

敗血症の輸液戦略

東京女子医科大学 集中治療科 清野雄介

キーワード：敗血症，輸液管理，酸素需給バランス，動的指標
連絡先：清野雄介

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

電話：03-3353-8111

Fax：03-5269-7618

E-mail：yu-seino@twmu.ac.jp

要 旨

敗血症および敗血症性ショックの治療において輸液による初期蘇生は基盤となる治療である。敗血症による組織低灌流と血管内容量減少のある患者に対し，初期輸液として晶質液の30 mL/kg以上の投与が推奨されてきた。その一方で，過剰な輸液負荷は全身の浮腫や臓器不全につながり，画一的な目標で漫然と輸液負荷を継続すると患者の予後を悪くするという指摘も多い。

ショックの輸液治療には，1) ショックによる生命の危機に瀕した状態を救命する rescue/salvage期，2) 組織灌流を改善するために心機能を最適化し臓器不全を軽減するために輸液負荷を行う optimization期，3) ショックがコントロールされ維持程度の輸液で安定した状態になっている stabilization期，4) ショックから離脱し積極的に除水をしていく de-escalation期の4つのフェーズがある。それぞれのフェーズにおける目標を明確にして輸液管理を行う必要がある。

輸液管理に重要なのは，個々の患者の輸液の必要性・反応性を繰り返し評価しながら，適切な製剤を，適切なタイミングに，適切な量で投与していくことである。バイタルサインや乳酸値，静脈血酸素飽和度，心エコーなどを用いて循環動態や酸素需給バランスを評価し，輸液の必要性を判断する。一回拍出量変動や脈圧変動などの動的指標，受動的下肢挙上試験や呼気終末閉塞試験，輸液チャレンジなどを活用して輸液反応性を見極める。輸液への反応が悪ければ，原因を鑑別し循環作動薬を適切なタイミングで開始しなければならない。敗血症は原因疾患や患者の合併症によって病態が大きく異なるため，個々の患者の状態にあった輸液管理を行うことが患者の予後改善に繋がると考えられる。

はじめに

敗血症とは感染症に伴う異常な宿主反応によって引き起こされる，生命を脅かすような臓器不全であり，敗血症性ショックとは十分な輸液をしても平均血圧65 mmHgを継続するために血管収縮薬が必要，かつ，血清乳酸値 >2 mmol/L (18 mg/dL)の状態と定義されている (Sepsis-3)¹⁾。原疾患を治療しながら臓器不全の治療と予防を行

うのが敗血症治療の眼目のひとつである。敗血症による臓器不全は低心拍出と低血圧による低灌流が主因と考えられ，輸液が心拍出量や血圧，臓器不全，予後を改善する可能性がある²⁾。本稿では敗血症における輸液投与の戦略について概説する。

敗血症と臓器不全

敗血症では組織酸素供給の低下 (hypoxia) と

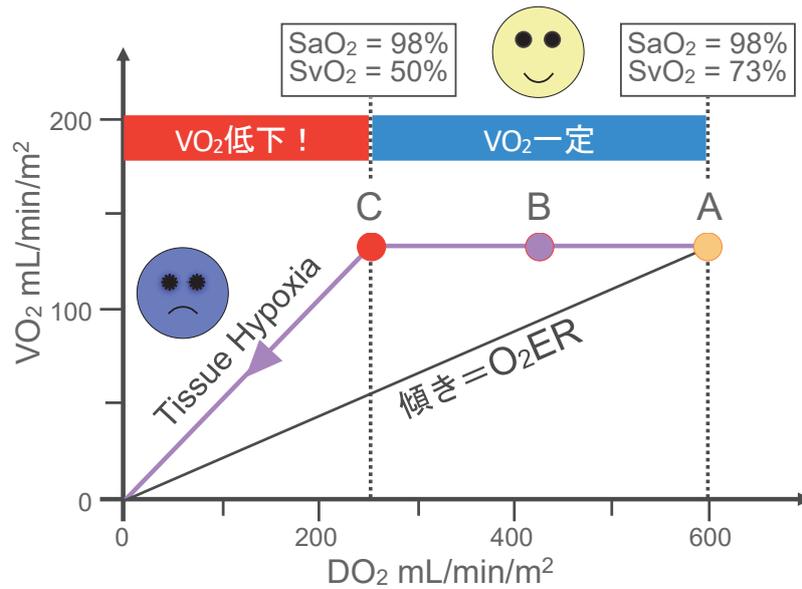


図1 酸素供給量(DO₂)と酸素消費量(VO₂)の関係

O₂ER, 酸素摂取率; SaO₂, 動脈血酸素飽和度; SvO₂, 混合静脈血酸素飽和度

細胞での酸素利用障害 (dysoxia) によって臓器不全が発症する。組織酸素供給の低下は組織低灌流によって生じ、血管拡張による循環血液量減少性ショックや血液分配性ショック、敗血症性心筋症による心原性ショックが組織低灌流の原因となる。血管拡張は敗血症性ショックの中心的な病態であり、受容体のシグナル伝達の変化、一酸化窒素の過剰産生、コルチゾール、バソプレッシン、アンギオテンシンIIなどの血管作動性ホルモンの絶対的または相対的な欠乏などが重要な役割を果たしている³⁾。その一方で、サイトカインの放出や過剰な免疫反応によって炎症反応が惹起され、ミトコンドリア機能不全による酸素利用障害に陥る。低灌流や微小血栓による心筋灌流の低下、酸素利用障害、肺傷害、炎症反応や毒素によって敗血症性心筋症が発症し、さらに酸素供給が低下する^{4,5)}。

全身の酸素需給バランスと輸液

臓器不全を治療・予防するためには各臓器への酸素供給を維持する必要がある。すなわち、個々の患者・病態に最適な酸素供給を維持しなければならない。図1に酸素供給量(DO₂)と酸素消費量(VO₂)の関係について示す。A点では動脈

血酸素飽和度(SaO₂) 98%、混合静脈血酸素飽和度(SvO₂) 73%である。この点と原点を結んだ線の傾きはVO₂/DO₂であり、これは酸素摂取率(O₂ER)を表す。DO₂が少し減少したB点ではVO₂は変わらないが、原点との直線の傾き、すなわちO₂ERは大きくなっていることがわかる。この範囲ではO₂ERを上昇させてDO₂の変化に適応するため、VO₂はDO₂に依存しておらず一定を保っている⁶⁾。しかし、点CではVO₂は維持されているがSvO₂は50%となっており、もはやこれ以上O₂ERを増やせない。この点をクリティカルDO₂と呼び、この点を超えてDO₂が減っていくとVO₂を維持できなくなり、DO₂の減少に伴ってVO₂が減っていく⁶⁾。この範囲ではVO₂はDO₂に依存し、組織低酸素の状態であり臓器不全が起きる。また、敗血症では酸素摂取能力が変化し酸素摂取率の限界が低下しているためクリティカルDO₂が高いことが知られており(図2)、VO₂がDO₂に依存する範囲に入らないように酸素供給量を維持しなければならない^{6,7)}。

全身の酸素供給の決定因子はSaO₂、ヘモグロビン濃度、心拍出量の3つである。SaO₂とヘモグロビン濃度で動脈血酸素含有量(CaO₂)が決まり、

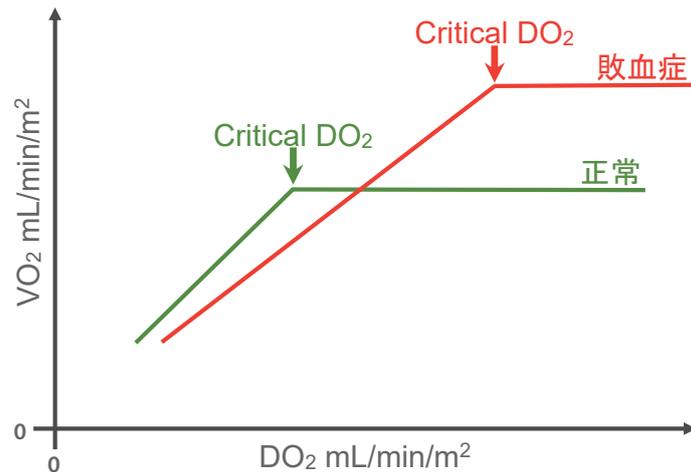


図2 敗血症における酸素供給量(DO₂)と酸素消費量(VO₂)の関係

(Cooper N, et al. Essential Guide to Acute Care, Third edition と Vincent JL, et al. Intensive Care Med 30: 1990-1996, 2004 を参考に作成)

全身の臓器への灌流量が心拍出量で規定される。SaO₂やヘモグロビン濃度が保たれていればDO₂は心拍出量に依存しているため、酸素供給量のコントロールにはまず心拍出量のコントロールを考えることになる⁶⁾。心拍出量は前負荷、後負荷、収縮性、心拍数・調律で決まる。これらの要素のなかで最も効率よく心拍出量を上げられるのは前負荷の最適化である⁸⁾。したがって、多くの場合、前負荷の最適化の手段として輸液が大きなウェイトを占めることになり、輸液によって心拍出量を増加させ、最終的に酸素供給量を増加させることが目標になる⁹⁾。

輸液の目標

日本版敗血症診療ガイドライン2016 (J-SSCG 2016) には「敗血症性ショックにおいて血管内容量減少のある患者の初期輸液は、細胞外液補充液を30 mL/kg以上投与することを推奨する」という記載があった¹⁰⁾。しかしながら、過剰な輸液負荷は全身の浮腫や臓器不全につながり、画一的な目標で漫然と輸液負荷を継続すると患者の予後を悪くするという指摘も多い^{3, 11, 12)}。輸液量が少なすぎれば組織低灌流による臓器不全を招き、輸液過多になれば組織の浮腫、腹腔内圧上昇、肺水

腫を招き結果的に臓器不全につながる(図3)¹³⁾。また、最適な輸液量や安全域も患者によって異なるために一律の目標が全ての患者に最適であるとは言い難い⁹⁾。

ショックのフェーズによって必要な輸液量も変わる。ショックの輸液治療には、1) ショックによる生命の危機に瀕した状態を救命する rescue/salvage期、2) 組織灌流を改善するために心機能を最適化し臓器不全を軽減するために輸液負荷を行う optimization期、3) ショックがコントロールされ維持程度の輸液で安定した状態になっている stabilization期、4) ショックから離脱し積極的に除水をしていく de-escalation期の4つのフェーズがある。それぞれのフェーズにおける目標を明確にして輸液管理を行う必要がある(図4)^{14, 15)}。

輸液管理の最適化

個々の患者・フェーズに最適な輸液管理を行い、酸素供給を維持することは必ずしも容易ではない。循環動態の最適化を行うためには、1) 心臓・循環の基本的な特性を知ること、2) 心臓・循環の挙動を把握すること、3) 全身の臓器への酸素需給の評価が重要である。心臓・循環の基本的な特性を知るためには身体所見や、心エコー、カテ

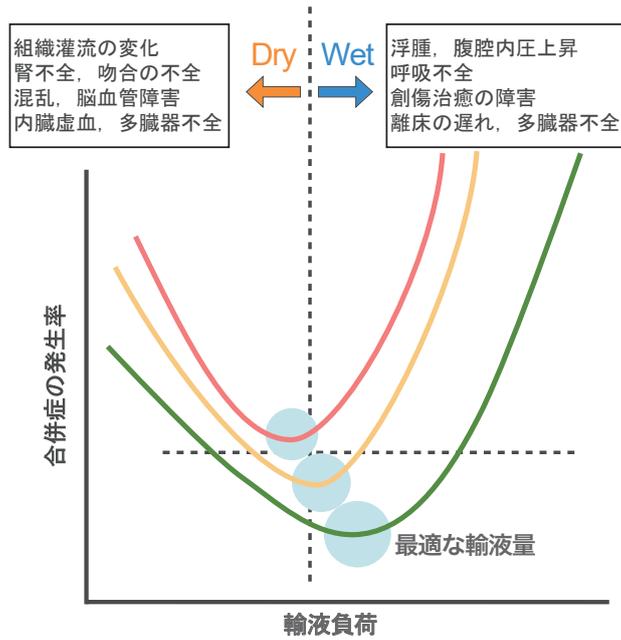


図3 輸液量と合併症発生の関係

(Bellamy MC Br J Anaesth 97: 755-757, 2006 と Vincent JL, et al. Crit Care 19: 224, 2015 を参考に作成)

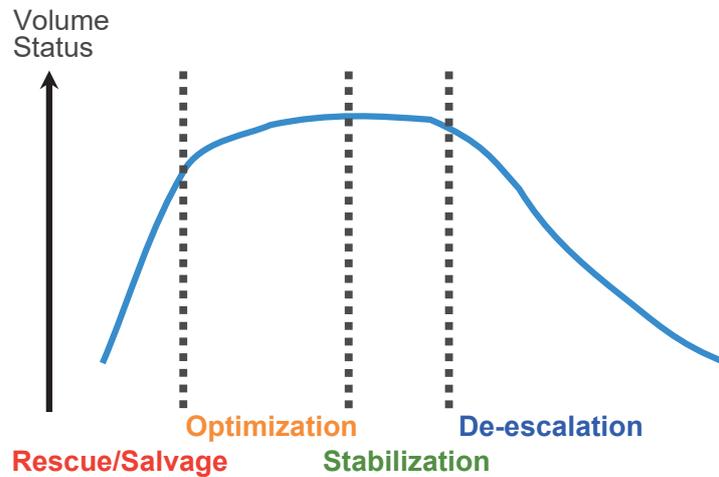


図4 ショックのフェーズと輸液管理

(Hoste EA, et al. Br J Anaesth 113: 740-747, 2014 と Finfer SR, et al. New Engl J Medicine 369:1726?34, 2013 を参考に作成)

ーテルなどの検査所見を参考にする。しかし集中治療室では患者のベースラインの情報が入り不足でなく、心機能に修飾が加わっていることも少なくないため、ワンポイントのデータで特性がわからないことも多い。そのため明確に2点を規定して

各種パラメーターの変動や心エコー所見の変化で循環の動きを評価し、心臓・循環の挙動を把握する必要がある。さらに循環管理のアウトカムである全身の臓器への酸素需給を静脈血酸素飽和度や乳酸値、組織酸素飽和度などを用いて評価する。

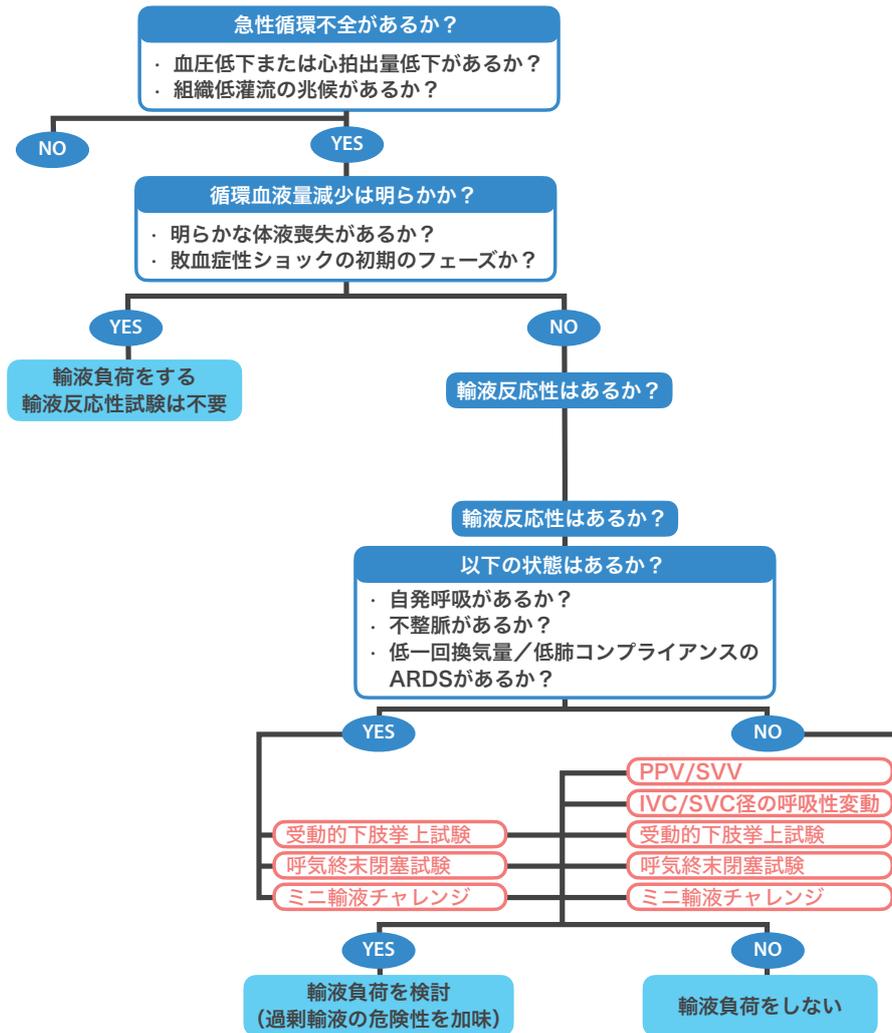


図5 輸液戦略のアルゴリズム

ARDS, acute respiratory distress syndrome; IVC, inferior vena cava; PPV, pulse pressure variation; SVC, superior vena cava; SVV, stroke volume variation (Monnet X, et al. Ann Intensive Care 6: 111, 2016 を参考に作成)

輸液管理のアルゴリズムの一例を図5に示す。まず循環不全の有無，循環血液量減少の有無を評価する。さらに輸液反応性を脈圧や一回拍出量の呼吸性変動（pulse pressure variation, PPV；stroke volume variation, SVV）などの動的指標，受動的下肢挙上試験（passive leg raising test, 上半身を45°起こした体位から上半身は水平，下半身は45°挙上した体位に変換する）¹⁶⁾，呼気終末閉塞試験（end-expiratory occlusion, 呼気終末から15秒間人工呼吸を中断する）¹⁷⁾，ミニ輸液チャレンジ（100 mLの輸液を1分で負荷する）¹⁸⁾な

どで評価して輸液負荷をするか決定する¹⁹⁾。動的指標や負荷試験は循環血液量不足を判断するのに適しているが，循環血液量の過剰はわからない。したがって心室の充満圧（中心静脈圧や肺動脈楔入圧）の変化をみながら輸液過多を防ぐ必要がある（図6）⁹⁾。

輸液を行っても血圧が維持できない場合には，血管拡張に対してノルアドレナリンやバゾプレシンなどの血管収縮薬を使用することで，血管抵抗の制御だけでなく容量血管のunstressed volumeがstressed volumeに移動することで静脈還流量

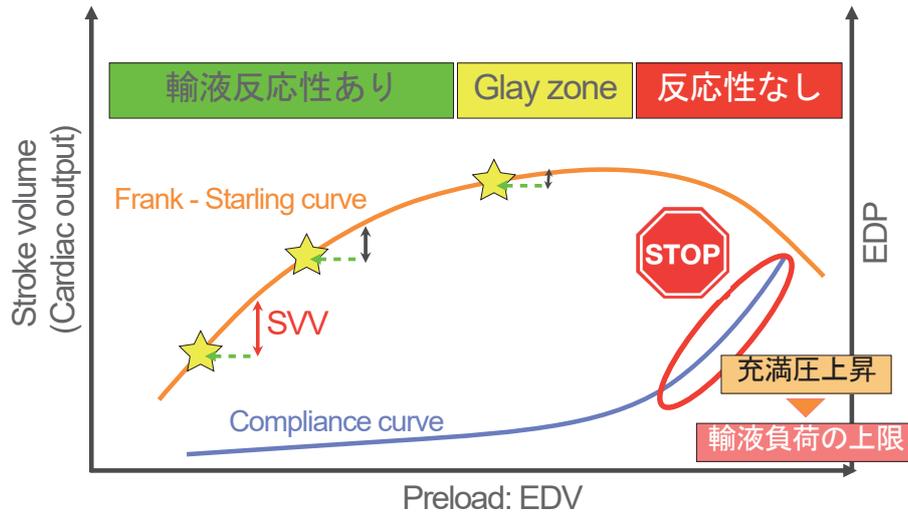


図6 動的指標と静的指標の使い分け

EDP, end-diastolic pressure; EDV, end-diastolic volume; SVV, stroke volume variation

の増加も期待できる。輸液による前負荷の増加や血管拡張に心機能が追従できなければドブタミンやアドレナリンなどの強心薬が必要になるかもしれない。

まとめ

日本版敗血症診療ガイドライン2020 (J-SSCG 2020) では、敗血症患者の輸液について「血管内容量減少のある敗血症患者の初期輸液は、循環血液量を適正化することを目標とし、晶質液30 mL/kg以上を3時間以内に投与することが必要との意見がある。初期輸液の最中はバイタルサインを注意深く観察し、乳酸クリアランスや心エコーなどを用いて組織酸素代謝や血行動態評価を行いながら過剰な輸液負荷を避けることが重要である」という記載に変更された²⁰⁾。

敗血症による臓器不全を防ぐために個々の患者に最適な酸素供給を維持することが循環管理の究極的な目標であり、この目標達成に輸液は中心的な役割を果たす。個々の患者の輸液の必要性・反応性を種々のパラメーターや試験で繰り返し評価し、ショックの輸液治療のフェーズにあわせて、適切な製剤を、適切なタイミングに、適切な量で投与することが重要である。

参考文献

- 1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315: 801-810, 2016
- 2) Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, et al: Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. Intensive Care Med 44: 791-798, 2018
- 3) De Backer D, Cecconi M, Lipman J, et al: Challenges in the management of septic shock: a narrative review. Intensive Care Med 45: 420-433, 2019
- 4) Aneman A, Vieillard-Baron A: Cardiac dysfunction in sepsis. Intensive Care Med 42: 2073-2076, 2016
- 5) Poveda-Jaramillo R: Heart Dysfunction in Sepsis. J Cardiothorac Vasc Anesth 35: 298-309, 2021
- 6) Vincent JL, De Backer D: Oxygen transport-the oxygen delivery controversy. Intensive Care Med 30: 1990-1996, 2004
- 7) Cooper N, Cramp P, Forrest K, et al: Essential Guide to Acute Care Third Edition.

- Hoboken, NJ, USA, Wiley Blackwell, 2021.
- 8) Sunagawa K, Sagawa K, Maughan WL: Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng* 12: 163-189, 1984
 - 9) Vincent JL, Cecconi M, De Backer D: The fluid challenge. *Crit Care* 24: 703, 2020
 - 10) 西田修, 小倉司, 井上亮, et al: 日本版敗血症診療ガイドライン2016. *日集中医誌* 24: S1-232, 2017
 - 11) Vincent JL: Fluid management in the critically ill. *Kidney Int* 96: 52-57, 2019
 - 12) Malbrain MLNG, Regeimortel NV, Saugel B, et al: Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care* 8: 66, 2018
 - 13) Vincent JL, Pelosi P, Pearse R, et al: Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit Care* 19: 224, 2015
 - 14) Finfer SR, Vincent J-L, Backer DD: Circulatory Shock. *New Engl J Med* 369: 1726-1734, 2013
 - 15) Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al: Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth* 113: 740-747, 2014
 - 16) Marik PE, Monnet X, Teboul JL: Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 1: 1, 2011
 - 17) Monnet X, Osman D, Ridel C, et al: Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 37: 951-956, 2009
 - 18) Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, et al: An Increase in Aortic Blood Flow after an Infusion of 100 ml Colloid over 1 Minute Can Predict Fluid Responsiveness The Mini-fluid Challenge Study. *Anesthesiology* 115: 541-547, 2011
 - 19) Monnet X, Marik PE, Teboul JL: Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care* 6: 111, 2016
 - 20) 日本版敗血症診療ガイドライン2020特別委員会：日本版敗血症診療ガイドライン2020. *日集中医誌* 28: S1-411, 2021