

Fri. Mar 1, 2019

第1会場

Pros & Cons

[PC1] Pros & Cons1

どちらに軍配？民事訴訟 私はこう鑑定する -
比較的長期挿管患者における抜管においてどこ
までの配慮が必要か？-

座長:落合 亮一(東邦大学医療センター大森病院麻酔科)

4:40 PM - 5:40 PM 第1会場 (国立京都国際会館1F メインホール)

[PC1-1] どちらに軍配？民事訴訟鑑定

Pro s : 比較的長期挿管患者における抜管には最大
限の予防を常に行う

尾崎 孝平 (神戸百年記念病院 麻酔集中治療部／尾崎塾)

[PC1-2] 比較的長期挿管患者における抜管には過度の予防は
必要ない

萩平 哲 (関西医科大学 麻酔科学講座)

Sat. Mar 2, 2019

第4会場

Pros & Cons

[PC2] Pros & Cons2

感染症治療最前線1：プロカルシトニンを抗菌薬中止の指標に用いるか否か？

座長:藤田 直久(京都府立医科大学附属病院感染対策部), 牧野 淳(横須賀市立うわまち病院集中治療部)

2:00 PM - 2:40 PM 第4会場 (国立京都国際会館1F アネックスホール2)

[PC2-1] プロカルシトニンを抗菌薬早期中止の指標に用いる

太田 浩平 (広島大学大学院 救急集中治療医学)

[PC2-2] プロカルシトニンを抗菌薬中止の指標に用いない

丹保 亜希仁 (旭川医科大学 救急医学講座)

Pros & Cons

[PC3] Pros & Cons3

感染症治療最前線2：VAP予防目的でカフ上吸引付き挿管チューブを使用するか否か？

座長:藤田 直久(京都府立医科大学附属病院感染対策部), 瀬尾 龍太郎(神戸市立医療センター中央市民病院 救命救急センター)

2:40 PM - 3:20 PM 第4会場 (国立京都国際会館1F アネックスホール2)

[PC3-1] カフ上吸引付き挿管チューブで VAPを予防しよう！

奥村 将年 (愛知医科大学 医学部 麻酔科学講座)

[PC3-2] カフ上部吸引孔付き気管チューブを導入する前にやるべきことがたくさんある

伊藤 雄介 (兵庫県立こども病院 感染症科)

Pros & Cons

[PC4] Pros & Cons4

敗血症性 DICに対する抗凝固療法は有効か？

座長:山川 一馬(地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター高度救命救急センター)

3:25 PM - 4:05 PM 第4会場 (国立京都国際会館1F アネックスホール2)

[PC4-1] 敗血症性 DICに対する抗凝固療法；エビデンスも推奨も無いけれど・・・

横山 暢幸, 高木 俊介 (横浜市立大学附属病院 麻酔科/集中治療部)

[PC4-2] 敗血症性 DICに対する抗凝固療法は行うべきでない

稲田 雄 (大阪母子医療センター 集中治療科)

Pros & Cons

[PC5] Pros & Cons5

敗血症性 DICの診断に急性期 DIC基準を用いるか？ (vs ISTH DIC基準、日本血栓止血学会 DIC基準)

座長:江口 豊(滋賀医科大学医学部救急集中治療医学講座)

4:10 PM - 4:50 PM 第4会場 (国立京都国際会館1F アネックスホール2)

[PC5-1] Pro:急性期 DIC基準を用いる どこでも・いつでも・すばやく診断可能な基準!!

早川 桂 (さいたま赤十字病院 高度救命救急センター)

[PC5-2] 敗血症性 DICの診断に急性期 DIC診断基準を用いない

小山 寛介, 方山 真朱, 藤内 研, 島 惇, 鯉沼 俊貴, 布宮 伸

(自治医科大学 麻酔科学・集中治療医学講座 集中治療医学部門)

Pros & Cons

[PC6] Pros & Cons6

RCTは絶対か？

座長:矢田部 智昭(高知大学医学部附属病院麻酔科)

4:55 PM - 5:35 PM 第4会場 (国立京都国際会館1F アネックスホール2)

[PC6-1] RCTは絶対的エビデンスである

石原 嗣郎, 佐藤 直樹 (日本医科大学武蔵小杉病院 循環器内科)

[PC6-2] RCTは絶対的エビデンスではない

萩原 祥弘, 清水 敬樹 (東京都立多摩総合医療センター 救命救急センター)

[PC1] Pros & Cons1

どちらに軍配？民事訴訟 私はこう鑑定する -比較的長期挿管患者における抜管においてどこまでの配慮が必要か？-

座長:落合 亮一(東邦大学医療センター大森病院麻酔科)

Fri. Mar 1, 2019 4:40 PM - 5:40 PM 第1会場 (国立京都国際会館1F メインホール)

症例呈示

時代背景 2018年からおよそ10年前の事象

患者背景 患者は40才代前半、自宅で不整脈により心停止、すぐに同居者による心マッサージが行われ救急搬送され救急入院、気管挿管人工呼吸管理となった。挿管後5日目朝の時点で軽度鎮静薬投与下で応指示可能で、心機能もほぼ回復した。人工呼吸器のウィニングも順調に進み、胸部X線でも問題ないことを確認できたので、挿管経験が比較的豊富な医師が抜管した。抜管後すぐに喘鳴を聴取し陥凹呼吸を認めたため抜管後3分で再挿管を決断した。喉頭展開は容易であったが気管チューブを気管内に進めることができずSPO2が徐々に低下したため抜管後7分で応援医師を依頼した。その4分後すなわち抜管後11分で心停止に至った。応援医師は抜管後14分で到着し、抜管後19分に輪状甲状靱帯切開を開始した。この間心臓マッサージは継続、マスク換気は不能で繰り返しの挿管も失敗に終わっている。輪状甲状靱帯切開はおよそ3分で完了し人工呼吸可能となり、その4分後(抜管後26分、心停止後15分)に心拍は再開した。循環呼吸状態は安定したが意識は回復せず最終的に低酸素脳症と診断され、家族が民事提訴するに至った。

原告側、被告側および両者の鑑定人が合意している争点

1 喉頭浮腫による挿管困難が原因であった。

両者が合意していない争点

1 約5日間の挿管後に抜管する場合、抜管直後に本件のような急激な気道閉塞が起きることを予見できたか？

2 抜管前のカフリークテストは行うべきか？内視鏡による喉頭の評価は行うべきか？抜管前の100%酸素化は行うべきか？ステロイド剤は事前に投与すべきであったか？

3 抜管20分後に気道確保されたが、それよりも早く気道確保は可能であったか？その方法は？ またその場合に想定されるのは抜管何分程度後か？

4 気道確保できていれば重篤な後遺症を残さずに済んだか？重篤な後遺症を残さない時間限界はどの程度か？

[PC1-1] どちらに軍配？民事訴訟鑑定

Pros : 比較的長期挿管患者における抜管には最大限の予防を常に行う

尾崎 孝平 (神戸百年記念病院 麻酔集中治療部/尾崎塾)

[PC1-2] 比較的長期挿管患者における抜管には過度の予防は必要ない

萩平 哲 (関西医科大学 麻酔科学講座)

(Fri. Mar 1, 2019 4:40 PM - 5:40 PM 第1会場)

[PC1-1] どちらに軍配？民事訴訟鑑定

Pro s：比較的長期挿管患者における抜管には最大限の予防を常に行う

尾崎 孝平（神戸百年記念病院 麻酔集中治療部／尾崎塾）

【オンデマンド配信】

本例の挿管期間は5日で、人工呼吸器離脱プロトコルに照らしても長期であり、抜管プロトコルでは超高もしくは高リスク群として扱われる症例である。

確かに超高リスク群の患者であっても、急性喉頭浮腫によって死亡する症例は稀であることも事実である。

しかし、注意喚起をいくら繰り返してもこの種の医療事故は発生し続け、私の元には1～3年毎に上気道トラブルの鑑定依頼が1通は届く。すなわち抜管後の上気道トラブルによる死亡事故および重大な中枢神経後遺症は確実に発生している。

ハインリッヒの法則を適応するならば、重大事故には至らなかったものの不安全状態によって発生した軽微な事故、ここでは抜管後のストライダー（PES）などは相当数存在していることが推測され、これらが新たな事故の火種になっているという仮説を立てることができる。

一方で、これらの事故を予見することは困難である。PESでさえカフリークテストで確実にスクリーニングすることはできず、窒息に移行するか否かを占うことはさらに困難である。同様に抜管前ステロイド投与についても、有効性は示されているが上気道トラブル防止の確実な方法ではない。

さて、ドリンカーの生存曲線やカーラーの救命曲線では、呼吸停止から10～15分で人間は死亡し救命できなくなる。根拠は明確でないが、換気の無い状態で15分以上経過して心肺停止に陥らない症例は殆どない。つまり抜管後に急性喉頭浮腫から上気道閉塞へと発展する緊急事態では、合併症なく患者を救命するには、限られた時間内に換気を再開しなければならない。再挿管を試みて挿管できなかつたり、閉塞の覚知が遅れたりすると、対応可能な時間を逸する。後遺症を遺さない時間限界は何分かなどを考える状況ではなく、実際には1秒でも早く換気を再開させることに注力せざるを得ない。このような恐ろしい状況を想定すると、カフリークテストの感度が少々低くても、副腎皮質ステロイドを使用する不利益が多少存在しても、リスク群では緊急事態を回避するためには可能な限りのリスク評価を実施し、そのうえで迅速な対応策も準備すべきである。たとえば、ファイバースコープによる肉眼的評価や抜管前100%酸素化も考慮すべきであると考ええる。

上記プロトコルWGでは、特にリスクを指摘できなかった患者群であっても、最終的には抜管してみないと上気道閉塞の危険性は不明であると考え、経皮的緊急気管切開を考慮にいたした準備を怠らないように勧告している。確実な評価がない以上、確実な気道確保手段を準備する必要があると考える。

急性喉頭浮腫による窒息であれば緊急気管切開によって数分以内に換気を再開でき、換気が再開できればトラブルを回避できることは明らかで、原告側もその蓋然性は十分に理解できる。したがって、患者側と医療契約を結ぶ医療者はその準備を怠るべきではない。

(Fri. Mar 1, 2019 4:40 PM - 5:40 PM 第1会場)

[PC1-2] 比較的長期挿管患者における抜管には過度の予防は必要ない

萩平 哲（関西医科大学 麻酔科学講座）

【オンデマンド配信】

一般に長期の気管挿管の抜管時には生体浮腫の生じる可能性があることが知られている。Wittekampらは過去16編の報告を網羅して2480例中254例（約10%）に喉頭浮腫が生じたとしている。これからも分かるように喉頭浮腫の発生は珍しいものではない。このreviewに集められた文献における喉頭浮腫の定義は(1) stridorの聴取、(2) 治療を要するような喘鳴の発生、(3) 嚙声の発生、(4) 再挿管を要したもの、(5) 気管支鏡での気道のほぼ

完全閉塞，と様々であり，軽症のものから重症のものまで幅広い病態を含んでいる．現実の問題となるのは気道閉塞してしまっているような最重症の喉頭浮腫の場合である．このようなケースの頻度はどれほどかということ は残念ながら文献にも示されていないが，集中治療や救急に常時携わる医師でも抜管の際にこのような最重症の 喉頭浮腫に遭遇した経験のある医師はわずかだと思われる．筆者の周囲でもそのような事例は1つも無い．これ らの事からすれば抜管直後に本件のような急激な気道閉塞を予見することはできなかったと言える．

現在のところ喉頭浮腫を予測する方法として気管チューブのカフを脱気してリークが生じるかどうかを確かめる cuff leak test (CLT) が良いとする報告があるが，現時点ではエビデンスレベルは低い．Schnellらは偽陽性率が 高すぎることからルーチンにCLTを行うと不必要な長期挿管を招くと結論づけている．また，喉頭浮腫を軽減さ せる方法としてステロイド剤の全身投与が行われているが，2016年のATSのガイドラインでもCLTでリークが認 められなかったが他の抜管条件が整っている場合には抜管の4時間以上前にステロイド剤の全身投与を行うことを 中等度のエビデンスとして推奨している程度である．また，抜管前に内視鏡で喉頭付近の観察を行うことに関し ても，観察できる視野は限られておりそれを元に的確な判断を行うことは難しいと考えられる．

さて，抜管後に気道確保までに20分を要したことに対してそれよりも早く気道確保できなかったのか，という問 いであるが喉頭浮腫の病態を知っている医師であればすぐに再挿管できたと考えている．重症の喉頭浮腫では声 帯の両脇にある仮声帯に浮腫が生じ声帯を隠してしまうため，この光景を知っていなければ喉頭展開できてい ても声門の位置が認識できず挿管できない．しかし気管チューブが通らなくなるような物理的な狭窄が生じるわけ ではないので正しく声門の方向にチューブを進められればチューブは気管内に入る．気管挿管できなかった時には 輪状甲状靱帯切開が最も早く気道確保できたと考えられるが，誰でもすぐにできる手技ではない．これができな いことが一般的な医療水準以下であるというべきものではない．

一般的な抜管では再挿管の準備をしておくだけで十分である．

Pros & Cons

[PC2] Pros & Cons2

感染症治療最前線1：プロカルシトニンを抗菌薬中止の指標に用いるか否か？

座長: 藤田 直久(京都府立医科大学附属病院感染対策部), 牧野 淳(横須賀市立うわまち病院集中治療部)

Sat. Mar 2, 2019 2:00 PM - 2:40 PM 第4会場 (国立京都国際会館1F アネックスホール2)

[PC2-1] プロカルシトニンを抗菌薬早期中止の指標に用いる

太田 浩平 (広島大学大学院 救急集中治療医学)

[PC2-2] プロカルシトニンを抗菌薬中止の指標に用いない

丹保 亜希仁 (旭川医科大学 救急医学講座)

(Sat. Mar 2, 2019 2:00 PM - 2:40 PM 第4会場)

[PC2-1] プロカルシトニンを抗菌薬早期中止の指標に用いる

太田 浩平 (広島大学大学院 救急集中治療医学)

【ARS (視聴者参加型アンケートシステム) 使用】

抗菌薬の使用量は薬剤耐性(AMR: AntiMicrobial Resistance)と関係があることが知られており、厚生労働省の示すAMR対策アクションプランにも抗菌薬使用量の把握が含まれている (BMC Infect Dis. 2014; 14: 13). 血清プロカルシトニン値を指標に抗菌薬中止を検討すること(以下、プロカルシトニンアルゴリズム)で従来の標準的な治療期間を短縮しうることが複数の研究で示されており、抗菌薬使用量の低減に繋がると期待されている。本 ProConでは、抗菌薬中止の指標としてプロカルシトニンを用いるべき、という立場で論じたい。

PRORATA trial (Lancet. 2010; 375(9713): 463-74.)では、フランスの8つのICUで感染症が疑われた患者630名を対象に、プロカルシトニンアルゴリズムを用いることで抗菌薬使用日数を全体で2.7日(95%CI 1.4 - 4.1)短縮しえた。また、28日死亡率や感染の再燃については従来の治療期間と比較しても非劣性であった。

本研究は対象患者の7割が呼吸器感染症患者で、他部位の感染臓器患者は少数との指摘があるが、ICUにおいて最も抗菌薬を使用されるのは肺炎であり、その投与期間短縮効果は大きい。また、尿路感染症も7日程度の投与期間であり、菌血症を伴っていても7日間の投与でも良いとするメタアナリシスの報告と一致する (J Antimicrob Chemother. 2013; 68(10): 2183-91.). 原因菌の割合やフランスの薬剤耐性率も院内感染対策サーベイランス事業(JANIS)の結果と類似しており、本邦と大きな環境の違いはみられない。

Open ICUが多く感染症医も不足している本邦において、抗菌薬処方主治医任せであることが多い。ICUでの抗菌薬スチュワードシップの一手としてプロカルシトニンアルゴリズムを用いることは、ICU全体の質向上及び抗菌薬使用量の低減に繋がると考える。

(Sat. Mar 2, 2019 2:00 PM - 2:40 PM 第4会場)

[PC2-2] プロカルシトニンを抗菌薬中止の指標に用いない

丹保 亜希仁 (旭川医科大学 救急医学講座)

【ARS (視聴者参加型アンケートシステム) 使用】

日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) 2016では、抗菌薬中止の指標としてのプロカルシトニン (PCT) 使用に関するクリニカルクエスション (CQ) が設定されている。この『CQ5-6: 抗菌薬はプロカルシトニンを指標に中止してよい』に対する推奨は、『敗血症において、PCTを利用した抗菌薬の中止を行うことを弱く推奨する (2B)』となっている。この推奨は2017年2月のJ-SSCG2016公開時には『敗血症、敗血症性ショックにおける抗菌薬治療で、PCT値を指標に抗菌薬の中止を行わないことを弱く推奨する (2B)』とされていた。J-SSCG2016公開後に発表された de Jongらのランダム化比較試験¹⁾を追加して再解析したところ、PCTガイド下抗菌薬治療により28日死亡率の改善を認めたため、上記のように『PCTを利用した抗菌薬の中止を行うことを弱く推奨』と変更された。

2018年のPCTガイド下抗菌薬治療に関するメタ解析²⁾では、感染症もしくは敗血症患者ではPCTガイドで治療を行った群での30日死亡率は21.1%であり、コントロール群の23.7%と比較して有意に低下したことが示された。また、敗血症患者ではコントロール群の30日死亡率24.4%が、PCTガイド下治療により21.1%と有意に改善したとも報告されている。

PCTを指標とした抗菌薬中止の有用性についてはよく知られおり、ほとんどの報告でPCT使用により抗菌薬投与期間が有意に短縮することが示されている。一方で、抗菌薬使用期間の延長、Clostridium difficile感染症の増加、再感染の増加の原因となったとの報告も存在する。また、これまでの報告は呼吸器感染症を中心としたもの

が多く、上記2つの報告でも約5割～6割の呼吸器感染症を含んでいる。Wirzらが行った感染臓器別の解析²⁾では、PCTガイド下抗菌薬治療は30日死亡率の有意な短縮は見られていなかった。PCTを指標とした抗菌薬中止に関する肯定的な報告も増えているが、集中治療の1つの役割である死亡率の低下に対してPCTガイド下抗菌薬投与が必要なのか？また、実際の臨床での使用状況についてはどうであろうか？抗菌薬中止にPCTを使用しない、Conの立場で臨む。

【参考文献】

1)de Jong E, et al. Lancet infect Dis 2016;16:819-27

2)Wirz Y, et al. Crit Care 2018;22:191

Pros & Cons

[PC3] Pros & Cons3

感染症治療最前線2： VAP予防目的でカフ上吸引付き挿管チューブを使用するか否か？

座長: 藤田 直久(京都府立医科大学附属病院感染対策部), 瀬尾 龍太郎(神戸市立医療センター中央市民病院 救命救急センター)

Sat. Mar 2, 2019 2:40 PM - 3:20 PM 第4会場 (国立京都国際会館1F アネックスホール2)

[PC3-1] カフ上吸引付き挿管チューブで VAPを予防しよう！

奥村 将年 (愛知医科大学 医学部 麻酔科学講座)

[PC3-2] カフ上部吸引孔付き気管チューブを導入する前にやるべきことがたくさんある

伊藤 雄介 (兵庫県立こども病院 感染症科)

(Sat. Mar 2, 2019 2:40 PM - 3:20 PM 第4会場)

[PC3-1] カフ上吸引付き挿管チューブで VAPを予防しよう！

奥村 将年（愛知医科大学 医学部 麻酔科学講座）

【ARS（視聴者参加型アンケートシステム）使用】

みなさんは商品 A と B のどちらを選択しますか？

『商品 A は昔から使用されており突出した機能はないですが値段はお手頃で、A しか知らなければ特に不満はありません。商品 B は A にはなかった新機能がついたことにより、A を長く使うことで発生するトラブルが 50% 減少します。ただし、本当に効果を発揮する新機能の使い方はよくわかりません。B の値段は少し高いですが、A に起こるトラブルの対処費用を計算すると実は B の方が費用対効果が優れています。世間における商品 B の評判はよく、その道のプロも B を推奨しています。』

以上の説明を読むと多くの人は商品 B を選択するのではないのでしょうか。もちろん【商品 B = カフ上吸引付き挿管チューブ】です。カフ上吸引付き挿管チューブによる VAP 予防については 20 以上の RCT, 5 以上の meta-analysis が発表されており、VAP の予防効果が明らかになっています。現在のエビデンスからは 48 時間以上の人工呼吸管理が予測される、または VAP のリスクが高い症例にはカフ上吸引付き挿管チューブを使用するのがよさそうです。

人間は合理的・論理的な生き物です。しかし、最終的には感情によって意思決定すると言われています。今回の Pros & Cons では、勘定的にも感情的にもカフ上吸引付き挿管チューブを使用するという意思決定を下していただけるようにプレゼンテーションします。

(Sat. Mar 2, 2019 2:40 PM - 3:20 PM 第4会場)

[PC3-2] カフ上部吸引孔付き気管チューブを導入する前にやるべきことがたくさんある

伊藤 雄介（兵庫県立こども病院 感染症科）

【ARS（視聴者参加型アンケートシステム）使用】

『これを着るだけで効果抜群！ 寝ているだけで痩せられる!!』
深夜のテレビ CM がつつい気になり、ポチッとしてしまうあなた。
振り返ってみれば、部屋の隅には健康器具やダイエット道具が溢れてはいないだろうか。

カフ上吸引付き挿管チューブが VAP を減らすことは素直に認めよう。1990 年代から出てきているいくつかの RCT は VAP の発生率を減らし、人工呼吸器管理期間を減少させることを示している。しかし、である。本当に無批判にこういったデバイスを導入していいのだろうか。

以下にルーチンに導入しない理由を述べる。

1. VAP の発生率は高くない

先進的な集中治療室において、VAP の発生率はもはやあまり高くない。本邦での VAP の発生数は 3.6 件 / 1000 呼吸器管理日数であり、呼吸器を使用しない患者も含む全入室患者あたりの発生数は 0.12% である (環境感染学会報告)。つまり年間 1000 人入室する ICU でもその発生は 1 件程度。重症度が高くても年間 3 件程度の発生にすぎないのである。この程度の発生数のものに対してプラクティスを変えるメリットはあるだろうか。

2. 各研究での VAP 発生率は高い = 研究の信頼性は低い

上記の発生率は海外のサーベイランスデータでも同様である。ところが、各研究の VAP 発生率をよく見ると 10-20 件/1000 呼吸器管理日数であることがほとんどである。これは研究の成果をより良くみせるためにアウトカムを増やしているのではないだろうか。単なる『有意差が出た!!』だけに踊らされてはいけない。

3. 死亡率に寄与しない。

2016 年に発表されたメタアナリシスでは、VAP の発生率は減らすものの死亡率や ICU の入室期間に差がでないことが示された。更に、より客観的で患者アウトカムに関係しているとされる VAE の発生率と比べた最近の RCT では、カフ上吸引付き挿管チューブの有意性は示されなかった。ICU 入室期間にも死亡率にも差がでないのであれば、別に使用しなくていいのではないだろうか。

4. いくつかのデメリットもある

- ・コスト
- ・過剰吸引による粘膜損傷（スタッフはズルズル吸引できると気持ち良いが、やみつきのようになってやりすぎてしまう?）
- ・1 サイズ内腔が小さくなり気道抵抗が増す

よって、今回の結論は以下の通りである。

- A. 既に感染対策が上手くいって VAP の発生率が低い医療機関では費用対効果から導入する意義に乏しい
- B. VAP 発生率が高い医療機関に関しては気管チューブだけの問題ではなく、別のアプローチで十分に改善する可能性がある。（このチューブを導入していなくても A のように VAP 発生率が低いところはある。）

カフ上吸引付き挿管チューブを導入すれば確かに VAP は減るかもしれない。

ただ、あなたの施設でルーチンに無批判にこれを導入するメリットは本当に大きいだろうか。ポチッとする前に、もっとやるべきことはないかを今一度考えていただきたい。

Pros & Cons

[PC4] Pros & Cons4

敗血症性 DICに対する抗凝固療法は有効か？

座長: 山川 一馬 (地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター高度救命救急センター)

Sat. Mar 2, 2019 3:25 PM - 4:05 PM 第4会場 (国立京都国際会館1F アネックスホール2)

[PC4-1] 敗血症性 DICに対する抗凝固療法；エビデンスも推奨も無いけれど・・・

横山 暢幸, 高木 俊介 (横浜市立大学附属病院 麻酔科／集中治療部)

[PC4-2] 敗血症性 DICに対する抗凝固療法は行うべきでない

稲田 雄 (大阪母子医療センター 集中治療科)

(Sat. Mar 2, 2019 3:25 PM - 4:05 PM 第4会場)

[PC4-1] 敗血症性 DICに対する抗凝固療法；エビデンスも推奨も無いけれど

. . .

横山 暢幸, 高木 俊介 (横浜市立大学附属病院 麻酔科／集中治療部)

【ARS (視聴者参加型アンケートシステム) 使用】

敗血症にはしばしば血液凝固障害が合併し、とくに播種性血管内凝固症候群 (Disseminated intravascular coagulation: DIC)を合併した敗血症は予後が悪いことが知られている。DICは敗血症によって引き起こされる臓器障害の一つであると同時に、DIC自体が微小血栓形成によって新たな臓器障害を引き起こす。さらに、DICは単に敗血症の一合併症ではなく、血液凝固系と炎症系との相互作用により、生体内の過剰な炎症反応という敗血症の根底的な病態に関わっていることが確認されてきている。

現在国内において敗血症診療によく用いられるガイドラインには、欧米発の Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG) や、国産の日本版敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) があるが、両者では敗血症性 DIC に対する姿勢に根本的な相違がみられる。SSCG2016ではそもそも「敗血症性 DIC」といった概念がなく、単に凝固障害という枠組みで捉えているのに対し、J-SSCG2016では敗血症性 DICを一項目として取り上げ、アンチトロンビン補充といった一部の抗凝固療法を(弱く)推奨している。

また抗凝固療法に対するエビデンスという点では、海外で行われた大規模 RCT やそれらをもとにしたメタアナリシスがあるものの、敗血症に合併する凝固障害(軽症を含む)や重症敗血症を対象としており、真に「敗血症性 DIC」への治療効果は明らかになっていない。他方、国内からも抗凝固療法について複数の臨床研究が出されているが、サンプルサイズや研究デザインの問題から、真の解答を示すに至っていない。

このように、ガイドラインやエビデンスだけから、敗血症性 DIC に対する抗凝固療法の有用性を論じるのは現時点では困難である。そのような背景から、本邦においても施設による治療方針の大きな差を生じていると考えられる。本講演では、敗血症性 DIC に対する抗凝固療法の有用性を原理に立ち返って概説し、さらに実臨床での姿として、当院集中治療部での抗凝固療法の実施状況・成績を紹介する。そのうえで、敗血症性 DIC に対する抗凝固療法のあるべきポジションを討論・模索していきたい。

(Sat. Mar 2, 2019 3:25 PM - 4:05 PM 第4会場)

[PC4-2] 敗血症性 DICに対する抗凝固療法は行うべきでない

稲田 雄 (大阪母子医療センター 集中治療科)

【ARS (視聴者参加型アンケートシステム) 使用】

傷を負った動物は、止血・凝固により出血を止めるだけでなく、傷からの病原体の侵入と伝播を防ぐ必要がある。そこで節足動物では、凝固系が病原体に対する生体防御も担っている。一方で、哺乳類は進化の過程で別個の免疫系を確立させ、主に免疫系が病原体に対する生体防御を担うようになった。それでも、凝固系と免疫系は完全には独立せず、ヒトにおいても、凝固系は病原体の認識・隔離・破壊を助ける重要な役割を担っている。これが、immunothrombosisという概念である。しかしながら、immunothrombosisが制御不能に陥ってしまえば播種性血管内凝固症候群 (DIC: disseminated intravascular coagulation) の原因となる。

さて、敗血症性 DIC に対する抗凝固療法を行うべきかどうかと考えたときに、進化の過程で温存されてきた immunothrombosis という重要な生体防御系を崩すような抗凝固療法を行うべきではないと言える。一方で、immunothrombosis を制御不能に陥らせないように抗凝固療法を行うべきだという考え方も理解できる。では、敗血症性 DIC の一患者を目の前にしてどうすればよいだろうか？ 下記に、「敗血症性 DIC に対する抗凝固療法は有効か？」の問いに対して、Con の立場を取るべき理由をいくつか挙げたい。

第一に、敗血症治療薬の開発はことごとく失敗に終わっているという歴史を忘れてはならない。特に活性型プロテイン C 製剤の失敗から反省し学ぶべきことは多い。否定し得ない確固たるエビデンスなしに抗凝固薬を使用

することで、今までの失敗を繰り返しはしまいかと考える必要があるだろう。

第二に、抗凝固療法には害もある。全ての敗血症性 DIC患者に投与すれば、当然ながら、害を被る患者もいるだろう。“ある特定の敗血症性 DIC患者群”に対して有効であっても、他の患者群に対しては無効もしくは有害かもしれない。

最後に、抗凝固療法から恩恵を受けうる“ある特定の敗血症性 DIC患者群”を正しく同定できるのかという問題である。敗血症患者の凝固状態は、感染への適切な反応すなわち統制のとれた immunothrombosisから制御不能なトロンビン形成まで、“連続したつながり”である。この中から、“ある特定の患者群”を選択できるのか？さらには、年齢、基礎疾患、遺伝的要因などに起因する“患者間の不均一性”のみならず、同一患者においてもその病態や遺伝子発現が刻一刻と変化するという意味での“時間的な不均一性”も関わってくるだろう。敗血症性 DICにおいて、このような不均一な患者群から“ある特定の患者群”を選ぶ precision medicineを実践するには時期尚早と言わざるを得ない。

このような理由から、「敗血症性 DICに対する抗凝固療法は有効か？」の問いには、「ごく一部の患者では死亡率を改善させるのに有効かもしれないが、その可能性を根拠に多くの患者に抗凝固療法を行うべきではない」と答えたい。

Pros & Cons

[PC5] Pros & Cons5

敗血症性 DICの診断に急性期 DIC基準を用いるか？（vs ISTH DIC基準、日本血栓止血学会 DIC基準）

座長:江口 豊(滋賀医科大学医学部救急集中治療医学講座)

Sat. Mar 2, 2019 4:10 PM - 4:50 PM 第4会場 (国立京都国際会館1F アネックスホール2)

[PC5-1] Pro:急性期 DIC基準を用いる どこでも・いつでも・すばやく診断可能な基準!!

早川 桂（さいたま赤十字病院 高度救命救急センター）

[PC5-2] 敗血症性 DICの診断に急性期 DIC診断基準を用いない

小山 寛介, 方山 真朱, 藤内 研, 島 惇, 鯉沼 俊貴, 布宮 伸（自治医科大学 麻酔科学・集中治療医学講座 集中治療医学部門）

(Sat. Mar 2, 2019 4:10 PM - 4:50 PM 第4会場)

[PC5-1] Pro:急性期 DIC基準を用いる どこでも・いつでも・すばやく診断可能な基準!!

早川 桂 (さいたま赤十字病院 高度救命救急センター)

【ARS (視聴者参加型アンケートシステム) 使用】

Background DICはその明確な疾患定義がなく、よって各診断基準の優劣は存在しない。どの診断基準を使用するかは、その目的が何にあるかにより異なるといえる。「急性期 DIC基準」は従来の診断基準の問題点を改善し、かつ早期診断の必要性を考慮して、2005年に発表された DICの診断基準である。本発表においては、敗血症性 DICの常時診断、早期診断がその後の「治療」に有用であるという点から、敗血症性 DIC の診断に急性期 DIC基準を用いるか? 「Pro!」の意見を主張したい。Main Body 敗血症性 DICはどこでも起こり得る疾患であるため、どこでもいつでも診断可能である必要がある。日本血栓止血学会 DIC基準は敗血症のみに特化せず、DICの診断の基本系となるよう設計がなされている。その項目の中に TATや SFまたは F1+2といった特殊な血液分子マーカーが含まれており、本邦の多くの病院で24時間測定するという事は困難であると考えられる。一方、急性期 DIC基準は血液マーカーとして FDPまたは D-Dを採用しており、これならば測定可能であるという施設は多い。どこで、いつ起きてもおかしくない敗血症 DICの基準においてはやはり「常時」診断可能であるという点が重要である。また敗血症性 DICは敗血症の重症な状態で合併する DICであり、早期に診断し、介入可能であれば早期に治療を開始することが肝要である。あれこれと迷っているうちにどんどん患者の状態は悪化する。当施設においては早期に積極的にアンチトロンビンやトロンボモジュリン製剤の投与を行っている。現時点では明確に敗血症性 DICに有用な治療法は存在しないが、これらの薬剤は可能であれば早期に投与していくことが重要と考えている。急性期 DIC診断基準は ISTH overt基準と比較して、特異度の点では劣るものの(33.2% vs 71.4%)、感度においては優れており(80.0% vs 50.4%)、早期に DICの診断が可能といえる。早期に診断を行い、早期に治療介入を行うという点においては急性期 DIC基準が有用である。Conclusion 敗血症性 DICはどこでも起こり得る疾患であり、かつ起きた場合は早期に診断して治療介入を行う必要がある。急性期 DIC基準は常時診断、早期診断が可能であり、敗血症性 DICの診断に有用である。

(Sat. Mar 2, 2019 4:10 PM - 4:50 PM 第4会場)

[PC5-2] 敗血症性 DICの診断に急性期 DIC診断基準を用いない

小山 寛介, 方山 真朱, 藤内 研, 島 惇, 鯉沼 俊貴, 布宮 伸 (自治医科大学 麻酔科学・集中治療医学講座 集中治療医学部門)

【ARS (視聴者参加型アンケートシステム) 使用】

敗血症性凝固障害 (sepsis-induced coagulopathy, SIC) の診断とその病勢を評価することは決して難しくない。しかし、それには2つの条件が必要となる。1) SICの病態を反映するバイオマーカーを用いること、そして2) そのバイオマーカーの経時的変化を評価すること、である。さらに敗血症に伴う播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation, DIC) を SICの重症型と定義すると、敗血症性 DICの診断には SICのステージングを行う必要があり、感染に対する生体の防御反応との連続性を考慮すると、その閾値を決定することは容易ではない。

また敗血症性 DICの診断を考える上では、その診断基準が臓器機能不全を反映するのか、それとも病態を特異的に診断するのかを分けて評価することが重要であり、そこに敗血症性 DICの診断基準作成の難しさがある。

日本救急医学会 (Japanese association for acute medicine, JAAM) の急性期 DIC診断基準 (JAAM基準) は、それまで主流であった旧厚生省 (Japanese ministry of health and welfare, JMHW) の DIC診断基準 (JMHW基準) による診断の遅れの改善を目的の1つとして作成された。JAAM基準は簡便に計算が可能であり、重症度や予後との関連も示されており、国内外に広く普及する優れた診断基準である。しかし、いくつかの問題点

を指摘できる。

まず JAAM基準は、DICの早期診断を目指すため、診断の感度を高くしている。自験例833名の敗血症患者の解析においても、JAAM基準は、JMHW基準、日本血栓止血学会（Japanese society on thrombosis and hemostasis, JSTH）基準、国際血栓止血学会（International society on thrombosis and hemostasis, ISTH）基準と比較して感度が非常に高いことが示された。ICU入室後7日間にいずれかのDIC診断基準を満たした630例のうち2つ以上の診断基準を満たした症例は426例であり、JAAM基準のみ満たした症例が202例と突出して高く、JSTH基準のみ満たした症例は2例、JMHW、ISTH基準のみ満たした症例はともに0例であった。しかしICU入室日をDay 1とし、診断基準を満たしたICU dayの中央値（四分位）を比較すると、JAAM: 1 (1-2), JMHW: 1 (1-3), JSTH: 1 (1-2), ISTH: 1 (1-2), $P=0.12$ と有意差はなく、JAAM基準の感度の高さは早期診断につながってはいなかった。

またJAAM基準で採用されたマーカーは血小板数、PT比、FDP（fibrin degradation product）である。これらのマーカーの異常は消費性凝固障害と血栓形成を示唆するだけであり、病態や機能障害を十分に表してなく、他疾患で生じる凝固異常との鑑別が困難である。SICの特徴は、DICの本態である凝固系の活性化に加えて、止血凝固を制御する役割をもつ血管内皮の傷害を合併することにある。本講演では、自験例での凝固系の亢進と血管内皮傷害を反映するバイオマーカーの解析から、JAAM基準の限界と問題点を提起する。

Pros & Cons

[PC6] Pros & Cons6

RCTは絶対か？

座長: 矢田部 智昭 (高知大学医学部附属病院麻酔科)

Sat. Mar 2, 2019 4:55 PM - 5:35 PM 第4会場 (国立京都国際会館1F アネックスホール2)

[PC6-1] RCTは絶対的エビデンスである

石原 嗣郎, 佐藤 直樹 (日本医科大学武蔵小杉病院 循環器内科)

[PC6-2] RCTは絶対的エビデンスではない

萩原 祥弘, 清水 敬樹 (東京都立多摩総合医療センター 救命救急センター)

(Sat. Mar 2, 2019 4:55 PM - 5:35 PM 第4会場)

[PC6-1] RCTは絶対的エビデンスである

石原 嗣郎, 佐藤 直樹 (日本医科大学武蔵小杉病院 循環器内科)

【ARS (視聴者参加型アンケートシステム) 使用】

現在、生理学的根拠・知識、権威に基づく医療、個人的な経験によるものではなく、患者背景、医師の技量、エビデンスを3つの柱とした、いわゆる根拠に基づく医療 (evidence based medicine, EBM) を行うことが多くの場面で求められる。その EBM を実践する上で、エビデンスのピラミッドからも見て取れるように、ランダム化比較試験が最もエビデンスレベルの高い手法であり、この手法のみが交絡因子を排除することが可能である。つまり、薬物やある治療法がある集団で効果があるかどうかを検証する方法としては RCT が最も優れた手法であると言える。しかし、RCT の問題点として、コストの問題、外的妥当性の限界など、様々である。ただ、EBM に基づく医療を掲げるのであれば、RCT における対象群やプロコール、解析方法などに対して批判的吟味を行った上で実臨床につなげる必要があることは自明のことであり、RCT から得られた結果をどう使うかも、やはり EBM に基づく診療と言える。

(Sat. Mar 2, 2019 4:55 PM - 5:35 PM 第4会場)

[PC6-2] RCTは絶対的エビデンスではない

萩原 祥弘, 清水 敬樹 (東京都立多摩総合医療センター 救命救急センター)

【ARS (視聴者参加型アンケートシステム) 使用】

RCT はエビデンスピラミッドの頂点に位置する研究デザインであり、予防や治療効果を判断する上で最強のデザインとされている。観察研究で大きな問題となる交絡因子の影響をランダム割付により回避し、介入群と対照群との間の群間比較性(内的妥当性)を高められることがその強みの理由である。しかし、厳格な包含・除外基準により外的妥当性が低くなる点や選択・情報バイアスは調整できない点など、一見完全と思われる RCT にも限界が存在する。そもそも RCT は『ある前提を元に立てた仮説を検証した実験』であり、“Positive” な trial は仮説設定がよく練られ厳正な対象集団に整えられていることが多い。逆に “Negative” な trial とは、介入効果を否定するものではなく、ひとつの仮説が立証できなかったに過ぎない。故に RCT をリアルワールドに適用する際には、表面上の結果を盲信することなく、批判的吟味を加えた上でその “質” を見極めなければならない。