続性の極端な凝固活性化状態であり、主として細小血管内に微小血栓が多発する。凝固活性化と同時進行的に様々な程度の線溶活性化がみられる。微小血栓の多発による重要臓器における微小循環障害は臓器障害の原因となる。しばしば臓器障害が複数臓器にわたるため多臓器不全 (multiple organ failure: MOF) の病態へと進展する。一方、消費性凝固障害 (血小板や凝固因子といった止血因子の低下) に伴い出血症状が出現する。また、過剰

な線溶活性化による止血血栓の溶解も、消費性凝固障害以上に出血症状の原因となる。このDICの二大症状である臓器障害、出血症状はDICの予後を不良としているが、特に前者のコントロールは困難なことが多い。

2. DICの基礎疾患と発症機序

DICの発症には基礎疾患の存在は必須である。その中でも、敗血症、固形癌、造血器悪性腫瘍はDICの三大基礎疾患として知られている。DICの発症機序や病態は基礎疾患ごとに異なるものの、著しい凝固活性化状態の存在は全DIC症例に共通した病態である。敗血症では、Lipopolysaccharide (LPS) やサ

図1 DICの病型分類 (文献3)より引用)

病型	凝固 (TAT)	線溶 (PIC)	症状	DD	PAI	代表的基礎疾患
線溶抑制型 (凝固優位型)	←	→	臓器症状	微増	著増	敗血症
↑				↑	↑	
線溶亢進型	←	→		↓	↓	固形癌
↓						
線溶優位型	←	→	出血症状	上昇	微増	APL AAA

TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体, PIC: プラスミン- α 2プラスミンイヒビター複合体, DD: Dダイマー, PAI: プラスミノゲンアクチベーターイヒビター, APL: 急性前骨髄球性白血病, AAA: 腹部大動脈瘤

イトカインの作用により単球/マクロファージからの組織因子 (tissue factor: TF) 産生, 血管内皮細胞からのTF産生が亢進し, また内皮細胞におけるトロンボモジュリン, ヘパリン様物質といった凝固阻止因子の発現低下を認め, 結果として凝固活性化状態が生じる。また, 線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチベーターイヒビター (plasminogen activator inhibitor: PAI) の内皮細胞における発現が著増し線溶が抑制されるため, 多発した微小血栓は残存しやすい病態となる¹⁾。固形癌, 造血器悪性腫瘍では, 腫瘍細胞からのTFの放出や凝固第X因子活性化物質の放出などにより外因系凝固機序が活性化する²⁾。

DICの基礎疾患としてはその他に, 産科領域における常位胎盤早期剥離や羊水塞栓, 外傷, 熱傷, 大動脈瘤, 肝疾患 (劇症肝炎, 肝硬変) なども挙げられる。

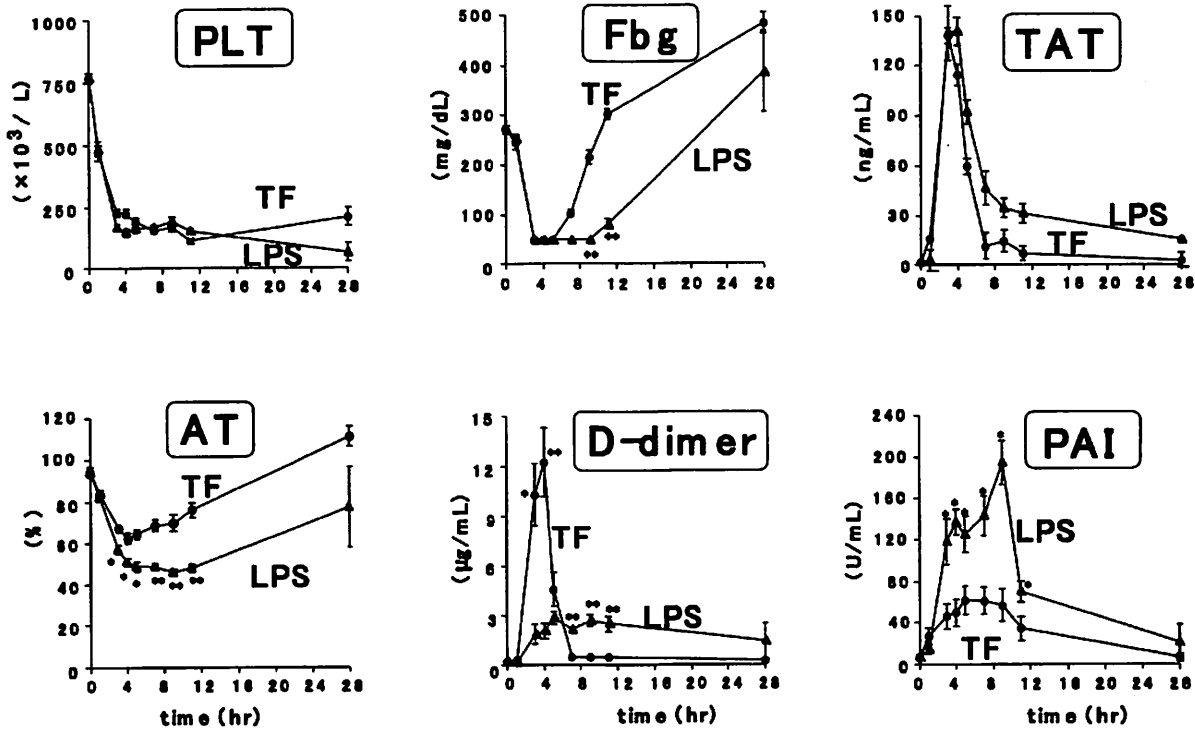
3. 凝固・線溶活性化とDICの病態

DICの基礎疾患によって線溶活性化の程度は大き

く異なっている。線溶活性化の程度により, DICは「線溶抑制型」(従来の凝固優位型), 「線溶亢進型」, 「線溶優位型」に病型分類され, 病型ごとに出血症状・臓器障害の出現や血栓形成の程度, 凝血的マーカーの変動に差違がみられる³⁾ (図1)。凝固活性化と線溶活性化のバランスはDICの病態と非常に密接に関連していると考えられる⁴⁾。この両者のバランスを的確に評価することは, DICの病態を把握し適切な治療を選択する上でも非常に重要と考えられる。凝固活性化と線溶活性化を評価するうえで良い指標となるのが, トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) およびプラスミン- α 2プラスミンイヒビター複合体 (PIC) である。

TATは血中トロンビン産生量 (凝固活性化) を反映し, PICは血中プラスミン産生量 (線溶活性化) を反映する。凝固活性化のマーカーとしては, TATの他にはプロトロンビンフラグメント1+2 (prothrombin fragment 1+2: F1+2) や, 可溶性フィブリンモノマー複合体 (soluble fibrin: SFやfibrin monomer complex:

図2 ラットDICモデルにおける凝血学的マーカーの推移 (文献6)より改変引用)



TF: 組織因子誘発DICモデル, LPS: LPS誘発DICモデル, PLT: 血小板, Fbg: フィブリノゲン,
 TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体, AT: アンチトロンビン, PAI: プラスミノゲンアクチベーター

FMC)などが知られている⁵⁾。これらの凝固活性化マーカーは全体的には正相関することが多いが、半減期や代謝経路の違いから、解離することも少なくない。

4. 臨床DICとDICモデルの病態比較

DICの発症機序が多様であるように、その病態も多様である。従来のDICの病態解析や治療薬の開発を目的とした研究は動物DICモデルを用いて行われてきた。DIC誘発物質としては、LPSやTFが頻用されてきたが、最近の我々の研究により、両誘発物質の違いにより病態が大きく異なることが明らかとなった⁶⁾。これまでに同じDICモデルということであり意識して区別されていなかったという過去の研究を見直すべきではないかとも考えられる。

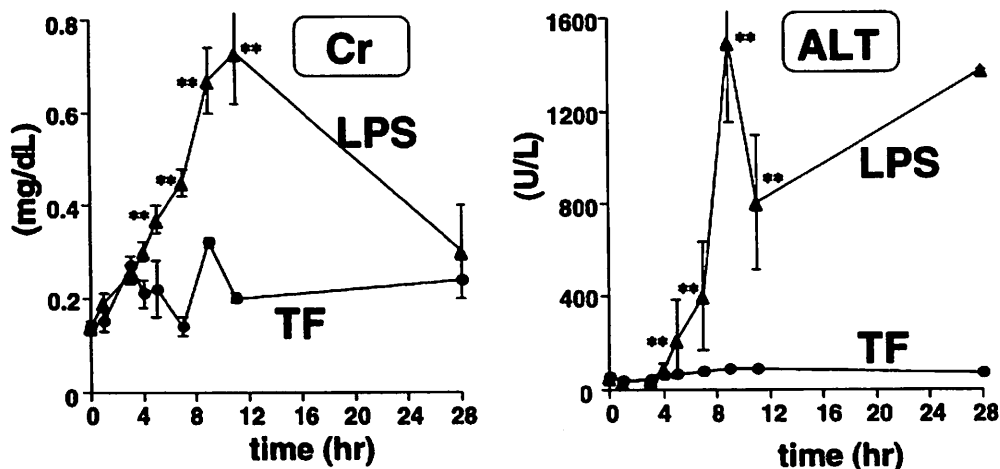
LPS誘発DICモデルにおいては、線溶阻止因子であるPAIが著増し、D-dimerは軽度上昇にとどまるの

が特徴で、臓器障害が高度であり(出血はほとんどみられない)、臨床の線溶抑制型DICと類似した病態である。

一方、TF誘発DICモデルは、臨床の線溶優位型～線溶亢進型DICモデルと類似した病態であり、D-dimerは急峻に上昇(線溶活性化を反映)するが、PAIの上昇は軽度である。臓器におけるフィブリン沈着があまりなく、微小循環障害を生じにくいことと関連して、臓器障害はほとんど出現しないが、出血症状(血尿)の出現は高頻度である。

いずれのDICモデルにおいても、著しい凝固活性化(TATの上昇)や消費性凝固障害(血小板数やFbgの低下)の出現を認めるという点では共通しているが、上記のような多くの相違点がみられる。臨床におけるDICの治療法開発を目的とした研究においても、DICの病態の差違により有効な治療法が異なることがあるものと考えている⁶⁾(図2,3)。

図3 ラットDICモデルにおける臓器障害の推移 (文献6)より改変引用)



TF: 組織因子誘発DICモデル, LPS: LPS誘発DICモデル,
 Cr: クレアチニン, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

5. DICの診断と分子マーカーの位置づけ

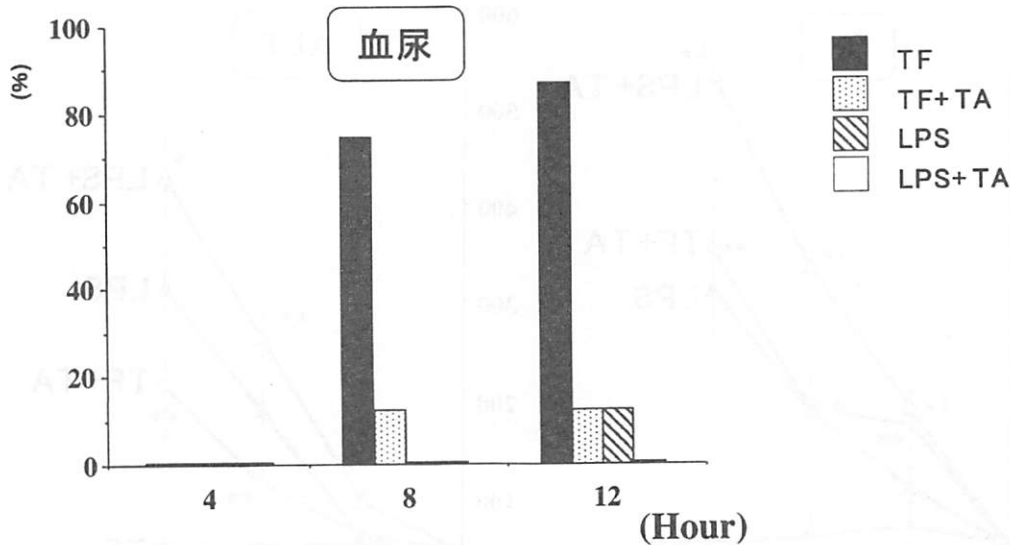
従来, DICの診断は①血小板数の低下, ②FDPの上昇 (D-dimerの上昇を伴う), ③フィブリノゲンの低下, ④プロトロンビン時間の延長, ⑤出血症状, 臓器症状の存在, といった項目を用いて行われてきた。中でも血中FDP, D-dimerの上昇はDICの診断上最重要マーカーと考えられ, 診断基準においてもFDPが高値であるほどDICスコアが高値となり, 重症であるとされてきた。しかし, FDPの上昇度と予後との間に相関性があるかどうかについては議論の余地がある。すなわち, 血栓溶解により血中出现するFDPが高値であるということは, 線溶活性化が著しいことの証拠でもあり, 多発した微小血栓が溶解されやすく臓器障害 (MOFの合併) が少ないため, 予後は良好な場合が多い⁴⁾。一方, 著しい凝固活性化があるにもかかわらず, FDPが低値であった場合には, 線溶活性化が乏しいことの証拠でもあり, 多発した微小血栓が残存しやすく臓器障害は高度となりやすい。例えば, 敗血症などの重症感染症に合併したDICに代表される線溶抑制型DICにおいてはFDP, D-dimerの上昇は軽度に留まりやすいが予後は厳しいことが多い。また, 敗血症に合併したDIC

を診断する場合も, FDPやD-dimerを過度に重要視すると, DICの診断が遅れる懸念がある。さらに, 術後症例や胸水・腹水が存在する症例においてもDICの合併と関係なくしばしばFDP, D-dimerの上昇が認められるため, この場合もやはりこれらのマーカーに基づくDICの診断や病勢評価は問題がある。

従来, 血小板数低下やFDP上昇はDIC診断の中核を成した所見ではあるが, これらの所見はDICの本態ではなくDICの結果と考えられる (DICによる消費性凝固障害の結果として血小板数が低下し, 多発した微小血栓が溶解した結果としてFDPが上昇する)。このような背景からも, 血小板数やFDPのみでDICの病態を把握すること自体に限界があるものと考えられる。その点, DICの本態である凝固活性化を評価する分子マーカー (TATなど) は, DIC診断に不可欠ではないかと考えられる。また, 線溶活性化マーカー (PICなど) はDICの病型分類に不可欠であると考えられる。しかしながら, 現在の診断基準にはこれらの分子マーカーは採用されておらず, 今後の検討が期待される場所である。

TATやPICはDICの診断のみならず, DICの臨床経過を評価する目的としても有効である。凝固活性化 (TATの上昇) と線溶活性化 (PICの上昇) はDICの

図4 ラットDICモデルにおける血尿とトラネキサム酸投与の影響 (文献7)より改変引用)



TF: 組織因子誘発DICモデル, LPS: LPS誘発DICモデル, TA: トラネキサム酸

最も本質的な病態であり、これらのマーカーを追跡することはDICの病態を正しく評価することにつながる。

6. DICの発症予知の可能性

DICが顕在化する以前の段階 (pre-DIC時期) で診断することは、早期にDIC治療を開始でき、DICの予後を改善するという観点から重要である。もし、凝血学的分子マーカーにより、DICの早期診断が可能となれば臨床上のメリットは相当に大きい。

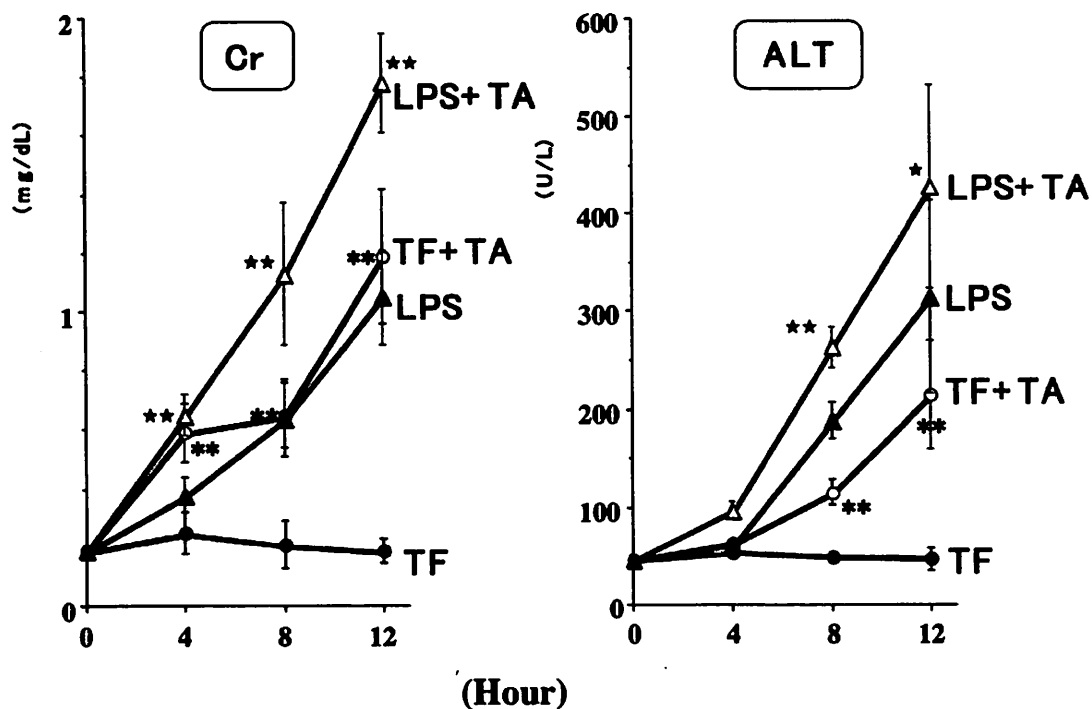
感染症を基礎疾患としたDICの診断における分子マーカーの意義を考察するために行われたretrospective study (血小板数 <12 万/ μ lの感染症症例でTAT, PIC, D-dimerの3項目の分子マーカーが測定されている症例327例が登録された)の結果、既にDICの診断がなされている症例を除外すると、(1) TAT ≥ 10 μ g/Lであれば、後日DICを合併45/75例 (60.0%)、後日DICを合併しない30/75例 (40.0%)、(2) TAT < 7 μ g/Lであれば、後日DICを合併0/48 (0.0%)、後日DICを合併しない48/48 (100.0%)という成績が得られた³⁾。血小板数が 12 万/ μ l未満の感染症症例であ

っても、TATが 7 μ g/L未満であれば後日DICを発症することはまずないということが示されており、血中TATを用いることにより、DICの発症の有無を予知しうると考えられた。特に、negative predictive value (陰性的中率)としての意義は極めて高いと考えられた。

7. DICに対する線溶/抗線溶療法

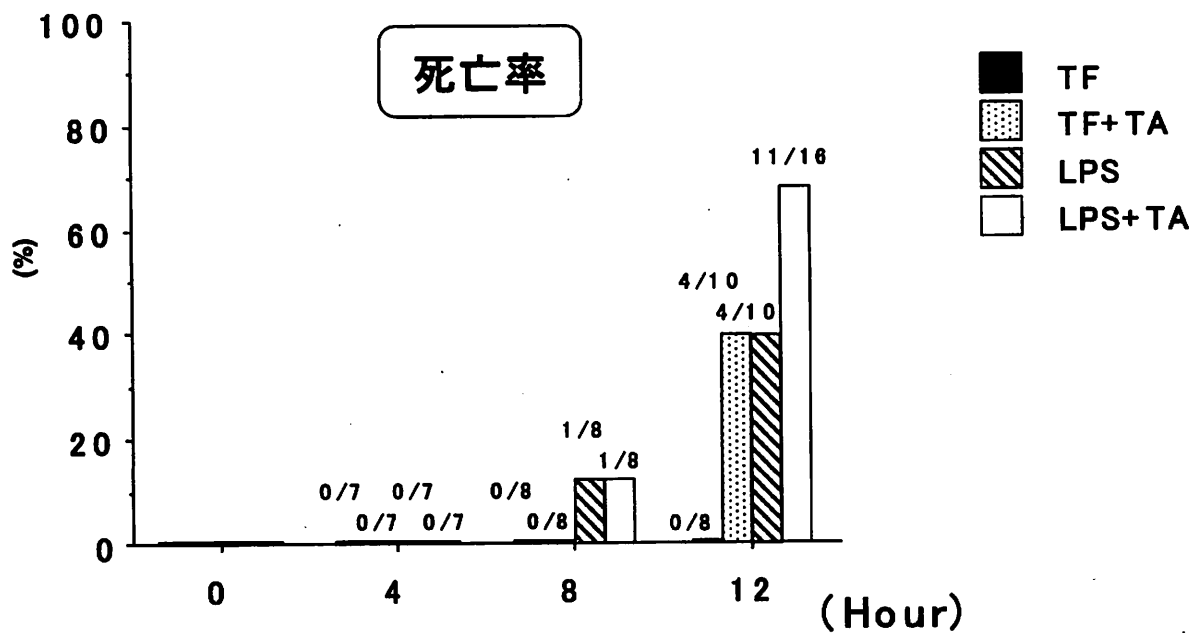
線溶優位型に分類されるDICの病態は、凝固活性化に加え著明な線溶活性化を伴い、PICやFDPが著増するのが特徴である。臨床的には臓器症状はほとんどみられないが、出血症状が重症化しやすく、しばしば、線溶活性化の制御が出血症状に対して著効する。しかしながら、DICにおける線溶活性化は微小血栓溶解に作用し、生体防御反応としての意義も有しているものと考えられ、完全に線溶を制御してしまうことは反って臓器症状を悪化させる懸念がある。動物DICモデルにおいても、TF誘発DICモデルやLPS誘発DICモデルに対して抗線溶療法 (トラネキサム酸投与)を行ったところ、出血症状は軽減したが、臓器障害や死亡率は悪化した⁷⁾ (図4,5,6)。

図5 ラットDICモデルにおける臓器障害の推移とトラネキサム酸投与の影響 (文献7)より改変引用)



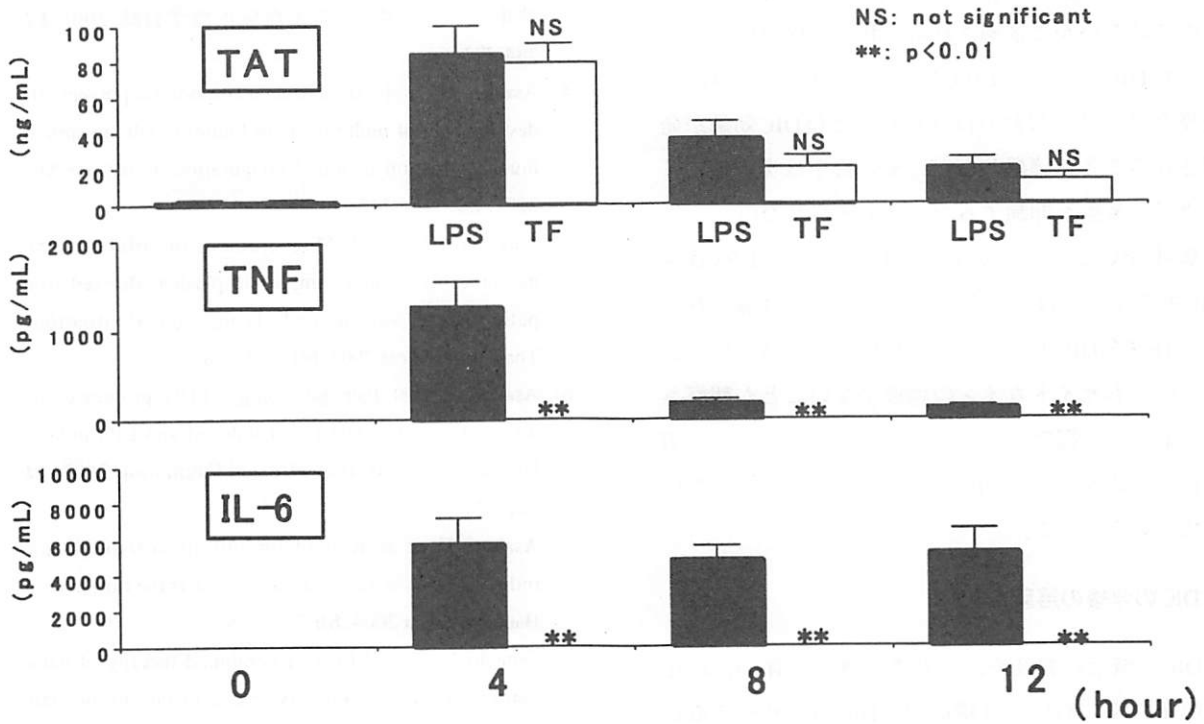
TF: 組織因子誘発DICモデル, LPS: LPS誘発DICモデル, TA: トラネキサム酸,
 Cr: クレアチニン, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

図6 ラットDICモデルにおける死亡率とトラネキサム酸投与の影響 (文献7)より改変引用)



TF: 組織因子誘発DICモデル, LPS: LPS誘発DICモデル, TA: トラネキサム酸

図7 DICモデルにおける凝固活性化と血中サイトカイン濃度の変動 (文献 12) より改変引用)



TF: 組織因子誘発DICモデル, LPS: LPS誘発DICモデル, TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体, TNF: 腫瘍壊死因子, IL-6: インターロイキン-6

そのためDICに対する抗線溶療法は禁忌というのが大原則である。しかし、ヘパリン類併用下に抗線溶療法が行われる場合、しばしば線溶優位型DICの重症出血に対して著効する⁸⁾。ただし、DICに対する抗線溶療法は適切に行われないと致命的な血栓症を合併することがあり、専門家へのコンサルトが十分に行えない状況下では選択するべきではないと考えられる。適度な線溶活性化の維持が出血症状、臓器症状の両者に非常に有効である可能性があるが、この点についてはなお検討が必要な問題である。

一方、線溶抑制型DICに対して線溶療法を行うことは線溶活性化を補うという観点から理にかなっているとも考えられる。実際、敗血症DICモデルや臨床症例において線溶療法を施行したところ、血行動態が改善され、臓器障害が軽減したという報告もみられる⁹⁾。しかし、致命的な出血を誘発する懸念もあり¹⁰⁾、通常の臨床の場で行われることはない。

8. DICとサイトカイン

全身性炎症反応症候群 (SIRS) の概念が提唱され、重症感染症に合併するDICは血管内皮細胞傷害を伴う凝固・炎症反応の異常として捉えられるようになってきた。敗血症では、活性化された単球から炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 (TNF) やインターロイキン (IL-1) が大量に産生され、これらのサイトカインはLPSとともに血管内皮細胞傷害を引き起こし、単球や内皮細胞からのTF発現を亢進させる。その結果、著しい凝固活性化が生じ、血管内には微小血栓が多発する。一方、血栓形成過程で生じたトロンビンや活性型凝固第X因子はPARs (protease activated receptors) を介して単球からの炎症性サイトカイン産生を亢進させ、凝固・炎症反応はさらに増幅される。

このように敗血症に合併するDICの発症機序には

サイトカインの関与が大きいことから、抗サイトカイン効果を発揮する治療は、抗DIC効果も期待できるのではないかと推測される。我々の検討によると、敗血症DICモデル（LPS誘発DICモデル）に対し、免疫グロブリン製剤の投与を行うと抗DIC効果が発揮されることを確認したが、その機序は炎症性サイトカイン産生を抑制するためと考えられた¹¹⁾。

興味深いことに、敗血症DICモデル（LPS誘発DICモデル）ではサイトカインが顕著に誘導されるが、TF誘発DICモデルでは同程度の凝固活性化を認めていてもサイトカインの誘導がないことが観察されており¹²⁾（図7）、凝固と炎症のクロストークの存在は全てのタイプのDICに言及できることではないものと考えている。

9. DICの今後の展望

DICの概念の普及や診断基準の確立に伴い、現在の臨床の場においては積極的にDICの診断や治療が行われるようになり、DICの予後は少しずつではあるが改善してきている。その背景として、様々なDICに関する基礎的・臨床的研究が行われてきたことが挙げられる。従来からの抗凝固療法という治療の考え方に加え、新たな治療戦略として血管作動性物質へのアプローチ¹³⁾や活性化プロテインC製剤、免疫グロブリン¹¹⁾などの抗炎症効果も期待できる治療など、今後は凝固線溶以外からのアプローチにも期待が高まっている。

DICの予後をさらに改善していくためにも、多様なDICの病態を的確に把握し、各病態に応じたより適切な治療を選択することが望まれる。

文献

- 1) Levi M, Ten Cate H: Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; **341**: 586-592
- 2) Bick RL: Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med* 2003; **349**: 109-111
- 3) 朝倉英策, 久志本成樹: EBMに基づくDICガイドライン作成に向けての調査研究, III. DICの病態と定義, 感染症と非感染症. *日本血栓止血学会誌* 2006; **17**: 284-293
- 4) Asakura H, et al: An enhanced fibrinolysis prevents the development of multiple organ failure in DIC in spite of much activation of blood coagulation. *Crit Care Med* 2001; **29**: 1164-1168
- 5) Nakahara K, et al: Measurement of soluble fibrin monomer-fibrinogen complex in plasmas derived from patients with various underlying clinical situations. *Thromb Haemost* 2003; **89**: 832-836
- 6) Asakura H, et al: Pathophysiology of DIC progresses at a different rate in tissue factor-induced and LPS-induced DIC models in rats. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; **14**: 221-228
- 7) Asakura H, et al: Role of fibrinolysis in tissue-factor-induced DIC in rats - an effect of tranexamic acid. *Haematologica* 2004; **89**: 757-758
- 8) Ontachi Y, et al: Effect of combined therapy of danaparoid sodium and tranexamic acid on chronic DIC associated with abdominal aortic aneurysm. *Circ J* 2005; **69**: 1150-1153
- 9) Asakura H, et al: Beneficial effects of urokinase on LPS-induced DIC in rats. *Thromb Haemost* 2005; **93**: 724-728
- 10) Zenz W, et al: International Paediatric Meningococcal Thrombolysis Study Group: Use of recombinant tissue plasminogen activator in children with meningococcal purpura fulminans: a retrospective study. *Crit care Med* 2004; **32**: 1777-1780
- 11) Asakura H, et al: Immunoglobulin preparations attenuate organ dysfunction and hemostatic abnormality by suppressing the production of cytokines in LPS-induced DIC in rats. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2421-2425
- 12) Ontachi Y, et al: No interplay between the pathways mediating coagulation and inflammation in tissue factor-induced DIC in rats. *Crit Care Med* 2006; **34**: 2646-2650
- 13) Asakura H, et al: Selective inducible nitric oxide synthase inhibition attenuates organ dysfunction and elevated endothelin levels in LPS-induced DIC model rats. *J Thromb Haemost* 2005; **3**: 1050-1055

甲状腺クリーゼと糖尿病性ケトアシドーシスを合併した一例

松戸市立病院救急部

末吉孝一郎 吉岡 伴樹 船越 拓 江花 弘基
鈴木 義彦 藤芳 直彦 森本 文雄 渋谷 正徳

甲状腺クリーゼは稀な疾患であるが、死亡率が高く緊急の治療を要する。今回我々は甲状腺クリーゼと糖尿病性ケトアシドーシス（以下DKA）を合併した一例を経験したので報告する。患者は19歳女性。10歳より糖尿病の既往がある。近医にてDKAと診断され入院加療中であったが、アシドーシスの進行に加え意識障害も出現したため当科紹介となった。来院時、意識障害と頻脈、発汗、眼球突出、頸部腫張を認めた。血糖値は正常化していたがアシドーシスは改善していなかった。来院から48分後、心停止を来し心肺蘇生を施行、2分後には心拍再開した。臨床症状と経過から甲状腺クリーゼとDKAの合併と診断しヨード剤、ステロイド剤、抗甲状腺薬、 β 遮断薬、及びインスリンの投与を開始した。以後全身状態の改善を認め、第29病日に徒歩退院となった。

甲状腺クリーゼとDKAはいずれも重篤な病状であり、同時に発症すると病態が複雑になり、診断が困難になる。内分泌急性疾患では複数疾患の連鎖発生の可能性を考慮することが重要である。

Key Words：心停止，内分泌性緊急病態，意識障害

はじめに

甲状腺クリーゼと糖尿病性ケトアシドーシス（以下DKA）を合併することは極めて稀であるが、病状は重篤であり迅速な診断と治療を要する。今回我々は甲状腺クリーゼとDKAの合併により心停止を来したものの、救命し社会復帰し得た一例を経験したので報告する。

症例

症例：19歳，女性。

主訴：腹痛・嘔吐。

家族歴：母親が糖尿病，父親がバセドウ病。

既往歴：10歳より1型糖尿病の加療を受けている。

現病歴：一週間前より腹痛・嘔吐を認めた。症状が増悪したため近医へ救急搬送された。前医搬送時、血糖値538mg/dlと高値であり、動脈血ガス分析ではpH7.057、BE-24mEq/lと著明なアシドーシスを認めた。また尿ケトン4+であったためDKAと診断され、輸液及びインスリン投与による加療を施行された。血糖値は低下したもののアシドーシスが遷延し、前医入院2日目に意識障害も出現したため当院へ紹介

A CASE OF SIMULTANEOUS PRESENTATION OF THYROID STORM AND DIABETIC KETOACIDOSIS.
Koichiro SUEYOSHI (Department of Emergency Medicine, Matsudo City Hospital) et al.

表1 来院時検査所見

血算		生化学検査		尿検査	
WBC	19,400 / μ l	TSH	0.01 μ IU/ml	黄色	混濁
RBC	514 / μ l	FT3	2.99 pg/ml	比重	1.014
Hb	14.8 g/dl	FT4	2.19 ng/dl	pH	5.5
Ht	42.5 %	Na	139 mEq/l	蛋白	(3+)
PLT	22.2万 / μ l	Cl	111 mEq/l	糖	+/-
		K	3.9 mEq/l	ケトン体	(3+)
		Ca	9.2 mg/dl	潜血	(3+)
血液ガス(O ₂ :50%3L)		HbA1c	13.3 %		
PH	7.192	血糖	92 mg/dl		
PCO ₂	18.9 mmHg	CRP	2.24 mg/dl		
PO ₂	100.8 mmHg				
HCO ₃	7.1 mEq/l				
B.E	-18.8 mEq/l				
O ₂ SAT	96.4 %				

受診となった。

来院時現症：意識レベルはGlasgow Coma Scale：E4-V1-M5，呼吸数32/min，脈拍188/min，血圧132/70 mmHg，体温38.2℃，瞳孔は両側ともに3.5mmで不同はなく対光反射も正常であった。身体所見では発汗著明であり，眼球突出と甲状腺腫大を認めた。

来院時検査所見：動脈血ガス分析では著明な代謝性アシドーシスを認めた。末梢血血算では白血球増多を認め，生化学検査ではCRPの軽度上昇とHbA1cの著明な上昇を認めた。またTSHは著明に低下していたが，FT3は正常，FT4は軽度上昇を示すのみであった(表1)。

胸部単純X線写真：異常を認めず。

入院後経過：来院時から意識障害を認め，呼吸状態も不安定であったため気管挿管を施行し，人工呼吸管理を開始した。その後血圧低下と徐脈を認め，来院から48分後には心停止を来し，エピネフリン及び炭酸水素ナトリウムの投与と心臓マッサージによる蘇生術を開始した(心停止時の心電図は心静止)。蘇生術開始から2分後には心拍再開した。既往歴と臨床症状からDKAと甲状腺クリーゼを合併していると診断した。心拍再開後短時間でのSwan-Ganzカテー

テルによる循環データでは心係数(CI)：8.7l/min/m²，末梢血管抵抗(SVRI)：386dyne/sec/m²/cm⁵，肺動脈楔入圧(PAWP)：27mmHgと心拍出量の著明な増加と末梢血管抵抗の低下を認めた。甲状腺クリーゼに対し，ヨード剤(16.6%ヨウ化カリウム液)1ml/day，コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム100mg，コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム125mg，メチマゾール30mg分3，塩酸プロプラノロール60mg分3を投与した。またDKAに対して速効型インスリン持続投与と輸液を行った。これらの治療を行うことでアシドーシスは改善し，循環動態も安定した。第29病日には独歩退院となった。

考察

甲状腺クリーゼは生命を脅かす重篤であるが比較的稀な病態である¹⁾。甲状腺クリーゼにDKAを合併することは極めて稀であり，我々が検索しえた報告例は本例を含め7例であった(表2)。甲状腺クリーゼの診断は臨床所見に基づいて行われる。Burch and Wartofsky score¹⁾がその診断として用いられることが多く，体温・意識状態・消化器症状・心不全・発症契機の有無の5項目を評価することで診断

表2 甲状腺クリーゼと糖尿病ケトアシドーシス (DKA) の合併例

症例	DMの既往	甲状腺疾患の既往	心停止の有無	出典
1. 18F	○	○	—	2)
2. 48M	○	—	○	3)
3. 29F	—	○	○	4)
4. 25F	—	○	—	5)
5. 18F	不明	不明	—	5)
6. 31F	不明	不明	—	6)
7. 19 F	○	—	○	本症例

出典番号は引用文献に対応する

される。本症例では当科受診時のスコアが45点を越えるため甲状腺クリーゼを強く疑うことができる。前医初診時、頻脈・消化器症状を認めるもののスコアは45点未満であり、その後意識障害が出現するなど病態の悪化が認められたことを考慮すると、前医加療中に甲状腺クリーゼを合併したと考えられる。甲状腺クリーゼでは甲状腺ホルモン値が上昇することが多いが、必ずしもそうでないことは注目すべき点である。本スコアの項目にもホルモン値は含まれていない。その機序については不明であるが、甲状腺ホルモン値が上昇するのではなく感受性の上昇が関与しているのではないかとNaseer²⁾らは報告している。Kunishigeら³⁾は糖尿病の合併が甲状腺ホルモン値を低下させることを指摘している。本症例においてもT3は正常範囲内にあり、T4は軽度上昇を示すのみであった。

表2に示す7例中3例で心停止を来し、うち2例は蘇生術により心拍再開を得ているが1例は死亡している。Linら⁴⁾は甲状腺クリーゼにより耐糖能が更に悪化することで、DKAによるアシドーシスの進行が心停止を来したのではないかと推察してい

る。本症例では著明な心拍出量の増加と末梢血管抵抗の低下を認めている。これはSharonら¹⁾が報告しているように甲状腺ホルモンが交感神経β受容体を増加させα受容体を減少させることによると考えられる。この高拍出状態にDKAによる高度のアシドーシスが加わることで循環動態の破綻が惹起され、心停止に至ったと推察される。

前述の様に本症例においてはDKAが先に発症し、後に甲状腺クリーゼを合併したと考えられる。しかしLinら⁴⁾が報告している様に甲状腺クリーゼが先行し、耐糖能の悪化を引き起こすことでDKAを合併することもある。いずれの場合でも2つの病態が重なれば、診断は困難となり、治療の遅れにつながる。Linら⁴⁾が指摘するように内分泌疾患（特に多腺性自己免疫疾患症候群）では複数の病態が混在することがある。したがって内分泌疾患急性増悪時では、常に疾患混在の可能性を考慮し、迅速に治療を開始することが重要である。

結語

甲状腺クリーゼとDKAを合併し心停止を来し

た一例を経験したので報告した。

引用文献

- 1) Sharon T, Matthew C: THYROID STORM, ENDOCRINE EMERGENCIES, 1995; **79**:169-184
- 2) Naseer Ahmad, Margo P. Cohen: Thyroid Storm With Normal Serum Triiodothyronine Level During Diabetic Ketoacidosis, JAMA, 1981; **245**:2516-2517
- 3) Makoto Kunishige, Etsuko Sekimoto et al: Thyrotoxicosis Masked by Diabetic Ketoacidosis A fatal complication, Diabetes Care, 2001; **24**:171
- 4) Chin-Hao Lin, Shyr-Chyr Chen et al: Thyroid storm concealing diabetic ketoacidosis leading to cardiac arrest, Resuscitation, 2004; **63**:345-348
- 5) Hsin-Ling Lee, Eugene Yu et al: STIMULTANEOUS PRESENTATION OF THYROID STORM AND DIABETIC KETOACIDOSIS, AJEM, 2001; **19**:603
- 6) J.F. BIRGMAN, S. PETT: Simultaneous presentation of thyrotoxic crisis and diabetic ketoacidosis, Postgraduate Medical Journal, 1980; **56**:354-355

当院における小児来院時心肺停止症例の検討

大垣市民病院救命救急センター
山口 均 大橋 徳巳

当院における15歳以下の小児来院時心肺停止患者の実態を知り、今後の小児救急医療体制を考える目的で後ろ向き検討を行った。患児の総数は27例で男児17例、女児10例、平均年齢は 3.7 ± 4.8 歳であった。発生率は救急外来に来院した全小児科患児0.03%であった。心肺停止に至った原因が内因性であった症例は18例、外因性であった症例は9例であった。内因性のなかでは乳幼児突然死症候群疑いが5例で最も多く、外因性では窒息と溺水が3例ずつと最も多かった。基礎疾患として何らかの異常があった症例は12例あった。来院時の心電図は25例が心停止であった。心拍再開した症例は7例であったが4例は死亡した。小児の心肺停止を防止するためには、保護者のもとより社会により広く心肺停止の予防とby stander CPRを含んだ救命の連鎖と心肺蘇生法を啓蒙していく必要がある。

Key Words : 小児 来院時心肺停止 乳幼児突然死症候群 心肺蘇生

【はじめに】

小児は成人と違い疾病の特異性が年齢によって異なる¹⁾。同様に死亡原因についても大人とは異なっている²⁾。また、小児の心肺停止はまれであり、心拍再開率や予後も不良であるといわれている³⁾。そして、これら小児心肺停止症例の報告については多くない。

今回われわれは当院における小児の来院時心肺停止 (CPAOA) 症例について検討したので報告する。

【方法】

2000年1月1日より2006年5月30日までの6年5ヶ月の間に大垣市民病院救急外来へ来院した15歳以下の

CPAOA患児27例について基礎疾患の有無、心肺停止の原因、予後等について後ろ向きに検討した。

【結果】

調査期間内に救急外来へ来院したCPAOA患児の総数は27例であった (表1)。そのうち男児17例、女児10例で平均年齢は 3.7 ± 4.8 歳 (生後11日~14歳) であった。発生率は4.2人/年であり人口10万あたり1.2人/年であった。調査期間中に当院救急外来に来院した全小児科患児は68267人であり全来院小児科患児からみた発生率は0.03%であった。来院後救急外来で心拍再開した症例は7例 (26%) でその後入院となった症例は5例 (19%) であった。死亡後に病理解剖が行われた症例は2例 (7%) であった。

表1 症例の内訳

全体	27例
男児	17例
女児	10例
平均年齢	3.7±4.8歳 (生後11日～14歳)
発生率	4.2人/年
発生頻度	1.2人/10万人/年
小児救急外来患者 に対する発生率	0.03%
心拍再開	7例(26%)
心拍再開後に入院	5例(19%)
病理解剖	2例(7%)

図1 年齢別来院時心肺停止 (CPAOA) 症例

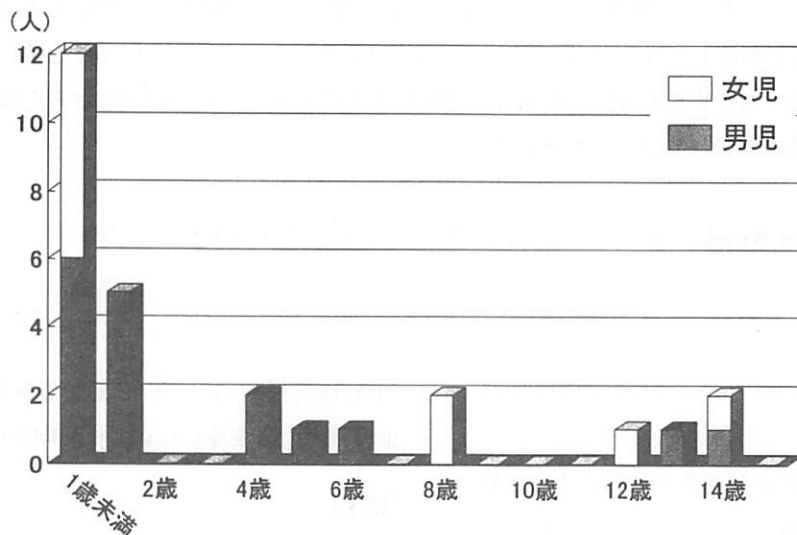


図2 死因

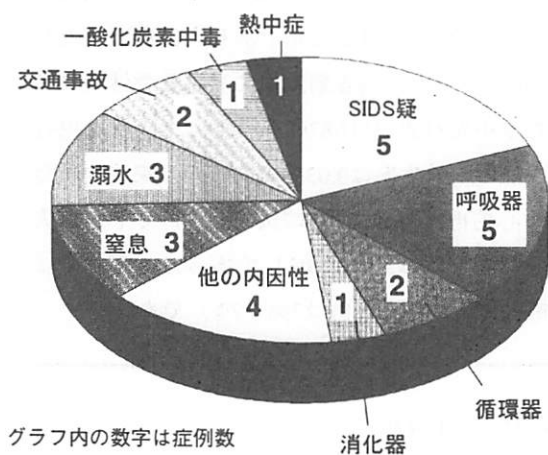


図1に年齢別のCPAOA症例数を示す。1歳未満が12例(44%)と最も多く、次に1歳で5例(19%)であった。2, 3, 7歳など1人もいない年齢もあった。

図2に心肺停止(CPA)に至った原因を示す。内因性疾患である乳幼児突然死症候群(Sudden infant death syndrome; SIDS)疑いと呼吸器疾患が5例(19%)ずつで最も多かった。外因性では窒息と溺水が3例(11%)ずつであった。

死因を内因性・外因性に分け、さらに乳児期(1歳未満)、幼児期(1~6歳)、学童期(7~15歳)に分けた(図3)。乳児期では内因性が圧倒的に多いが

図3 年齢別病因

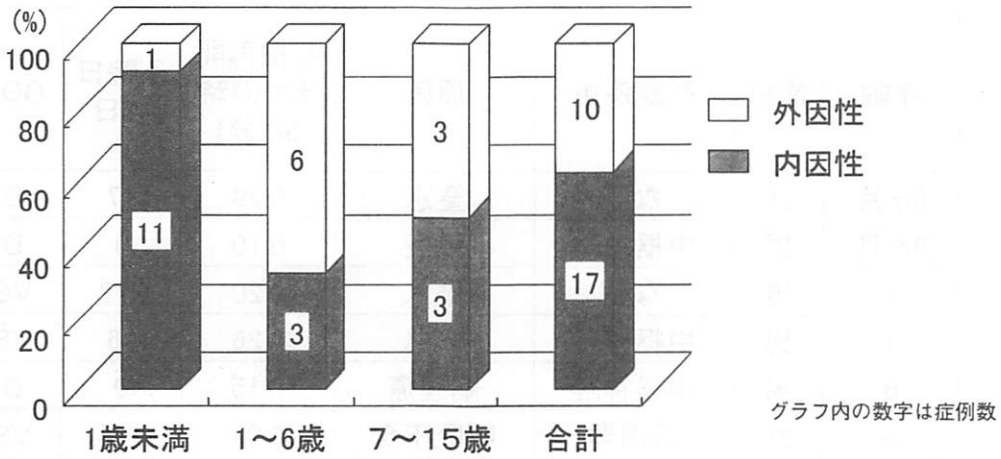


図4 基礎疾患

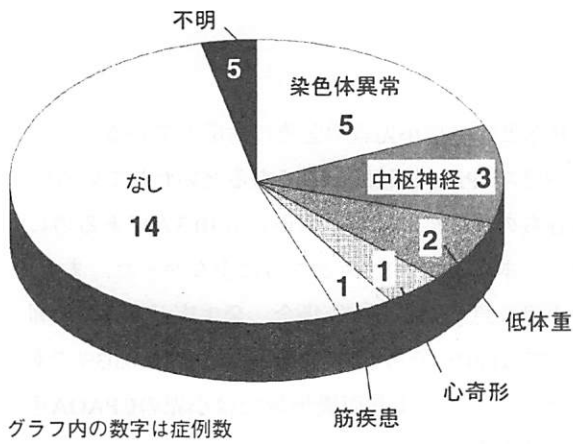


図5 基礎疾患

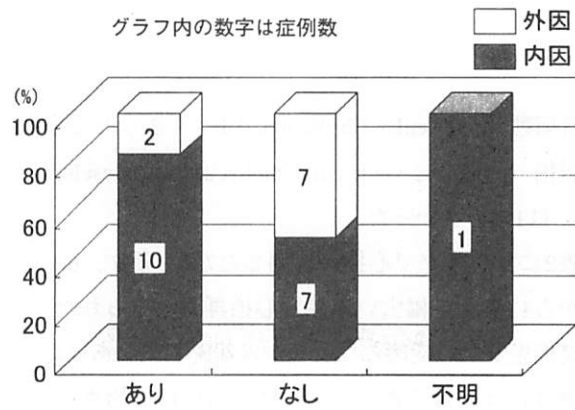
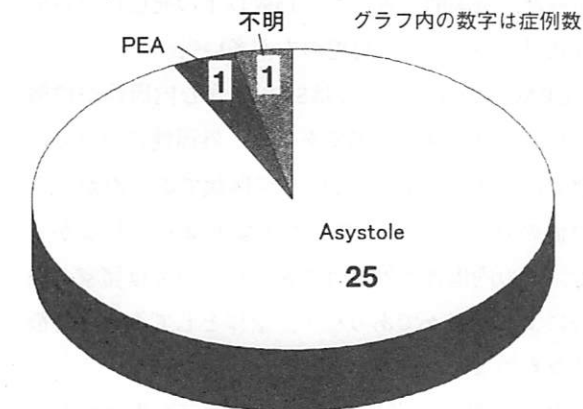


図6 来院時心電図



Asystole; 心静止,
 PEA; 無脈性電気的活動

幼児期, 学童期になると外因性が多くなってくる。全体としては内因性疾患が死因である割合が多かった。

図4に基礎疾患を示す。全く基礎疾患がなかった症例が14例(52%)と最も多く、次に染色体異常5例(19%), 中枢神経3例(11%)と続いた。この基礎疾患があった症例となかった症例を死因の内因性と外因性に分けた(図5)。基礎疾患があった症例では死因が内因性であった割合が高く、基礎疾患がなかった症例では内因性, 外因性は同数であった。

図6に来院時の心電図所見を示す。心静止(asystole)が25例(93%)と殆どであり他は無脈性電気的活動(pulseless electrical activity; PEA)が1例で、

表2 心拍再開症例

年齢	性別	基礎疾患	原因	心拍再開までの時間(分)	入院日数(日)	GOS
6ヶ月	女	なし	窒息	0:29	17	D
9ヶ月	男	中枢神経	肺炎	0:10	0	D
1	男	なし	溺水	0:20	277	VS
1	男	中枢神経	窒息	0:26	56	VS
6	男	中枢神経	脳腫瘍	0:15	0	D
8	女	循環器	呼吸不全	0:06	124	VS
13	男	なし	脳挫傷	0:15	6	D

GOS; Glasgow outcome score

VS; Vegetable state, D; Dead

心室細動 (ventricular fibrillation; VF) や脈なし心室性頻拍 (pulseless ventricular tachycardia; pulseless VT) は1例もなかった。

表2に救急外来で心拍が再開した7例を示す。6ヶ月から13歳まで幅広い年齢で心拍再開がみられた。基礎疾患がない症例となんらかの基礎疾患があった症例はほぼ同数であった。CPAの原因は内因性が3例、外因性が4例で、心拍再開までの平均時間は17.3分であった。平均入院日数は68.6日で転帰は死亡が4例、Glasgow outcome scaleのVS (Vegetable state) が3例であり意識が回復した症例はなかった。入院日数の0日は救急外来で心拍が再開したもののすぐに死亡した症例である。

【考察】

当院救命救急センターは岐阜県西濃地区唯一の救命救急センターで、小児をはじめとした心肺停止等の重症患者が多数救急搬送されてくる。また、小児救急医療拠点病院として認可されているため平日はもとより休日・夜間も多数の小児科患児が来院する。当院には小児科医と新生児集中治療室 (NICU) 医の2人が休日・夜間の当直医として常駐しており、

研修医とともに小児救急医療に対応している。

小児のCPAは比較的まれであるといわれている³⁾。新谷らの報告⁴⁾では10万人あたり10.3人であるのに対し、本検討では1.2人とさらに少なかった。また、全小児救急患児からみた場合、発生率が柳井らの報告⁵⁾では0.07%であるのに対し本検討では0.03%であった。このことより西濃地域では小児のCPAOA患児の発生率は低いといえる。

諸家の小児CPAOAに対する報告^{4)~7)}をみると乳児が多い、男児が多いといった特徴があげられる。今回の検討でも乳児が最も多く、また男児の方が多かった。全国的にみても、15歳以下の死亡については乳児が多く、また男児の方が多²⁾。

CPAOAの原因としてはSIDSを含む内因性が17例(63%)、外因性が10例であった。外因性については窒息、溺水が3例ずつと同じ症例数であったが、その他の外因と比較しても大きな差はみられなかった。この内因性と外因性の割合については諸家の報告によって様々であり^{4)~7)}、全体としてみると特徴的なものはなかった。

SIDSに関する診断の手引きは改訂を重ねており2006年の改定では剖検が必須とされた⁸⁾。しかし、

2001年の診断の手引き⁹⁾では非剖検例でもSIDS疑いと診断するとしていた。小児では基礎疾患がなく突然CPAとなり来院した場合、例外なく保護者は気が動転してわが子の死を到底容認できる精神状態ではない。そのため死因を特定するための解剖は殆どの場合拒否される。当院がある岐阜県の場合、監察医制度はなく十分な死因の特定は難しい。そのため採血や胸部レントゲン検査はもとより全身CT検査、髄液検査等をできるだけ行いCPAの原因を特定するように心がけている。しかしそれでも原因が特定できない症例についてはSIDS疑いとしている。本検討では病理解剖がなされたのは2例(7%)であったが、SIDS疑いの患児では病理解剖の同意は1例も得られなかった。そのため、前述した諸検査をもとに診断した。今後は病理解剖を含め正確な診断ができるようにしていきたい。

本検討ではCPAの原因で内因性が多いのは乳児期であり、年齢が高くなると外因性が増加してくる。武田らの報告¹⁰⁾でも年齢が高くなるにつれて外因性の占める割合が多い。全国の統計でも乳児期の死因の1位は内因性であり1歳~15歳は外因性である²⁾。これは年齢が高くなるにつれ、活動的となり行動範囲も広がっていくためであると考えられる。

今回の検討では何らかの基礎疾患を持っていた患児は12例(44%)で内訳は染色体異常、中枢神経等であった。この基礎疾患の割合は諸家の報告より多い^{4) 5) 7) 10)}。また、基礎疾患があった場合CPAの原因が内因性である割合は基礎疾患がないその1.4倍であった。当院に二つある小児科のうち新生児・小児循環器科(第二小児科)では先天性疾患の外来フォローを行っている。そのため生下時より保護者に予後等に対して十分な話がなされており、急変時にも延命処置を希望しない(Do not attempt resuscitation; DNAR)症例があり、カルテにDNARと明記してある。本検討の症例でも来院時にすぐ主治医もしくは当直医を呼んで死亡を確認した症例があった。このため、基礎疾患がありなおかつ内因性が原因で死亡した症例が多いと考えられる。

本検討では来院時の心電図波形が心静止であった

症例が殆ど(93%)であった。これは諸家の報告^{4)~6)}とも一致する。PEAであった症例は1例のみで、この症例は心拍が再開して入院したが転帰はVSであった。このように心拍再開率が低くなる原因の一つに来院時の心電図波形に心静止が多いことがあると考えられる。小児は成人より脳の低酸素状態には弱いといわれている。そのため、いかに有効な心臓マッサージを行いつつ搬送することが重要である。また、救急隊による心肺蘇生処置(cardiopulmonary resuscitation; CPR)のみならずby stander CPRの実施が重要であり、諸家もby stander CPRの重要性を強調している^{4)~6)}。

今回の検討では心拍再開症例は7例(26%)にみられた。諸家の報告は14%から33%であり^{4)~7) 10)}、本検討での心拍再開率との間には大きな差はなかった。また、生存退院をみみると本検討では3例(11%)であったのに対し、外国では9%⁶⁾、国内では11%⁷⁾と生存退院でも大きな差はなかった。しかしながら、他の報告では社会復帰例の報告^{6) 7)}があるのに対し本検討では無かった。小児についてはCPAの原因は循環の異常より呼吸の異常が多いという報告がある⁶⁾が、本検討での心拍再開例でも7例中5例がCPAの原因が呼吸・気道に何らかの異常がみられたものであった。呼吸停止からの蘇生は心停止からの蘇生よりも心拍再開率が高いといわれている¹¹⁾。保護者や周囲の大人は循環の異常より呼吸の異常の方に気がつきやすい。そのため呼吸の異常に対して注意を促すことでCPAの予防が可能である。

【終わりに】

今回の検討で、小児CPAの発生率は低いですがCPAに陥ると心拍再開率は低いことがわかった。小児の命の危機は保護者のみならず医療従事者にも悲しみをもたらし、社会の損失にもなる。小児CPAの心拍再開率をさらに上げるためにはまず保護者や周囲の人々がCPAを防ぐ努力をすること、いかにby stander CPRを早く正確に行うことにあるといえる。そのためにより広く小児の救命の連鎖や心肺蘇生法を普及する必要がある。

【参考文献】

- 1) 田中哲郎：小児救急の特性とその重要性. 小児臨
2000 ; **53** : 2021-5
- 2) 厚生統計協会：厚生指標 国民衛生の動向. 東
京：厚生統計協会. 2004: 45-52
- 3) Young KD, Seidel JS: Pediatric cardiopulmonary resus-
citation: a collective review. *Ann Emerg Med* 1999; **33**:
195-205
- 4) 新谷裕, 平出敦, 行岡秀和, 森田大, 他：小児の病
院外心停止症例に関する検討 ウツタイン大阪プロ
ジェクトより *日救急医学会誌* 2003 ; **14** : 131-137
- 5) 柳井真知, 有吉孝一, 佐藤慎一：小児心肺停止症例
の検討. *日救急医学会誌* 2005 ; **16** : 545-551
- 6) Young KD, Gausch-Hill M, McClung CD, et al: A
prospective, population-based study of the epidemiology
and outcome of out-of-hospital pediatric cardio-
pulmonary arrest. *Pediatrics* 2004; **114**: 157-64
- 7) 横江正道, 塚川敏行, 鈴木伸行, 他：小児CPA症例
の検討. *救急医学* 2001 ; **25** : 364-367
- 8) 日本SIDS学会症例検討委員会編：乳幼児突然死症
候群（SIDS）診断の手引き改訂第2版. 日本SIDS学
会雑誌 2006 ; **6** : 73-97
- 9) 日本SIDS学会症例検討委員会編：乳幼児突然死症
候群（SIDS）診断の手引き. 日本SIDS学会雑誌
2001 ; **1** : 63-83
- 10) 武田信裕：小児のCPAの実態と対策. *小児科臨床*
2002 ; **55** : 227-233
- 11) Lewis JK, Minter MG, Eshelman SJ, et al: Outcome of
pediatric resuscitation. *Ann Emerg Med* 1983; **12**: 297-9

1妊娠期間中に2回イレウスを合併した1経験例

千葉西総合病院 救急総合診療科
内野 正人

今回我々は妊娠中に2回イレウスを合併した稀な症例を経験したので報告する。症例は36歳女性。妊娠16週に急性虫垂炎の診断にて虫垂切除術を施行した。妊娠21週に腹痛を生じ、腹部CTで絞扼性イレウスと診断。緊急開腹した結果、回盲部近傍の索条構造物による絞扼イレウスであった。妊娠31週再び腹痛を生じて再入院。当初は胃腸炎が疑われたが、症状はその後閉塞性と変化しイレウス管を挿入し、妊娠36週に帝王切開術及びイレウス解除術を行った。分娩女児はApgar scoreは9点で、イレウスは癒着性イレウスであった。イレウス合併妊娠の原因では虫垂切除術が最も多く、発症時期は後期となるほど高くなる点で本症例と合致する。

Key Words : イレウス, 妊娠, 開腹既往, intestinal obstruction, 区域麻酔

1. 症例

症例は36歳の女性。主訴は上腹部痛及び嘔吐であった。妊娠16週時に右側腹部痛を生じ、紹介受診。妊娠中の急性虫垂炎の診断で虫垂切除術（病理診断はacute catarrhal appendicitis）を施行した。その後妊娠21週に上腹部痛及び悪心、嘔吐を主訴に再来院した。妊娠は初回で、他に既往歴には特記すべきことはなかった。

血圧は87/38mmHgと低下を示し、体温は36.2℃であった。腹部は緊満しており、上腹部に筋性防御を認め、腹部聴診上金属音を聴取した。排便・排ガスは消失していた。

血液検査所見では白血球数の増加以外特に有意な変化を認めなかった。腹部CTでは小腸のblind-loopを認めた（図1）。

2. 経過

麻酔薬の胎児移行性を考慮し腰椎・硬膜外麻酔で開腹手術を施行した。回盲部近傍の索状構造物により回腸約80 cmが絞扼されていたが、絞扼回腸は壊死には陥っておらず、索状構造物の切除のみでイレウスは解除できた。

その後妊娠32週に腹部間欠痛、嘔吐、下痢を主訴に再来院した。腹部レントゲン撮影、腹部CT検査では明らかなイレウス像は認められなかった（図2）。妊娠33週より間欠的な腹痛を頻繁に訴え、摂食障害及び嘔吐が強くなったため、母体及び胎児の栄養状態を考慮して中心静脈栄養を開始した。

妊娠34週には嘔吐等の腸管閉塞症状が増強したため、イレウス管を挿入して経過を観察した。イレウス管挿入時のレントゲン透視撮影では腸管の拡張及

The case complicating the ileus twice during the pregnancy.
Masahito UCHINO (Chiba-Nishi General Hospital, Department of Emergency Medicine)

図1 妊娠21週血液検査所見及び腹部CT(P)

WBC	10,900	/ μ L	γ -GTP	17	IU/L
RBC	413	万/ μ L	Amy	89	IU/L
Hb	12.8	g/dL	TP	7.3	g/dL
Hct	36.0	%	Alb	4.1	g/dL
Plt	23.3	万/ μ L	T-Bil	0.6	mg/dL
CRP	0.3	mg/dL	BUN	8.1	mg/dL
CPK	58	IU/L	Cre	0.4	mg/dL
AST	48	IU/L	Na	135	nEq/L
ALT	69	IU/L	K	2.5	mg/dL
LDH	210	IU/L	Cl	97	mg/dL
ChE	305	IU/L	Glu	94	mg/dL
γ -GTP	10,900	万/ μ L	γ -GTP	10,900	万/ μ L

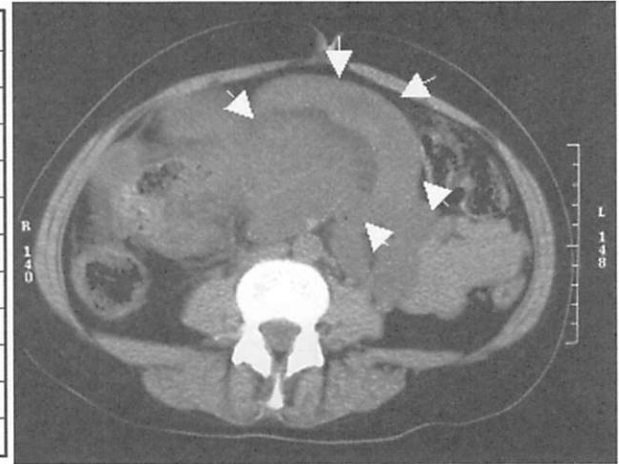
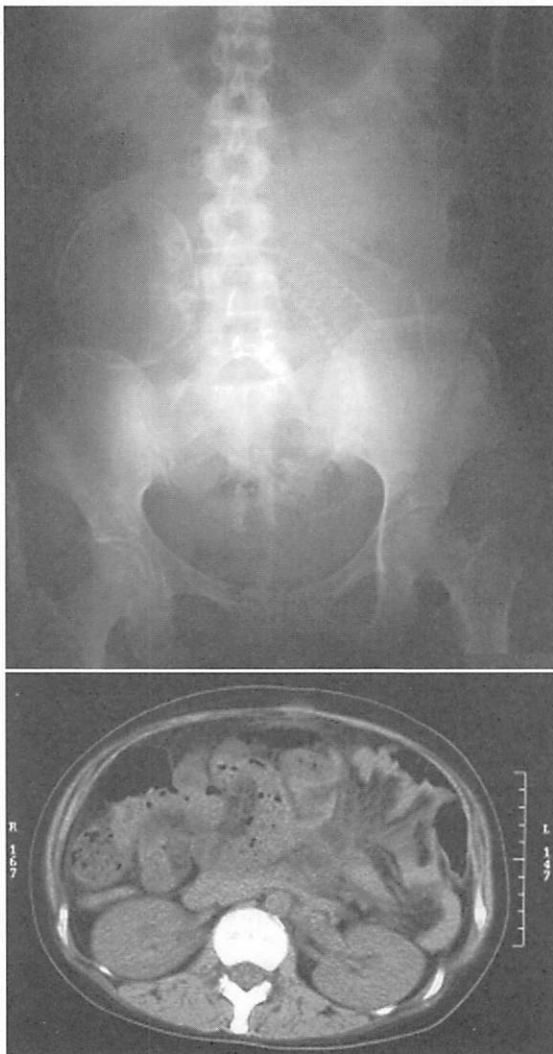


図2 妊娠31週 腹部レントゲン及び腹部CT(P)



び通過障害は認めるものの、完全閉塞像は認められなかった (図3)。

妊娠36週時に腰椎・硬膜外麻酔下に帝王切開で胎児を娩出後にイレウス解除術を施行した。今回のイレウスは小腸の術創への癒着による消化管通過障害が原因であり、癒着剥離のみで解除することができた。児の娩出後、十分な術野を得るために全身麻酔管理へ切り替える予定であったが、腹腔操作は帝王切開の術野のみで可能であり、鎮静のみにとどめることができた。児は体重2,472 gで、Apgarスコアは9点であった。その後の経過は母児ともに良好で、術後10日目に退院となった。尚、同症例はその後イレウスには陥っていない。

3. 考察

妊娠中のイレウスの発生率は2,500から3,500分娩に1例とされている¹⁾が、近年では若年女性の開腹手術頻度の増加によると考えられる妊娠中のイレウス合併が増加しているといわれている。妊娠20から34週の発生が全体の約80%を占め、本症例とも合致している。母体死亡率は10から20%で、胎児死亡率も23から38%と高率である²⁾。

妊娠中のイレウスでは単純性・閉塞性が57.6%、複雑性が36.4%であり、単純性・閉塞性イレウスの原因のうち最も多いものは手術による癒着で、その

図3 妊娠34週 イレウス管挿入時腹部レントゲン



うちの53.8%が虫垂切除術後であると報告されている。複雑性イレウスでも同様に手術による癒着が66.7%と最も多いが、その術式では虫垂切除術が最

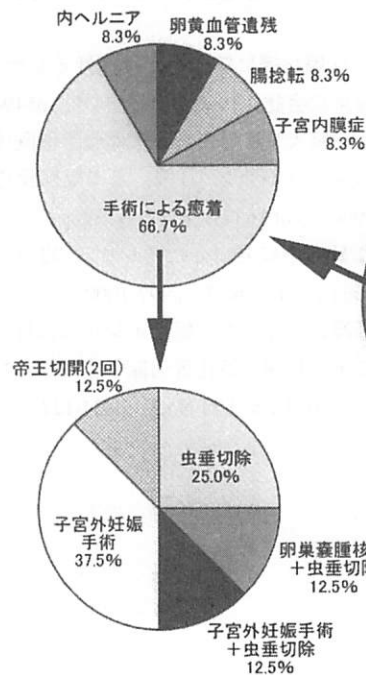
多で、次いで子宮外妊娠が多いとされている²⁾ (図4)。

妊娠中のイレウス合併報告例(表1)の原因及び種類では絞扼性イレウスが多い印象がある。1妊娠中に複数回イレウスに陥った症例は見出すことはできなかった。本症例では虫垂切除術より5週間後に絞扼性イレウスに陥り、更に約11週間後に癒着性イレウスとなったが、この時間のずれと妊娠による子宮底の位置変化の因果関係を明らかにすることはできなかった。しかし妊娠21週時の手術所見では回盲部が頭側へ牽引され、近傍に索状構造物が認められたことより妊娠の影響が示唆される。

報告例では本例とは異なり全身麻酔が多用されている。母体の状態にもよるが妊娠中のイレウス解除術の麻酔には、母体への麻酔薬全身投与による胎児への薬剤移行及び影響を考えると区域麻酔を第一選択にすべきである⁹⁾。通常、帝王切開術の麻酔としては腰椎麻酔や硬膜外麻酔が汎用され、十分な実績があるためである。

図4 妊娠中のイレウスの成因

複雑性イレウスの原因



単純性・閉塞性イレウスの原因

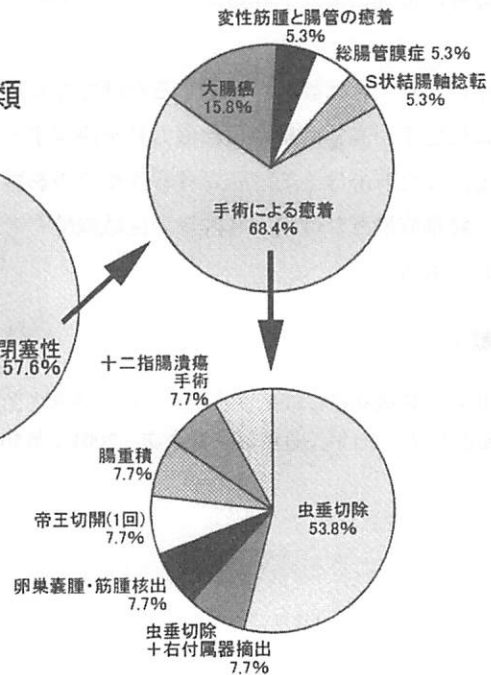


表1 妊娠中のイレウス合併報告例

報告者	報告年	イレウスの原因・種類	妊娠週	手術	麻酔	予後	
						母	児
寺川 ³⁾	1991	腸捻転	30	広範囲小腸切除	不明	生存	胎児死亡
		大腸癌	22	大腸部分切除	不明	癌死	死亡
		絞扼性イレウス	36	解除のみ	不明	生存	不明
矢久保 ⁴⁾	1991	絞扼性イレウス	30	解除のみ	全麻	生存	自然分娩
砂田 ⁵⁾	1994	空腸腸重積	不明	空腸部分切除	不明	生存	人工中絶
野口 ⁶⁾	1996	総腸間膜症	36	解除のみ	腰麻・全麻	生存	生存
吉村 ⁷⁾	1996	腸軸捻転	28	広範囲小腸切除	不明	生存	胎児死亡
古堂 ⁸⁾	1997	絞扼性イレウス	35	解除のみ	全麻	生存	生存
		癒着性イレウス	28	解除のみ	全麻	生存	生存
石山 ¹⁾	2001	絞扼性イレウス	36	小腸部分切除	不明	生存	胎児死亡
福田 ⁹⁾	2004	絞扼性イレウス	34	回腸部分切除	全麻	生存	生存
		S状結腸穿孔	29	ハルトマン手術	全麻	生存	生存
本例	2006	絞扼性イレウス	21	解除のみ	腰麻・硬麻	生存	生存
		癒着性イレウス	36	解除のみ	腰麻・硬麻	生存	生存

4. まとめ

1妊娠期間中に2回イレウスに陥った稀な症例を経験した。妊娠中のイレウスで最も多い原因は開腹手術で、術式別では虫垂切除術，子宮外妊娠手術の順であり，最多発症時期は妊娠20から34週であることも本例と合致した。

妊娠中のイレウスの合併率は，近年若年女性の開腹手術頻度の増加により上昇傾向にあるといわれている。

妊娠中のイレウスは診断に難渋するだけでなく母児ともに死亡率が高く，早期に治療方針を決定すべきである。また麻酔は薬剤の胎児移行性やその影響を考え，腰麻・硬麻及び硬膜外麻酔等の区域麻酔を考慮すべきである。

参考文献：

1) 石山 巧；妊娠36週に絞扼性イレウスにて子宮内胎児死亡となった1例，日産婦東京会誌，2001；第50

巻第1号，p77-79

2) 佐藤賢一郎；最近11年間の本邦における妊娠時イレウスについて—文献的考察—，産婦人科治療，1998；Vol.76, No.2, p231-235
 3) 寺川耕市；イレウス合併妊娠3例の検討，産婦の進歩，1991；第43巻5号，p534-539
 4) 矢久保和美；妊娠中に絞扼性イレウスを併発し開腹術後自然分娩した1症例，日本産科婦人科学会埼玉地方部会誌，1991；第21巻第1号，p56-58
 5) 砂田祥司；妊娠中に発症した空腸腸重積症の1例，日本腹部救急医学会雑誌，1994；Vol.14. (6), p1103-1106
 6) 野口顕一；妊娠36週に発症した絞扼性イレウスの1例，日産婦東京会誌，1996；第45巻4号，p549-551
 7) 吉村高尚；小腸大量切除を行った開腹手術既往のない妊娠中絞扼性イレウスの1例，日本腹部救急医学会雑誌，1996；Vol.16.(7), p1329-1332
 8) 古堂俊哉；妊娠中に発症したイレウスの2例，周産期医学，1997；vol.27 no.7, p997-1000
 9) 福田稔；妊婦に発症した絞扼性イレウスに対し，全身麻酔下に帝王切開，消化管切除を施行した2症例，日臨麻会誌，2004；Vol.24 No.3, p124-127

消化管穿孔における好中球エラスターゼの変動および急性肺傷害に対するシベレスタットの効果

北九州市立八幡病院 救命救急センター

伊藤 重彦 山吉 隆友 齋藤 将隆 木戸川秀生

目的：消化管穿孔術後の穿孔部位別好中球エラスターゼ (polymorphonuclear elastase; PMNE) の変動および術後急性肺傷害に対するシベレスタットナトリウム (sivelestat sodium hydrate; SIV) の効果について報告した。

対象および方法：消化管穿孔68例 (上部穿孔44, 下部穿孔24)において, 術前, 術後1, 3, 5日目にPMNE, 血小板数, antithrombin III (ATIII) 活性, α_1 -protease inhibitor (α_1 -PI), α_2 -protease inhibitor (α_2 -PI) 活性を測定し, 穿孔部位別に比較した (検討1). 人工呼吸管理を行った下部消化管穿孔生存例22例を治療法別に以下のA, B, Cの3群にわけ, 急性肺傷害の改善度 (P/F比, respiratory index, 肺傷害スコア) を比較した (検討2). A群 (11例) は持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration; CHDF), およびエンドトキシン吸着療法 (direct hemoperfusion with Polymyxin-B immobilized fiber; PMX-DHP) の両方を実施し, SIVを投与しなかった群, B群 (5例) はPMX-DHP とCHDFの両方を実施し, かつSIVを術直後から投与した群, C群 (6例) は術直後からSIVを投与し, CHDFを実施していない群である。

結果：検討1：上部消化管穿孔より下部消化管穿孔で, および下部消化管穿孔のなかでは人工呼吸管理を行った症例でPMNEは有意に高かった ($p=0.00115$). 検討2：A群に比べ, SIVを投与したB群, C群で呼吸機能が改善した。

結語：下部消化管穿孔術後の急性肺傷害の発症には好中球エラスターゼが関与し, SIVの臨床的有効性は本仮説を支持すると考える。

Key Words：大腸穿孔, 潰瘍穿孔, 好中球エラスターゼ, 臓器不全, 急性肺傷害

はじめに

消化管穿孔のうち, 下部消化管穿孔は上部消化管穿孔に比べて臓器障害を含めた術後合併症の頻度が高い。特に, 下部消化管穿孔では細菌性腹膜炎に起

因するエンドトキシンショック, 高サイトカイン血症により, 急性肺傷害や腎障害を容易に起こす。今回当院で経験した消化管穿孔手術例を, 前期 (1990~2000年) と後期 (2001~2005年) にわけ, 前期症例では好中球エラスターゼ (polymorphonuclear elas-

Postoperative change in plasma granulocyte-elastase level and effect of elastase inhibitor (sivelestat[®]) on acute lung injury in patients with gastrointestinal perforation.
Shigehiko ITO (Critical Care Medical Center, Kitakyushu City Yahata Hospital) et al.

表1 下部消化管穿孔での血液浄化・呼吸管理基準

○ 血液浄化の基準

1. エンドトキシン吸着 (PMX-DHP)

カテコラミンの投与が必要なショック例

2. 持続的血液濾過透析(CHDF)

無尿、乏尿、あるいは利尿が認められる場合は、ショック遷延
腹腔内汚染強度、臓器不全の存在など

○ 人工呼吸管理の基準

術後人工呼吸管理の明確な基準はないが、肺野浸潤影、P/F 比
(200 以下を目安)、血液浄化必要例、麻酔科医の判断など

○ エラスターゼ阻害薬の投与開始時期

急性肺傷害発症後早期から

(多くの場合手術直後 12 時間以内の開始)

tase;PMNE) の経時的推移について検討した (検討
1)。また後期症例では急性肺傷害に対する好中球エ
ラスターゼ阻害剤であるシベレスタットナトリウム
(sivelestat sodium hydrate;SIV) の有効性について検
討した (検討2)。

対象および方法

1. 対象

1) PMNEの推移と呼吸障害の関連性 (検討1)

対象は前期の消化管穿孔手術例188例 (上部消化
管穿孔121例, 下部消化管穿孔67例) のうち,
PMNEを測定した68例である。

2) 急性肺傷害に対するSIVの有効性 (検討2)

対象は後期の消化管穿孔手術例74例 (上部消化管
穿孔35例, 下部消化管穿孔39例) のうち, 術後人工
呼吸管理を行った下部消化管穿孔術後生存例22例で
ある。

2. 方法

1) 検討1の対象68例に対して, 白血球数, 血小板数,
PMNE, α_1 プロテアーゼインヒビター (α_1 -protease
inhibitor; α_1 -PI) α_2 プロテアーゼインヒビター (α_2 -

protease inhibitor; α_2 -PI) 活性, アンチトロンビンⅢ
(antithrombinⅢ;AT-Ⅲ) 活性を, 術前, 術後1, 3,
5日目に測定した。なおPMNE, α_1 -PIはそれぞれ血
漿, 血清分離後マイナス20℃で凍結保存した。
PMNE (正常値21~165 μ g/L) は酵素免疫測定法で
PMNE \cdot α_1 PIcomplexを測定し, α_1 -PI (正常値:
150~240mg/dL) はsingle radial immunodiffusion法で
測定した。68例における穿孔部位別, 人工呼吸管理
の有無とこれらパラメーターの推移を比較検討し
た。

2) 検討2の対象22例を治療法別にA, B, Cの3群にわ
けた。A群 (11例) は, 持続的血液濾過透析 (con-
tinuous hemodiafiltration;CHDF), およびエンドトキ
シン吸着療法 (direct hemoperfusion with Polymyxin-
B immobilized fiber;PMX-DHP) の両方を実施し,
SIVを投与しなかった群である。B群 (5例) は,
PMX-DHP とCHDFの両方を実施し, かつSIVを術直
後から投与した群である。C群 (6例) は, 術直後
からSIVを投与したが, CHDFを実施していない群
である。C群のうち, 3例はPMX-DHPが1回併用さ
れた。この3群で, 呼吸機能改善度, 循環動態改善

表2 検討1の対象

穿孔部位	上部消化管穿孔 (n=44)	下部消化管穿孔 (n=24)	p値
呼吸管理	ありn=2/なしn=42	ありn=9/なしn=15	p=0.052
年齢	48.0±18.6	57.8±20.7	ns
発症→手術(h)	10.8±7.6	28.9±42.1	p<0.05
術前ショック	あり6/なし38	あり8/なし16	p=0.054
死亡/生存	死亡2/生存42	死亡4/生存20	ns

・この症例になかにPMX-DHP/CHDF/SIV治療症例はない

・上部消化管穿孔では腹腔鏡手術症例を含む

度を経時的に評価した。下部消化管穿孔における当院の血液浄化、およびSIV投与の基準を表1に示す。PMX-DHPは、カテコラミン投与を必要とするショック例に実施した。CHDFは無尿、乏尿の全例と利尿が認められてもショックの遷延、腹腔内汚染高度、臓器不全症状のあるものに実施した。SIVは急性肺傷害例に対して、術直後から速やかに投与を開始した。人工呼吸管理の明確な実施基準はないが、手術終了時点で酸素化が悪い(P/F比(PaO₂/FiO₂: mmHg) 200を目安)場合に積極的に行われた。呼吸機能改善度として、P/F比, respiratory index (Aa-DO₂/PaO₂: RI), 肺傷害スコア¹⁾を算出し、3群間で比較した。循環動態, 臓器機能改善度として、SOFAスコア²⁾, APACH IIスコア³⁾を算出し、3群間で比較した。測定ポイントは術直後, 術後1日, 2日, 3日, 4日である。統計学的有意差検定は、t検定, χ^2 検定, repeated measure ANOVAを用いた。

結果

1. 検討1

1) 穿孔部位と背景比較

68例の内訳は、上部消化管穿孔44例(すべて潰瘍

穿孔), 下部消化管穿孔24例(憩室6, 腫瘍6, 宿便4, イレウス2, 虚血1, 外傷・医原性5)である(表2)。下部消化管穿孔では、呼吸管理比率が高く、発症から手術までの時間も有意に長かった。死亡例は上部消化管穿孔2例(4.5%)下部消化管穿孔4例(16.6%)で、下部消化管穿孔の死亡率が高かったが統計学的有意差はなかった。

2) PMNE, その他のパラメーターの推移

死亡例を除く62例において穿孔部位別にパラメーターの推移を比較した。PMNEは術後1日目をピークに漸減した(図1)。上部消化管穿孔に比べ、下部消化管穿孔のPMNEは術後5日まで有意に高値であった(p=0.00119)。 α_1 -PIはPMNEに遅れて上昇し、3~5日目にピークとなった。両群間で差はなかった。血小板数は術後1~3日目に一過性に低下したが、両群間で差はなかった。経過中に血小板数 $10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 以下に低下した症例は下部消化管穿孔の4例のみであった(図2)。AT-III活性はほぼ正常範囲内で推移し、穿孔部位で差はなかった。 α_2 -PI活性(正常値: 80~125%)の術前値は、下部消化管穿孔が上部消化管穿孔より低値であった(p<0.01)。

下部消化管穿孔生存例20例について術後人工呼吸

図1 検討1. 穿孔部位とPMNE, α_1 -PIの推移 —消化管穿孔生存例62例—

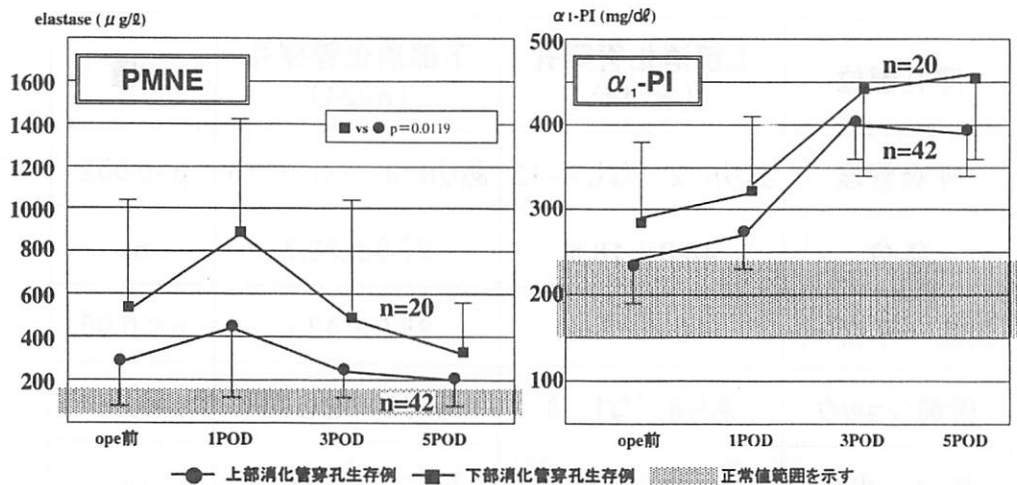
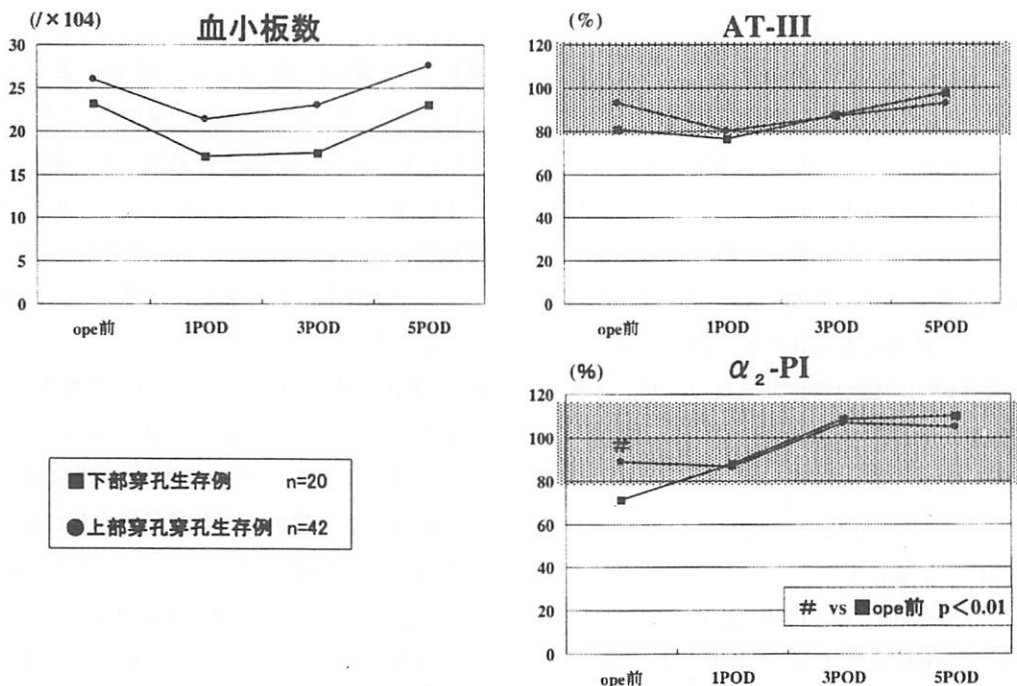


図2 検討1. 穿孔部位と血小板数、AT-III, α_2 -PI活性値の推移 —消化管穿孔生存例62例—



管理を必要とした5例(呼吸管理例)と必要としなかった15例(非呼吸管理例)に分け, PMNE, α_1 -PIを比較した. 術前のPMNEは呼吸管理例, 非呼吸管理例それぞれ, 1058 ± 575 , $345 \pm 243 \mu\text{g/L}$ で, 呼吸管理例で有意に高かった ($p < 0.001$). また, 非

呼吸管理例に比べ, 呼吸管理例のPMNEは高値で推移した ($p=0.0115$). α_1 -PIは両群間で差はなかった(図3). 呼吸管理の有無で血小板数, AT-III活性に差はなかったが, α_2 -PI活性は非呼吸管理例より呼吸管理例で有意に低かった ($p=0.02$)(図4).

図3 検討1. 呼吸障害の存在とPMNE, α_1 -PIの推移 一下部消化管穿孔生存例一

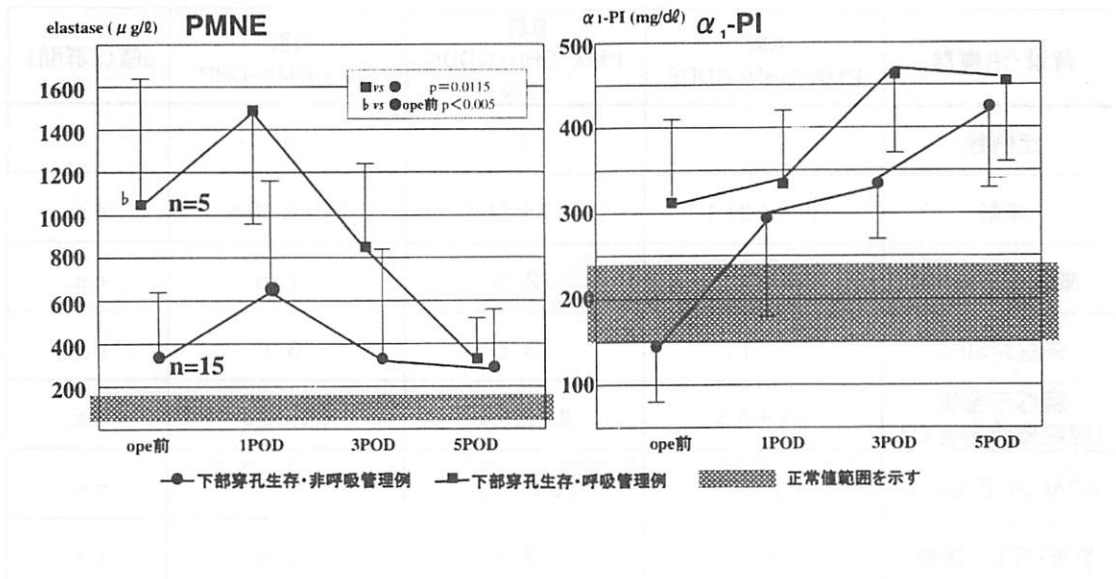
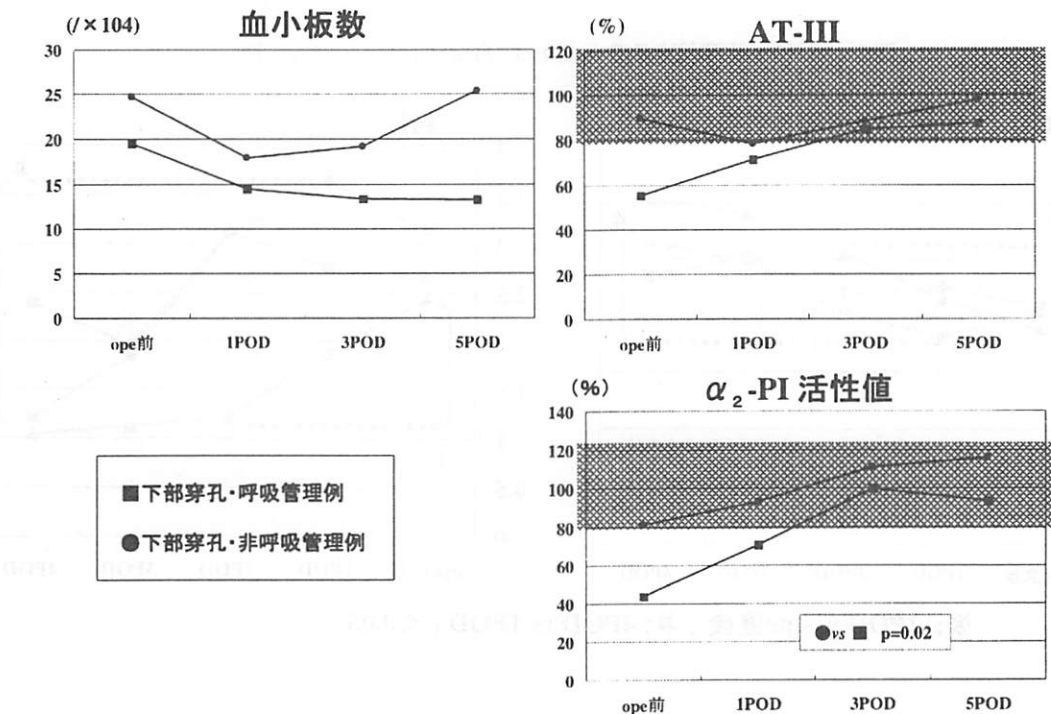


図4 検討1. 呼吸障害の存在と血小板数, AT-III・ α_2 -PI活性値の推移 一下部消化管穿孔生存例一



2. 検討2

1) 3群の背景比較

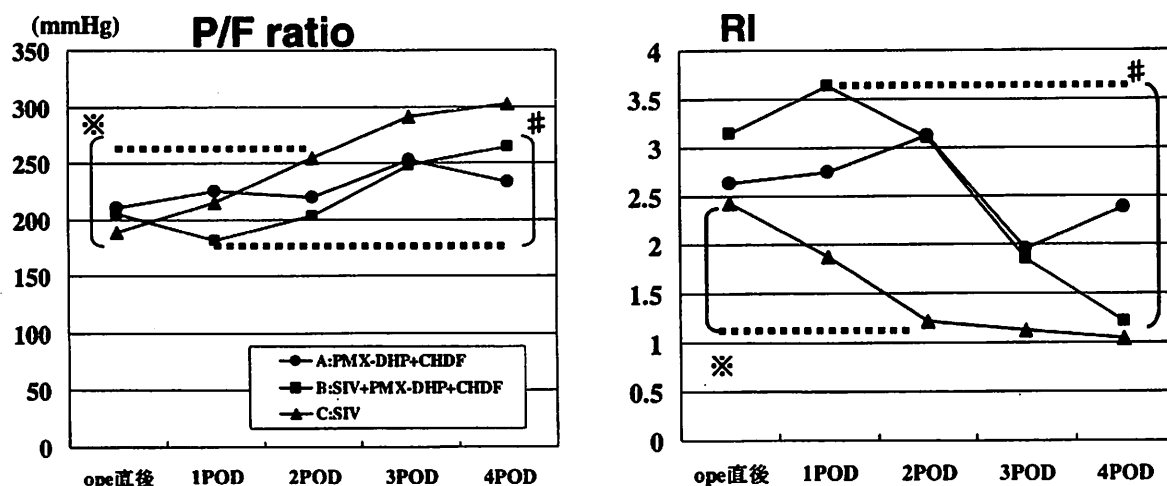
3群の背景比較を表3に示す。年齢、来院時ショックの有無、来院時SIRSの有無に差はなかった。日本救命医療学会の臓器障害分類⁴⁾による術後5日目

までの最大臓器障害数はA, B, C群それぞれ 3.5 ± 0.5 , 3.8 ± 0.4 , 1.9 ± 0.9 で統計学的に有意差はなかったが、3臓器以上の臓器障害を起こした重症例の占める割合はA群100%, B群100%, C群66.7%でC群が最も低かった。またC群に死亡例はなかった。

表3 検討2の対象

背景/治療群	A群 PMX-DHP+CDDF	B群 PMX-DHP+CDDF +SIV	C群 SIV±PMX-DHP	p値(3群間)
症例数	11	5	6	
年齢	59.4±21.1	61.7±21.7	61.7±20.8	n.s.
来院時ショック	3/11	2/5	1/6	n.s.
来院時SIRS	7/11	3/5	3/6	n.s.
臓器不全数 (呼吸器障害含む)	2.5±0.5	3.8±0.4	1.8±9.9	n.s.
APACHE II score	18.2±4.9	20.4±3.2	17.5±9.9	n.s.
予後(死亡/総数)	3/11	2/5	0/6	n.s.

図5 検討2. 治療法とP/F ratioおよびRespiratory Index (RI)



※; 2POD vs ope直後、#; 4POD vs 1POD p<0.05

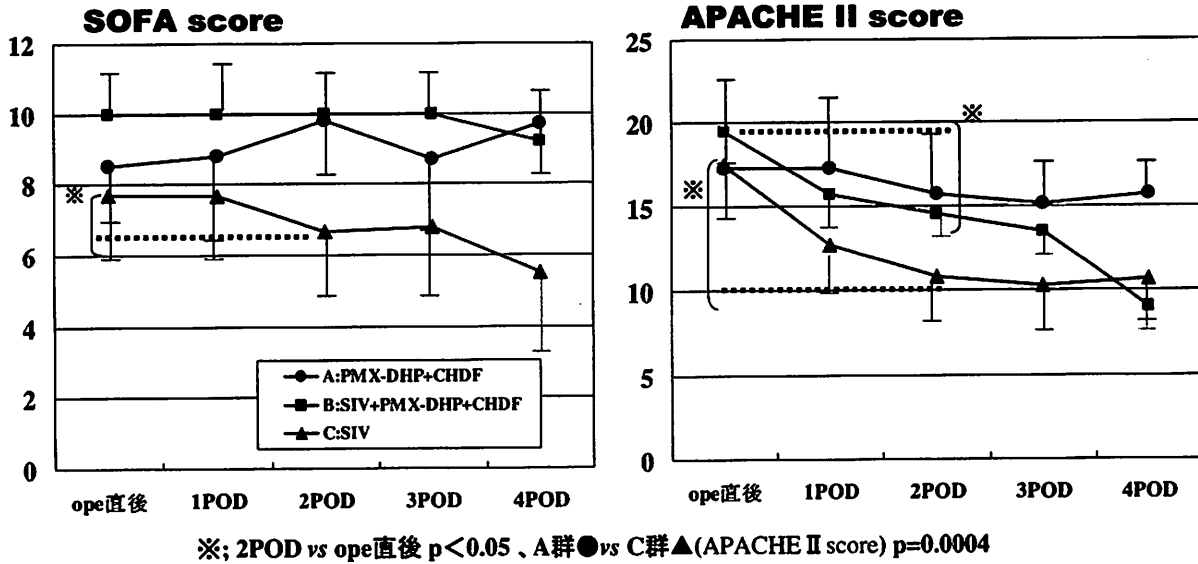
2) 呼吸機能改善度の比較

術直後のP/F比はA, B, C群それぞれ211.9±139.5, 205.2±110.9, 189.2±43.5で有意差はなかった(図5)。C群の術直後P/F比(189.2±43.5)は、SIV投与により術後2日目(255.3±33.9)には有意に改善した(p<0.05)。またSIVを投与したB群のP/F比も術後1

日目に比べ4日目で改善した(p<0.05)。一方SIVを投与していないA群のP/F比は経過中有意な改善を示さなかった。

SIVを投与したB群, C群では、それぞれ術後2日目と4日目でRIの有意な改善を認めた(p<0.05)。SIVを投与していないA群のRIは経過中有意な改善

図6 検討2. 治療法とSOFA score APACHE II scoreの推移



を示さなかった。肺傷害スコア(3項目測定)はA群、B群で有意な改善はなかったが、C群では術直後(3.5±1.05)に比べ、術後2日目(2.33±0.81)から4日目(1.40±0.54)まで日々有意な改善を示した(p<0.05)。

3) 循環動態、臓器機能の改善度の比較

SOFAスコア、APACHE IIスコアの経時的推移を図6に示す。A群およびB群の術後SOFAスコアに有意な改善はなかったが、C群のSOFAスコアは、術直後(7.7±1.75)に比べ術後2日目(6.68±2.25)で改善した(P<0.05)。B群、C群のAPACHE IIスコアはそれぞれ、術直後に比べ2日目には有意に改善した(P<0.05)。APACHE IIスコアの推移の比較では、A群よりC群のAPACHE IIスコアが有意に改善した(P=0.0004)。

考察

消化管穿孔のなかでも、下部消化管穿孔は上部消化管穿孔に比べ予後不良である。当院の1990~2005年までの消化管穿孔手術例287例において、上部消化管穿孔176例中の死亡例5例に対して下部消化管穿孔111例の死亡例は13例で死亡率が有意に高かった(p<0.05)。上部消化管穿孔、特に潰瘍穿孔の発症

初期は腹水中菌量が少なく化学的腹膜炎が主体であるため、高齢者、術前ショック例を除いて抗菌薬治療が奏功しやすい⁵⁾。一方、下部消化管穿孔では、発症当初からグラム陰性桿菌、嫌気性菌による腹腔内感染が成立しているにもかかわらず、発症から治療開始までの時間は上部消化管穿孔より有意に長い。その結果、適切な抗菌薬投与と緊急開腹ドレナージ手術を行っても、急性肺傷害、腎不全などの臓器障害、その後の重篤な遠隔感染症が発症しやすい。

急性肺傷害には好中球が強くかかわっており、なかでもPMNEは中心的メディエーターである⁶⁾。本来、過剰のPMNEは生体内α₁-PIにより阻害されるが、炎症局所では活性酵素によりα₁-PIの作用が阻害されることでPMNEによる急性肺傷害が進行する⁶⁾。今回の検討で、上部消化管穿孔よりも下部消化管穿孔、および下部消化管穿孔のなかでは術後人工呼吸管理を必要とした症例で末梢血中PMNEが高値であった。このときPMNE不活化作用があるα₁-PIも末梢血中で増加しているが、おそらく炎症局所では好中球から放出された活性酵素、ミエロペルオキシダーゼ、ラクトフェリンによる酸化作用でPMNEに対するα₁-PIの作用が阻害されていると思われる。SIV

を投与したC群の急性肺傷害が著明に改善したのは、体内では不活化されないSIVが炎症局所の過剰なPMNEの作用を阻害したためと考えられる。

PMNEは凝固・線溶系にも影響する。PMNEの増加によりATⅢ、 α_2 -PI活性の低下が報告されている⁷⁾⁸⁾。自験例の下部消化管穿孔非呼吸管理例と呼吸管理例の比較では、PMNEが高い呼吸管理例で α_2 -PI活性が低値を示した。呼吸障害の有無で血小板数、ATⅢ活性に差はなかった。

PMX-DHP+CHDF療法は一部のサイトカインを除去することにより、侵襲時の高サイトカイン血症による臓器不全の治療法として期待されている⁹⁾。しかし今回の検討では、PMX-DHP+CHDF療法を行ったにもかかわらず、SIVを投与していないA群で改善しなかった呼吸機能がSIVを投与したB群で明らかに改善した。同様の結果は高山らも報告している¹⁰⁾。すなわち下部消化管穿孔術後の急性肺傷害に対しては、サイトカインの除去よりPMNE阻害剤であるSIV投与がより効果的であることが臨床的に証明された。現状では、下部消化管穿孔術後に重症感染症、多臓器不全に至った症例すべてを救命することは困難である。しかし、下部消化管穿孔術後の急性肺傷害をSIVにより早期治療することで、ARDS、細菌性肺炎など重篤な合併症への移行を回避できれば、下部消化管穿孔の予後改善につながると思われる。

結語

消化管穿孔術後の好中球エラスターゼの推移と急性肺傷害の関連性について検討した。下部消化管穿孔術後の呼吸、循環傷害の改善にSIVは有用であっ

た。とくに急性肺傷害が主体である場合、術後早期からSIVを積極的に投与すべきである。

引用文献

- 1) Murry JF, Matthay MA, Luce JM, et al: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome, *Am Rev Respir Dis*, 1988; **138**: 720-723.
- 2) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure in intensive care units, *Intensive Care Med*, 1996; **22**: 707-10.
- 3) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE-II: a severity of disease classification, *Crit Care Med*, 1985; **13**: 818-820.
- 4) 田中孝也, 石倉宏恭, 太田宗夫, ほか: 日本救命医療研究会が提言する臓器障害度指数, *日本救命医療学会雑誌*, 2001; **15**: 127-128.
- 5) 小林誠博, 伊藤重彦, 鹿島清隆ほか: 消化管穿孔における術中腹水検出菌と術後感染の検討, *日本外科感染症研究*, 2000; **12**: 117-120.
- 6) 小川道雄: 好中球エラスターゼと肺—とくにARDSの発生・増悪と関連して—, *呼と循*, 1989; **37**: 1258-1269.
- 7) Jochim M, Lander S, Heimbürger N, et al: Effects of human granulocyte elastase on isolated human antithrombin III, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol Chem*, 1981; **362**: 103-112.
- 8) Graml M, Egbring R, Havemann K, et al: α_2 -plasmin inhibitor in activation by human granulocyte elastase. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol Chem*, 1988; **365**: 19-26.
- 9) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, ほか: 術後感染対策の最近の進歩と問題点, 9. Endotoxin除去療法, *日外会誌*, 2002; **103**: 880-886.
- 10) 高山尚美, 小野田昇, 岩田健司ほか: 消化管穿孔術後の急性肺傷害に対する好中球エラスターゼ阻害薬の効果, *ICUとCCU*, 2005; **29**: 1053-1058.

日本救命医療学会多臓器障害 (MOF) 診断基準と 改訂について

この診断基準は、本学会の前身である救命救急医療研究会で制定したものであり、すでに15年を経しております。

本基準制定に関して、当時は救急施設ごとに考え方の違いが比較的大きいものでしたが、それでもどの施設でも利用でき、医学研究の際に共通のメジャーになることを重視し、緩い基準と厳しい基準の2段階とすることになりました。

すなわち、臓器障害と確実に診断できる所見を重視して制定したものが厳しい基準ですが、救急領域で扱う重症患者では、この基準を満たしてから治療を開始したのでは、手遅れになる患者が少なくありません。したがって、それより早期にMOFを念頭にして治療を開始すべき所見を緩い基準としました。緩い基準は治療開始基準、厳しい基準はMOF診断基準ともいえます。

この基準も現在では文献などに引用される場合が多くなってきました。しかし一方で、この15年間にMOF治療もかなり進歩しました。この診断基準が現在の医療レベルに適合しているか再検討する必要があります。そこで今回の総会を機に検討委員会を設け、このまま今後も使用できるか、また使用上問題があるとすればどのように改訂をする必要があるか、検討することになりました(第16回日本救命医療学会理事会)。今後、会員の先生方には、MOF診断基準検討委員会から節目節目にご意見を求められることになると思いますが、よろしくご協力の程お願い申し上げます。

平成15年9月吉日

日本救命医療学会理事長
鈴木 忠

多臓器障害 (MOF) の診断基準 (第4回救命救急医療研究会)

- 1) 多臓器障害の定義： (1)心、腎、肺、肝、中枢神経系、凝固系、消化管（出血）の臓器やシステムのうち、
(2)二つ以上の臓器、システムが、
(3)同時に、あるいは短時間のうちに連続して、
(4)機能不全に陥った重篤な病態である。

救命救急医療研究会誌 3, 99 (1989) より引用

2) 広義のMOFと狭義のMOF

対象としては、腎・呼吸器・肝・心血管系・DIC・消化器・中枢神経の7臓器ないし臓器システムとする。

緩い基準に示す臓器障害を2以上みたす際をMOF（広義）とする。

更に、厳しい基準（臓器障害をより確実に示すと考えられる基準）に基づき、2臓器以上をみたしたものを狭義のMOFとする。

	(1) 緩い基準 機能障害関連項目	治療関連項目	(2) 厳しい基準
腎	1) 尿量<600ml/day 2) BUN>50mg/dl 3) 血清クレアチニン>3mg/dl		1) 血清クレアチニン>5mg/dl 2) CH ₂ O>0.0ml/hr 3) F _E Na>3.0%
呼吸器	1) PaO ₂ <60mmHg (Room air) 2) PaO ₂ /FiO ₂ <350mmHg 3) AaDO ₂ (FiO ₂ =1.0)>300mmHg 4) Q _s /Q _t >20%	1) 人工呼吸を要した(5日間以上:PEEP, CPAP, IMVを含む)	1) PaO ₂ /FiO ₂ <250mmHg 2) AaDO ₂ (FiO ₂)>400mmHg 3) Q _s /Q _t >30%
肝	1) 血清ビリルビン>3.0mg/dl 2) s-GPT>100U/l 3) AKBR<0.7		1) 血清ビリルビン>5.0mg/dl 2) AKBR<0.4
DIC	1) 厚生省DIC基準で2点以上の項目が1つ以上 (FDP≧20μg/ml, 血小板数≦8万, 血漿フィブリノーゲン≦100mg/dl) 2) 1~2日以内でのFDP, 血小板, 血漿フィブリノーゲンの急激な悪化 (正常値の3倍ないし1/3) 3) 厚生省DIC基準で、DICの疑い (6点)	1) ヘパリン投与 >50単位/kg/day	1) 厚生省DIC基準に基づくDIC
心血管系	1) CVP>10mmHg 2) Major arrhythmia*の出現 3) Forrester分類IV 4) 末梢血管抵抗<1000dyne·sec·cm ⁻⁵	1) 血圧低下に対して昇圧剤を要する (2時間以上)	1) Forrester分類IV+Shock 2) Life threatening arrhythmia* 3) 急性心筋梗塞 4) 心停止 5) Major arrhythmia*の出現+血圧低下
消化器	1) 吐血 2) 潰瘍の確認	1) 輸血2パック/day以上	1) 血圧低下を伴う消化管出血 2) 消化管穿孔, 壊死 [3) 肺炎, 胆嚢炎: 他に原因を認めない]
中枢神経	1) JCS>10 2) GCS<12		1) JCS>100 2) GCS<8 3) 意識消失を伴う痙攣発作 4) ABRに対する無反応, 脳死

注1) 以上の各項目の1つ以上を満たせば、臓器障害が存在するとする。

注2) MOFと診断した際には、広義・狭義を併記する。

注3) 広義のMOFには、以下の項目も含める。
ただし、その際は、厳しい基準に基づく。
ア) 原疾患の悪化
イ) 外傷による臓器障害

注4) 以下の項目は除外する。

ア) 癌末期と考えられる異常、悪液質による変化 (急性の合併症は含める)

イ) 慢性化した例における死亡直前にみられた異常値

ウ) 脳死確定後

注5) 将来の目標として、以下を念頭におく。

(1) 各臓器障害を確実に反映する指標を求める。

(2) MOFの原因・背景病態、臓器障害の有機的関連を追及し、究明する。

(*Goldbergerに基づく)

Table 7 Diagnostic Criteria of MOF and MOD (draft)
Journal of the Japanese Association for Critical Care Medicine Vol. 4 1990
 (4th Research Meeting of the Japanese Association for Critical Care Medicine)

1. Definition of multiple organ failure/dysfunction: A serious condition in which
- (1) Among the following 7 organ(s) or organ systems: heart, kidney, lung, liver, central nervous system, coagulation system (bleeding or DIC), gastrointestinal (GI) system
 - (2) Two or more organs or systems
 - (3) Simultaneously or consecutively within a short time frame
 - (4) become dysfunctional
2. MOF in the broad sense and MOF in the narrow sense (MOD)
- This relates to following 7 organs or organ systems: kidney, respiratory organs, liver, cardiovascular system, DIC, digestive organs, and central nerves.
- When there are two or more organ disorders indicated in the loose criteria, it will be considered MOF or MOD in the broad sense.
- Furthermore, when there are two or more organ disorders indicated in the strict criteria (criteria that are considered to indicate organ disorder more reliably), it will be considered MOF in the narrow sense.

Impaired organ	Criteria of each organ or organ system	Dysfunction (upper column)	Degree and proposed dysfunction points
		Failure (satisfies both the upper and lower columns)	
Kidney	Urine output or BUN or Creatinine	< 600ml/day > 50mg/dl 5mg ≥ Crt > 3mg	Dysfunction 1
	Creatinine CH ₂ O F ₂ Na	> 5mg > 0.0ml/hr > 3.0%	Failure 2
Lung	PaO ₂ : room air or PaO ₂ /FIO ₂ or A-aDO ₂ (FIO ₂ =1.0) or Q̇s/Q̇T or mechanical respiration for more than 5 days (including PEEP, CPAP, IMV)	< 60mmHg 350mmHg > PaO ₂ /FIO ₂ ≥ 250mmHg 400mmHg ≥ A-aDO ₂ > 300mmHg 30% ≥ Q̇s/Q̇T > 20%	Dysfunction 1
	PaO ₂ /FIO ₂ A-aDO ₂ (FIO ₂ =1.0) Q̇s/Q̇T	< 250mmHg < 400mmHg > 30%	Failure 2
Liver	Bilirubin or s-GTP or AKBR	5.0mg/dl ≥ Bilirubin > 3.0mg/dl > 100IU/ 0.4 ≤ AKBR < 0.7	Dysfunction 1
	Bilirubin or AKBR	> 5.0mg/dl < 0.4	Failure 2
DIC	FDP or platelet or fibrinogen or acute exacerbation of FDP, platelet, fibrinogen within 2 days from the onset (more than 3 times or one third of normal values) or probable DIC	≥ 20μg/ml ≤ 80,000/μg ≤ 100mg/dl	Dysfunction 1
	or administration of heparin	> 50 units/kg/day	
	Definite DIC	by DIC criteria of the Ministry of Health and Welfare of Japan (1988)	Failure 2

Impaired organ	Criteria of each organ or organ system	Dysfunction (upper column) Failure (satisfies both the upper and lower columns)	Degree and proposed dysfunction points
Cardio-vascular	CVP or major arrhythmia* or Forrester classification: IV or peripheral vascular resistance or inotropic agents care for more than two hours	> 10mmHg by Goldberger*	Dysfunction 1
	Forrester classification: IV with shock or life threatening arrhythmia* or acute myocardial infarction or cardiac arrest or major arrhythmia* with hypotension	by Goldberger*	Failure 2
Digestive tract	Hematemesis, melena or ulcer or blood transfusion more than 2 units/day		Dysfunction 1
	GI bleeding with hypotension or perforation, necrosis		Failure 2
Central nerves	JCS: Japan Coma Scale or GCS:Glasgow Coma Scale	$100 \geq JCS > 10$ $8 \leq GCS < 12$	Dysfunction 1
	JCS or GCS or convulsion with unconsciousness or no auditory brain stem response or brain death	> 100 < 8	Failure 2

Note

When describing the condition, discriminate MOF or MOD (MOF in a broad sense)

In the criteria of MOD, the following condition are included (the criteria is based upon the severe one)

- (1) Function disturbance influenced by the primary disease(s)
- (2) Organ disorder caused by acute trauma

The following condition(s) are excluded.

- (1) Endstadium of cancer and the metabolic abnormality/cachexia. (acute exacerbation are not excluded)
- (2) Abnormal values of chronic disease patient just before death
- (3) After diagnosis of brain death

In the future

- (1) Search for indexes that reflect accurately the degree of organ failure
- (2) Research and clarify the mechanism of mutual relationships of organ failure

Translated with modification from the original Japanese version, proposed 1989 and 1990

注) 前掲の多臓器障害 (MOF) の診断基準 (第4回救命医療研究会) の英訳文です。研究会で議論がなされたスコア (ポイント) についても呈示しました (試案)。不備な点も多いと思いますので、ご指摘をお待ちしております。

[翻訳・修正: 原口 義座・星野 正巳]

日本救命医療学会が提言する臓器障害度指数

本学会（第12～14回）パネルディスカッションで、救命領域での臓器障害の評価としてSOFAが適切か、新たな評価法が必要でないのか、各臓器障害の程度を誰もが頭に描ける簡素化された評価法はないか、などに関して討議され、以下の指数が本学会臓器障害度指数として承認された。

総点数が同じでも、N1, R3, K1 (total 5) と C1, R1, H1, K1, D1 (total 5) とでは1臓器(肺)の障害の程度、点数の重みが異なるため、前者の方が生命予後にとってより危険であるのは容易に察しがつきます。本指数は多臓器の障害を表現する場合、総点数のみでなく、個々の障害程度を記載し、誰もがその障害の程度と予後に関して、より理解できることを目的に作成されています。本指数決定に至った経緯に関しては本会雑誌12～14巻を参照していただきたい。

なお、日本救命医療学会誌 15 : 127, 2001に記載不備がありましたこととお詫び申し上げます。

(文責 関西医科大学 田中孝也)

日本救命医療研究会臓器障害度指数

指数	0	1	2	3
中枢神経(N)* Glasgow Coma Scale	≥12	≤11、≥8	≤7 現疾患が 一次性病変によるもの	≤7 現疾患が 一次性病変でないもの
循環動態(C) Dopamine+ Dobutamine投与量 (μg/kg/min)	0	≤5	<15	≥15
呼吸機能(R) P/F ratio Compliance**	P/F≥300 または Comp≥45	≥150 または ≥35	≥75 または ≥25	<75 または <25
肝機能(H) Total Bilirubin (mg/dl) HPT(%), PT(%), AKBR	t-Bil<1.2	<5.0	≥5.0 または HPT、PT=40-70	≥10 または HPT、PT<40 かつ AKBR<0.7
腎機能(K) Serum Creatinine (mg/dl) 尿量	≤1.1	≤2.9	≤4.9 または 乏尿	≤5.0 または 乏尿
凝固能(D) 血小板数(×10 ³ mm ³)	≥150	<150、≥100	<100、≥50	<50

* 中枢神経：気管内挿管前の状態で評価。鎮静剤使用中は一時中止して評価。

** Compliance : Tidal volume/(peak pressure-PEEP)

役員名一覽

名譽會員	太田宗夫	評議員	池田壽昭
〃	金子正光	〃	田山啓司
〃	小濱啓次	〃	大友康裕
〃	小林国男	〃	北澤康秀
〃	島崎修次	〃	小池一
〃	杉山貢忠	〃	小澤哲也
〃	鈴木橋愛樹	〃	坂本照夫
〃	高林成博	〃	澁谷正徳
〃	平澤直樹	〃	東海林哲郎
理事	相川石也	〃	鈴木木範一
〃	明井康文	〃	鈴木木幸一郎
〃	浅井昇健	〃	相馬一亥
〃	石川雅厚	〃	丹生勝久
〃	遠藤重顯	〃	中川隆雄
〃	黒田成人	〃	中谷健太郎
〃	織坂育弘	〃	成原雅良
〃	篠田孝也	〃	仁野正巳
〃	原中義座	〃	星益邦兼
〃	前川剛志	〃	松山本裕
〃	山本保一	〃	山田博
〃	横田井宏	〃	篠崎正
〃	青木克憲	監事	野口宏
評議員		〃	

(50音順)

編集委員名

編集委員長	原口義座	編集委員	坂本哲也	編集委員	鈴木幸一郎
編集委員	青木克憲	〃	坂本照夫	〃	中谷壽男
〃	石川雅健	〃	篠澤洋太郎	〃	星野正巳
〃	織田成人	〃	澁谷正徳		
〃	北澤康秀	〃	東海林哲郎		

「日本救命医療学会」会則

第1章 総則

(名称および事務局)

第1条 本会は、日本救命医療学会 (Japan Society for Critical Care Medicine) (JSCCM) と称し、事務局を岩手医科大学医学部救急医学講座に置く

第2章 目的と事業

(目的)

第2条 本会は、救命医療に関する研究を行い、救命医療の進歩、発展に寄与することを目的とする

(事業)

第3条 本会は、第2条の目的を達成するために、次の事業を行う

- (1) 年1回の学術集会の開催
- (2) 機関誌などの刊行
- (3) 救命医療に関連した事項の調査および研究
- (4) 関係団体との連絡および協力
- (5) その他の必要な事業

第3章 会員

(構成)

第4条 本会は、次の会員によって構成する

- (1) 正会員：
 - ・救命救急センター、大学病院救急部等の三次救急またはそれに準ずる医療施設の医師
 - ・本会の目的に賛同する医師、または医療関係者
- (2) 賛助会員：本会の趣旨に賛同し、所定の賛助会員会費を納めた個人、法人あるいは団体
- (3) 名誉会員：本会の発展に特に功労のあった正会員で、理事会が推薦し、評議員会で承認を経て総会で報告される

(入会)

第5条 本会に入会を希望する個人、組織、団体は、所定の入会申込書を事務局に提出し、理事会の承認を得るものとする

(退会)

第6条 退会しようとする者は、退会届けを事務局に提出することとする

(除名)

第7条 会員が本会の名誉を傷つける、または本会

の目的に著しく反したときは、理事会、評議員会の議を経てこれを除名することができる

(資格の喪失)

第8条 会員は次の理由によりその資格を喪失する

- (1) 退会
- (2) 会費の2年間以上滞納
- (3) 除名
- (4) 制限能力者の宣告
- (5) 死亡

(年会費)

第9条 本会会員の年会費は、付則に定める

第4章 役員

(役員)

第10条 本会に、次の役員をおく

- (1) 理事 (理事長および副理事長を含む)：
事務局に所属する庶務担当理事を含む
10名以上13名以内
- (2) 監事：1名以上2名以内
- (3) 評議員：会員総数の10%前後
- (4) 会長
- (5) 次期会長

(選出)

第11条

- (1) 役員は別に定める細則により選出する
- (2) 監事は理事を兼ねることはできない
- (3) 会長は評議員の中から理事会が推薦し、評議員会の議を経て総会に報告する

(職務)

第12条

- (1) 理事長は、本会を代表し、本会の会務を統括する
- (2) 理事長に事故あるときまたは理事長が欠けたときは、副理事長が理事長の職務を代行する
- (3) 理事は、理事会を組織し、会務の審査および本会の運営に関する実務を分担する
- (4) 庶務担当理事は、事務局の業務を担当する
- (5) 監事は、本会の会計およびその他の会務の執行を監査する
- (6) 評議員は、評議員会を組織し、本会の運営上必要な事項について審議する
- (7) 会長は学術集会を主催する

(8) 会長に事故あるときまたは会長が欠けたときは、理事会において会長代理を選任し、その者が学術集会を主催する

(9) 直前会長、次期会長は、会長を補佐する

(任期)

第13条 本会の役員任期は、次のとおりとする

(1) 理事および監事の任期は、選出された定期総会の翌日から3年後の定期総会の日までとする。ただし再任は妨げない

(2) 理事長の任期は、3年とする。再任を妨げないが、連続して2期を超えることはできない

(3) 評議員の任期は、3年とする。ただし再任を妨げない

(4) 会長の任期は、前回学術集会終了の翌日から当該学術集会終了の日までとする

(5) 補充または増員によって選任された役員任期は、前任者の在任期間とする

(6) 役員定年は、満65歳とするが、役員任期中に定年に達した場合の任期は、役員任期中の学術集会終了の日までとする

第5章 会議

(理事会)

第14条

(1) 理事会は、理事および監事で構成する

(2) 理事長は、理事会を召集し、その議長を勤める

(3) 理事長は、理事の2分の1以上または監事の請求がある時は、理事会を召集しなければならない

(4) 理事会は、現在理事数の3分の2以上の出席がなければ議事を行い、議決することはできない。委任状が提出された場合は、これを出席とみなす

(5) 理事会における議決は、出席理事の過半数をもって決し、可否同数のときは議長の決するところによる

(6) 監事は、理事会において意見を述べることができるが、議決に加わることはできない

(評議員会)

第15条

(1) 評議員会は、評議員および名誉会員で構成する

(2) 理事長は、定期総会の前に評議員会を召集し、その議長をつとめる

(3) 理事長は、評議員の2分の1以上または監事か

らの請求があるときは、臨時評議員会を召集しなければならない

(4) 評議員会の成立は、委任状を含めて評議員の2分の1以上の出席を要する

(5) 評議員会における議事は、出席評議員の過半数をもって決し、可否同数のときは議長の決するところによる

(6) 名誉会員は、評議員会に出席し、意見を述べることができるが、議決に加わることはできない

(7) 評議員は正当な理由がなく、3回連続して評議員会を欠席した場合はその資格を失う

(総会)

第16条

(1) 総会は正会員、賛助会員、および名誉会員で構成する

(2) 理事長は原則として年1回の総会を期間中に召集し、理事会および評議員会の決定事項を報告する

(3) 次の各号は、総会での承認を要する

①事業計画および収支予算

②事業報告および収支決算

③その他理事長が必要と認めた事項

(4) 総会の議長は、会長とする

第6章 学術集会

(学術集会)

第17条 学術集会は定期集会のほか時宜に応じて開催する

(発表者)

第18条

(1) 学術集会において発表する者は本会の会員でなければならない

(2) 発表者以外の者も発表する者とみなして明記する

第7章 各種委員会

(委員会)

第19条 本会は、その事業を遂行するために、次の各号に従って委員会を設置することができる

(1) 委員会の設置および解散は、理事会の議決による

(2) 委員会の委員長ならびに委員は、理事会の議を経て理事長がこれを委嘱する

(3) 委員長の任期は、3年とする。再任を妨げないが、連続して2期を超えることはできない

- (4) 委員の任期は、3年とする。ただし、再任を妨げない

第8章 会計

(資産の構成)

第20条 本会の経費は、会費、寄付金、その他をもってこれにあてる。ただし、寄付金の受領は理事会の承認を得るものとする

(事業計画、収支予算、事業報告、収支決算)

第21条 本会の事業計画、収支予算、ならびに事業報告、収支決算は、理事長が編成し、監事の監査を受け、理事会および評議員会の議を経て総会に報告し、承認を受ける

(会計年度)

第22条 本会の会計年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までとする

第9章 事務局

(事務局)

第23条 本会の事務局を、当分の間、理事長所属施設におく

第10章 会則の変更

(会則変更)

第24条 本会の会則の変更は、理事会および評議員会の議を経て定める

第11章 補則

(施行細則)

第25条 本会の会則の施行に必要な細則は、理事会の議を経て別に定める

〔付則〕

- (1) 日本救命医療研究会の名称を2006年11月7日をもって日本救命医療学会に変更する
- (2) 本学会は日本救命医療研究会の全てを引き継ぐ
- (3) 日本救命医療研究会から日本救命医療学会への名称変更と組織変更に伴う移行措置として、常任幹事を理事、幹事を評議員とする
- (4) 本会則は、2006年1月1日から施行する

日本救命医療学会会則施行細則

第1章 理事長の選出等に関する細則

第1条 理事長は理事のなかから理事会において選出する

第2条 理事長の選出方法は別に定める

第2章 理事の選出、任期等に関する細則

第3条 理事は評議員のなかから理事会において選出される

第4条 副理事長は理事長の指名により、理事会の承認をうる

第5条 理事の選出方法は別に定める

第3章 監事の選出等に関する細則

第6条 監事は評議員の中から選出される

第7条 監事の選出方法は別に定める

第4章 評議員の選出

第8条 評議員は次項に定める有資格者から選出さ

れる

- (1) 満65歳未満の正会員
- (2) 施設責任者またはそれに準ずるもの（施設、役員を含め2名までとする）

第9条 評議員は理事会の議を経て選出される

第5章 会費に関する細則

第10条 年会費 本会の年会費は次のとおりとする

- ①正会員：5千円
- ②賛助会員：10万円
- ③名誉会員：会費は徴収しない

〔付則〕

- (1) 理事長、理事、監事の選出方法を3年以内に決定するものとする
- (2) 本細則は、2006年1月1日から施行する

投稿規定

I. 総則

1. 日本救命医療学会雑誌 (Journal of Japanese Society for Critical Care Medicine, 以下本誌と略す) は、日本救命医療学会の機関誌とする。
2. 本誌の掲載論文は、救命医療の進歩に寄与する創意に富んだ論文で、他誌に発表されていないものとする。同一の論文を他誌に投稿中の場合には採用しない。論文の一部を他誌に発表している場合には、それを引用し、別刷りを付けて投稿する。
3. 本誌の掲載論文は、投稿または依頼によるものとし、原著、臨床研究、症例報告、総説、等とする。
4. 筆頭著者は本学会の会員に限る。
5. 本誌の論文は査読制とし、その採否は編集委員会において決定する。

II. 投稿規定

【A】記載方法の原則

1. 原稿は、原則として和文で記述する。
2. ワードプロセッサにて作成し、横書きでA4判 (またはB5判) の用紙に20字×20行で印字する。
3. 400字詰め原稿用紙に換算して、原著、臨床研究、総説は20枚以内、症例報告は12枚以内とする。
4. 図・表1枚は、原稿用紙1枚と計算し、原稿枚数に含める。
5. 現代かな使いにしたがい、医学用語を除き常用漢字とする。
6. 外国人名、薬品名などの科学用語は原語を用いるが、慣用語は片仮名を用いてもよい。薬剤および化学薬品は一般名で記載し、商品名は括弧内に記す。
7. 度量衡はCGS単位とする。
8. 論文にしばしばくりかえされる語は略語を用いて差し支えないが、初出のときは完全な用語を用い、以下に略語を使用することを明記する。

9. 著者校正は初校のみとする。校正時の追加、削除は原則として認めない。

【B】表紙には以下の各項目を記載する

1. 論文の種類
原著、臨床研究、症例報告、総説、等の区分を記載する。
2. 表題
表題は簡潔でかつ必要な情報を盛り込むこと。略語は使用しない。
実験的研究の表題には、実験的研究と判るように、使用した種またはモデルを明記する。
3. 所属
4. 著者名
5. 英文表題
6. 英文所属名
7. 英文著者名 (First FAMILY)
8. 索引用語 (5語以内)
 - 物質名、外国の固有名詞は原語で表記するとともに、慣用されているものはカタカナでも併記する。
 - 索引用語はタイトルで使われた単語と重複しないこと
9. 筆頭著者連絡先
郵便番号、所在地、所属機関、部署名 (もしくは自宅連絡先)
電話、FAX、e-mail address
10. 別刷
希望により実費にて作成する。

【C】論文本体

原著・臨床研究の記載は、原則として和文抄録、はじめに、方法 (対象と検討方法)、結果、考察、おわりに (または、結語)、(謝辞)、引用文献の順で記載する。
別に記した【記載上の注意】を読んでこれに準拠すること。

【D】引用文献

1. 本文に肩付けした引用番号で示し、引用順に番号を付け記載する。記載用法は以下の如くとする。
2. 誌名略記は医学中央雑誌掲載目録略名表およびIndex Medicusに準ずる。
3. 著者、編集が3名以上の際には3名まで列記し、それ以上は、他、またはet al.とする。
4. 書籍の発行地は、1ヶ所のみとする。
 - 例：雑誌の場合
著者名：題名、雑誌名、年；巻：始頁－終頁
 - 例：書籍（単行本）の場合
著者名：題名、書籍名、巻、版、（編集者名、編）、発行所、発行地、年：始頁－終頁

【E】表

1. 表は学会スライドの表をそのまま用いるのではなく、別途、印字する。
2. 脚注には、表番号、タイトル、データの表示方法、略号、有意差の記号の解説、等を記す。

【F】図、写真の説明文

1. 学会スライドの図をそのまま用いるのではなく、【記載上の注意】に記載された作成上の注意点に留意し、論文用の図として別途、作成する。
2. 図の説明文には、タイトルを付けるとともに、データの表示方法、図中の略語、記号は全て説明する。

【G】図、写真

1. 図および写真の大きさは原則としてキャビネ版（13×18cm）とし、図、写真は論文の最後にまとめて台紙に添付する。
2. 写真は台紙に貼り付けずに、剥がせるように固定する。
3. 写真の裏面には図番号、著者名、上下の判りにくい図は上下（天地）を表示する。
4. 写真・図表は白黒に限る。
5. やむなくカラー写真を用いる場合は、著者が実費を負担する。
6. 図はそのまま印刷できる明瞭なものに限る。

印画紙に焼き付けるか、レーザープリンターで出力したものが望ましい。プリンターで出力する場合はA4（またはB5）の用紙に直接印刷して支障ない。

7. 組織像には、染色法と倍率を明記すること。

Ⅲ. 原稿送付

1. 原本、およびそのコピー2部を下記に書留にて郵送する。
2. 査読の後、再投稿の際には原本、およびそのコピー2部とともに、必ずフロッピーディスクも同封すること。
3. フロッピーディスク入稿では、フォーマットしたOSを明記するとともに、使用したアプリケーションの名称、その固有の文書スタイルとは別に、必ずtextファイルに変換したデータを添付する。（例えばWindowsでMS Wordを使用した場合には、Wordの文書とともにtext形式に変換したデータを添える）
4. 送付先

〒190-0014 東京都立川市緑町3256

独立行政法人国立病院機構災害医療センター
臨床研究部

日本救命医療学会編集事務局 原口義座 へて

Tel 042-526-5511（内線1141）

Fax 042-526-5540, 5535

編集委員長 原口義座

編集委員 青木克憲、石川雅健、織田成人、
北澤康秀、坂本哲也、坂本照夫、篠澤洋太郎、
渋谷正徳、東海林哲郎、鈴木幸一郎、中谷壽男、
星野正巳（50音順）

【記載上の注意】（参考にして下さい。）

〔A〕和文抄録（400字以内）

1. 抄録には以下の事項を明確に記述する。
研究の目的、対象・材料および方法、重要な新しい知見（可能なら実際のデータ）、主要な結論
2. 略語および参考文献を記載しない

[B] はじめに

1. 研究背景, 研究目的を記載する.
2. 実際の研究データあるいは結論を記載しない.

[C] 方法 (対象・材料および方法, 統計処理を含む)

1. 必要に応じ適切な小見出し (対象, 材料, 方法, 統計, など) を用いる.
2. 研究の対象 (材料) および方法を明確に記載する.
3. 倫理に関しては以下のように報告する.
 - 動物実験では準拠した動物の取り扱いに関するガイドラインを記載する.
 - 臨床研究では, 侵襲の加わる場合は患者の同意などについて記載する.
4. 統計解析の項では, 結果の表示方法 (平均値, 標準誤差, 標準偏差, など) 使用した統計学的手法, 信頼限界を記載する.

[D] 結果

1. 本文中では重要な知見を強調し, 主要な結果を要約する. 過剰なデータを記載しない.
2. 結果は, 本文中, 表中, 図中に重複して表示されていないか留意すること.

3. 学会スライドに用いた図をそのまま流用しないこと.

スライドは表示時間も短く, 繰り返しての表示は出来ない. 限られた時間内で如何に演者の主張を理解してもらうかに重点を置いて印象的な図を作成すべきである. 一方, 論文中的の図は正確さに重点を置いて記載すべきで, スライドの図を流用すべきではない. 特にカラーズライドから白黒の図にした場合には, グレーの濃淡の区別などに留意すべきである.

4. 数値で記載する場合には, 有効数字の意義について検討した上で記載すること.

[E] 考察

1. 緒言, 方法, 結果で述べたことをくり返さずに簡潔に記載する.
2. 研究の重要な知見を強調し, その知見の意味することについて論じる.

(平成13年10月18日改訂)

編集後記

日本救命医療学会雑誌編集長 原 口 義 座

地球温暖化等、地球規模での多くの問題が山積しています。

本誌の立場からみても、残された課題が多々ありますので、関連した項目を中心に簡単に述べさせていただきたいと思います。

1. 本誌は、若手医師に対する「登竜門」としての役割を重視してきました。これからも、その方向は守る考えであります。
2. 投稿論文としての「二重投稿」の問題は、継続した注意事項であります。しかし、文献等(日本臨床外科学会雑誌 2001;62(6):1359-1361)で示されるごとく、外科系学術雑誌における論文の投稿に関して、望ましい方向・基本は、広く認識されてきていると思います。ぜひ参考にしていただきたいと思います。
3. 救命医療だけに必ずしも限定したものではありませんが、ここ数年、特に21世紀に入ってから大変化、見方によっては革命的ともいえる項目(医療革命)がみられています。①疾患・病態の多様化、②治療手技・戦略面の大変動、③医療を受ける側の考え方/要望の変化・経済面、などです。順に補足します。
4. 「疾患・病態の多様化」としては、社会状況を反映したものともいえ、災害関連のものも多く、例えば阪神淡路大震災におけるCrush syndrome、新潟県中越地震における肺塞栓・血栓症多発、サリン中毒、新型インフルエンザ対応を含むNBC災害(or BCRNE：核・生物毒・化学物質災害・爆発/テロ)等への医療対応など、救命救急医療分野からみても枚挙にいとまのない状況ともいえるようです。
5. 「治療面の重大な/革新的変化」としては、遺伝子治療・臓器移植問題は、解決には時間を要する、長期の取り組むべき課題として続くものだと思います。また、脳死への社会的認知にも時間をかけた対応が必要でしょう。この他、欧米で特に取り組みを重視されているいわゆる科学的裏付けを重視した“Surviving sepsis campaign(guidelines)”も重要テーマで、本誌にも今回も多く論文を掲載できました。これを多臓器障害・不全という視点から広くみると、本誌の取り組みは、既に二十年を越えております。今回、これまでも掲載してきた「多臓器障害(MOF)の診断基準(第4回救命救急医療研究会、案)」英訳版(暫定ですが)を追加しました。海外でのご発表の際にはご参考ください。
6. 「医療を受ける側等との接し方」も新しい局面に入ってきております。医療事故・訴訟問題、informed consent、個人情報保護法などが表面に出てくる課題です。しかし、その背景には、経済的側面・貧困問題、患者・家族との信頼感、mass mediaとの接し方の問題もあり、同時に「ヒポクラテスの誓い」に始まる医療側のあるべき姿勢、科学的・医学的裏付けへの探求も必須です。

以上、思いつくままに現在の課題を中心に簡単に述べさせていただきました。

第21回日本救命医療学会会長 遠藤 重厚先生、全ての著者、編集委員に深謝いたします。

平成19年盛夏

▼五十音順

あ

相川直樹	57
浅井康文	17
朝倉英策	87
荒田慎寿	1
石川淳哉	1
石倉宏恭	55
伊藤重彦	109
射場敏明	25
今泉均	17
岩崎安博	81
岩下真之	1
上田敬博	41
上山昌史	51
内野正人	105
江口豊	39,55
江花弘基	95
遠藤重厚	65
大内昌和	25
大橋徳巳	99
大冢宗彦	41
岡田芳明	53
小川彰	65

か

櫻村博史	65
門平靖子	87
金丸勝弘	73
川副友	81
木戸川秀生	109
切田学	41
久志本成樹	43
朽方規喜	73
黒田浩光	17
小菅宇之	1

さ

齋藤大蔵	53
齋藤伸行	73
齋藤将隆	109
阪本雄一郎	73
佐々木輝夫	65

佐々木淳一	57
篠崎真紀	81
篠崎正博	9,81
渋谷正徳	95
島幸宏	81
末吉孝一郎	95
杉山由紀	17
杉山貢	1
鈴木範行	1
鈴木義彦	95
関根和彦	57

た

高江洲秀樹	81
武井健吉	73
巽博臣	17
田原良雄	1
津村秀憲	25
鶴田宏史	55
富田祥輝	73
豊田洋	1

な

中敏夫	9,81
西脇公俊	33

は

橋本篤徳	41
橋本忠浩	81
原義明	73
福永正氣	25
藤島清太郎	57
藤芳直彦	95
船越拓	95
堀進悟	57

ま

益子邦洋	73
升田好樹	17
松崎昇一	1
松下正	33
松平宗典	41
松本尚	73

真弓俊彦	33
丸川征四郎	41
嶺貴彦	73
宮木大	57
森本文雄	95
森脇義弘	1

や

八木貴典	73
安田冬彦	55
山口均	99
山田真理子	41
山中一朗	55
山本保博	43,73
山吉隆友	109
葉季久雄	57
吉岡伴樹	95
吉田研二	65
吉田雄樹	65
米満尚史	81

わ

和田司	65
和田英夫	33

索引<著者名>

▼アルファベット順

A

Arata Sinju 1
Asai Yasufumi 17
Asakura Hidesaku 87

B

Benjamin CH 9

E

Ebana Hiroki 95
Endo Shigeatsu 65

F

Fujiyoshi Naohiko 95
Fukunaga Masaki 25
Funakoshi Hiraku 95

H

Hara Yoshiaki 73
Hasimoto Tadahiro 81

I

Iba Toshiaki 25
Imaizumi Hitoshi 17
Ishikawa Jun-ya 1
Ito Shigehiko 109
Iwasaki Yasuhiro 81
Iwashita Masayuki 1

K

Kadohira Yasuko 87
Kanemaru Katsuhiko 73
Kashimura Hiroshi 65
Kawazoe Yu 81
Kidogawa Hideo 109
Kosuge Takayuki 1
Kuroda Hiromitsu 17
Kushimoto Shigeki 43

Kutsukata Noriyosh 73

L

Li Wan 9

M

Mashiko Kunihiko 73
Masuda Yoshiki 17
Matsumoto Hisashi 73
Matsushita Tadashi 33
Matsuzaki Syouichi 1
Mayumi Toshihiko 33
Mine Takahiko 73
Morimoto Humio 95
Moriwaki Yoshihiro 1

N

Naka Toshio 9,81
Nishiwaki Kimitoshi 33

O

Ogawa Akira 65
Ohashi Norimi 99
Ouchi Masakazu 25
Rinaldo Bellomo 9

S

Saito Masataka 109
Saito Nobuyuki 73
Sakamoto Yuichiro 73
Sasaki Teruo 65
Shibuya Masanori 95
Shigehiko Uchino 9
Shima Yukihiko 81
Shinozaki Maki 81
Shinozaki Masahiro 9,81
Sueyoshi Koichiro 95
Sugiyama Mitsugi 1
Sugiyama Yuki 17
Suzuki Noriyuki 1
Suzuki Yoshihiko 95

T

Tahara Yoshio 1
Takaesu Hideki 81
Takei Kenkichi 73
Tatsumi Hiroomi 17
Tomita Yoshiteru 73
Toyoda Hiroshi 1
Tsumura Hidenori 25

U

Uchino Masahito 105

W

Wada Hideo 33
Wada Tsukasa 65

Y

Yagi Takanori 73
Yamaguchi Hitoshi 99
Yamamoto Yasuhiro 43,73
Yamayoshi Takatomo 109
Yonemitsu Takashi 81
Yoshida Kenji 65
Yoshida Yuki 65
Yoshioka Tomoki 95

▼五十音順

あ

アンケート …… 33
 アンチトロンビン活性 …… 25
 意識障害 …… 95
 イレウス …… 105

か

外傷 …… 43,73
 開腹既往 …… 105
 潰瘍穿孔 …… 109
 カテコラミン …… 81
 γ-グロブリン …… 9
 急性肺傷害 …… 109
 急性期DIC診断基準 …… 33
 区域麻酔 …… 105
 血管収縮作用 …… 17
 血腫増大 …… 65
 血清コルチゾール値 …… 17
 抗凝固療法 …… 25,65
 好中球エラスターゼ …… 109
 コルチコステロイド …… 81

さ

サイトカイン …… 87
 止血 …… 65
 実地臨床家 …… 33
 手術 …… 43
 小児 …… 99
 診断基準 …… 43
 心停止 …… 95
 心肺蘇生 …… 99
 線溶 …… 87
 臓器障害 …… 73
 臓器不全 …… 109
 相対的副腎不全 …… 81
 組織因子 …… 87

た

大規模臨床試験 …… 25
 大腸穿孔 …… 109
 DIC診療 …… 33
 低ナトリウム血症 …… 81

な

内分泌性緊急病態 …… 95
 乳幼児突然死症候群 …… 99
 妊娠 …… 105
 脳出血 …… 65

は

敗血症 …… 43
 敗血症性ショック …… 17
 播種性血管内凝固症候群 …… 43
 ビタミンK依存凝固因子 …… 65

ま

メチルプレドニゾロン …… 17

ら

来院時心肺停止 …… 99

▼アルファベット順

A

Acute Lung Injury …… 109

C

Clinician …… 33
 Colon Perforation …… 109
 Cytokines …… 87

D

Diagnostic Criteria …… 43
 Disseminated Intravascular
 Coagulation (DIC) …… 33,43,87
 Disseminated Intravascular
 Coagulation Diagnostic Criteria for
 Critically Ill Patients …… 33

E

Early Goal-directed Therapy …… 9

F

Fibrinolysis …… 87
 Fluid Resuscitation …… 9

G

Granulocyte Elastase …… 109

I

Intestinal Obstruction …… 105
 ISS (Injury Severity Score) …… 73

M

Management for DIC …… 33
 Methylprednisolone …… 17

Vasocostriction 17

V

Tissue Factor 87
Trauma 43

T

SAFE Study 9
Sepsis 43
Septic Shock 1,17
Serum Cortisol Level 17
Severe Sepsis 1
Systemic Inflammatory Response
Syndrome (SIRS) 73
Surgery 43
Surviving Sepsis Campaign
Guidelines 1,9

S

Revised Trauma Score (RTS) .. 73

R

Questionnaire 33

Q

Peptic Ulcer Perforation 109

P

Organ Failure 109

O

編集委員

原口義座(委員長)

青木克憲	石川雅健	織田成人
北沢康秀	坂本哲也	坂本照夫
篠澤洋太郎	澁谷正徳	東海林哲郎
鈴木幸一郎	中谷壽男	星野正巳

EDITORIAL BOARD

Haraguchi Yoshikura (Editor-in-Chief)

Aoki Katsunori	Hoshino Masami	Ishikawa Masatake
Kitazawa Yasuhide	Nakatani Toshio	Oda Shigeto
Sakamoto Teruo	Sakamoto Tetsuya	Shibuya Masanori
Shinozawa Yohtarou	Shouji Tetsuro	Suzuki Kouichirou

日本救命医療学会雑誌 第21巻

平成19年8月31日 発行

定価4,200円(本体4,000円)

発行人	原口義座
事務局	日本救命医療学会 東京女子医科大学救命救急センター 〒162-0054 東京都新宿区河田町8-1 TEL. 03-3353-8111 内線37312
制作	株式会社 クオリス 出版部 〒141-0022 東京都品川区東五反田5-3-5-102
印刷	株式会社 アートユニオン 〒162-0821 東京都新宿区津久戸町3-12-2F TEL. 03-3260-9211(代) FAX. 03-3260-9212

無断転載、複製を禁じます

ISBN978-4-9903506-1-1 C3047 P4200E