

JSEPTIC クイズ第13弾

(2019年6月実施)

JSEPTIC 症例クイズ

クイズ作成者

武蔵野赤十字病院 救命救急センター

岸原悠貴

2019年6月の問題の解答

今回は2019年7月16日の時点で22名の方が解答して下さいました。問題と皆様の答え、解答および解説を掲載したいと思います。

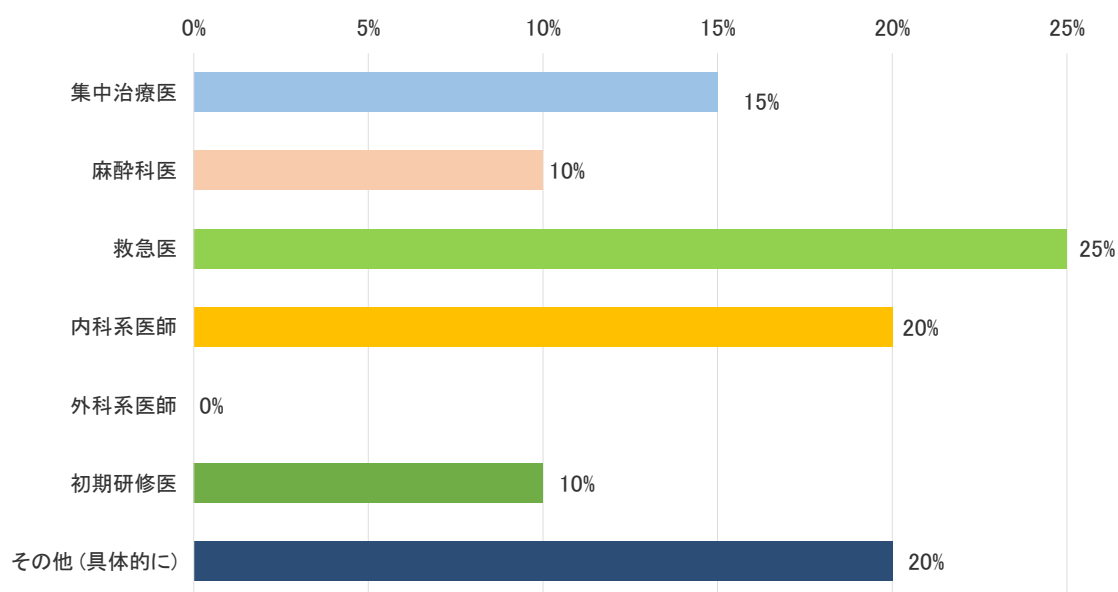
なお、この解答編では主に、

(1) Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med.* 2019 Jan;45(1):82-85. doi: 10.1007/s00134-018-5213-x. Epub 2018 May 12. PMID: 29754310

(2) Suetrong B, Walley KR. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. *Chest.* 2016 Jan;149(1):252-61. doi: 10.1378/chest.15-1703. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26378980

を参考文献として用いています。その他の文献のデータを用いている所にはそれぞれ引用を示していますので、よろしければご参照下さい。

<回答者内訳>



※その他(具体的に)

- ・小児科
- ・看護師
- ・薬剤師
- ・一般会社員

※未回答(2)

以下の症例についてのクイズに教えてください。

症例：60代男性

【現病歴】 独り暮らしで、室内に倒れているのを発見され救急要請された。身長 170cm、体重 65kg。

敗血症による血液分布異常性ショックの診断で ICU 入室し、6 日目。気管挿管、侵襲的人工呼吸管理に加えノルアドレナリンを最大で 0.4 μ g 使用していた。熱源は特定できないものの、経験的な抗菌薬投与で呼吸状態と循環動態は徐々に改善した。ICU 入室 4 日目には抜管及びノルアドレナリン投与終了し、その後呼吸状態と循環動態は安定している。

【既往歴】 アルコール性肝硬変（通院は自己中断）

【内服薬】 なし

【アレルギー歴】 なし

【生活歴】 喫煙歴 20 本 \times 50 年、飲酒歴 缶ビール(500ml)2-3 本+日本酒 6 合/日

【身体所見】 頭頸部：眼球結膜の黄染を認める、右頬部に褥瘡を認める

腹部：膨隆/軟

皮膚/四肢：右仙骨部に褥瘡を認める

【現在のバイタルサイン】 GCS E3V4M6、体温 37.5 $^{\circ}$ C、心拍数 90/分(整)、血圧 115/40 mmHg、呼吸数 18 回/分、SpO₂ 96% (3L/分 鼻カヌラ)、尿量 60ml/時

【現在の検査所見】

■動脈血液ガス所見

pH 7.326, pCO₂ 34.0mmHg, pO₂ 86mmHg, HCO₃ 19.4mEq/l, BE -5.0mEq/l, AG 15.7, Lac 63.7mg/dl (7.1mmol/l)

■血液検査所見

[血算]WBC 10200/ μ l, Hb 8.5g/dl, 血小板数 8.5 \times 10⁴/ μ l

[生化学]Alb 1.7g/dl, AST 300IU/l, ALT 450IU/l, T-Bil 4.2mg/dl, ALP 400IU/l, BUN 45mg/dl, Cre 2.0mg/dl, Na 140mEq/l, K 3.4mEq/l, Cl 106mEq/l, Ca 7.8mg/dl, P 2.3mg/dl, CK 400IU/l, CRP 8.5mg/dl

[凝固]PT 15.4 秒, PT 活性 65%, PT-INR 1.4, APTT 45.0 秒, Fib 264mg/dl

■心エコー

EF 70%、壁運動の低下無し、有意な弁膜症なし、疣贅なし

■頭部～骨盤部造影 CT 画像

肝臓は辺縁鈍で萎縮している

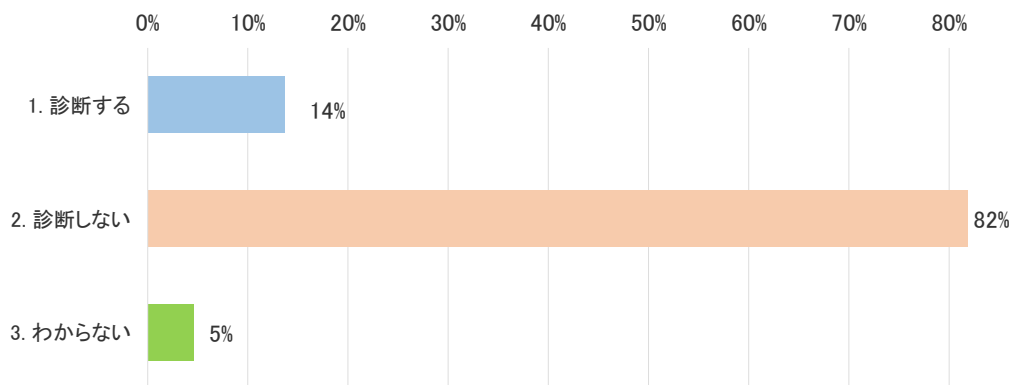
少量の腹水貯留を認める

※髄液検査、トライエージ、尿グラム染色では特記所見なし

Q1. 本症例では乳酸値が上昇していますが、ショックと診断しますか？また、その理由をご記載ください。

1. 診断する
2. 診断しない
3. わからない

<皆様の回答>



<< 理由 >>

1. 診断する
 - ・ 代謝性アシドーシスがあり、NA も必要な循環動態のため。
 - ・ 乳酸が 2mmol/L 以上なので。
 - ・ 乳酸値上昇の他に 肝機能障害・腎機能障害が（おそらく）新規と考えられるものもあるため。
2. 診断しない
 - ・ ラクテート以外の呼吸、炎症反応、循環が安定しているため。
 - ・ 全身の循環不全とは言えないから。
 - ・ ややアシデミアだけでも、採血データやバイタルサインにショックの徴候ないため。
 - ・ 組織への循環は保たれていると考える。
 - ・ 組織低酸素の所見がない。
 - ・ 呼吸循環は安定しているから。
 - ・ 循環不全が改善してきているため。
 - ・ 循環動態が保たれている。
 - ・ バイタルは改善しており、ショックは離脱できている。
 - ・ mABP65mmHg とボーダーライン、尿量ある程度得られている、呼吸窮迫なさそうであるため。

- ・ N.C 3Lで SpO₂（酸素化能）は96%と保たれていて、心機能も良好で MAP も保たれているため、循環虚脱による（組織）低酸素症は示唆されない。
 - ・ 血圧は保たれている。
3. わからない
- ・ 臨床経過やほかのバイタルサイン・検査データからの印象と乳酸値が解離しているようにも見えるので、慢性肝障害の急性増悪、乳酸クリアランスの低下の可能性はあってもよいかと思います。

Q1. 解答・解説

解答： 2. 診断しない

理由： 血中の乳酸の値は産生と代謝のバランスで規定される。本症例ではカテコラミン終了後も循環動態は安定しており、酸素の需給バランスの崩壊（ショック）による産生亢進が乳酸上昇の原因になっているとは考えにくい。一方で肝硬変が既往にあるので、乳酸上昇の原因は肝硬変/ショック肝/肝機能低下による乳酸の代謝低下の可能性が高い。ゆえに、ショックとは診断しない。

Q2. 高乳酸血症の原因は何ですか？

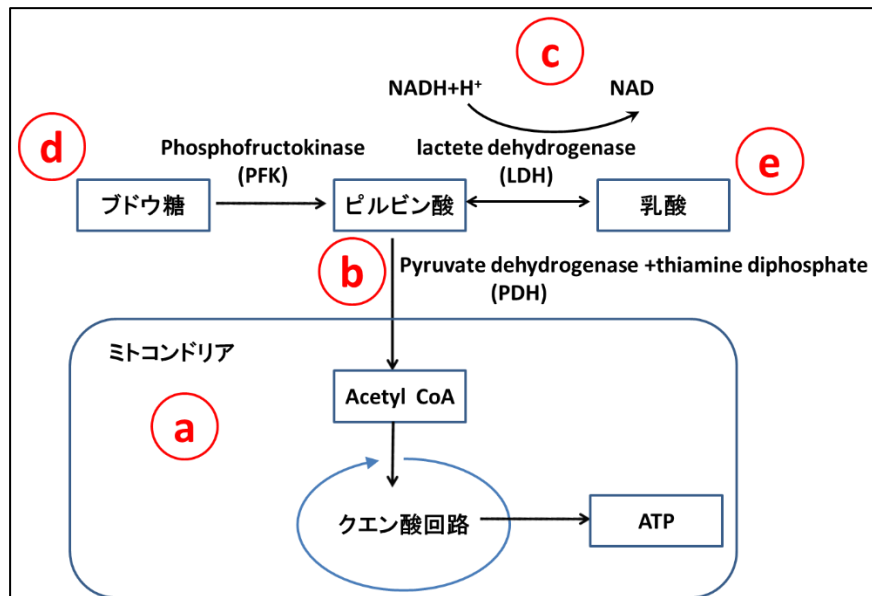
<皆様の回答>

- ・ 肝不全 (4)
- ・ 肝機能障害 (2)
- ・ 敗血症により高まった乳酸の肝硬変での肝臓での代謝おくれ
- ・ 局所の循環不全
- ・ 重症肝不全
- ・ リネゾリドでも使っているのではないのでしょうか
- ・ アルコール性肝硬変が背景にあり、肝機能障害のためクリアランスが悪いため
- ・ 肝硬変による乳酸分解の低下
- ・ 肝機能および腎機能が悪いことによるクリアランスの低下
- ・ アルコール性肝硬変、褥瘡
- ・ 敗血症による循環不全。アルコール多飲による代謝障害 (VitB1 欠乏など)
- ・ 肝臓でのクリアランス
- ・ 既往としてアルコール性肝硬変を認めるが、PT 活性 65%と、肝合成能は比較的保たれているため肝不全に伴う Coli. 回路異常等ではなく、アルコール多飲による、PDH 補酵素のビタミン B1 の消費亢進、経口摂取低下による乳酸貯留 (代謝異常) を最も疑う
- ・ 肝機能障害による乳酸クリアランスの低下
- ・ アルコール性ケトアシドーシス
- ・ 乳酸クリアランスの低下、またはどこかに虚血が残っている
- ・ 肝硬変
- ・ 高用量 Nad 投与により末梢組織低酸素が助長されたため

Q2. 解答・解説

解答： 肝硬変が原因の Type B1 高乳酸血症

解説：



(図 1)

・ 乳酸の産生と代謝

- ① 乳酸は糖代謝の過程で通常約 1.5mol/日産生される(図 1)。
- ② 主に骨格筋で産生されるが、皮膚、脳、腸管、赤血球でも産生される。
※肺傷害を受けた肺、食中及び活性化中の白血球でも産生される。
- ③ 乳酸の大部分(およそ 60%)は肝臓で、そして一部が腎臓で代謝される。

・ 高乳酸血症の原因(図 1 に示した a~e が原因となる。)

- a : 酸素の需給バランスの崩壊によるクエン酸回路の機能不全。
b : ビタミン B1 不足。
c : エタノール濃度上昇やケトアシドーシスによる NADH 濃度上昇。
d : 敗血症、呼吸仕事量上昇、カテコラミン濃度上昇などによる解糖系の機能亢進。
e : (主に)肝機能不全による乳酸の代謝機能低下。

・ 高乳酸血症の原因疾患

まずは局所あるいは全身の酸素需要と供給のバランスの崩壊=低灌流があるか否か、その次に併存疾患/薬物中毒/先天性疾患の有無で分類すると下記の表 1 のようになる。また、それらの原因を鑑別していくときに参照すべきチェックリストは表 2⁽³⁾の通りである。本症例では問題 1 で述べたようにショック/局所の組織低灌流を示唆する所見を認めず、乳酸上昇を引き起こす薬剤の使用、激しい運動や痙攣、呼吸仕事量上昇も認めない。ゆえに、本症例

においては肝硬変が原因の Type B1 高乳酸血症が解答となる。

※本症例の問題編で血糖値、ビタミン、先天疾患の有無に触れておらず完全にそれらの原因を完全に否定できない症例となってしまいました。深くお詫び申し上げます。

組織低灌流あり		組織低灌流なし	
Type A	Type B1 (併存疾患と関係あり)	Type B2 (薬剤/中毒)	Type B3 (先天性疾患)
ショック	肝疾患	ビグアナイド系薬剤	von Gierke's病
低灌流部位あり(腸管、四肢)	Sepsis	アドレナリン作動薬	フルクトース1,6ニリン酸欠乏症
重症低酸素	糖尿病	エタノール メタノール エチレングリコール プロピレングリコール	ビルビン酸カルボキシラーゼ欠乏症
一酸化炭素 シアン化合物 鉄中毒	悪性腫瘍	プロポフォール	ビルビン酸デヒドロゲナーゼ欠乏症
激しい筋の運動 (運動、痙攣、喘息など)	褐色細胞腫	ニトロプルシド 一酸化窒素吸入	酸化的リン酸化欠損
	ビタミンB1不足	フルクトース	
		ソルビトール	
		サリチル酸	
		アセトアミノフェン	
		イソニアジド	
		リネゾリド	

(表 1)

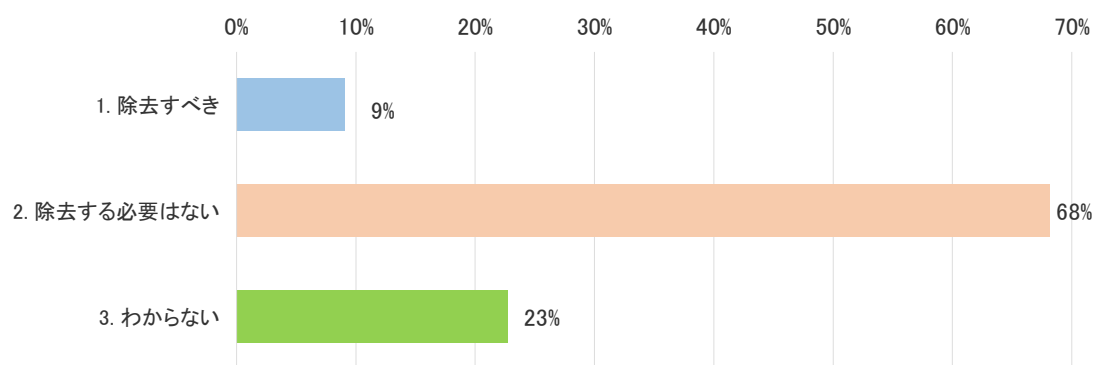
組織低灌流有無の評価、適切な灌流圧の確保 ・ショック(血液分布異常、心原性、閉塞性、循環血漿量減少性)、心停止後症候群 ・各種病態への治療
局所の組織低灌流の評価と治療 ・腸管/四肢の虚血、熱唱、外傷、コンパートメント症候群、軟部組織感染による壊死 ・適切な外科的介入の考慮
薬剤の中止/拮抗 ・リネゾリド、バルプロ酸、メトホルミン、テオフィリン、エピネフリン、プロポフォール、サリチル酸 ・コカイン、アルコール、一酸化炭素、シアン化合物中毒 ・薬剤の中止、拮抗、除去、中毒専門家にコンサルト
チアミン不足の評価、治療 ・栄養不足やアルコール依存症の可能性の評価 ・100-500mgのチアミン点滴の考慮
現在/最近の筋肉の無酸素運動の有無の評価 ・激しい運動、痙攣、呼吸仕事量増大
他の代謝異常の考慮 ・糖尿病性ケトアシドーシス、ミトコンドリア疾患、肝機能低下

(表 2)

Q3. 本症例の乳酸は除去すべきですか？

1. 除去すべき
2. 除去する必要はない
3. わからない

<皆様の回答>



Q3. 解答・解説

解答： 2. 除去する必要はない

解説：

・乳酸は有害なのか？

①sepsis などのストレス下においては、乳酸はブドウ糖と同様エネルギー源となる。状況により臓器間/細胞間を移動したり、細胞内においてミトコンドリア内へ取り込まれるため、乳酸は”シャトル”として考えられている。以下の3つのシャトルが知られている。

1. 骨格筋→肝細胞→クエン酸回路という臓器間シャトル
2. 主に脳で、星状細胞からニューロンに取り込まれるという細胞間シャトル
3. 糖新生により生産された乳酸がピルビン酸になることで不足した NAD を増加させる、細胞内シャトル

②臨床的に問題になるのは一般的には乳酸そのものによる代謝性アシドーシスではない。生体の主な H⁺の産生源は ATP の加水分解であり、産生された H⁺通常はクエン酸回路(表 1)で消費される。ショックによるクエン酸回路の機能不全(表 1 の A)の場合、H⁺の消費不全による代謝性アシドーシスと高乳酸血症が同時に起きるため、あたかも乳酸そのものによる代謝性アシドーシスが問題になっているように見えてしまう。

以上から、肝硬変が原因の Type B1 高乳酸血症であり、かつ循環動態も安定している本症例では乳酸の除去は必要ないと考えられる。しかしながら Type A の高乳酸血症の可能性を常に頭に置き、組織低灌流を見逃さないようにすることが肝要である。

・乳酸を除去する方法は？

腎代替療法と dichloroacetate 投与(pyruvate dehydrogenase を活性化させ乳酸値を下げる薬剤)が挙げられる。

前者に関しては、乳酸を有意に低下させたとする前向き観察研究(透析導入されている高乳酸血症の患者に対する予定間欠透析⁽⁴⁾と、15歳以上のICU入室患者に対する腎代替療法(透析方法は間欠・持続を含め様々)に関する研究⁽⁵⁾)、phenforminによる乳酸アシドーシスに対する持続血液濾過(血液流量 150ml/分、濾過流量 0.9-1.2L/時)の症例報告⁽⁶⁾が存在する一方で、乳酸の低下に寄与しないとする前向き観察研究(乳酸値 $<3\text{mmol/L}$ の患者に対する持続血液透析(血液流量 80ml/分、透析流量 1L/時⁽⁷⁾)、敗血症による乳酸アシドーシスに対する持続血液濾過(血液流量不明、濾過流量 5L-7L/分(41-58ml/kg/時))の症例報告⁽⁸⁾)が存在する。

これらの症例報告、観察研究では腎代替療法の有無を比較していないため乳酸の低下が腎代替療法によるものか判断が出来ない。また、対象患者の高乳酸血症の原因や透析方法がまちまちであり、乳酸の除去に腎代替療法が有効かどうかは現時点では判断が難しい。

dichloroacetate に関しては次項で述べる。

・乳酸を除去すると予後は改善する？

腎代替療法による乳酸除去の予後を比較したランダム化比較試験(RCT)は存在しない。dichloroacetate に関しては、乳酸 $\geq 5.0\text{mmol/L}$ の患者 256 人(約 8 割がショックの患者)を、dichloroacetate 投与群 126 人と生理食塩水のプラセボ群 126 人に分割し比較したランダム化比較試験では、dichloroacetate 群で有意に乳酸値は低下したものの死亡率に有意差は見られなかった。そのため、dichloroacetate は少なくとも Type A の高乳酸血症患者の予後の改善には寄与しないと考えられている⁽⁹⁾。

参考文献

- (3) Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc.* 2013 Oct;88(10):1127-40. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.06.012. PMID: 24079682
- (4) Hourmozdi JJ, Gill J, Miller JB, et al. Change in Lactate Levels After Hemodialysis in Patients With End-Stage Renal Disease. *Ann Emerg Med.* 2018 Jun;71(6):737-742. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.09.022. Epub 2017 Nov 6. PMID:29107408
- (5) De Corte W, Vuylsteke S, De Waele JJ, et al. Severe lactic acidosis in critically ill patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy. *J Crit Care.* 2014 Aug;29(4):650-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.02.019. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24636927
- (6) Mariano F, Benzi L, Cecchetti P, et al. Efficacy of continuous venovenous haemofiltration (CVVH) in the treatment of severe phenformin-induced lactic acidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Apr;13(4):1012-5. PMID:9568872
- (7) Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, et al. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1997 Jan;25(1):58-62. PMID:8989177
- (8) Cheungpasitporn W, Zand L, Dillon JJ, et al. Lactate clearance and metabolic aspects of continuous high-volume hemofiltration. *Clin Kidney J.* 2015 Aug;8(4):374-7. doi: 10.1093/ckj/sfv045. Epub 2015 Jun 17. PMID:26251702
- (9) Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med.* 1992 Nov 26;327(22):1564-9. PMID: 1435883

JSEPTIC 症例クイズに対するご意見やご要望をご記入ください。

- ・ この症例が ICU にいるのが適切かどうかわかりません。
- ・ いつも楽しみにしております。