

敗血症における輸液療法今昔

新美 望

2024/5/24

9 月になりましたね

9 月と言えば

秋だ！

月見だ！

敗血症だ！！¹

¹9 月 13 日は世界敗血症デー

という事で

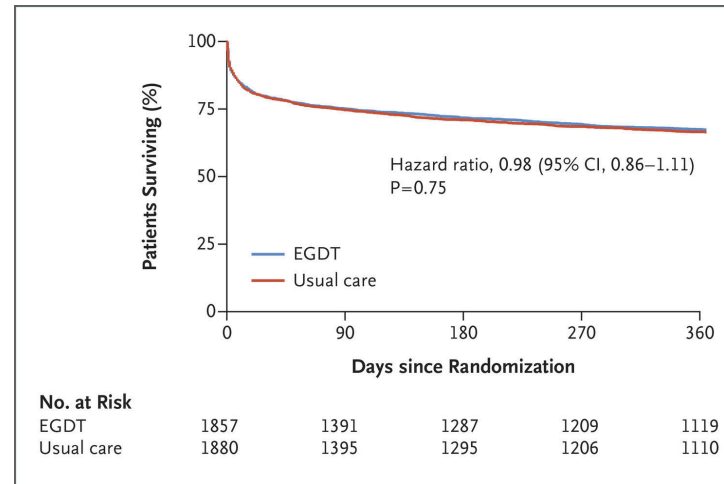
- 今日は敗血症における輸液療法について考えてみたい

EGDT について

- EGDT は複数の介入(バンドル)で構成されているが、そのメインのものに大量輸液による早期の組織への灌流の改善が挙げられる
- この組織灌流は平均血圧で規定されていた

この EGDT により、死亡率が **16%** (46.5% vs. 30.5%)も改善した

EGDT 時代の終焉



- その後、通常の治療と比較した 3 つの RCT があり通常治療と EGDT で死亡率に差を認めなかった²
- さらに、**輸液過剰の害**が指摘されるようになった

²N Engl J Med 2017;376:2223-2234

輸液過剰の害

- 大量輸液(初日に 5L/day 以上)により
 1. 人工呼吸器装着期間
 2. ICU 入室期間に加えて
 3. 死亡率

まで上昇することが判明した。³

³Intensive Care Medicine 43 (5): 625–32.

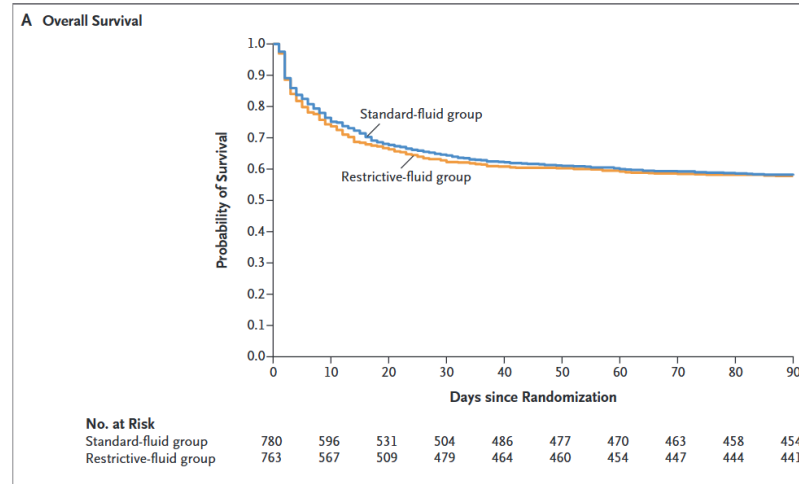
Post EGDТ 時代のギモン

- 輸液はどのくらい入れればよいのか？ = どれくらいまで絞ってもいいのか？
- 輸液の量を絞る代替りの治療法はなにか？
- 組織灌流をはかる他の方法は何？

輸液はどれくらい入れる？(どれくらい絞っても大丈夫？)

- 現在、初期輸液以降のあとはどこまで入れるのかわかっていない
- 輸液反応性を見て、必要に応じて入れるという曖昧な感じ
- 初期輸液以降の輸液量をちゃんと評価した RCT は 2 つある
 1. CLASSIC trial
 2. CLOVERS trial

CLASSIC trial

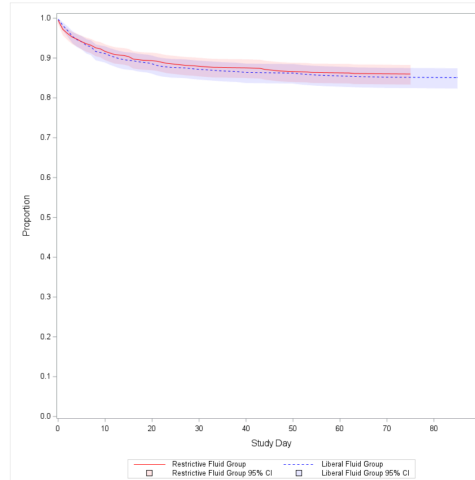


- P: 24 時間以内に 1L 以上の補液下で Septic shock が持続する患者(n = 1,554)
- I: 輸液制限群 (ICU での In balance 1,645mL)⁴
- C: 通常治療群 (ICU での In balance 2,368mL)
- O: 90 日目死亡は差なし(輸液制限群 42.3% vs. 通常治療群 42.1%)

N Engl J Med. 2022;386(26):2459-2470.

⁴Protocol 違反は 20% であった事は注目に値する

CLOVERS trial



- P: 1-3L の輸液でも改善しない Sepsis による低灌流患者 (n = 1,563)
- I: 輸液制限療法 (24 時間で平均 1267mL, 95%CI: 555-2279mL)
- C: 輸液自由療法 (24 時間で平均 3400mL, 95%CI: 2500-4495mL)
- O: 90 日目死亡は差なし(輸液制限群 14% vs. 輸液自由群 14.9%)

N Engl J Med. 2023;388(6):499-510.

まとめると

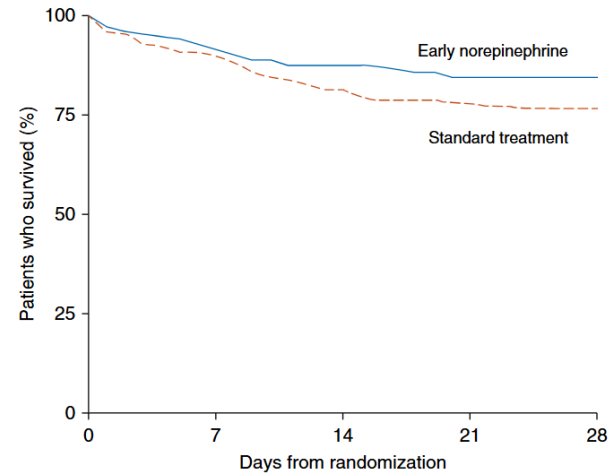
- 理論上は輸液制限により Septic shock 患者の予後を改善出来そうだった
- しかし実際には差はなく輸液制限によるメリットはなかった
 - 逆に言うとデメリットもない

敗血症への輸液をどのように考えればいい？

適切な輸液？

- とはいえ、輸液は絞りたい時が多い(呼吸が悪い、心不全、腎不全など)
 - 輸液は MAP >65 mmHg として、末梢循環を改善させる為のもの
 - 輸液を絞ると当然 MAP の目標の達成は難しくなる。その時はどうする？
1. 早期の昇圧剤使用
 2. 目標の MAP の値を下げる
 - シンプルに MAP の目標値を下げる
 - MAP 以外の指標を用いる

CENSOR trial



- P: Sepsis で低血圧の患者(n = 310)
- I: 早期の NAD 併用群(n = 155)
- C: 通常治療群(n = 155)
- O: 6 時間後のショックのコントロールは有意に早期 NAD 群で良い(76.1% vs. 48.4%)

Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(9):1097-1105.

シンプルに目標の MAP の値を下げる

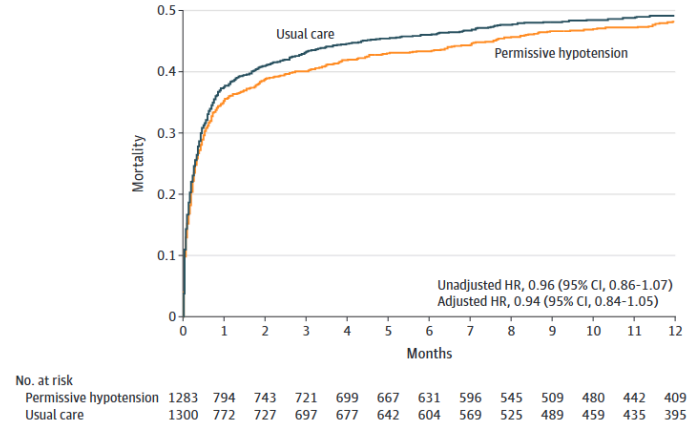
- 目標 MAP ≥ 65 mmHg は少数の ICU 患者の Lactate の値などで決められており Evidence に乏しい
- SEPSISPAM trial で少なくともこれ以上高くなくても良いとされた

(65-70 mmHg vs. 75-80 mmHg)

- 高齢者(65 歳以上)では、目標 MAP を下げて NAD を減らした方が良いかも
- 高齢者に関しては面白い研究がある(65 trial)

65 trial

Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves



- P: ICU に入った 65 歳以上の患者で点滴および昇圧剤使用初期 (n = 2,600)
- I: 低血圧許容群 (MAP 60-65 mmHg, n = 1291)
- C: 通常治療群 (MAP >65 mmHg, n = 1,307)
- O: 90 日目死亡は差なし(低血圧許容群 41.0% vs. 通常治療群 43.8%)

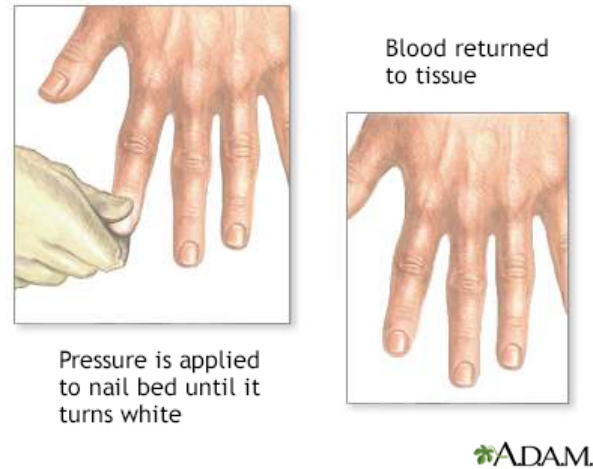
MAP 以外の指標を用いる

- MAP は臓器灌流を改善させるのが目的
 - ▶ 臓器灌流を直接評価した方が良いかも知れない
- ショックの時の循環評価の代表的な指標:
 1. 腎臓 → 尿量: 0.5 mL/kg/hr
 2. 脳 → 意識
 3. 皮膚 → **Capillary Refilling Time**
 4. 全身臓器 → **乳酸値**⁵
- MAP を 65 mmHg で決めつけず、上記を指標に参考に調整しても良いかもしれない

N Engl J Med 2013;369:1726-1734

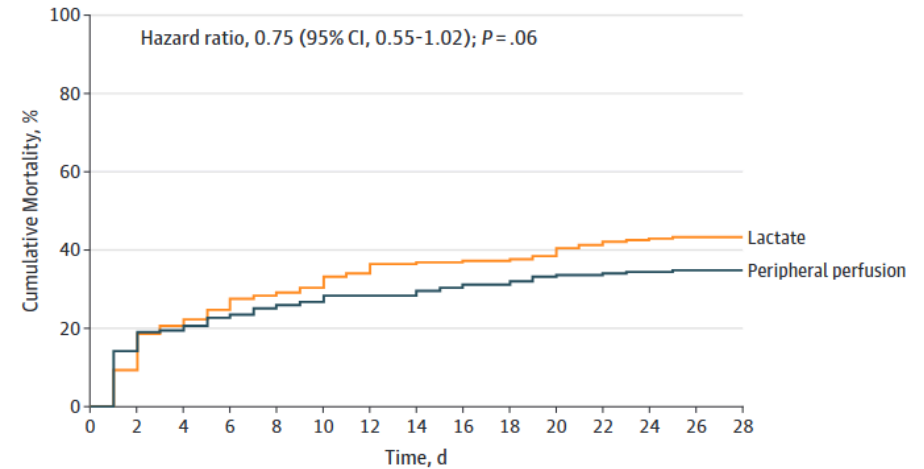
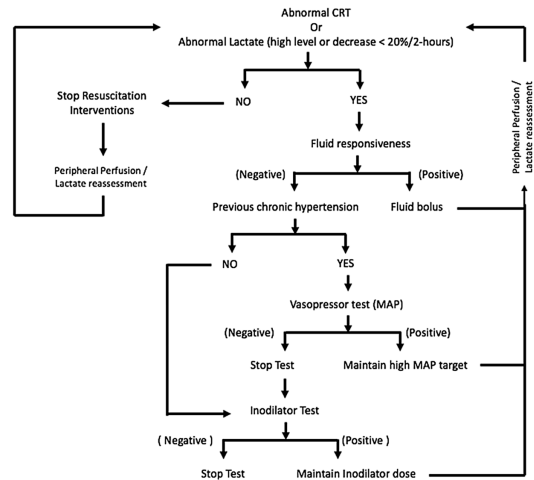
⁵SSCG 2021 でも Lactate guided を弱く推奨している

Capillary refilling time



- 中指の末節骨を 5 秒圧迫して離して、血管が再充血するまでの時間
- 成人男性: 2 秒以内、成人女性: 3 秒、高齢者: 4 秒が正常範囲
- この指標は脱水の指標として LR 6.9 と有用性が高い

ANDROMEDA-SHOCK trial



- P: 20mL/kg 以上の初期輸液で反応しない Septic shock 患者 (n = 424)
- I: CRT guided therapy (30 分毎に CRT check)
- C: Lactate guided therapy (2 時間毎に Lactate check)
- O: 28 日目死亡は差なし (CRT 群 34.9% vs. Lactate 群 43.4%)

Ann Intensive Care. 2018;8(1):52.
JAMA. 2019;321(7):654-664.

小括

- 輸液をガツガツ入れる事については Harm～Neutral
- 輸液をやや絞るために
 1. MAP の目標値を下げる: 高齢者で 60-65 mmHg
 2. 早期の NAD 併用
 3. MAP に加えて他の Perfusion についての指標を用いる(?)

のが良いかもしれない

注意点 !!

- 上記 RCT は基本的には 1-3L(30 mL/kg 程度)の外液を入れたあとの介入
 - ▶ Optimization and stablization phase と称される

JAMA. 2023;329(22):1967-1980.

- 基本はまずは 30 mL/kg の初期輸液は勇気をもって行う
 - ▶ 心不全背景でもショックのときには大量初期輸液が良いという観察研究が多い

J Intensive Care Med. 2021;36(9):989-1012.

- 初期輸液はガツンと入れる事はためらわない

Take home message

- Sepsis の輸液はまずはガツンと、その後は絞る
- 早期の NAD 併用を考慮
- 患者背景や他の指標を考えて、MAP の目標値を変更しても良いかも！