

一類感染症等の集中治療

研究分担者 倭 正也 りんくう総合医療センター感染症センター

研究要旨 2013 年末に始まった西アフリカにおける過去最大のエボラウイルス病 (EVD) の流行により、欧米においても 27 名の EVD 患者の治療が行われた。致死率は 18.5%と西アフリカからの報告による 31%から 74%に比べて低いことから輸液療法、人工呼吸療法、腎代替療法 (RRT) などの支持療法の重要性が明らかとなった。また、欧米の 27 例中の 9 例に乏尿が認められ、その中でも無尿を呈した 5 例 (米国 3 例、ドイツ 2 例：生存 2 例) に対して持続的腎代替療法 (CRRT) が行われた。一方、シエラレオネからの報告では EVD 患者の 50%に急性腎障害 (AKI) が認められており、高いウイルス量、RIFLE-3 の AKI が独立した予後規定因子とされている。このように、EVD 患者の救命には体液量減少、電解質異常、AKI に対する支持療法が特に重要なことがわかってきた。また、イタリアの非政府組織である EMERGENCY はシエラレオネにおいて ICU を設立し、2014 年 12 月より計 21 名の EVD 患者に CRRT を施行している (生存 2 例)。一方、我が国においては、厚生労働省の一類感染症の治療に関する専門家会議における支持療法の方向性として、補液、電解質補正、血圧維持といった基本的な支持療法を早期に実施し、RRT については、致命率の高さ、患者の容態および医療従事者への感染リスクに留意した上で、実施するべきものであると記載されている。高度に隔離されたスペースにて full PPE 装着下での RRT 施行には注意深い感染対策が必要とされる。RRT などの集中治療を要する EVD 患者の治療において、欧米からの報告を参考に、我が国の実情に合わせて計画、実践することが重要である。一方、中東呼吸器症候群 (MERS) の重症呼吸不全症例における体外式膜型人工肺 (ECMO) 施行が生存率改善に有効であることがサウジアラビアから報告された。特定および第一種感染症指定医療機関が EVD などの一類感染症ならびに MERS などの集中治療を要する重症患者発生に対しての準備をしっかりと行っていくことが今後の我が国の重要な課題であると考えられた。

A. 研究目的

血液浄化療法を含めた集中治療 (主にウイルス性出血熱) の課題抽出・手順書案の作成を行うことを目的とする。

B. 研究方法

Pubmed において「ebola」というキーワードで発表されている学術論文等を検索した。2013 年末に始まった西アフリカにおけるエボラウイルス病

(EVD) の流行により、欧米にて 27 名の EVD 患者の治療が行われた¹⁻⁴⁾。致死率 18.5%と西アフリカでの治療報告 31%-74%^{5,6)}に比べて低いことから輸液療法、人工呼吸療法、腎代替療法 (RRT) などの支持療法の重要性が明らかとなった^{1,3,4)}。また、欧米の 27 例の EVD の症例についての文献、3,4,7,8,9 を精査したところ、表 1 に示すように、無尿を呈した 5 例 (米国 3 例、ドイツ 2 例) に対して腎代替療法 (RRT) が行われたことを確認した。また、イタリアの非政府組織である EMERGENCY がシエラレオネにおいて ICU を設立し、2014 年 12 月より計 21 名の EVD 患者に持続的腎代替療法 (CRRT) を施行している (生存 2 例) ことを文献 11,12 において確認した。これらの文献精査を通じて EVD 集中治療における RRT の施行手順について精査した。

次に、Pubmed において「MERS, ECMO」というキーワードで発表されている学術論文等を検索した。サウジアラビアならびに韓国からの MERS 症例における文献 22,23 を精査したところ、重症呼吸不全症例においては人工呼吸器管理に加え、体外式膜型人工肺 (ECMO) 施行例が多く、ECMO は生存率改善に有効であるとのサウジアラビアからの報告²²⁾を確認した。

C. 研究結果

EVD 集中治療 (血液浄化療法)

シエラレオネからの報告では EVD 患者の 50% に急性腎障害 (AKI) が認められており、高いウイルス量、RIFLE-3 の AKI が独立した予後規定因子とされている¹⁰⁾。このように、EVD 患者の救命には体液量減少、電解質異常、AKI に対する支持療法が特に重要なことがわかってきた。

I. EVD による AKI の原因

EVD による AKI の原因としては体液量減少や急性尿細管壊死などが考えられている^{3,14)}。エボラウイルスが腎臓の尿細管細胞、間質細胞に感染している腎組織を示した死亡例における病理学的な報告もある¹⁵⁾。

II. エボラウイルス病患者に対して RRT を安全に施行するための原則^{14,16-20)}

まず第 1 に、患者の安全を保つことが重要である。高度に隔離された環境において複雑な RRT を施行することには困難さが伴う。第 2 に、医療従事者の安全性を保護することである。個人防護具は full PPE を着用し、感染性のある血液・体液曝露のリスクを最小限にすること、さらに RRT を施行するスタッフの数を最小限にすることである。最後に、コミュニティの安全を保つことが必要である。感染性のある使用後の透析膜、透析回路、廃液などのエボラウイルスに汚染された物質に伴うリスクが生じる。

エボラウイルスは、直径 80nm、長さ 800~1000 nm の細長い構造をした RNA ウイルスであり血液中ではしばしば長い複雑な分岐構造をしている^{1,13)}。分子量は 4200 kD であり、RRT で使用する高透水性、高性能のヘモフィルタールでは分子量 60-70 kD 以上の物質は通過しないため、エボラウイルスは RRT のヘモフィルタール膜を理論的には通過できない^{11,13)}。米国エモリー大学からの報告によると、CRRT 廃液中にはエボラウイルスは検出されていないことが報告されている¹³⁾。しかし、以下に示すように注意が必要である。

III. CRRT 施行条件

米国のエモリー大学からの報告¹⁶⁾では血液流量 150mL/min、透析液流量 30mL/kg/hr、濾液流量はお

よそ 100mL/hr のマイナスバランスになるように調整している。また、局所クエン酸凝固療法(RCA)を施行しており、全身のイオン化 Ca^{2+} 濃度を 0.9-1.2mmol/L に維持するように、最初の 2,3 日は 6 時間ごとに、それ以降は 12 時間ごとにイオン化 Ca^{2+} 濃度を測定している¹⁶⁾。

一方、ドイツのフランクフルト大学病院からの報告^{9,21)}では血液流量 100mL/min, 透析液流量 2500mL/hr, 置換液流量 1000mL/hr(後希釈), 抗凝固は同じく RCA を用い、イオン化 Ca^{2+} 濃度をフィルター前で $> 1.0\text{mmol/L}$, フィルター後で $< 0.3\text{mmol/L}$ に調整している。

また CRRT に使用するヘモフィルターについては、米国エモリー大学では GambroHF140 フィルター、即ちポリアリルエーテルスルホン膜(PAES), 膜面積 1.4m^2 を¹⁶⁾、一方、ドイツのフランクフルト大学病院からの報告では Ultraflux AV1000S のポリスルホン膜(PS), 膜面積 1.8m^2 を使用している²¹⁾。さらにイタリアの非政府組織 EMERGENCY はシエラレオネにおいて PRISMAFLEX M100 のアクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜(AN69), 膜面積 0.9m^2 を使用している。膜についての詳細な議論はなく、いずれにしてもフィルターや回路内凝固を可能な限り防ぎ、交換回数を減らすことが感染対策の面において重要である^{14,16)}。エモリー大学では下記の臨床ガイドラインを実践し、CRRT 回路の寿命は 60-72 時間であったと報告している¹⁶⁾。

IV. EVD 患者の急性期治療で RRT を施行するために提唱された臨床実践ガイドライン^{14,16,17)}

1. 施行様式

初期の治療には、循環動態の不安定性を考慮すると CRRT が望ましい。

2. スタッフ

可能な施設であれば、患者は CRRT の機器の使用に高度に訓練された ICU の医師、看護師あるいは臨床工学技士などによる管理を受けるべきである。また、透析施行中の隔離室に入室するスタッフを最小限にすることが望ましい。

3. アクセス

皮下を通さない一時的透析カテーテルを、超音波ガイド下にてベッドサイドにおいて挿入する。個人防護具は full PPE + PAPR の使用が望ましいと考える。挿入部位は出血リスクが最も低い右の内頸静脈が望ましい。左の内頸静脈はバックアップとするが、鎖骨下静脈は避けるべきである。内頸静脈からのカテーテル挿入後の確認のためのポータブルの胸部 X 線検査機器の使用ができないことがなければ、大腿静脈は重篤な下痢の存在や後腹膜出血のリスクのため避けられるべきである。また、逆流防止のコネクタキャップを使用し血液曝露のリスクを減らすことを考慮する。

4. CRRT 透析量

EVD に特有の透析量はない。CRRT を施行する一般症例と同様に、目標廃液量を $20\text{-}25\text{mL/kg/hr}$ にする。

5. 抗凝固

フィルター交換によるスタッフの血液・体液曝露を考慮して透析フィルターの寿命延長を考え、欧米では局所クエン酸凝固療法(RCA)が施行されている。わが国においては RCA は保険適応外であることから、出血のリスクを最小限にするためにもナファモスタットの使用が考えられる。

6. 廃液処理

CRRT 廃液はエボラウイルスが含まれるリスクは低いですが、フィルターからのリークの可能性も考慮して、エボラウイルスの付着した他の物品と同様に感染リスクの伴うものとして処理されること

が望ましい。

7. ラボテスト

隔離スペース内の検査室にて BUN, Cr, 通常の電解質などに加えて, リンの測定ができない場合は低リン酸血症の危険を考え, RRT 施行中は経験的なリンの補給が望ましい。

8. CRRT 施行中の栄養サポート

CRRT 施行中は臨床ガイドライン(約 2g/kg/day のたんぱく質摂取)に沿った適切な栄養サポートが必要である。

以上の EVD 症例に RRT を施行する手順について 2016 年 11 月 14 日に国立国際医療研究センター(東日本会場)および 2016 年 11 月 29 日にりんくう総合医療センター(西日本会場)にての「一類感染症対策ワークショップ「一類感染症受け入れ体制整備研修会」」において講義を行っており, さらに今年度 2017 年 12 月 1 日にりんくう総合医療センター(西日本会場)および 2017 年 12 月 21 日にフクラシア八重洲(東日本会場)にての「一類感染症対策ワークショップ「一類感染症受け入れ体制整備研修会」」においては, さらに実際にりんくう総合医療センターにおいて経験したウイルス性出血熱疾患である重症熱性血小板減少症候群(SFTS)救命例における AKI に対する RRT を含む集中治療についての事例検討を行った。RRT 施行にヘモフィルターとしてサイトカイン吸着型の AN69ST 膜を使用し, 安全に RRT が行えること, さらに膜に吸着したサイトカイン, ケモカインならびに血液中のサイトカイン, ケモカイン量の推移を実際に測定し, SFTS^{24,25)}, クリミアコンゴ出血熱^{26,27)}, EVD^{28,29)}などの病勢, 致死率に関連するサイトカイン, ケモカインについて制御できる可能性が示唆された。

MERS 集中治療(人工呼吸療法, ECMO)

2014 年 4 月から 2015 年 12 月にサウジアラビアの 5 つの ICU において MERS を発症し呼吸不全を伴った重症患者について後方視的にデータ収集が行われた。患者は体外式膜型人工肺(ECMO)施行群と通常治療群に分けられ, ECMO の有効性について調べられている。

主要評価項目は病院内死亡率, 副次評価項目として ICU および病院滞在日数であった。合計 35 人の患者で ECMO 施行群 17 人, 通常治療群 18 人であった。患者背景は両群間で有意差はなかった。ECMO 施行群で院内死亡率 65%と通常治療群の 100%と比べ有意に低い結果であった($P=0.02$)。また, ICU 滞在日数は ECMO 施行群で中央値 25 日と通常治療群の 8 日と比べ有意に長かった($P<0.01$)。病院滞在日数は ECMO 施行群で中央値 41 日と通常治療群 31 日と有意差はなかった($P=0.421$)。さらに, ECMO 施行群の患者では通常治療群と比べ, ICU 入室後 7 日目, 10 日目, 14 日目において PaO₂/FiO₂ 比が有意に高く(124 vs. 63, 138 vs. 36, 237 vs 85, $P<0.05$), ノルエピネフリンの使用割合が 1 日目と 14 日目で有意に低かった(29 vs. 80%, 36 vs. 93%, $P<0.05$)。

ECMO の使用は補助療法として, 重症呼吸不全を伴った MERS 患者の治療における低い死亡率に関連しており, この結果は重症の MERS 患者における ECMO の使用を支持している。

ECMO 施行基準に合った患者はサウジアラビアの三大都市における 5 つの主要な ECMO センターに専門のメンバーからなるチームによって搬送される。我が国において, ECMO を行うにあたっては, 極めてハイリスクな集中治療技術であるため, 呼吸不全の適応症例数がまだ少ない現状では, 施設を集約化して安全に施行しかつ生存率を高めることが重要であると指摘されており, ECMO 患

者の専門施設への集約化は大変重要な課題となっている。我が国の現状では、MERS は二類感染症に分類されるため、治療は特定および第一種感染症指定医療機関のみならず第二種感染症指定医療機関においても行われることになっている。MERS 重症呼吸不全例においては ECMO の有用性がこのようにサウジアラビアから報告²²⁾されていることや 2015 年の韓国での MERS アウトブレイクにおいて全 186 症例(死亡率 20.4%)において人工呼吸療法が全体の 24.2%にあたる 45 例、ECMO が 7.0%にあたる 13 例(生存 10 例, 死亡 3 例)において施行されている²³⁾。

2017 年 11 月 30 日に特定感染症指定医療機関であるりんくう総合医療センター感染症センターにおいて、りんくう総合医療センター、国立国際医療研究センター、成田赤十字病院の感染症専門医、集中治療専門医、臨床工学技士、看護師からなるメンバーで ECMO について施行基準ならびに手順の確認などの合同訓練をはじめて行った。

D. 考察

高度に隔離されたスペースにて full PPE 装着下での RRT 施行には注意深い感染対策が必要とされる。RRT などの集中治療を要する EVD 患者の治療において、欧米からの報告を参考に、我が国の実情に合わせて計画、実践することが重要である。

一類感染症の研修会を通じて、現状では特定・第一種感染症指定医療機関の中で、EVD などの一類感染症の集中治療を要する症例に対して RRT を施行可能な施設は限られていることを感じた。今後の体制整備が必要である。

また、MERS 重症呼吸不全症例、ARDS 症例においての ECMO 施行基準ならびに施行する感染症指定医療機関の集約化を事前に想定することが

重症の MERS 患者の救命につながると考えられた。感染症指定医療機関の間のネットワーク構築が今後もさらに重要であると思われる。

また、一般に人工呼吸管理、CRRT ならびに ECMO を施行する際には集中治療室の部屋の大きさとして 25m² から 30m² は必要であるとヨーロッパ集中治療医学会や米国集中治療医学会などから提唱されている。特定感染症指定医療機関の部屋の拡大、ICU 化は現在進行しておりその面における体制整備は進行している。今後は人的面のチーム体制づくりが入院から退院までの約一ヶ月の期間にわたって可能な施設が特定・第一種感染症指定医療機関の中でどの程度あるかの検討が必要であると思われる。

E. 結論

特定および第一種感染症指定医療機関が EVD などの一類感染症の集中治療を要する重症患者発生に対しての準備をしっかりとっていくことが今後の我が国の重要な課題であると考えられた。そのためには、感染症専門医、集中治療専門医、臨床工学技士、臨床検査技師、看護師などからなるチーム医療体制づくりが極めて重要である。しっかりとしたマンパワー供給が可能な施設への患者の集約化がぜひとも必要である。また、MERS 重症呼吸不全症例においての ECMO などの高度な集中治療技術が施行可能な施設の選定を行い、患者発生時に備えての事前の集約化の取り組みが我が国においても必要である。

参考文献

- 1) 加藤康幸 : エボラ出血熱に対する臨床的対応. ウイルス 65 : 95-104, 2015
- 2) 加藤康幸 : 西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行2013-2015. ウイルス性出血熱 -診療の手引き-改訂版 Annex.15: 97-103, 2016
- 3) Uyeke TM, Mehta AK, Davey RT Jr, et al : Clinical Management of Ebola Virus Disease in the United States and Europe. N Engl J Med 374 : 636-646, 2016
- 4) Leligdowicz A, Fischer II WA, Uyeke TM, et al : Ebola virus disease and critical illness. Critical Care 20 : 217, 2016
- 5) Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A, et al: Clinical Illness and Outcomes in Patients with Ebola in Sierra Leone. N Engl J Med 371: 2092-2100, 2014
- 6) Ansumana R, Jacobsen KH, Sahr F, et al: Ebola in Freetown Area, Sierra Leone-A Case Study of 581 patients. N Engl J Med 372: 587-588, 2015
- 7) Sueblinvong V, Johnson DW, Weinstein GL, et al : Critical Care for Multiple Organ Failure Secondary to Ebola Virus Disease in the United States. Crit Care Med 43: 2066-2075, 2015
- 8) Liddell AM, Davey Jr RT, Mehta AK, et al: Characteristics and Clinical Management of a Cluster of 3 Patients With Ebola Virus Disease, Including the First Domestically Acquired cases in the United States. Ann Intern Med. 163: 81-90,2015
- 9) Wolf T, Kann G, Becker S, et al : Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: treatment of a patient in intensive care. Lancet 385 : 1428-1435, 2015
- 10) Hunt L, Gupta-Wright A, Simms V, et al : Clinical presentation, biochemical, and haematological parameters and their association with outcome in patients with Ebola virus disease: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 15: 1292-1299, 2015
- 11) Lanini S, Portella G, Vairo F, et al : Blood kinetics of Ebola virus in survivors and nonsurvivors. J Clin Invest 125(12) : 4692-4698, 2015
- 12) Pesenti A: Intensive Care in Ebola virus disease, An experience in Sierra Leone. EMERGENCY, www.emergency.it, 2015
- 13) 厚生労働省健康局結核感染症課 : 第二回一類感染症の治療に関する専門家会議結果概要, 2015
- 14) Faubel S, Franch H, Vijayan A, et al : Preparing for Renal Replacement Therapy in Patients with the Ebola Virus Disease. Blood Purif 38 : 276-285, 2014
- 15) Martines RB, Ng DL, Greer PW, et al : Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. J Pathol 235: 153-174, 2015
- 16) Connor MJ Jr, Kraft C, Mehta AK, et al : Successful Delivery of RRT in Ebola Virus Disease. J Am Soc Nephrol 26 : 31-37, 2015
- 17) American Society of Nephrology Frequently Asked Questions (FAQs) Regarding Ebola Virus Disease and Dialysis, 2014
- 18) US Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for safely performing acute hemodialysis in patients

- with Ebola virus disease in U.S. hospitals, 2014. Available at: <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/guidance-dialysis.html>
- 19) Wolf T, Ross MJ, Davenport A : Minimizing risks associated with renal replacement therapy in patients with Ebola virus disease. *Kidney Int* 87: 5-7, 2015
- 20) Evans NG: Balancing the Duty to Treat Patients with Ebola Virus Disease with the Risk to Dialysis Personnel. *Clin J Am Soc Nephrol.* 10: 2263-2267, 2015
- 21) Geiger H: Dialyse und nephrologische Versorgung bei Ebola-Erkrankten. University Hospital Frankfurt, 2016
- 22) Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, et al: Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care.* 8: 3, 2018
- 23) Choi WS, Kang CI, Kim Y, et al: Clinical Presentation and Outcomes of Middle East Respiratory Syndrome in the Republic of Korea. *Infect Chemother* 48(2):118-26, 2016
- 24) Li-Fen Hu, Ting Wu, Bo Wang et al: The Regulation of Seventeen Inflammatory Mediators are Associated with Patient Outcomes in Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *Scientific Reports.* 8:159, 2018
- 25) Ji-Soo Kwon, Min-Chul Kim, Ji Yeun Kim et al: Kinetics of viral load and cytokines in severe fever with thrombocytopenia syndrome. *J. Clin. Virol.* 101:57-62, 2018
- 26) Papa A, Tsergouli K, Caglayik DY et al: Cytokines as biomarkers of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Med Virol.* 88(1): 21-27, 2016
- 27) O, Seref C, Eren S et al: Cytokine response in crimean-congo hemorrhagic fever virus infection. *J Med Virol.* 89(10): 1707-1713, 2017
- 28) Anita K.McElroy, Jessica R.Harmon, Timothy D. Flietstra et al: Kinetic Analysis of Biomarkers in a Cohort of US Patients With Ebola Virus Disease. *Clin Infect Dis.* 63: 460-467, 2016
- 29) Tao Jiang, Jia-Fu Jiang, Yong-Qiang Deng et al: Features of Ebola Virus Disease at the Late Outbreak Stage in Sierra Leone: Clinical, Virological, Immunological, and Evolutionary Analyses. *J Infect Dis.* 215:1107-1110, 2017
- F. 健康危険情報
総括報告書にまとめて記載
- G. 研究発表
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
 - ・ 倭正也, エボラ出血熱と透析治療. 第 62 回日本透析医学会学術集会・総会, ワークショップ 3, 横浜, 2017 年 (6 月)
 - ・ 倭正也, 山内真澄, 深川敬子, 重症熱性血小板減少症候群(SFTS)診療における環境感染対策について 第 33 回日本環境感染学会総会・学術集会, 東京, 2018 年 (2 月)
 - ・ 飯塚明寿, 山内真澄, 深川敬子, 倭正也, 一類感染症病室 X 線撮影における FPD 遠隔操作システムの構築

第 33 回日本環境感染学会総会・学術集会 ,東京 , 2018 年 (2 月)	H. 知的財産権の出願・登録状況
・ <u>倭正也</u> , 救急領域における感染対策 - 輸入感染 症を中心に - , 第 87 回日本感染症学会西日本地 方会学術集会 , 第 60 回日本感染症学会中日本地 方会学術集会 , 第 65 回日本化学療法学会西日本 支部総会 , 教育講演 12 , 長崎 , 2017 年 (10 月)	1. 特許取得 なし 2. 実用新案登録 なし 3. その他 なし

表1 欧米のRRT治療施行のEVD症例

	1	2	3	4	5
発症日	2014年9月6日	2014年9月24日	2014年11月3日	2014年9月28日	2014年10月6日
入院日	2014年9月9日	2014年9月30日	2014年11月15日	2014年10月3日	2014年10月9日
年齢	43	42	44	38	56
性別	男性	男性	男性	男性	男性
感染国	シエラレオネ	リベリア	シエラレオネ	シエラレオネ	リベリア
搬送先	米国	米国	米国	ドイツ	ドイツ
搬送病院	エモリー大学	テキサスダラス	ネブラスカ	フランクフルト	ライプチヒ
搬送時のCr (mg/dL)	1.02	1.41	15.1	1.17	不詳
CRRT開始	day 11	day 11	day 13	day 8	不詳
CRRT日数	11	5	3	19	不詳
IHD日数	13	0	0	10	不詳
転帰	生存 (HD 離脱)	死亡 day 15	死亡 day 16	生存 (HD 離脱)	死亡 day 13

CRRT : continuous renal replacement therapy, IHD : intermittent hemodialysis, HD : hemodialysis

CRRT開始は発症日からのカウント

(文献3, 4, 7~9) を元に作成)