

最終講義



ICU と共に  
——敗血症性ショックの病態解明と  
多職種協働 ICU 治療——

今 泉 均

東京医科大学麻酔科学分野・集中治療部  
(現：市立函館病院副院長)

【要旨】 最終講義として、今まで私が主に東京医科大学で研究並びに ICU で経験、推進してきた事項に関して報告させていただきます。ICU において難治性で、かつ死亡率の高い疾患群として、敗血症性ショックと ARDS が挙げられます。私が研究して参りました「敗血症性ショックの病態」では、PAMPs により内因性大麻や iNOS、続いて炎症性サイトカインが遊離され、さらに HMGB1 などの DAMPs が誘導されて、ショックや臓器障害を生じることが判明しました。

また ICU の臨床現場のあり方として、薬剤師や臨床工学技師、理学療法士、栄養士を含めた多職種協働によるチーム医療を推進してきました。一般医師に対するエビデンスの基づいた最適な標準治療として、日本集中治療医学会の「敗血症診療ガイドライン」、「ARDS ガイドライン」の作成に参画し、ガイドラインの推進など啓蒙活動を行ってまいりました。

これらを紹介し、最終講義とさせていただきます。

## I. はじめに

2014 年 4 月札幌医科大学から東京医科大学麻酔科学分野・集中治療部教授に赴任し、7 年間集中治療部 (ICU) で重症患者の治療を行いつつ、敗血症の病態解明と治療の研究を行い、また一般医師に対する敗血症、ARDS のエビデンスに基づいた最適な標準治療の推進のためガイドライン作成に参画してきました。これらを紹介し、最終講義としたいと思います。

## II. 集中治療医学とは？

日本集中治療医学会が発足したのは札幌医科大学卒業 7 年前の 1974 年で、札幌医科大学に ICU ができたのは大学卒業翌年の 1982 年でした。

集中治療医学とは、① 生命の危機に瀕している急性期重症患者を救命、安定化して、原因となった疾患を解明し治療へと導く急性期全身管理医学で、② 重症患者の全身状態の病態に即した至適な状態に維持する *titrating therapy* を主として行い、原因疾患の治療と回復を図る、③ このために診断、モニタリング、治療、病態生理の解明を図るという、実学であります。

## III. 敗血症性ショックの病態解明

急性呼吸不全 (ARDS) と共に ICU 入室患者数が多く、治療に難渋し死亡率の高い疾患群の「敗血症性ショック」に興味を抱きました。「敗血症性ショックの病態解明とそれに基づく治療」について、前職の札幌医科大学から東京医科大学において研究して

\*本論文は令和 3 年 3 月 12 日に行われた最終講義の要旨である。

キーワード：敗血症性ショック病態解明、多職種協働 ICU 治療、腹臥位人工呼吸、ガイドライン、COVID-19 重症肺炎  
(連絡先：〒 041-8680 函館市港町 1 丁目 10 番 1 号 市立函館病院)

参りました。

敗血症性ショックの病態の模式図を図1に示しました。敗血症は、病原菌が主となるPAMPs (pathogen-associated molecular patterns) や、活性化好中球などの貪食過程で生じる壊死組織によって産生されるDAMPs (damage-associated molecular patterns) によって炎症性メディエータが放出され、多臓器障害(心、肺、肝、腎、DIC、中枢神経、消化管)を生じます。メディエータには、① ショック初期にはanandamide (ANA) と2-arachidonoyl glycerol (2-AG) の内因性大麻が過剰産生され、② 数時間後にはTNF $\alpha$  やIL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8などの主に炎症性サイトカインの過剰産生、放出が起こり、③ 8時間程度後の最終段階で産生される致死的メディエータと

言われる high mobility group box-1 (HMGB1) や nucleophosmine (NPM)、ヒストン (H3) などが判明してきました。各パート別に説明させていただきます。

血中内因性大麻 (ANA, 2-AG) は、エンドトキシン (LPS : Lipopolysaccharide) ショック患者では著増すること、またエンドトキシンで刺激するとRAW細胞からもANAが誘導されました(図2上)<sup>1)</sup>。敗血症性ショック患者に対してポリミキシンカラム血液吸着 (PMX-DHP) を行うと、カラム後のANA濃度が有意に低下し、血圧は有意に上昇します。本症例の吸着カラムによるANAの吸着量は3.6  $\mu$ gにも及んだ(図2下)<sup>2)</sup>。

敗血症性ショック患者で血圧低下させる初期メデ

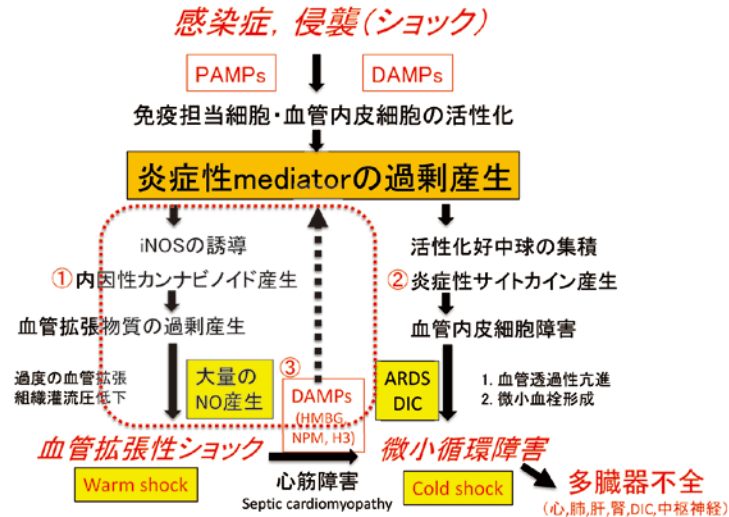
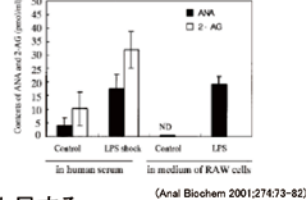


図1 敗血症性ショックから多臓器不全に陥る病態



1) エンドトキシン (LPS) ショック時のanandamide (ANA), 2-arachidonoylglycerol (2-AG)の過剰放出



2) ポリミキシンカラムはANAを吸着し、血圧が上昇する

Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect  
Yin Wang\*, Yan Liu\*, Krishna Pada Surker\*, Mihoko Nakashima\*, Takashi Serizawa\*, Akio Kishida\*, Mitsuru Akashi\*, Masanori Nakata\*, Isao Kitajima\*, Ikuro Maruyama\*\*

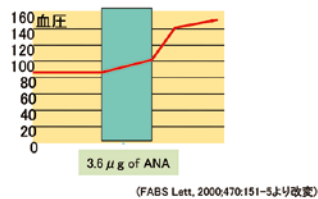
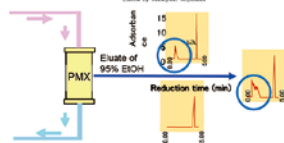


図2 敗血症性ショックの病態：① 内因性大麻 1

イエータの1つが内因性大麻であり、PMX-DHPで吸着すると血圧が上昇することが示唆されました(図3)。

敗血症性ショック患者のメデイエータを測定したところ、炎症性サイトカイン(TNFαやIL-6)のみならず、抗炎症性サイトカイン(IL-10)や抗凝固因子(PAI-1)も著増し、PMX-DHP施行後には救命群で全てのメデイエータが低下し血圧は上昇しました(図4)<sup>4)</sup>。

敗血症性ショックの最終メデイエータと報告されているHMGB1をELISA法で測定したところ、HMGB2とは交差性がなく、Western Blot法とよい相関が得られました(図5上)<sup>5)</sup>。血管内皮に存在するトロンビン結合蛋白であるトロンボモデュリン

(TM)がHMGB1を結合すると、TNFα濃度の低下、TNFα、iNOSの発現低下などDAMPs効果を抑制することから(図5下)<sup>6)</sup>、今後、敗血症性ショックのTM治療が期待されます。

CLP敗血症ラットにおいて、核小胞体の多機能蛋白であるNPMが血中に増加し、TNFαやIL-6、MCP-1を過剰放出させるDAMPs作用もあります<sup>7)</sup>。NPMの細胞外受容体が、エンドトキシンの細胞外受容体と同じにTLR4/MD2であることが判明しました(図6)<sup>8)</sup>。

敗血症の死のメデイエータとも言われる循環ヒストンH3レベルを検出する新しいELISAを開発、CLP誘発敗血症に晒されたC57BL/6Jマウスでは、H3レベルがCLP作成12時間後に著増してきまし

### 3) 敗血症性ショック症例における内因性大麻の過剰放出とPMXによる除去効果

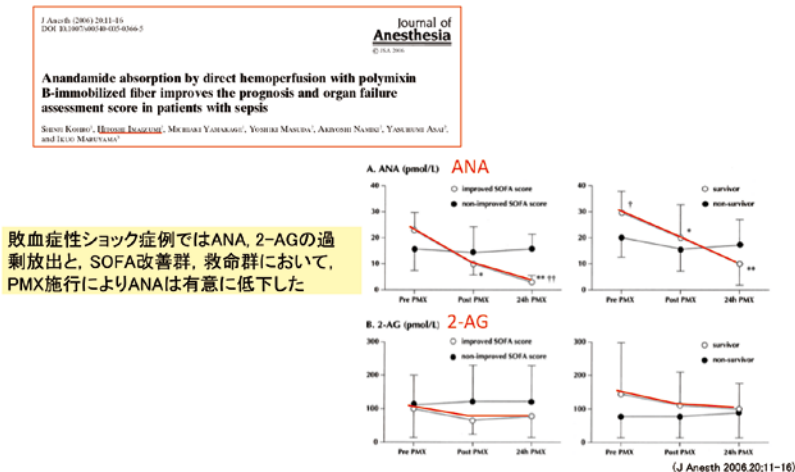


図3 敗血症性ショックの病態：① 内因性大麻

### 1) 敗血症患者での炎症性サイトカイン, PAI-1の過剰増加とPMX治療による変化

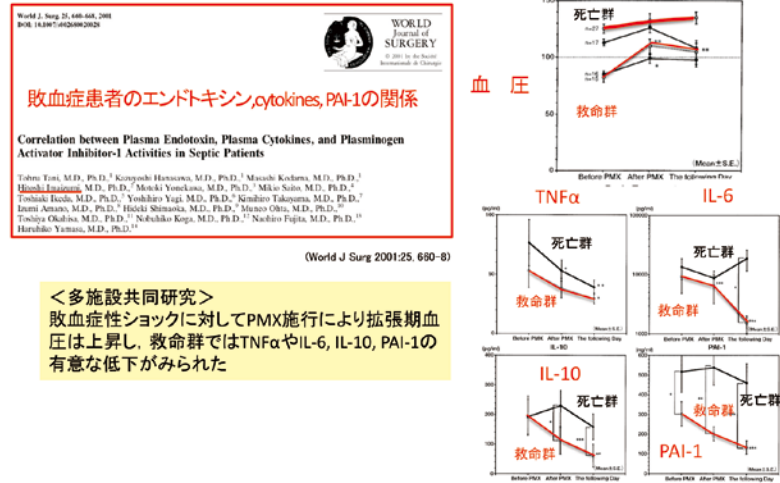


図4 敗血症性ショックの病態：② 炎症性サイトカイン

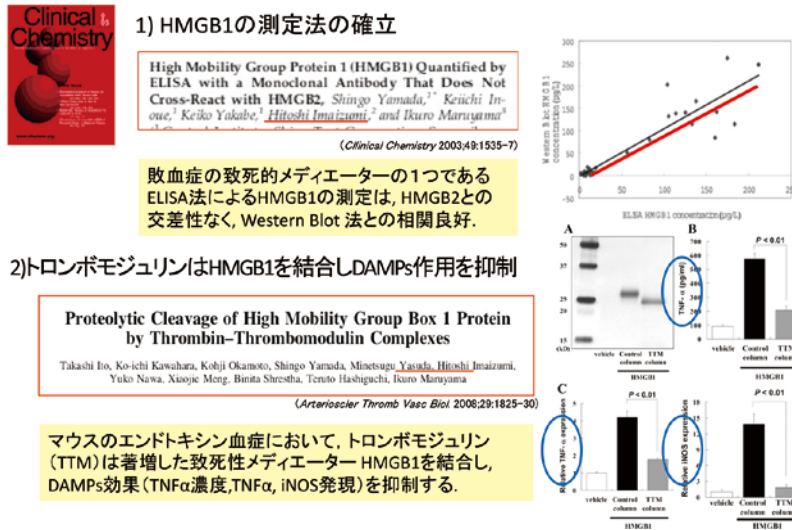


図5 敗血症性ショックの病態：③ HMGB1

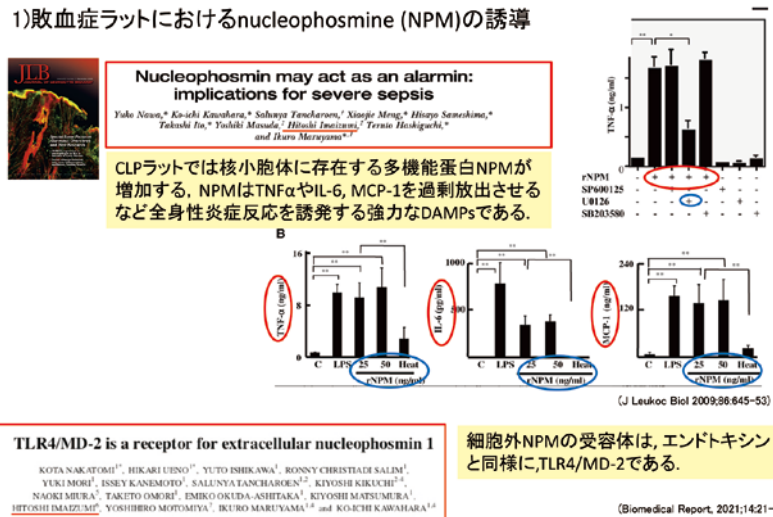


図6 敗血症性ショックの病態：③ NPM

1) 循環するヒストン蛋白H3のELISA測定法の確立と血中H3値による敗血症の重症度

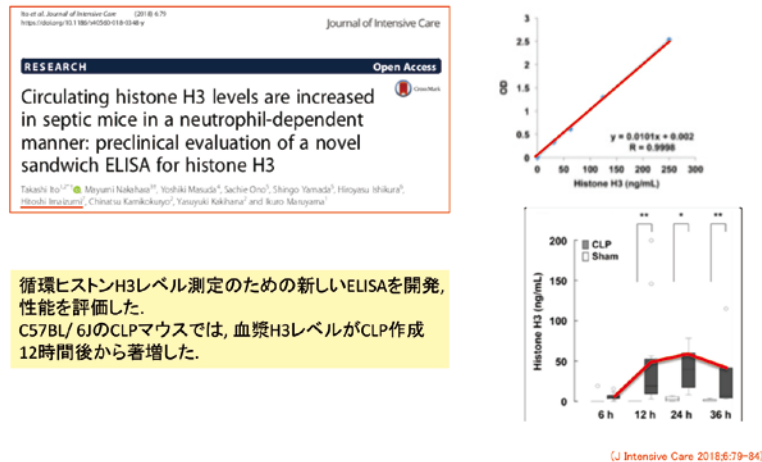


図7 敗血症性ショックの病態：③ H3



た(図7)<sup>9)</sup>。

このように、敗血症性ショックの初期にはNOと共に内因性大麻が、その後、炎症性サイトカインが増加、それに引き続いてHMBG1やNPM、H3などのDAMPsが産生され、ショック、多臓器不全を形成することが判明しました。PMX-DHPは、炎症性サイトカインやHMGB1などを直接吸着する作用はないものの、エンドトキシンと共に内因性大麻を吸着除去することにより血圧のみならず、その後誘導されるメデイエータの産生を低下させ、ショックの改善、臓器障害産生を低下させることが判明した。

#### IV. ICUの治療体制

ICUとは、内科、外科系を問わず、呼吸、循環、代謝、その他の重篤な急性機能不全の患者様を収容し、強力かつ集中的に治療、看護を行うことにより、その効果を期待する病棟です。当院では20床を有するICUの入室患者の約70%が侵襲が大きい術後患者(心臓大血管、脳腫瘍、食道癌・膵臓癌、口腔・喉頭癌手術)や重篤な合併症を有する患者で、残り約30%が病棟や救急外来より入室する急性臓器障害患者(敗血症、急性呼吸不全)が占めます。

ICU治療に当たっては、主治医とICU医師、感染症科医師、看護師に加え、薬剤師や臨床工学技師、理学療法士(早期リハビリ)、栄養士(早期経腸栄養)と合同カンファレンスを行い、病態把握を行い治療介入を協議し協働治療に当たります。

#### V. 敗血症ガイドライン作成(JSSCG)

予後不良な疾患群である敗血症に対して、一般医師でも最適な標準化治療を開始できるように、日本集中治療医学会と日本救急医学会では私も参加し2012年にエビデンスに基づく日本版敗血症診療ガイドラインを作成、普及に努めて参りました。その後4年毎に改訂を加え、2016年に続き2020年には関根、齋木両講師にもガイドライン作成に参加いただきました(図8)<sup>10)11)</sup>。

#### VI. ARDSガイドライン作成(ARDS)

もう1つの予後不良な疾患群であるARDSは、透過性亢進型肺水腫とびまん性肺胞障害により酸素化障害とコンプライアンスの低下を来とし、人工呼吸に難渋します。ARDSに対して、一般医師でも最適な標準化治療を開始できるように、私も参加し2016年にエビデンスに基づくARDS診療ガイドライン2016を作成しました(図9)<sup>12)</sup>。

健常肺を悪化させない人工呼吸としては、6~8 ml/kgの低1回換気量で、最高気道内圧30 mmHg以下と高い気道内圧をさげ、駆動圧も15 mmHg以下で、高PEEPとした人工呼吸が推奨されました(図10)。また成人の重症ARDS患者において、20年以上に渡りfloating bedを用い施行してきた腹臥位療法ですが、施行時の注意点を附記し弱い推奨としました。

日本集中治療学会に加え、2016年より日本救急医学会がコラボ

JSSCG作成への参加(2012年, 2016年: 今泉, 2020年: 関根, 齋木)



図8 日本版敗血症診療ガイドライン (SSCG) 2012、2016、2020

日本集中治療学会+日本呼吸療法学会+日本呼吸器学会の3学会合同

- Part 1: 総論
- Part 2: GRADE systemによる推奨
- 敗血症に準じた全身管理が必要

(敗血症の定義が臓器障害を合併する感染症と変更されたため、今後、ARDSはseptic ARDSとして敗血症に含有される可能性あり)



図9 ARDS ガイドライン 2016

- 傷害肺の悪化を防止し、回復するまでの酸素化の維持-

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1回換気量 (VT)= 6~8ml/kg: 肺過伸展を防止</li> <li>2. プラトー圧 (Pplat)&lt; 30cmH2O : 肺過伸展を防止</li> <li>3. PEEPを高め(JAMA 2010) : 虚脱肺の開放</li> <li>4. リクルートメント手技 : 虚脱肺の開放</li> <li>5. 経肺圧を低めに : shear stress防止 (急性期の筋弛緩薬使用)</li> <li>6. 重症ARDSに腹臥位(NEJM 2013) : 背側肺の虚脱の改善, 予後の改善</li> </ol>	
---	--

図10 ARDS の呼吸管理 (肺保護戦略) と腹臥位治療

### VII. 新型コロナ重症肺炎の治療

東京医大病院の総力をあげて行った「新型コロナ重症肺炎患者のICU治療」を報告させていただきます。2019年12月下旬、中国武漢で始まった新型コロナ肺炎は2020年2月に日本に入り、2月3日ダイヤモンドプリンセス号が横浜港に入港、乗客・乗員3,711人中712人の感染と共に13人が亡くなる高い死亡率が報告された。3月には都内の多数の感染症指定病院でクラスターが発生し、非感染症指定病院の当院にもコロナ重症患者が入院。4月になると救命センターの収容能力を越えたため、定期手術を中止し院内ICUで治療開始するも、無菌室2室もすぐに一杯となり、ICUの西半分をコロナ病棟として病院長号令のもと、麻酔科、外科系、循環器

内科医師による医師チーム、看護師、理学療法士などの多種職協働による医療チームがタイベックスを着て、8症例の高齢重症肺炎患者(66±17歳、ECMO:1例:人工呼吸:8例)の治療を当たりました。エアロゾルボックスを使用した気管挿管、低1回換気量、自発呼吸誘発性肺傷害(P-SILI: patient self-inflicted lung injury)を防止する筋弛緩下調節呼吸、腹臥位人工呼吸、ビニールで覆っての積極的BFやPDTの施行、cytokine stormに対する循環管理、過凝固に対するヘパリン抗凝固療法、脳症に対する鎮静・鎮痛療法、AKIに対する水分管理・腎臓管理を行い、救命率75%でした。内野主任教授、中澤教授をはじめ、麻酔科、外科系、循環器内科の先生に多大なる協力を賜り感謝申し上げます。

## VIII. おわりに

7年間、東京医科大学病院の麻酔科学分野・集中治療部で働かせていただき、多くの貴重な経験をすることができましたこと、感謝申し上げます。若い先生達が、進むべき道の1つとして、集中治療領域をお考え頂ければ幸いです。

## 文 献

- 1) Wang Y, Liu Y, Ito Y, et al : Simultaneous measurement of anandamide and 2-arachidonoylglycerol by polymyxin B-selective adsorption and subsequent high-performance liquid chromatography analysis : increase in endogenous cannabinoids in the sera of patients with endotoxic shock. *Anal Biochem* **294** : 73-82, 2001
- 2) Wang Y, Liu Y, Sarker KP, et al : Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Lett* **470** : 151-155, 2000
- 3) Kohro S, Imaizumi H, Yamakage M, et al. : Anandamide absorption by direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber improves the prognosis and organ failure assessment score in patients with sepsis. *J Anesth* **20** : 11-16, 2006
- 4) Tani T, Hanasawa K, Kodama M, et al : Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 activities in septic patients. *World J Surg* **25** : 660-668, 2001
- 5) Yamada S, Inoue K, Yakabe K, et al : High mobility group protein 1 (HMGB1) quantified by ELISA with a monoclonal antibody that does not cross-react with HMGB2. *Clinical Chemistry* **49** : 1535-1537, 2003
- 6) Ito T, Kawahara K, Okamoto K, et al : Proteolytic cleavage of high mobility group box 1 protein by thrombin-thrombomodulin complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **28** : 1825-1830, 2008
- 7) Nawa Y, Kawahara K, Tancharoen S, et al : Nucleophosmin may act as an alarmin : implications for severe sepsis. *J Leukoc Biol* **86** : 645-653, 2009
- 8) Nakatomi K, Ueno H, Ishikawa Y, et al : TLR4/MD-2 is a receptor for extracellular nucleophosmin 1. *Biomedical Report* **14** : 21-25, 2021
- 9) Ito T, Nakahara M, Masuda Y, et al : Circulating histone H3 levels are increased in septic mice in a neutrophil-dependent manner : preclinical evaluation of a novel sandwich ELISA for histone H3. *J Intensive Care* **6** : 79-84, 2018
- 10) Nishida O, Ogura H, Egi M, et al : The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *J Intensive Care* **6** : 7, 2018 doi : 10.1186/s40560-017-0270-8. eCollection 2018
- 11) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al : The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care* **9** : 53, 2001 doi : 10.1186/s40560-021-00555-7
- 12) 日本呼吸器学会、日本集中治療医学会、日本呼吸療法医学会編集 : ARDS ガイドライン 2016. <http://www.jsicm.org/ARDSGL/ARDSGL2016.pdf>

## Walking with ICU

### —— Elucidation of the pathophysiology of septic shock and ICU treatment in collaboration with multiple occupations ——

Hitoshi IMAIZUMI

Department of Anesthesiology & Critical Care Medicine,  
Tokyo Medical University, School of Medicine

#### Abstract

As the final lecture, I would like to report on the matters that I have researched, experienced, and promoted at Tokyo Medical University. Septic shock and ARDS are a group of diseases that are resistant to ICU treatment and have a high mortality rate. I have been studying “the pathophysiology of septic shock and its corresponding treatment”. It was found that PAMPs induce endogenous cannabis and iNOS, followed by inflammatory cytokines, and finally DAMPs such as HMGB1, causing shock and organ damage.

Furthermore, as a clinical practice of ICU, we have promoted the medical team through interdisciplinary collaboration of pharmacists, clinical engineers, physiotherapists, registered dietitians, etc. We have participated in the creation of “Sepsis Treatment Guidelines” and “ARDS Guidelines” as the optimal standard treatment based on evidence for general doctors, and have been conducting educational activities such as promoting the guidelines.

I would like to introduce these and make it the final lecture.

---

〈**Key words**〉: Elucidation of the pathophysiology of septic shock, Multidisciplinary ICU treatment, Prone position artificial respiration, Guidelines, COVID-19 severe pneumonia

---