

原著

ICUに入室した敗血症患者の 離床可能因子に関する検討

五味志津子¹⁾ 下條信威²⁾ 井上貴昭²⁾ 柳久子²⁾¹⁾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 ²⁾筑波大学医学医療系

要旨 ~ Summary ~

【目的】

2016年に改訂された Sepsis 3 を満たした患者の、離床可能と考えられる因子を検討した。【方法】2013年1月1日から2016年3月31日までに単一施設 ICU に入室した18歳以上を対象とした。初回離床で端座位5分以上実施できたS群と有害事象により中断したF群の2群に分け、バイタルサイン、血液検査データ、P/F比、PEEP、Wtを収集した。

【結果】

Sepsis 3 を満たした患者は96名、離床実施者は35名でS群25名、F群10名であった。交互作用はBT、Wt、SpO₂ でみられた。離床48時間前はBT、RASS、APTT、PT-INRで有意差(p < 0.05)を認め、離床24時間前でRASS、PEEPに有意差(p < 0.05)がみられた。

【結論】

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、これらの要因を経時的に観察することで安全に離床できる可能性が示唆された。

【背景】

集中治療室(以下ICU)に入室した患者の離床に関する安全性は、離床前の呼吸、循環、意識、医療機器の使用によって低リスクから高リスクに分類し、高リスク以外では離床が可能であることが示された¹⁾。高リスクは経皮的動脈血酸素飽和度(以下SpO₂)90%未満、平均動脈血圧(以下MAP)の低下、徐脈、心拍数(以下HR)150回/分以上、不整脈、補助循環の使用、非覚醒、頭蓋内圧亢進、不安定骨折、開放創、コントロール不良の出血である。これらの高リスク以外の患者に対し、現在ICUで使用される離床開始基準は呼吸回数(以下RR)5-40回/分、SpO₂88%以上、MAP65mmHgから110mmHg、鎮静剤の増量が無いもの、酸素化比率(以下P/F ratio)200以上、呼気終末陽圧型人工呼吸(以下PEEP)10cmH₂O以下を含めた呼吸循環の安定性を有効な離床開始基準としていた²⁾。しかし離床が可能であると判断された患者のうち、離床中の血圧低下と上昇、HRの増加または減少、SpO₂の低下、RRの増加などによる呼吸循環の悪化が有害事象として多くみられた³⁾。離床開始前にバイタルサインが安定している患者で離床を中断しており、他の要因も含めた開始基準を検討する必要があった。

敗血症による呼吸循環障害がみられる患者で、人工呼吸器装着中の離床開始基準を検討することは、バイタルサインおよび他の要因も含めた離床の安全性を検討できる可能性がある。そこで2016年に改訂された敗血症診断基準 Sepsis 3⁴⁾ を満たした患者の、離床可能と考えられる初回離床前24時間および48時間時点の因子を検討し、離床可能な予測因子を多角的に検討した。

【方法】

1) 対象者

2013年1月1日～2016年3月31日までにA大学附属病院ICUに入室した18歳以上で、sepsis 3「感染症により Sequential Organ Failure Assessment score(以下SOFA score)≥2の増加をきたした臓器障害を有する」を満たした患者を抽出した。抽出した患者のうちICU滞在中に離床を実施したものを対象とした後方視的観察研究をおこなった。

2) 離床の実施と中断

離床の開始は医師の離床許可が得られた患者に対し、離床の実施者は理学療法士1名、離床当日の受け持ち看護師および受け持ち以外の看護師1名から3名でおこなわれた。離床中に収縮期血圧(以下SBP)、HR、RRが20%以上の低下または増加、SpO₂90%未満の持続、冷汗、

めまい、嘔気などの症状がみられたもので離床を中断した。これらの記録は離床を実施した日に、離床時間、離床体位、中断理由を看護記録として記載した。

3) 離床成功の定義

端座位の保持時間は、安静臥床から端座位後3分以内の血圧、脈拍変化がみられ⁵⁾、10分後でも同様であった⁶⁾ことから、発症後早期の長時間保持は困難と考え端座位5分以上を離床の成功と定義した。初回離床時に5分未満で中断となった後、初回離床同日または後日の実施で成功したものは含まないこととした。

4) 倫理的配慮

本研究は、病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。研究への参加は、書面での掲示によって承認とした。

5) データ収集と調査項目

Sepsis 2で敗血症と診断された患者のSOFA score項目を診療録より収集した。年齢、性別、体格指数(以下BMI)、併存疾患指数(Charlson Risk Index)、APACHE II score(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score)、SOFA score、ICU滞在日数、初回離床までの期間、ICU入室2週間前および退室時ADL、ICU滞在中の死亡数を基本属性として収集した。ICU入室時点から初回離床前までのバイタルサイン[HR、SBP、拡張期血圧(DBP)、MAP、RR、SpO₂、中枢温(以下BT)]を収集した。初回離床前の鎮静剤の使用は、医師の朝回診時点あるいは朝回診前後に患者の状態に応じて中断または減量がおこなわれた。鎮静の評価は鎮静スケール(以下RASS)およびBehavioral Pain Scale(BPS)でおこなわれており、本研究ではRASSを鎮静度の評価として収集した。炎症、凝固能の状態を検討するため、血液検査データ[白血球(WBC)、C反応性タンパク(CRP)、血清ヘモグロビン(Hb)、血小板(以下Plt)、APTT(Activated Partial Thromboplastin Time)、PT-INR(Prothrombin Time – International Normalized Ratio)、Lactate(Lac)]、間質への水分移行の把握にP/F ratio、PEEP、体重(以下Wt)を収集した。

6) 項目解説

SOFA score : 重要臓器の障害度を数値化し評価。呼吸器(PaO₂/F_iO₂)・心血管系(血圧と血管作動薬)・肝機能(ビリルビン値)・腎機能(ク

レアチニン値または尿量)・凝固系(血小板)・中枢神経系(Glasgow Coma Scale, GCS)を0~4点の5段階評価し、高値になるほど臓器障害は重度となる。

RASS : -5~+4の数値で評価。スコア0を意識清明とし、プラスに傾くと興奮状態、マイナスに傾くと鎮静されていることを示す。

7) 統計解析

初回離床で端座位5分以上継続実施できた群「離床成功群(S群)」と、途中有害事象により中断した群「離床不成功群(F群)」の2群に分けた。S群とF群の2群間比較にMann-Whitney U testを使用した。S群とF群の初回離床前測定値にICU入室時点の測定値が影響しているかを検討するため、グループ(2水準)と測定期間(2水準)を要因としたtwo-way repeated measure ANOVAをおこなった。S群とF群の初回離床24時間前と48時間前で、各因子の2群の比較検討にMann-Whitney U testを使用した。統計解析には、IBM SPSS Statistics 25を使用しておこなった。統計学的有意水準はp<0.05とした。

【結果】

Sepsis 2で敗血症と診断された患者は148名、そのうちSepsis 3により抽出された患者は96名でICU滞在中に離床を実施した患者は35名であった。未実施者61名の内訳は、回復の見込みがないもの23名、併存疾患の悪化などで医師からの離床許可が得られないもの20名、患者拒否10名、48時間以内の退室および敗血症性ショックの離床後翌日退室となったもの8名であった。離床を実施した35名のうち、S群は25名、F群は10名であった(図1)。

初回離床開始までの期間がS群で4日(3 to 7)、F群で3日(3 to 4)中央値;(四分位範囲)であった(表1)。ICU滞在期間がS群で10日(8 to 21)、F群では22日(10 to 46)中央値;(四分位範囲)であった(表1)。

入室時点と初回離床までの測定値を検討した結果、BT、Wt、SpO₂で交互作用がみられた(図2)。BTがF群では入室時に上昇を認めず、離床開始前に上昇傾向が示された。WtはS群、F群とも入室時より初回離床前までに増加していたが、F群で入室時より初回離床前までにS群より増加していた。SpO₂が、F群では入室時に低

表1 離床成功群と離床不成功群の基本属性

| | S群 (n=25) | F群 (n=10) | P |
|------------------------------|--------------|--------------|------|
| Age [years (SD)] | 62.6 (17.5) | 68.1 (15.2) | 0.26 |
| SEX,female (%) | 10 (40) | 7 (70) | 0.30 |
| BMI [kg/m ² (SD)] | 20.8 (4.68) | 20.0 (3.47) | 0.33 |
| CharlsonRiskIndex (IQR) | 1 (1-3) | 1.5 (1-3) | 0.88 |
| APACHE II score (IQR) | 29 (26-31) | 31 (27-35) | 0.37 |
| SOFAScore最高値 (IQR) | 9 (8-10) | 9 (9-13) | 0.28 |
| 原因疾患 | | | |
| 心血管系 [n (%)] | 1 (4) | 1 (10) | 0.48 |
| 呼吸器系 [n (%)] | 14 (56) | 4 (40) | 0.46 |
| 消化器系 [n (%)] | 5 (20) | 4 (40) | 0.20 |
| 筋神経系 [n (%)] | 1 (4) | 0 (0) | 0.54 |
| 尿路感染 [n (%)] | 3 (12) | 1 (10) | 0.90 |
| その他 [n (%)] | 1 (4) | 0 (0) | 0.54 |
| 入室～離床 [day (IQR)] | 4 (3-7) | 3 (3-4) | 0.30 |
| ICU滞在期間 [day (IQR)] | 10 (8-21) | 22 (10-46) | 0.21 |
| 入室から2週間前ADL (IQR) | 20 (12-20) | 17 (11-20) | 0.25 |
| 退室時ADL (IQR) | 0 (0-7.5) | 0 (0-0) | 0.34 |
| ICUmortality [n (%)] | 1 (4) | 2 (20) | 0.12 |

Mean (SD,median (IQR;interquartilerange) .N (%).Pvalue,Mann-WhitneyU.
 BMIBodyMassIndex,CharlsonRiskIndex チャールソン併存疾患指数,APACHE II AcutePhysiologyandChronicHealthEvaluation,SOFASequentialOrganFailureAssessment.

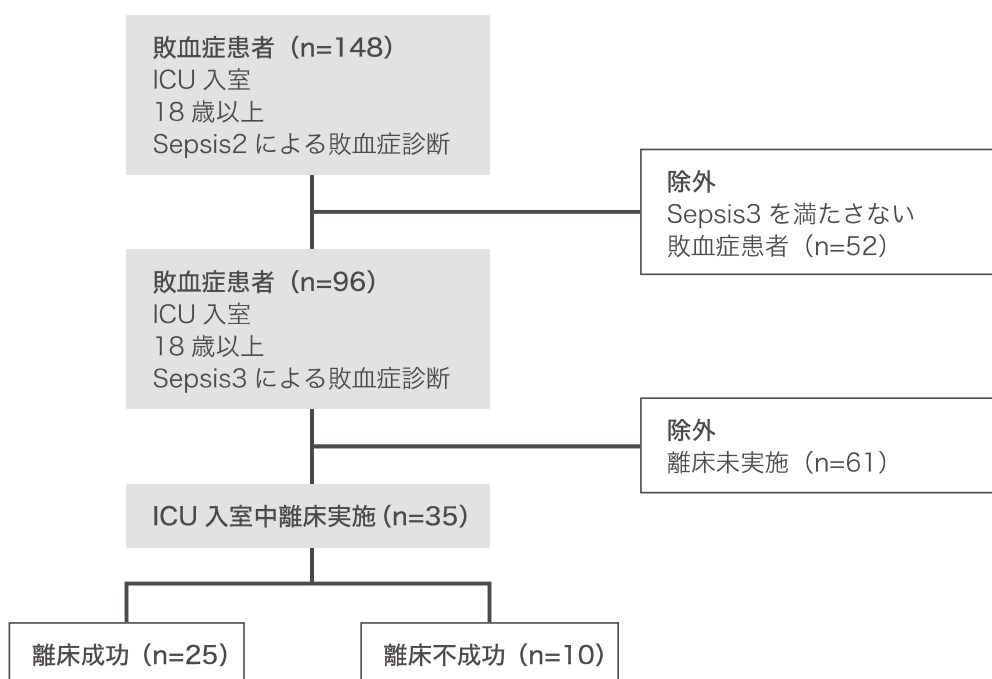


図1 対象者の選定と流れ

早期離床

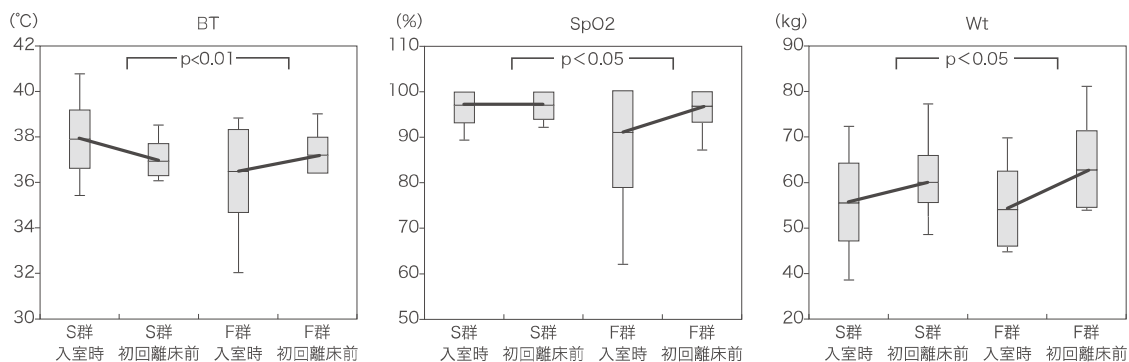


図2 離床成功群(S群)と離床不成功群(F群)の入室時から初回離床前の変化
グラフは、中央値(四分位範囲)で表示。反復のある二元配置分散分析を実施。

値を示していた。

離床24時間前と48時間前で2群を比較した結果、離床48時間前のF群でS群に比べBT ($p < 0.05$)の上昇がみられず、RASS ($p < 0.05$)得点が深かった(表2)。またF群でAPTT ($p < 0.05$)、PT-INR ($p < 0.05$)の延長を認めた。離床24時間前では、F群でRASS ($p < 0.05$)得点が深く、PEEP ($p < 0.05$)設定を上げていた。

【考察】

離床成功群と離床不成功群との間で患者属性に差はみられなかった(表1)。S群、F群ともICU滞在中のSOFA scoreは同等であった。

離床までの期間による比較ではBT、Wt、SpO₂で交互作用を認めた(図2)。F群で入室時点のBTがS群に比べ低い傾向であった。敗血症と診断された患者のBTが36.5°C以下では、PTの延長つまり凝固異常の合併も示されており⁷⁾、重症であったことが報告されていることから、入室時点で体温上昇を認めなかったF群でより重症である可能性があった。さらに入室時点から初回離床までのWtがF群でS群に比べ増加となっていたことは、ショック状態のため輸液負荷量が多かったことが原因と考えられ、BT低下とともに重症状態であったと考えられる。

初回離床24時間前と48時間前でS群とF群の各因子を比較した結果、F群でS群に比べ24時間前までのRASS得点が深く、PEEP設定を上げていた(表2)。血圧、HR、RRに有意差は認めなかった。F群で入室時にSpO₂は低下を示していたが(図2)、初回離床48時間前にはS群と同等の値まで改善しており、これはPEEP設定による影響があったと考えられた。F群の初回離床24時間前でPEEP設定を上げた要因と

して、Wtの増加がS群に比べ多くみられたことから、間質への水分移行により肺うっ血を伴ったためと考えられる。またF群でS群に比べ初回離床48時間前でAPTTおよびPT-INRの延長がみられた(表2)。敗血症は動静脈拡張を伴うvasoplegiaと血管内皮機能障害が主な病態⁸⁾といわれ、凝固系を活性化させることで血管内皮細胞を障害することが報告されている。血管内皮細胞の障害は細胞の間隔を増大し⁹⁾、血管の透過性を亢進させ浮腫を生じるといわれており、凝固異常とWt増加がみられたF群において、PEEP設定を上げることでSpO₂を保った可能性が考えられた。しかし凝固関連であるPltに差は認められておらず(表2)、F群において初回離床24時間前にはAPTTおよびPT-INRでS群と差がみられなかったことから、初回離床24時間前では病状が改善傾向であったと考えられる。RASS得点がS群で初回離床48時間前より浅い鎮静であったが、F群では初回離床24時間前まで深い鎮静となっており(median: -2 vs. -5, $p < 0.05$)、初回離床前までに覚醒が持続しない状態で離床を開始した可能性があった。さらにS群ではF群に比べて鎮静が浅かったが(表2)、離床の開始はF群より1日遅い開始となっていた(表1)。これはF群で入室時により重症であった状態から、初回離床前までにバイタルサインなどの状態安定がS群に比べて判断しやすかったため、F群で離床の介入が早かった可能性が考えられた。S群の離床を実施しなかった事由については記載がなかったことから、1日遅い開始の理由は不明であった。F群に比べ48時間前には浅鎮静であったが、鎮静評価による離床の開始基準は示されておらず、患者の意欲、スタッフの割り込み業務による人員不足などの影響が考えられた。しかしながら、今回の

表2 離床成功群と不成功群の離床24hr前と48hr前の因子比較

| | 初回離床前 | | | 離床24hr前 | | | 離床48hr前 | | |
|-------------------------|------------------|------------------|------|------------------|------------------|-------|------------------|------------------|-------|
| | S群 | F群 | P | S群 | F群 | P | S群 | F群 | P |
| HR,bpm | 90 (81-104) | 86 (79-103) | 0.56 | 98 (85-104) | 98 (84-114) | 0.76 | 116 (108-137) | 108 (73-138) | 0.25 |
| SBP,mmHg | 122 (101-145) | 125 (109-134) | 0.94 | 101 (87-115) | 104 (90-123) | 0.55 | 102 (76-127) | 90 (76-98) | 0.17 |
| DBP,mmHg | 74 (60-80) | 58 (49-86) | 0.29 | 58 (47-65) | 59 (48-75) | 0.91 | 59 (43-79) | 51 (44-60) | 0.27 |
| MAP,mmHg | 89 (79-97) | 81 (76-92) | 0.36 | 74 (63-80) | 82 (65-91) | 0.23 | 76 (60-80) | 65 (60-69) | 0.08 |
| RR,bpm | 20 (16-25) | 19 (14-23) | 0.56 | 19 (15-25) | 20 (18-22) | 0.61 | 22 (19-28) | 23 (15-30) | 0.92 |
| SpO ₂ ,% | 98 (96-100) | 98 (96-100) | 0.87 | 97 (96-100) | 99 (96-100) | 0.76 | 98 (96-100) | 96 (87-99) | 0.10 |
| BT,°C | 36.8 (36.4-37.6) | 37.0 (36.7-37.8) | 0.37 | 36.9 (36.4-37.6) | 37.0 (36.7-37.8) | 0.44 | 37.0 (36.9-38.6) | 36.8 (35.8-37.8) | 0.04* |
| RASS | -1 (0-2) | -1 (0-2) | 0.54 | -1 (0-4) | -5 (-3--5) | 0.02* | -2 (0-4) | -5 (-3--5) | 0.02* |
| WBC,μL | 11.6 (7.7-15.8) | 14.7 (9.7-21.3) | 0.18 | 10.0 (7.5-24.2) | 10.9 (6.7-17.1) | 0.64 | 10.7 (6.9-20.3) | 9.9 (6.5-12.7) | 0.38 |
| CRP,mg/dl | 8.8 (3.4-16.6) | 15.1 (5.4-25.9) | 0.19 | 10.0 (4.9-16.2) | 10.6 (5.5-18.2) | 0.69 | 14.5 (8.3-20.3) | 14.9 (5.3-26.5) | 0.80 |
| Hb,g/dl | 9.3 (8.2-10.9) | 9.6 (8.8-10.6) | 0.29 | 9.7 (8.5-12.2) | 9.4 (8.6-16.4) | 0.75 | 9.7 (8.4-11.5) | 9.2 (8.2-13.1) | 0.98 |
| Plt,x1000/μl | 141 (94-178) | 108 (53-185) | 0.31 | 119 (82-200) | 176 (138-265) | 0.18 | 121 (69-179) | 150 (90-252) | 0.31 |
| APTT,sec | 42.5 (36.4-46.8) | 49.4 (38.7-64.6) | 0.06 | 40.7 (32.6-52.6) | 40.4 (28.9-55.2) | 0.85 | 40.7 (32.4-44.1) | 45.3 (41.7-69.5) | 0.03* |
| PT-INR | 1.1 (1.0-1.2) | 1.2 (1.1-1.4) | 0.07 | 1.1 (1.0-1.7) | 1.2 (1.1-1.5) | 0.24 | 1.1 (1.0-1.4) | 1.3 (1.1-1.7) | 0.04* |
| Lac,mmol/L | 1.4 (0.9-1.8) | 1.6 (1.3-2.0) | 0.24 | 1.4 (0.9-1.8) | 1.6 (1.3-2.0) | 0.24 | 1.8 (0.9-3.5) | 1.7 (1.1-5.6) | 0.36 |
| P/Fratio | 286 (182-462) | 303 (132-372) | 0.36 | 177 (115-311) | 172 (129-304) | 0.94 | 220 (149-331) | 212 (94-260) | 0.42 |
| PEEP,cmH ₂ O | 4 (0-6) | 9 (0-11) | 0.08 | 3 (0-5) | 9 (0-11) | 0.04* | 5 (0-8) | 6 (0-12) | 0.52 |
| Wt,kg | 58.6 (51.4-64.4) | 52.9 (50.6-63.5) | 0.82 | 58.6 (53.0-63.7) | 50.7 (49.1-59.5) | 0.14 | 53.6 (45.7-58.9) | 46.9 (37.4-56.1) | 0.15 |

Values are expressed as the median (IQR; interquartile range). *p value, Mann-Whitney U test. Successful group: Failure group.
 *p < 0.05 HR Heart Rate, SBP Systolic Blood Pressure, DBP Diastolic Blood Pressure, MAP Mean Arterial Pressure, RR Respiratory Rate, SpO₂ Oxyhemoglobin Saturation measured by Pulse Oximetry, P/F PaO₂/FIO₂, PEEP Positive End-Expiratory Pressure.

研究結果より初回離床の開始時点で RASS 得点が浅いと判断された患者で、離床 24 時間前まで RASS 得点が深い患者は離床が不成功となる可能性があった。

BT、SpO₂ を含む HR、SBP、DBP、MAP、RR は、ベッドサイドモニターにより経時的に観察が可能な因子である。初回離床時点を基点とし、離床 24 時間前および 48 時間前のデータを比較したことで、初回離床 48 時間前で体温（中枢温）異常と凝固能の延長がみられ、離床開始 24 時間前まで鎮静が深く、体重増加のより多い症例が離床不成功の要因として考えられた。ICU 入室時よりこれらの要因を経時的に観察することで、敗血症患者の離床が安全に実施できる可能性が示唆された。

【結論】

本研究では、敗血症患者の離床が可能と考えられる因子を、初回離床を基点とした 3 時点で探索することにより安全な離床の可能性を検討した。本研究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、これらの要因を経時的に観察することで安全に離床できる可能性が示唆された。

文献

- 1) Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, et al : Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Critical Care*. 18 : 658-667, 2014.
- 2) Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al : Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomized controlled trial. *Lancet*. 17 : 1874-1882, 2009.
- 3) Saoirse Cameron, Ian Ball, Gediminas Cepinskas, et al. Early mobilization in the critical care unit: A review of adult and pediatric literature. *Journal of Critical Care*. 30 : 664-672, 2015.
- 4) Mervyn Singer, Clifford S, Deutschman, Christopher Warren Seymour, et al : The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 315 : 801-810, 2016.
- 5) 佐竹将宏, 粕山日出樹, 上村幸子 : 健康者の能動的な体位変換に伴う血圧と脈拍数の変化. *秋田大学医短紀要*. 6(2) : 169-174, 1998.
- 6) 上館紀子, 船木和美, 山田佳奈, 他 : 長座位と端座位の座位姿勢のちがいが生体におよぼす影響 —自律神経活動指標と循環動態による検討—. *宮城大学看護学部紀要*. 11(1) : 1-5, 2008.
- 7) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al : Epidemiology of severe sepsis in the United States : analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 29 : 1303-1310, 2001.
- 8) Michael A Titheradge : Nitric oxide in septic shock. *BBA-Bioenergetics*. 1411 : 437-455, 1999.
- 9) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on Sepsis-related problems of the European society of intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 22: 707-710, 1996.