

〔博士論文概要〕

ICU に入室した敗血症患者の急性期における経過と転帰に関する検討

令和元年度

五味 志 津 子
筑波大学大学院人間総合科学研究科
ヒューマン・ケア科学専攻

緒 言: これまで感染に伴う炎症反応を敗血症としていたが、2016 年に改訂され感染と臓器障害を有するものを敗血症と診断するようになった。臓器障害を伴う敗血症の病態は、vasoplegia と血管内皮障害であり、炎症と早期の凝固異常を認める。さらに静脈灌流量減少と心拍出量減少を生じ、組織が低酸素になることで多臓器障害をきたす。これらは敗血症の全身性炎症により臓器障害および筋力低下をきたし、死亡率や後の QOL に影響することから、急性期より運動、認知機能の低下予防、臓器障害の早期診断が必要である。そのため今回、離床開始の目安となる因子の検討と、運動、認知機能に影響するせん妄と離床との関連を明らかにする。また離床を進めるにあたり、敗血症の栄養状態はタンパク異化亢進により悪化していると考えられ、離床がエネルギーの枯渇や炎症から異化作用を助長する可能性がある。さらに低栄養は、肝臓や呼吸器系などの臓器障害に繋がることが考えられる。そこで ICU 入室早期の栄養状態を調査し、栄養関連パラメータを含む因子と臓器障害および DIC の発症との関連を調査することで、離床前の全身管理に必要な要因を明らかにする。

【研究 1】

- 目 的: バイタルサイン、他の要因も含めた安全な離床の開始可能予測因子を多角的に検討することを目的とした。
- 対 象: A 大学附属病院 ICU に入室した、18 歳以上で新基準である sepsis 3 を満たした患者を対象とした(研究 1~4)。調査は 2013 年 1 月 1 日から 2016 年 3 月 31 日までに後方視的観察研究をおこなった。
- 方 法: 基本属性に年齢、性別、併存疾患、BMI、ICU 入室後の重症度として APACHE II score、臓器障害の程度を示す SOFA score、ICU 滞在期間、挿管期間、ICU 死亡率を収集した(研究 1~4)。
- バイタルサイン、血液検査データ、RASS(鎮静度)、GCS、せん妄の有無に CAM-ICU を診療録および看護記録より収集した。離床成功は端座位 5 分以上と定義した。
- 結 果: 離床成功(S 群)と離床不成功(F 群)で体温(BT)、体重(Wt)、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)で交互作用を認めた。2 群の初回離床 48 時間前で、S 群に比べ F 群で BT の上昇はみられず、鎮静度(RASS)が深かった。また APTT、PT-INR の延長を認めた。さらに 24 時間前では、F 群で RASS が深く、陽圧終末呼気圧(PEEP)設定を上げていた。
- 考 察: 初回離床前までに F 群で BT36.5℃以下、SpO₂ の低下がみられ、Wt の増加はショック状態により輸液負荷をおこなったことが示唆される所見であり、F 群でより重症であったと考えられる。一定量を超える輸液負荷は余剰な水分が間質へ移動することで浮腫をきたす。臓器浮腫は低酸素を招くことから、F 群の低 SpO₂ に対し PEEP を上げることで酸素化を保ったと考えられる。また、RASS が深い患者で離床が不成功となっており、初回離床前までに覚醒が十分に維持できなかった可能性があった。さらに F 群では、初回離床 24 時間前で RASS が深く、PEEP 設定をあげており、Wt の増加がみられたことから、

肺うつ血が持続していた可能性がある。血液データでは初回離床 48 時間前には APTT

とPT-INRが延長していた。しかし初回離床24時間前にはAPTTとPT-INRに差はみられなかったことから、病状が改善傾向であったと考えられる。

【研究2】

- 目的: せん妄と離床時期および臨床経過との関連を検討することを目的とした。
- 対象: 研究1と同様の対象と期間でおこなった。
- 方法: ICU入室24時間以降のCAM-ICUを4時間ごと収集、GCSをICU退室まで連日収集した。CAM-ICU陽性およびGCS8点以下をせん妄ありとした。
- 結果: ICU入室後せん妄であった患者は92.7%であった。せん妄あり群で鎮静が深く、せん妄期間の持続およびICU退室時までせん妄であった患者が多くみられ、ICU滞在期間が長かった。ICU入室時にせん妄であった群で、3日以内に離床した患者では、ICU滞在中の死亡者はみられなかったが、4日以降の離床患者との間で、せん妄期間に差はみられなかった。ICU入室時にせん妄でない群では、3日以内に離床を開始した患者で死亡者はみられたが、せん妄期間は短かった。
- 考察: せん妄あり群のRASSが-3となっており、鎮静剤などの種類ではなく鎮静の深さがせん妄の発症と関連している可能性がある。このせん妄の発症と鎮静の深さ、脳障害がICU滞在期間の長期化に影響したと考えられる。離床とせん妄との関連では、3日以内の離床でせん妄期間の短縮は認めなかったが、退室時のせん妄は減少していることから、離床が退室までのせん妄に関連している可能性が考えられた。さらに人工呼吸器装着患者で連続的な睡眠はとれないとの報告もあり、離床がcircadian rhythmを整える1つの要因であった可能性がある。

【研究3】

- 目的: ICU入室早期の栄養評価と、急性期転帰との関連を検討することを目的とした。
- 対象: 対象は研究1と同様とした。調査は2013年1月1日から2017年12月31日までおこなった。
- 方法: ICU入室24時間以内のBMI、CONUT scoreに必要な血液データを収集し、CONUT変法を使用して栄養状態を評価した。CONUT score 0~1(正常)、2~4(軽度)、5~8(中等度)、9~12(重度)の栄養状態を判定、BMI 18.5 (kg/m²)未満を「やせ群」、25.0 (kg/m²)以上を「肥満群」とした。
- 結果: 中等度以上の栄養障害患者は80%以上であった。CONUT変法の各項目を正常~軽度、中度、重度の3群で比較した結果、全ての項目で有意差がみられ($p < 0.001$)、リンパ球数においてはどの群も低値を示した。急性期死亡率は挿管期間、SOFA score、BMI、CONUT scoreと関連した。
- 考察: ICU入室24時間以内に中度以上の栄養障害患者は80%以上にみられ、入院前までにタンパク異化亢進による低栄養状態をきたしたと考えられる。SOFA scoreは高値を示し、ICU mortalityに対して最も高リスクの要因であった。BMIとCONUT scoreは栄養の異なる側面をみていると考えられ、CONUT変法はタンパク異化亢進と免疫力低下、臓器

障害を有する敗血症において、敗血症初期の栄養状態と転帰予測の一助として使用できる可能性が示唆された。

【研究 4】

- 目 的: 低酸素および凝固異常は肝障害に繋がる可能性がある。そのため、肝機能関連パラメータを含む DIC 発症に関わる早期因子を抽出することを目的とした。
- 対 象: 対象は研究 1 と同様とした。調査は 2013 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までおこなった。
- 方 法: DIC 発症要因評価に急性期 DIC 診断基準項目を収集し、臓器障害指標として肝機能関連データを収集した。急性期 DIC 診断基準で、score 値 4 以上を Develop DIC とした。
- 結 果: Develop DIC 群で APACHE II score、SOFA score が高値を示し、ICU 滞在期間、挿管期間が no DIC に比べ長かった。ICU 入室 24 時間以内の Develop DIC 群で、no DIC に比べ血小板(Plt)の減少と PT-INR が延長を示したが、48～72 時間以内の PT-INR は延長を認めなかった。肝機能関連因子は Develop DIC 群で AST、ALT、LD が高値を認めた。
- DIC 発症との関連をみるため、多変量解析をおこなった結果、関連した因子は APACHE II score、Plt であった。ROC 曲線を求めた結果、各因子単独より APACHE II score、Plt、PT-INR の 3 つの組み合わせで最も予測能が高かった。
- 考 察: Develop DIC 群で APACHE II が高かったことから、入室時点で重症であり、凝固異常と臓器障害に影響した可能性がある。また ICU 入室 24 時間以内より凝固系の延長と Plt の減少が著明であった Develop DIC 群では、肝機能関連因子の上昇が持続していたことから、敗血症性 DIC の臨床症状として虚血性の臓器障害を有した可能性があり、他臓器と合わせて経時的な調査が必要であった。ICU 入室 24 時間以内の DIC 発症に関連した因子は APACHE II score、Plt、PT-INR となっており、これら 3 つの組み合わせが最も予測能が高く、ICU24 時間以内の APACHE II score 高値、Plt 減少、PT-INR の延長がみられる患者で DIC を発症する可能性が示された。
- 結 語: 臨床で測定されるバイタルサイン、血液データを収集し、離床可能予測因子、せん妄と離床との関連、ICU 入室時の栄養状態と転帰、DIC 発症要因を検討した。敗血症の病態経過から、初回離床前までの体温異常、凝固能の延長、体重のより多い増加と鎮静が深い症例で離床が不成功となる可能性があり、バイタルサインなどが安定してから 24～48 時間経過していることが重要であった。また敗血症患者の 90%以上が ICU 滞在中にせん妄を呈しており、3 日以内に離床した患者では ICU 死亡率と退室時せん妄が低いことが示された。低栄養となる敗血症患者の ICU 入室 24 時間以内の栄養障害は 80%以上にみられ、急性期転帰は BMI、SOFA および CONUT score で関連を認めた。ヘモグロビン値を含む CONUT 変法は、急性期転帰予測の一助となる可能性がある。さらに、臓器障害を有する敗血症において、DIC の発症に関わる早期予測因子は、APACHE II score、Plt、PT-INR が関連している可能性が示唆された。