

小児・新生児における エンドトキシン除去療法ガイドライン

日本未熟児新生児学会 医療の標準化検討委員会
小児・新生児におけるエンドトキシン除去療法検討小委員会

委員長：茨 聡 (鹿児島市立病院 総合周産期母子医療センター)
委員：和田 尚弘 (静岡県立こども病院 腎臓内科)
笠井 正志 (抱生会 丸の内病院 母子医療センター)
中村 友彦 (長野県立こども病院 総合周産期母子医療センター)
渡部 晋一 (倉敷中央病院 総合周産期母子医療センター)
Mohamed Hamed Hussein (名古屋市立大学 小児科)
丸山 英樹 (愛育会 福田病院 新生児センター)
加藤 英二 (社会保険船橋中央病院 周産期母子医療センター)
徳久 琢也 (鹿児島市立病院 総合周産期母子医療センター)
澤田真理子 (倉敷中央病院 総合周産期母子医療センター)

日本未熟児新生児学会 医療の標準化検討委員会

委員長：楠田 聡 (東京女子医科大学 母子総合医療センター)

緒 言

重症敗血症、敗血症性ショックに対する治療法として、エンドトキシン除去療法が成人では広く普及している。小児・新生児においても重症敗血症、敗血症性ショックに対する治療法としてエンドトキシン除去療法に関する使用経験が本学会をはじめとした学会にて散見される。しかしながら、小児・新生児におけるエンドトキシン除去療法に対する有効性や安全性に対し質の高いエビデンスに基づいた施行方法は確立しておらず、施設ごとでその適応や使用法など工夫して施行されているのが現状である。

そこで、この度、本学会では小児・新生児に対するエンドトキシン除去療法の適切な使用を促すため、ガイドラインを作成し広く公表することとした。

本ガイドラインは、本邦において小児・新生児に対してエンドトキシン除去療法を施行した経験を持つ施設、医師からのエキスパートオピニオンとして示した。

今後は、さらなる症例蓄積によるエビデンスの集積により見直しを行い、小児・新生児の重症敗血症治療における選択肢の一つとしてエンドトキシン除去療法の有効性と安全性を高めていくことが必要である。

対 象

本ガイドラインは、原則として新生児から小児を対象とする。

適 応

エンドトキシン除去療法はエンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器（製品名：トレミキシン）を用いた血液浄化療法であり、エンドトキシン血症に伴う重症病態あるいはグラム陰性菌感染症によると思われる重症病態の患者に対して治療を行い、病態の改善を図ることを目的としている。成人においては、表1に示す条件の2つ以上を満たすものを重症病態と定義し、エンドトキシン除去療法の適用対象と決められて

適応除外症例

いる。小児・新生児の場合は成人とは重症病態の定義が異なるため、表2の基準を用いて重症病態を判定し、適応の可否を判断する。

出血傾向のある患児、もしくは、PMX-DHP 導入時点ですでに頭蓋内出血を認めている患児。

表1 成人での適応における重症病態の定義(SIRS基準)¹⁾

重症病態とは、通例、次の条件の2つ以上を満たすものを指す。
1. 体温：>38℃ または <36℃
2. 心拍数：>90回/分
3. 呼吸数：>20回/分 または PaCO ₂ <4.3kPa (32torr)
4. 白血球数：>12,000/mm ³ , <4,000/mm ³ または10%以上の桿状核好中球を含む場合

表2 小児・新生児 SIRS 基準²⁾

小児・新生児の重症病態とは、通例、次の条件の2つ以上を満たすものを指す。体温と白血球数のいずれかは必須とする。					
1. 体温	深部体温 ^{*1} >38.5℃または<36℃ (※1：直腸，膀胱，口腔，中心静脈温)				
2. 心拍数	頻脈あるいは徐脈 ^{*2} (※2：徐脈については1歳未満のみ対象)				
	頻脈 ^{*3} ：平均心拍数>年齢別の正常域の2SDまたは他に説明のつかない30分から4時間以上持続する上昇 (※3：疼痛刺激，薬物による影響などがない状態)				
	徐脈 ^{*4} ：平均心拍数<年齢別の正常域の10パーセントイルまたは他に説明のつかない30分以上持続する抑制 (※4：迷走神経刺激，β-ブロッカー，先天性心疾患の影響がない状態)				
3. 呼吸数	平均呼吸数>年齢別の正常域の2SDまたは急速な人工呼吸器管理が必要 ^{*5} (※5：神経筋疾患や全身麻酔によるものは除く)				
4. 白血球数	年齢別の正常域より上昇もしくは低下 ^{*6} または>10%未熟好中球 (※6：化学療法による低下は除く)				
参照：小児・新生児 年齢別基準値					
年齢	体温 (℃)	心拍数 (回/分)		呼吸数 (回/分)	白血球数 (10 ³ /mm ³)
		頻脈	徐脈		
0日～1週	>38.5 or <36	>180	<100	>50	>34 ^{*7}
1週～1ヶ月		>180	<100	>40	>19.5 or <5
1ヶ月～1歳		>180	<90	>34	>17.5 or <5
2～5歳		>140	適用なし	>22	>15.5 or <6
6～12歳		>130	適用なし	>18	>13.5 or <4.5
13～18歳		>110	適用なし	>14	>11 or <4.5
(※7：0日～1週の白血球数については参考論文では低値の設定はないが、目安として5×10 ³ /mm ³ 未満は感染後の異常を考慮し、注意深く観察のうえで重症病態判定を行う)					

施行方法

1. 血液流量は2～5 mL/kg/min を標準とする。
2. ブラッドアクセスは適切なサイズ（太さと全長）のカテーテルを清潔操作にて留置する。
3. 回路はプライミング容量の少ない小児用のものを使用し、血液充填プライミングの際にはカリウム除去などの前処置を行う必要がある。
4. 抗凝固剤はメシル酸ナファモスタットを推奨する。0.5～1.0mg/kg/hr で開始し、活性化凝固時間（ACT）150～200秒を目標に薬剤投与量を調整する。

解説

1. 小児・新生児に対する血液浄化療法施行施設を対象とした小児急性血液浄化ワーキンググループの調査によると、多くの施設において血液流量2～5 mL/kg/min にて施行されている。開始時には血圧低下が起こりやすいため低流速で開始し、必要により一時的なカテコラミン増量や膠質液投与を行う。
2. ブラッドアクセスの成否が治療継続に大きく影響する。安定した血流流量と循環動態への最小限の影響を考慮してダブルルーメンカテーテルの静脈内留置を推奨するが、確保が困難な場合は動脈ラインも考慮する。挿入部位は本邦では内頸静脈、大腿静脈が主である。動脈からの脱血やルート確保困難な新生児では臍動静脈も考慮されるが、患児の病態・施設により慣れた方法が望ましい。カテーテルの太さや全長は脱返血圧に影響を与え、

特に低体重児で細い中心静脈用カテーテルを使用する場合は圧上昇が起こりやすいため、全長が最短のものを選択し圧影響を最小限とする。

3. 回路はプライミング容量の少ないものを選択し体外循環量を少なくする。対象となる患児のプライミング容量が体重の10%を超える場合は、プライミングには血液充填が好ましい。その際には保存血に伴う高カリウム、低カルシウムなどに留意し、カリウム吸着や血液を透析するなどの前処置を行うことが望ましい。
4. 抗凝固剤は、本邦ではメシル酸ナファモスタットとヘパリンが主であるが、小児急性血液浄化ワーキンググループおよびPMX-05R 実態調査では、重症小児の多数にメシル酸ナファモスタットが使用されていた。その調査より、メシル酸ナファモスタット0.5～1.0mg/kg/hr を開始量とし、ACT 150～200秒を目標に調節する。しかし、必要量は患児の状態・血液流量などにより変化するものであり、出血の危険性と回路維持の両面より今後の検討が必要である。

文献

- 1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM and Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992 ; 101 : 1644-1655.
- 2) Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference : Definition for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatric Critical Care Medicine 2005 ; 6 : 2-8.