

◇シンポジウム

◆シンポジウム 1 PICS, PIICS 病態と治療
S1-1

PICS 関連コンセプトと PIICS の関係を再考する

横浜市立大学附属病院 集中治療部

中村 謙介

Post-Intensive Care Syndrome PICS という言葉が日本の集中治療で広く普及し、多職種でその対策に取り組まれるようになった。一方で集中治療後の長期予後で問題となる病態として、ICU 治療が長期化した状態を考慮する Chronic Critical Illness CCI が PICS よりも先に議論され、また最終的な死亡リスクに着目した Persistent Critical Illness PerCI が昨今はよく研究で検討されるようになっている。そして炎症遷延と免疫不全を focus した Persistent Inflammation, Immuno-suppression and catabolism syndrome があり、それぞれに重症病態後を問題を提起したコンセプトとなっている。今こそ我々はこれらのコンセプトを適切に使い分け、その全てに対策していくべきであろう。本発表ではこれら PICS 関連コンセプトに関して自身の研究を元に整理しつつ、お互いの関係性を検討し、日常臨床にどのように落とし込むべきかを考察したいと考える。

KEY WORDS : PICS、PIICS、CCI

MEMO

◆シンポジウム 1 PICS, PIICS 病態と治療
S1-2

救急集中治療患者における栄養とリハビリが PIICS に与える影響

大阪大学医学部附属病院 高度救命救急センター

米田 和弘、蛭原 健、織田 順

【背景】PIICS (Persistent Inflammation Immunosuppression and Catabolism Syndrome) は重症患者が慢性期に陥る frailty の原因として敗血症、術後患者、悪性腫瘍などの領域で注目されている病態であるが、栄養およびリハビリ介入のタイミングとの関連は十分に検討されていない。そこで本研究では、救急集中治療患者における栄養およびリハビリと PIICS 発症の関係を検討した。

【方法】2016 年～2024 年に当院へ搬送された全患者 9735 例のうち、EICU に入院した 3887 例を対象とした。入院期間 14 日未満で、Day11-17 に CRP、リンパ球数、Alb のデータが存在しない症例は除外した。Day14 (±3 日) 時点で CRP>2.0mg/dL、リンパ球数<800/ μ L、Alb<3.0g/dL の 3 項目中 2 項目以上を満たす症例を PIICS と定義した。評価項目は年齢、性別、BMI、SOFA、APACHE2、疾患分類、入院日数、ICU 滞在日数、人工呼吸器日数、血液検査 (WBC、リンパ球、Alb など)、栄養投与、リハビリとした。

【結果】1970 例が解析対象となった。PIICS 群 1052 例 (53.4%)、non-PIICS 群 918 例 (46.6%) であった。疾患は体幹外傷 17%、脳卒中 15%、頭部外傷 11%、敗血症 9%、感染症 9% であった。PIICS 群は non-PIICS 群と比較して、年齢 (中央値:72 歳 vs 62 歳、 $p<0.01$)、SOFA スコア (7 vs 5、 $p<0.01$)、APACHE2 スコア (23 vs 16、 $p<0.01$)、入院日数 (36 日 vs 26 日、 $p<0.01$)、全死亡率 (14% vs 1%、 $p<0.01$) などがいずれも有意に高かった。

また、栄養開始日 (13 日目 vs 6 日目、 $p<0.01$)、リハビリ開始日 (19 日目 vs 12 日目、 $p<0.01$) は PIICS 群で有意に遅延しており、Day14 までの栄養非投与日数も PIICS 群で有意に長かった (14 日 vs 7 日、 $p<0.01$)。

年齢、BMI、来院時 SOFA/APACHE2、人工呼吸器有無、カテコラミン使用の有無、輸血有無、IVR、手術、腹部手術で調整した全死亡及び入院長期化に関する PIICS のロジスティック回帰分析では、それぞれ OR: 14.07 (4.16-47.58, $p<0.01$)、OR: 1.66 (1.21-2.30, $p<0.01$) であり、PIICS は死亡上昇及び入院長期化に寄与していた。また PIICS 発症に関するロジスティック回帰分析では、栄養開始日の OR: 1.04 (1.01-1.06, $p<0.01$)、リハビリ開始日の OR: 1.05 (1.02-1.09, $p<0.01$) であり、PIICS 発症と独立して関連していた。

【結語】救急集中治療患者において、PIICS 患者では栄養開始やリハビリ開始が遅れる傾向にあり、PIICS は死亡リスク上昇や入院長期化に寄与していた。栄養投与やリハビリの早期介入が PIICS 予防につながる可能性がある。

KEY WORDS: PIICS、栄養、リハビリ

◆シンポジウム 1 PICS, PIICS 病態と治療
S1-3

臨床現場における PICS 対策と今後の課題

聖路加国際 救急科

金沢大学医薬保健学総合研究科 博士課程 医学専攻

白崎 加純、大谷 典生

Post Intensive Care Syndrome (PICS) とは、集中治療室 (ICU) に入室中あるいは退室後に生じる身体機能障害、認知機能障害、精神障害を表す集合概念であり、PICS の発症は ICU を生存退院した患者の QOL 低下に繋がる。PICS は近年、集中治療医学領域で注目を集めている分野の 1 つであり、PICS の有病率やリスク因子に関するエビデンスは蓄積されつつある。PICS は発症を予防し、早期に発見・長期的なフォローアップをしていくことが重要であるといわれており、ICU ダイアリーや PICS ラウンド、PICS 外来といった取り組みが提案されている。しかし、これらの取り組みを実施するには多くの労力を要し、現時点では加算や保険診療点数が付かないことも PICS ラウンドや PICS 外来普及の妨げとなっている。ゆえに、これらの有効性に関するエビデンスはほとんどなく、臨床現場における具体的な施策の提言にまでは至っていない。

PICS という概念は少しずつ普及しているものの、どうすれば臨床現場に還元できるのか、患者と家族の長期予後改善に繋がるのか、今まで蓄積されてきたエビデンスを元に現状の課題と今後の展望を考察する。

KEY WORDS : PICS、長期予後、ICU ダイアリー

MEMO

◆シンポジウム 1 PICS, PIICS 病態と治療
S1-4

重症外傷でのペントラキシン 3 による persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome 合併の早期予測と診断

日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター¹

日本医科大学 救急医学教室²

日本医科大学 先端医学研究所³

岡田 一宏^{1,2}、浜窪 隆雄³、増野 智彦²、原 義明^{1,2}、横堀 将司²

【背景】重症外傷患者で persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PIICS) の合併は長期予後不良の原因となるが、予測や診断の確立された基準はない。ペントラキシン 3 (PTX3) は炎症で上昇するタンパクであるが外傷患者での動態はまだ知見が乏しい。我々は外傷後の PTX3 血中濃度の推移が PIICS 発生と関連するかを検討した。

【方法】2014-18 年に来院した外傷患者のうち 48 時間以上の ICU 入室例を対象とした。入院後 day 1, 2, 3, 5, 7, 14 に血中 PTX3 濃度を測定した。評価項目を PIICS 合併とし、混合効果モデルを用いて PTX3 の経時的推移との関連を解析した。PIICS 予測精度については各測定時点での receiver operating characteristic (ROC) 曲線の area under the curve (AUC) を算出した。C-reactive protein (CRP) でも同様の解析を行い、PTX3 と比較した。データの欠損値は多重代入法で補完した。

【結果】対象 124 例のうち PIICS 合併は 32 例 (26%) であった。経時的推移をみると PIICS 発生例は非発生例と比べ day 2 以降に PTX3 が有意に上昇し、day 14 まで高値が継続した。特に day 2 (β 95.5, $p < 0.001$), day 3 (β 138.1, $p < 0.001$) で顕著な上昇がみられた。一方、CRP は PIICS 発生例で day 5 以降に有意に上昇し、day 14 まで高値が継続したが、最大の上昇がみられたのは day 7 (β 5.78, $p = 0.001$) であった。測定時点毎の AUC の比較では PTX3 は day 7 (PTX3 0.77 vs CRP 0.66, $p = 0.03$)、day 14 (PTX3 0.82 vs CRP 0.68, $p = 0.03$) で CRP より有意に高値であった。

【結語】外傷後の PIICS 発生例では PTX3 が day 3 までに著明に上昇し、高値が day 14 まで継続した。PTX3 は PIICS の早期予測と診断に有用であることが示唆された。

KEY WORDS : C-reactive protein、臓器不全、多重代入法

◆シンポジウム 1 PICS, PIICS 病態と治療
S1-5

感染巣除去と抗菌薬投与による新規敗血症モデルの提案

防衛医科大学校 防衛医学研究センター 医療工学研究部門¹

埼玉医科大学 医学部 総合医療センター 麻酔科²

防衛医科大学校 免疫・微生物学講座³

宮崎 裕美¹、加藤 梓^{2,3}、齋藤 雅史³、中島 弘幸³、中村 伸吾¹、木下 学³

敗血症は集中治療領域において依然として高い死亡率を示す重篤な疾患であるが、近年は ICU 管理の高度化、抗菌薬をはじめとする薬剤の開発、診療ガイドラインの普及により、急性期における生命予後は着実に改善しつつある。一方で、救命された患者の多くにおいて、長期にわたる身体機能の低下、慢性炎症、免疫抑制、筋萎縮、認知機能障害などを伴う QOL の著しい低下が問題となっており、新たな課題として注目されている。このような臨床的状況に対し、基礎研究では cecal ligation and puncture (CLP) モデルが広く用いられてきた。しかし、本モデルは、感染巣を放置したまま急性の腹腔内感染を誘導する設定であり、実際の敗血症診療で行われる感染巣の制御や抗菌薬投与といった治療介入が反映されていないという問題がある。そのため、CLP モデルでは治療後に出現する慢性病態や長期的な予後不良を十分に再現できず、臨床応用に直結する知見の創出には限界がある。これらを踏まえ、われわれは感染巣である壊死した盲腸の外科的切除と抗菌薬投与を組み合わせた「治療介入型敗血症モデル」の構築を進めている。本演題では、我々の実験モデルの概要とその研究的意義を紹介するとともに、当該領域における現状と課題について概説したい。

KEY WORDS : 敗血症、感染巣除去、長期予後

◆シンポジウム 2 外傷性大量出血と凝固障害の制御
S2-1

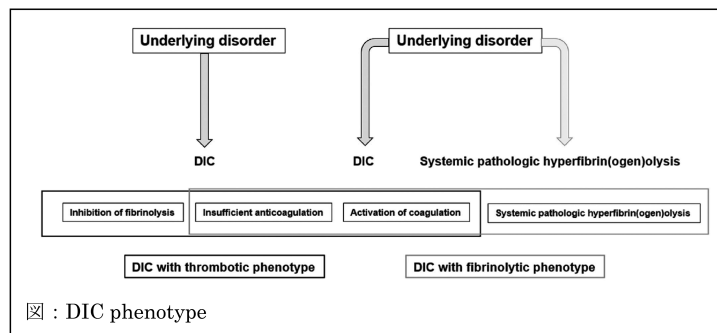
外傷性凝固障害（trauma-induced coagulopathy : TIC）の 病態理解と治療戦略の展望

北海道大学大学院医学研究院 侵襲制御医学分野 救急医学教室

和田 剛志

Trauma-induced coagulopathy (TIC) は、外傷症例の死亡率上昇に直結する重要な病態である。その病態生理をめぐっては長年にわたり議論が続いており、我々本邦の研究グループは、TIC の本態が DIC であると一貫して主張してきた。一方、欧米の外傷外科医を中心に、DIC 概念そのものを認めず、活性化プロテイン C (APC) の上昇が主要な機序であるとする「APC 仮説」が提唱され、議論は平行線をたどってきた。本講演では、TIC 病態に関する歴史的論争を整理し、以下 4 つの血栓止血学的観点から TIC の本質を考察する。

- (a) 外傷と自然免疫反応：外傷により放出される「変容した自己」である DAMPs は、「非自己」である PAMPs 同様に自然免疫系を活性化する。これにより炎症反応とともに凝固線溶系が誘導されるが、制御不能に陥った病的自然免疫凝固炎症反応が DIC へと進展する。
- (b) TIC における凝固制御機構：TIC における抗凝固因子（アンチトロンビン、APC）の動態を整理し、適切な凝固制御機構の必要性を考察する。
- (c) 線溶亢進型 DIC としての TIC：TIC の病態を線溶亢進型 DIC の一形態として捉え、その病態的特徴を明確にする（図）。
- (d) 治療戦略：消費性凝固障害に対するトロンビン産生制御、トラネキサム酸の最新エビデンスを整理し、今後の TIC 治療の方向性について考察する。



KEY WORDS : 外傷性凝固障害、播種性血管内凝固症候群、DIC phenotype

◆シンポジウム 2 外傷性大量出血と凝固障害の制御
S2-2

当院における外傷による出血性ショックおよび凝固障害に対する対応と重症外傷センターとしての取り組み

愛知医科大学病院 救命救急科

苛原 隆之、勝木 竜介、甲斐 貴之、大石 大、梶田 裕加、寺島 嗣明、
田邊すばる、平山 祐司、津田 雅庸、渡邊 栄三

【背景と目的】 当院は愛知県ドクターヘリ基地病院および重症外傷センター試行病院として、県全域の重症外傷に対応している。外傷性出血性ショックおよび凝固障害に対する当院の体制と取り組みを紹介する。

【内容】 1. ドクターヘリによる病院前からの積極的な治療介入：早期介入による生理学的安定化に加え、必要に応じて蘇生的開胸やトラネキサム酸投与などを実施している。

2. ハイブリッドERを活用した damage control surgery (DCS) と damage control resuscitation (DCR)：2023 年度より運用開始したハイブリッドERにおいて、体幹外傷の手術症例は当科所属の外科医が術者として DCS を実施し、大動脈遮断バルーン (REBOA) や腹部開放管理 (OAM) を積極的に活用している。さらに大量輸血プロトコル (MTP) として病着前準備、クリオプレシピテートによる早期からの凝固因子補充、Ca 補正などを行っている。MTP による外傷性凝固障害の制御は特に重視しており、初回輸血は O 型濃厚赤血球 8 単位 + クリオプレシピテート 12 単位を原則として、迅速フィブリノゲン検査も活用している。術後の集中治療管理も専ら当科が行うことでシームレスな対応が可能となっている。

3. 各科専門医と協働した確実な根本止血：大学病院の強みを活かし、放射線科による経カテーテル的動脈塞栓術 (TAE) や整形外科による骨盤創外固定、脳外科による開頭手術等を迅速に行える体制をとっている。

4. チーム診療能力の向上と教育：上記治療戦略をまとめた重症外傷診療プロトコルを作成し、多職種による勉強会やシミュレーションを繰り返すことで周知とチーム診療能力向上を図っている。また外傷初期診療 (JATEC) や献体による外傷手術臨床解剖学的研究会 (C-BEST) 等の研修を主催するなど、教育にも一層力を入れている。

【結論】 重症外傷による出血性ショックと凝固障害に対しては、DCS と DCR による迅速な止血と凝固因子の補充が重要であり、院内体制の充実とチーム診療能力の向上が必要である。

KEY WORDS：

◆シンポジウム 2 外傷性大量出血と凝固障害の制御
S2-3

ICU 入室時の凝固線溶マーカーによる trauma-induced coagulopathy の識別

日本医科大学 千葉北総病院

日本医科大学 救急医学教室

岡田 一宏、原 義明

【背景】重症外傷での trauma-induced coagulopathy (TIC) には出血やショックの原因となる early TIC と、凝固能亢進を示して血栓性病変や臓器障害を呈する late TIC があるがこれらの診断基準はない。本研究では重症外傷患者の ICU 入室時の凝固線溶系検査の結果に基づいて病態を分類して記述することを目的とした。

【方法】2017-2023 年に当院に来院した重症外傷患者のうち ICU 入室時に凝固線溶系検査を行った例を対象とした。変数の選定にはランダムフォレストによる変数重度分析を実施し、関連が高い項目を抽出した。抽出した各マーカーを標準化後、k-means 法を用いてクラスタリングを行った。評価項目は院内死亡率とした。クラスタリング分類後は各クラスターの臨床的特徴、検査結果、転帰を比較した。

【結果】対象となったのは 121 例であり、Elbow 法をもとに 3 つのクラスターに分類された。クラスター 1 (n = 35) は ICU 入室時の検査結果は概ね正常であり、死亡率は 8.6% であった。クラスター 2 (n = 27) は ICU 入室時のフィブリノーゲン低値 100 (IQR 76-133) mg/dL、D ダイマー高値 90.6 (IQR 47.7-180.9) μ g/mL、PT-INR 1.26 (IQR 1.20-1.37) などの異常が見られ死亡率が 59.2% と高値であった。クラスター 3 (n = 59) は PT-INR やフィブリノーゲンの凝固検査は軽度の異常を示すのみであるが、トロンビンアンチトロンビン複合体 120 (IQR 103-120) ng/mL、フィブリンモノマー複合体 150 (IQR 126-150) μ g/mL などの凝固マーカーが高値であり、死亡率は 15.3% であった。クラスター 2 では半数以上が 24 時間以内の死亡例であり急性期死亡型の特徴を示すのに対し、クラスター 3 では全例が 24 時間以降の死亡例で ICU 滞在日数も 13 (IQR 6-17) 日と長期であり中長期的な予後不良を示す特徴を呈した。

【結論】重症外傷症例において ICU 入室時に一般凝固検査での異常を示す場合は early coagulopathy と考えられる。一方、一般検査で異常を示さない例で線溶抑制パターンを示す例があり、これらは late coagulopathy の発症を示唆している可能性がある。

KEY WORDS : 大量輸血、late coagulopathy、k-means

◆シンポジウム 2 外傷性大量出血と凝固障害の制御
S2-4

大量輸血患者に対する全血使用割合と予後の関連： 米国トラウマデータバンク解析

防衛医科大学校 防衛医学研究センター外傷研究部門

筑波記念病院 救急科

Division of Acute Care Surgery, Department of Surgery, University of Southern California

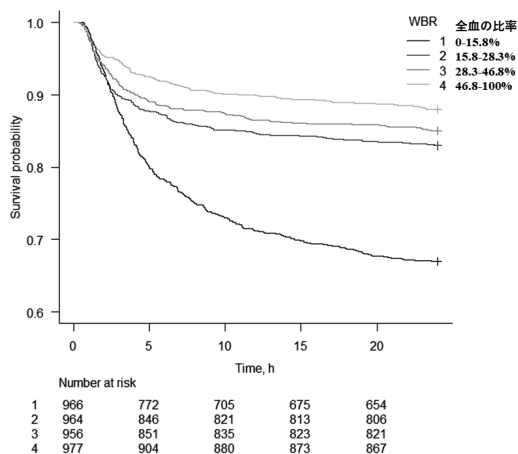
青木 誠、阿部 智一、小森 大輝、桂 守弘、松島 一秀

【背景】米国 Trauma Center は一般市民外傷に対して、全血製剤の使用を開始している。全血（WB）輸血は、出血性ショックを伴う外傷患者の生存率を改善する可能性が報告されているが、WB の割合が高いほど生存率が向上するかどうかはほとんど分かっていない。本研究の目的は、大量輸血を必要とする外傷患者における全血比率（WBR）と死亡リスクとの関連を評価することである。

【方法】本研究は、2020 年から 2021 年の American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program (ACS-TQIP) データを用いた後ろ向きコホート研究である。対象は 18 歳以上で、病院到着後 4 時間以内に大量輸血の一環として WB を受けた患者とした。対象患者を WBR の四分位数に基づいて 4 つのグループに分類した。主要アウトカムは 24 時間死亡率、副次アウトカムは 30 日死亡率とした。交絡因子を調整し、院内クラスター効果を考慮するために、一般化推定方程式を用いた多変量ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】合計 4,087 名の患者が解析対象となった。年齢の中央値は 37 歳（四分位範囲 [IQR]：27-53 歳）であり、85.0% が男性であった。WB 輸血の中央値は 2.3 単位（IQR：2.0-4.0 単位）、総輸血量の中央値は 4,940 mL（IQR：3,350-8,504 mL）であった。最も低い WBR 四分位群と比較して、最も高い WBR 四分位群では調整後の 24 時間死亡率（調整オッズ比 [AOR]：0.61, 95% 信頼区間 [CI]：0.46-0.81）および 30 日死亡率（AOR：0.58; 95% CI：0.45-0.75）が低かった。

【結論】大量輸血を必要とする外傷患者において、WBR が高いほど死亡率が一貫して低下することが示された。



KEY WORDS：外傷、出血性ショック、全血輸血

◆シンポジウム 2 外傷性大量出血と凝固障害の制御
S2-5

大量出血治療における虚血再灌流傷害をナノ粒子によって包括的に制御できるか？

防衛医科大学校

萩沢 康介

大量出血には止血と輸血が根本治療となる。しかし救命後に生じてくる各臓器の虚血再灌流傷害は見逃されがちであった。虚血再灌流傷害の研究は単一臓器での実験が主であり、止血凝固系と各臓器の再灌流傷害の相互作用について言及されることは少なかった。我々はこれまでに複数の出血性ショックや凝固障害モデルを確立し、合併する急性肺傷害（ALI）や急性腎障害（AKI）に対して病態生理に基づく治療制御を報告してきた。その際、血球：血小板過剰活性化の制御、血管：内皮細胞機能の制御、臓器：組織酸素化ならびに細胞内イオンの制御を三位一体として包括的に治療することが鍵となることがわかってきた。本シンポジウムでは、各種出血性ショックモデルや体外循環モデルにおける、止血補助ナノ粒子や酸素運搬ナノ粒子の治療効果を切り口にして、救命後の臓器保護を見据えた包括的な止血輸血戦略について議論したい。

KEY WORDS：虚血再灌流傷害

MEMO