

令和元年5月16日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20384

研究課題名(和文) 低体温療法時の感染症管理をいかに行うか? : 包括的治療戦略構築へのアプローチ

研究課題名(英文) Management of infection in hypothermic therapy: Approach for comprehensive treatment strategy

研究代表者

鈴木 圭 (Suzuki, Kei)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40585171

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は低体温療法中に生じる感染症に焦点をあて、低体温下に生じる感染症の実態を把握し、有効かつ現実的な早期感染症診断マーカーの確立と治療介入の必要性を検証することを目的とした。個々の症例を集積する中で、これらの感染症に生じる血液凝固障害が明らかとなり、低体温管理下においては凝固障害が生じやすく、これは併発する感染症により増悪することが示唆された。また、これらに加えて集中治療室内での特殊な感染症について個々に検証し、報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症を中心とした重症感染症においては、国際的ガイドラインの整備がすみ机上では標準的な治療が展開できる準備が整いつつあるものの、個々の症例は多様性に富んでおり、個々の症例を丁寧に解析する必要性がある。また、敗血症診療の質向上のためには、グローバルな視点にたったガイドラインだけではなく、地域での問題点を明らかとし、地域における敗血症診療体制を樹立することが急務であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This project focused on infections occurred during hypothermia therapy and studied with a view toward to obtain more information regarding "hypothermia-induced infections". In addition, we aimed to establish effective and realistic diagnostic markers that reflect infections during hypothermia therapy. During the study period, we revealed that patients with hypothermia therapy was susceptible to complications, especially with coagulopathy. Moreover, such coagulopathy deteriorate with secondary infection. In addition, we reported unique infections treated in our intensive care unit.

研究分野：集中治療領域における感染症

キーワード：感染症 低体温 血液凝固障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心肺蘇生に対する国際的ガイドラインが整備され、近年、心停止蘇生後管理では神経学的予後改善を狙った低体温療法がその中心を担っている。しかし、低体温療法時は易感染状態に陥るといった重大な問題もある。さらに、低体温では感染症の早期発見は容易ではなく、感染症管理のエビデンスは不足している。さらに、集中治療室内での感染症の疫学データも十分とはいえない。

2. 研究の目的

下記(1)(2)を目的として同研究を計画した。

(1) 低体温誘発性感染症の解明

低体温下に生じる感染症の実態を把握し、有効かつ現実的な早期感染症診断マーカーの確立と治療介入の必要性を検証するものである。本研究により、低体温療法時の感染管理戦略が構築され、低体温療法を受けた患者のさらなる予後改善が狙えるのみならず、これまでに解明されていない低体温時に生じ得る感染症についての情報が得られると期待される。さらに、低体温時の感染症の特徴や包括的治療戦略が明らかにすることで、その特殊性から、仮に、“低体温誘発性感染症: hypothermia-induced infection”とでも表現できる、一つの独立した疾患概念を確立する。

(2) 集中治療室内での特殊感染症の解明

集中治療室内で発生する感染症を中心とした特殊な症例を明らかにする。

3. 研究の方法

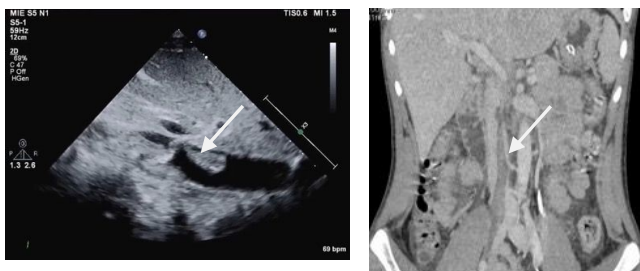
低体温療法のプロトコルは、ガイドライン(心肺蘇生と緊急心血管治療に対する国際的ガイドライン)に従った CPR により心拍再開が得られ、心拍再開後のモニタリングと管理がなされたが、従命可能な状態に至らなかった症例に対して、体表面体温管理デバイスである ArcticSun 2000 (IMI 株式会社、埼玉)、或いは血管内体温管理デバイスである Thermogard System (旭化成ゾールメディカル株式会社、東京)を用いて中枢温を 34℃ にまで 24 時間冷却し、以後毎時 0.05℃ ずつ 36 度まで復温する方法を用いる。このプロトコルにより約 48 時間の経過で復温が完了することになるが、この期間に生じる感染症を中心に検索を行った。また、平行して集中治療室内で生じた特殊な感染症についての検討を行った。

4. 研究成果

(1) 低体温誘発性感染症

低体温管理下では低体温が一つの引き金となって生じる特殊な感染症が生じ得ることが明らかとなった。特に血管内体温管理デバイスで、挿入部位に感染性血栓を来し(図1)、肺血栓塞栓症に至るなどの重篤な有害事象が生じる可能性が示唆された。

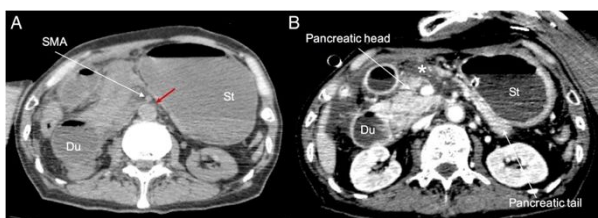
(図1) 血管内体温管理デバイス挿入部位に生じた感染性血栓

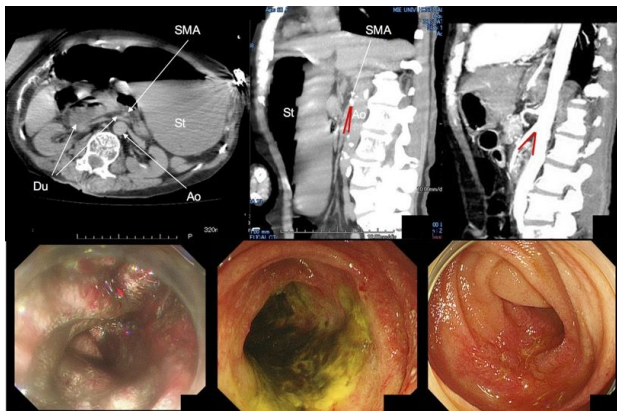


(2) 集中治療室内で生じる特殊感染症

季節性インフルエンザ感染症が敗血症性心筋症の原因となることを報告した。また、上腸間膜動脈症候群が急性膵炎の原因となることや、粘膜壊死から敗血症の原因となることを報告した(図2)。さらに、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による菌血症が特殊病態において繰り返し生じることを明らかにし、腸腰筋膿瘍を中心とした深部膿瘍の特徴について報告した。このほかにも集中治療室での特殊感染症から、血液凝固障害を来した症例について報告した。

(図2) 上腸間膜動脈症候群による急性膵炎、粘膜壊死





5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 23 件)

1. [Suzuki K](#), Matsumoto T, Iwashita Y, Ishikura K, Fujioka M, Wada H, Katayama N, Imai H. Clinicopathological features of TAFRO syndrome complicated by acquired hemophilia A and development of cardiopulmonary arrest that were successfully treated with VA-ECMO and tocilizumab. *Int J Hematol*. Epub ahead of print. (査読有)
2. Iwamoto T, Monma F, Ohishi K, Umino A, [Suzuki K](#), Oka K, Kawakami K, Sekine T, Okuda M, Katayama N. Evaluation of medication adherence and pharmacokinetics of dasatinib for earlier molecular response in Japanese patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a pilot study. *The Drug Monit*. Epub ahead of print. (査読有)
3. Yamashita Y, [Suzuki K](#), Matsumoto T, Ikejiri M, Ohishi K, Katayama N, Suzuki-Inoue K, Wada H. Elevated plasma levels of soluble C-type lectin-like receptor 2 (CLEC2) in patients with thrombotic microangiopathy. *Thromb Res*. Epub ahead of print. (査読有)
4. Fujioka M, [Suzuki K](#), Iwashita Y, Imanaka-Yoshida K, Ito M, Imai H. Influenza-associated septic shock accompanied by septic cardiomyopathy that developed in summer and mimicked fulminant myocarditis. *Acute Med Surg*. 6: 192-196, 2019. (査読有)
5. Shindo A, [Suzuki K](#), Iwashita Y, Tomimoto H. Sepsis-associated encephalopathy with multiple microbleeds in cerebral white matter. *Am J Med*. 131: e297-298, 2018. (査読有)
6. Wada H, Matsumoto T, [Suzuki K](#), Imai H, Katayama N, Iba T, Matsumoto M. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J*. 16: doi: 10.1186/s1259-018-2, 2018. (査読有)
7. Iwashita Y, Hiramoto T, [Suzuki K](#), Hashizume R, Maruyama K, Imai H. Possibility of venoarterial extracorporeal membranous oxygenator being a bridging therapy for hemodynamic deterioration of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy prior to initiating chemotherapy: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 97: e12169, 2018. (査読有)
8. Matsumoto T, Wada H, Fujimoto N, Toyoda J, Abe Y, Ohishi K, Yamashita Y, Ikejiri M, Hasegawa K, [Suzuki K](#), Imai H, Naktani K, Katayama N. An evaluation of the activated partial thromboplastin time waveform. *Clin Appl Thromb Hemost*. 24: 764-770, 2018. (査読有)
9. Uemura S, [Suzuki K](#), Katayama N, Imai H. Superior mesenteric artery syndrome leading to reversible mucosal gangrene. *Acute Med Surg*. 4: 375-376, 2017. (査読有)
10. Tagome SC, Yamamoto A, [Suzuki K](#), Katayama N, Imai H. Cortical blindness induced by hepatic encephalopathy: case report and review of published case reports. *Acute Med Surg*. 4: 109-113, 2017. (査読有)
11. Aota T, Wada H, Fujimoto T, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, [Suzuki K](#), Imai H, Usui M, Isaji S, Uchiyama T, Seki Y, Katayama N. Evaluation of the diagnostic criteria for the basic type of DIC established by the Japanese society of thrombosis and hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 23: 838-834, 2017. (査読有)
12. Fujioka M, [Suzuki K](#), Fujii E, Katayama N, Imai H. Usefulness of prothrombin complex concentrate for cardiac injury in patients receiving oral anticoagulant therapy. *Acute Med Surg*. 3: 210-211, 2016. (査読有)
13. [Suzuki K](#), Iwashita Y, Enokiya T, Yokoyama K, Fujioka M, Katayama N, Imai H. Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates in an emergency department: a review of 15 cases. *Acute Med Surg*. 3: 94-100, 2016. (査読有)
14. Watanabe M, [Suzuki K](#), Fujinaga K, Yamamoto A, Fujioka M, Katayama N, Imai H. Postmortem diagnosis of massive gastrointestinal bleeding in a patient with aberrant right subclavian artery-esophageal fistula. *Acute Med Surg*. 3: 139-142, 2016. (査読有)
15. Yamamoto A, [Suzuki K](#), Iwashita Y, Yokoyama K, Omori Y, Suzuki H, Imai H. Controlled normothermia for a cerebral air embolism complicating computed tomography-guided transthoracic

- needle biopsy of the lung. *Acute Med. Surg.* 3: 265-267, 2016. (査読有)
16. [Suzuki K](#), Yokoyama K, Yamamoto A, Fujioka M, Katayama N, Imai H. Respiratory failure with hydrothorax due to acute onset pleuroperitoneal communication after upper endoscopy. *Acute Med Surg.* 3: 426-427, 2016. (査読有)
 17. Nakahashi S, Yamada T, Ogura T, Nakajima K, [Suzuki K](#), Imai H. Association of patient care with ventilator-associated conditions in critically ill patients: risk factor analysis. *PLoS One.* doi: 10.1371/journal.pone.0153060, 2016. (査読有)
 18. Aota T, Wada H, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, [Suzuki K](#), Imai H, Usui M, Isaji S, Asakura H, Okamoto K, Katayama N. An evaluation of the modified diagnostic criteria for DIC established by the Japanese society of thrombosis and hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 23: 838-843, 2016. (査読有)
 19. [Suzuki K](#), Nakamura A, Ishikura K, Ima H. Recurrent SDSE bacteremia resulting in streptococcal toxic shock syndrome in a patient with Noonan syndrome. *BMJ Case Rep.* pii: bcr2016216219092. doi: 10.1136/bcr-2016-216092, 2016. (査読有)
 20. Ino K, Nakase K, [Suzuki K](#), Nakamura A, Fujieda A, Katayama N. Bacteremia due to *Leuconostoc pseudomesenteroides* in a patient with acute lymphoblastic leukemia: case report and review of the literature. *Case Rep Hematol*, 2016:7648628. doi: 10.1155/2016/7468268, 2016. (査読有)
 21. Kojima S, [Suzuki K](#), Katayama N, Imai H. Superior mesenteric artery syndrome as a cause of acute pancreatitis. *BMJ Case Rep.* pii: bcr201617073. doi: 10.1136/bcr-2016-217073, 2016. (査読有)
 22. Aota T, Wada H, Fujimoto N, Sugimoto K, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, [Suzuki K](#), Imai H, Kawasugi K, Madoiwa S, Asakura H, Katayama N. The valuable diagnosis of DIC and pre-DIC and prediction of a poor outcome by the evaluation of diagnostic criteria for DIC in patient with hematopoietic injury established by the Japanese society of thrombosis and hemostasis. *Thromb Res.* 147: 80-84, 2016. (査読有)
 23. Nakamura A, [Suzuki K](#), Imai H, Katayama N. Metformin-associated lactic acidosis treated with continuous renal replacement therapy. *BMJ Case Rep.* pii: bcr2016218318. doi: 10.1136/bcr-2016-218318, 2016. (査読有)

〔学会発表〕(計 10 件)

1. [Suzuki K](#), Iwashita Y, Imai H. Influenza-associated septic shock accompanied by septic cardiomyopathy. 2019年4月、第93回日本感染症学会(愛知県・名古屋市)
2. [Suzuki K](#), Esumi R, Ikejiri K, Ito A, Iwashita Y, Fujioka M, Imai H. Influenza associated septic shock accompanied by septic cardiomyopathy. 3rd JSICM-TSCCM Joint Congress. March, 2019. Kyoto, Japan.
3. [Suzuki K](#), Ikejiri K, Tanizaki R, Arai A, Nakamura A, Imai H, Tanabe M. Regional education program for improvement the outcome by virtue of the proper use of antimicrobials. 17th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection. September, 2018. Hong-Kong, China.
4. Fujioka M, [Suzuki K](#), Iwashita Y, Sasaki K, Imai H. Influenza-associated septic shock accompanied by septic cardiomyopathy that developed in summer and mimicked fulminant myocarditis (FM). 17th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection. September, 2018. Hong-Kong, China.
5. Nakamura A, Suzuki K, Tawara I, Matsumoto T, Ino K, Imai H, Katayama N. Disseminated histoplasmosis achieved long-term survival in an AIDS patient. 17th Asia-Pacific Congress of Clinical Microbiology and Infection. September, 2018. Hong-Kong, China.
6. 岩下義明、鈴木圭、江角亮、池尻薫、伊藤亜紗実、佐々木賢、平本拓也、行光昌宏、加藤隆史、今井寛. 敗血症性ショックを伴うARDS患者に対する当院のECMO戦略. 第45回日本集中治療学会学術集会. 2018年2月、幕張メッセ(千葉県・千葉市)
7. 江角亮、鈴木圭、池尻薫、伊藤亜紗実、今井寛. 臨床所見より疑い得たエチレングリコールの1例. 第45回日本集中治療学会学術集会. 2018年2月、幕張メッセ(千葉県・千葉市)
8. 山口貴則、鈴木圭、中村彰秀、岩下義明、今井寛. 急性骨髄性白血病に対する化学療法中に合併した敗血症性ARDSに対して、集学的治療で救命した1例. 第45回日本集中治療学会学術集会. 2018年2月、幕張メッセ(千葉県・千葉市)
9. Fujioka M, Shindo A, [Suzuki K](#). Imaging in sepsis-associated encephalopathy. 30th International congress of chemotherapy and infection. November, 2017. Taipei, Taiwan.
10. 鈴木圭、池尻薫、伊藤亜紗実、平本拓也、石倉健、大森教成、藤岡正紀、武田多一、今井寛. 非典型的な症状で発症した上腸間膜動脈症候群の1例. 第20回日本臨床救急医学会. 2017年6月、東京国際フォーラム(東京都・千代田区)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。