

How to Diagnose and Treat Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI)?

Wan-Chu Hung, DVM, MS, DACVECC

whung@ufl.edu

3/17/2024

概要



定義



病態生理



診斷



治療

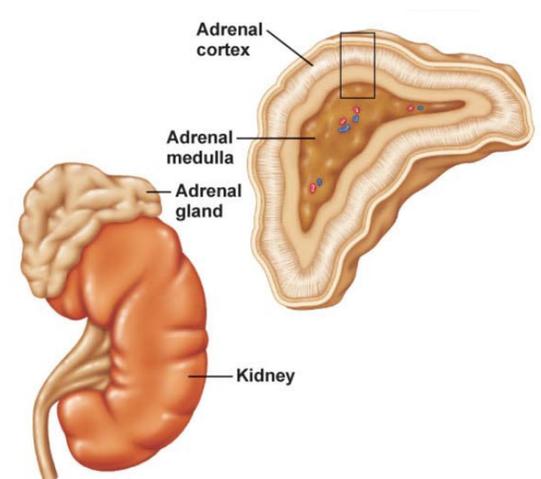
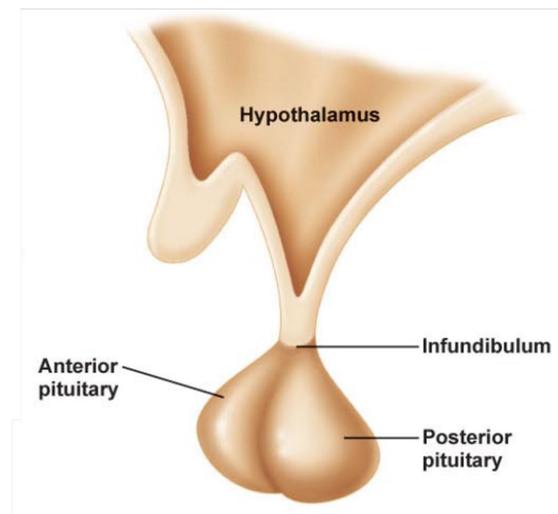
定義

- **Annane D, et al. JAMA. 2000で初めて提唱された**
 - 相対的副腎不全
- **Marik PE, et al. Crit Care Med. 2008**
 - 重症関連コルチコステロイド障害 (CIRCI)

定義

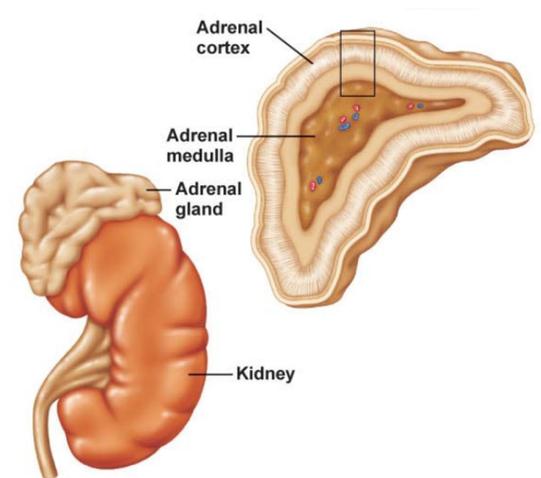
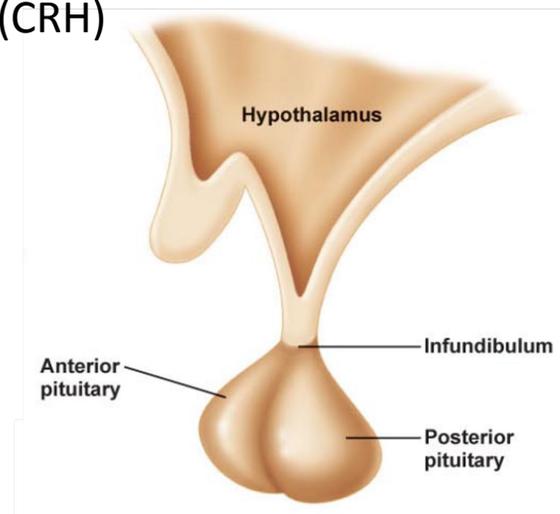
- **患者の疾患の重症度に対して相対的に不十分な細胞レベルでのコルチコステロイド活性**
 - 細胞内でのグルココルチコイドに誘導された異常な抗炎症反応による制御不能な全身性炎症反応（通常は過剰となる）

視床下部-下垂體- 副腎軸



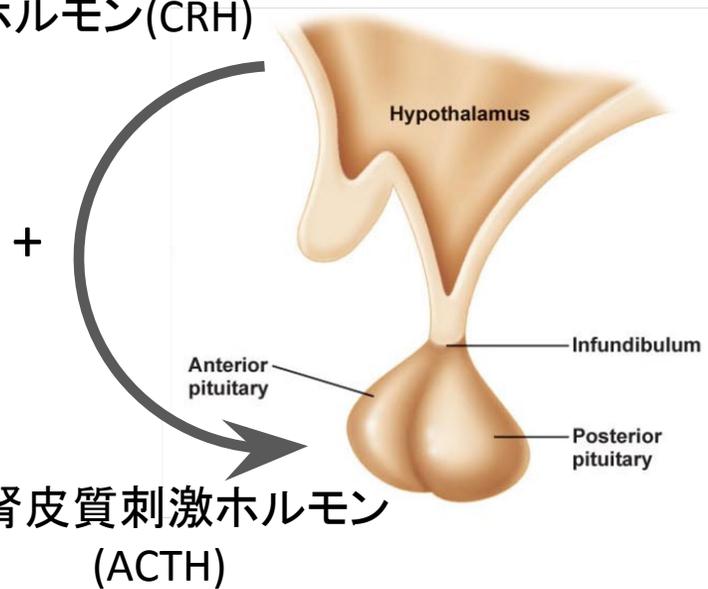
視床下部-下垂体- 副腎軸

副腎皮質刺激ホルモン
放出ホルモン(CRH)

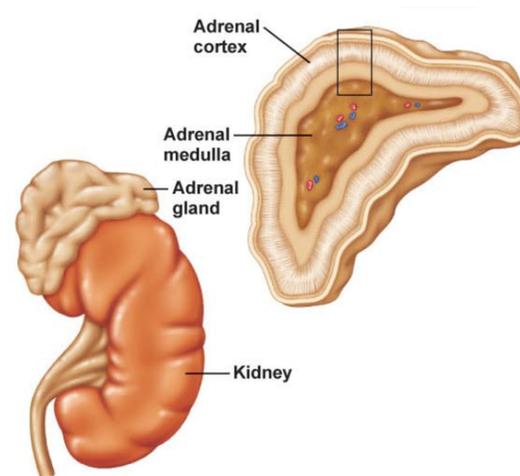


視床下部-下垂体- 副腎軸

副腎皮質刺激ホルモン
放出ホルモン(CRH)

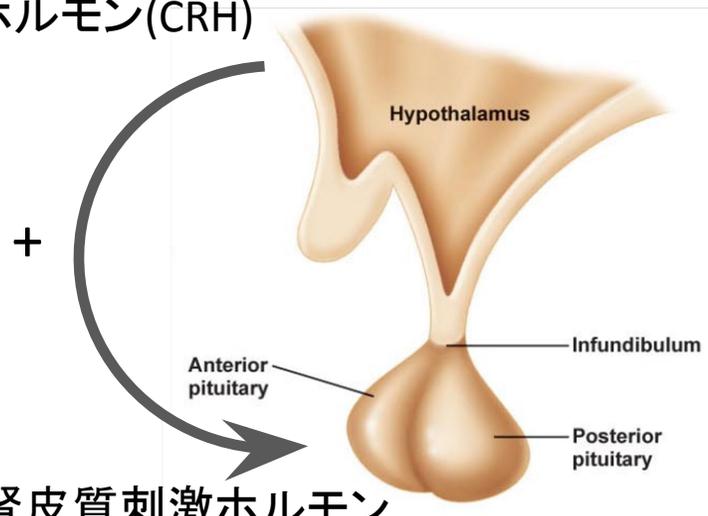


副腎皮質刺激ホルモン
(ACTH)

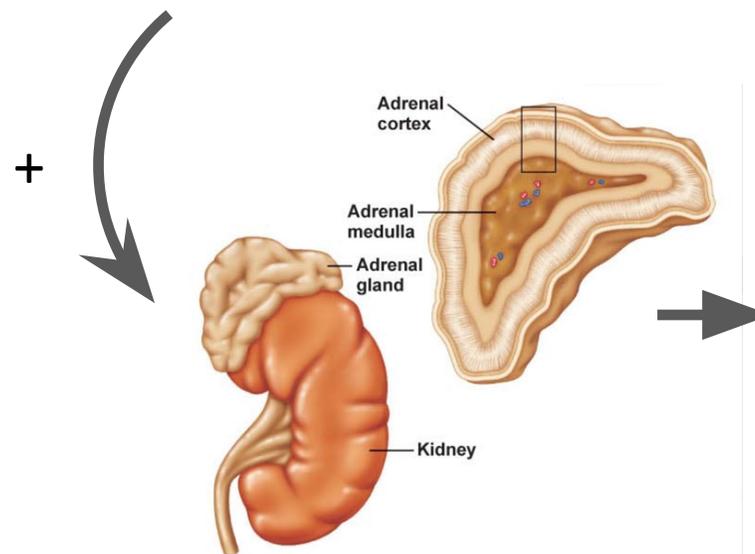


視床下部-下垂体- 副腎軸

副腎皮質刺激ホルモン
放出ホルモン(CRH)



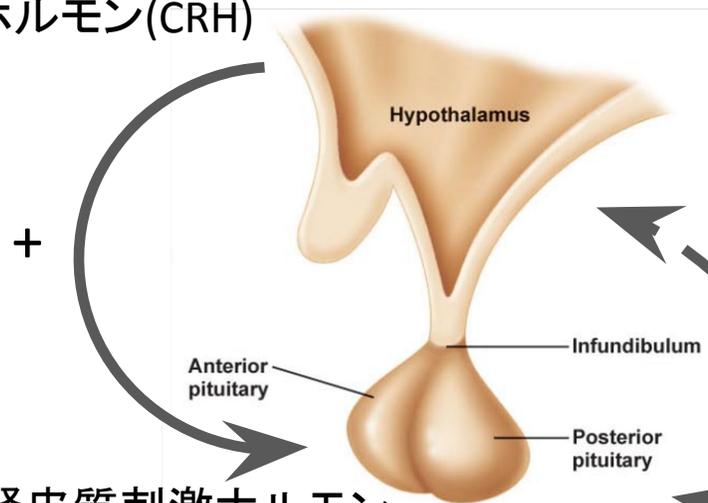
副腎皮質刺激ホルモン
(ACTH)



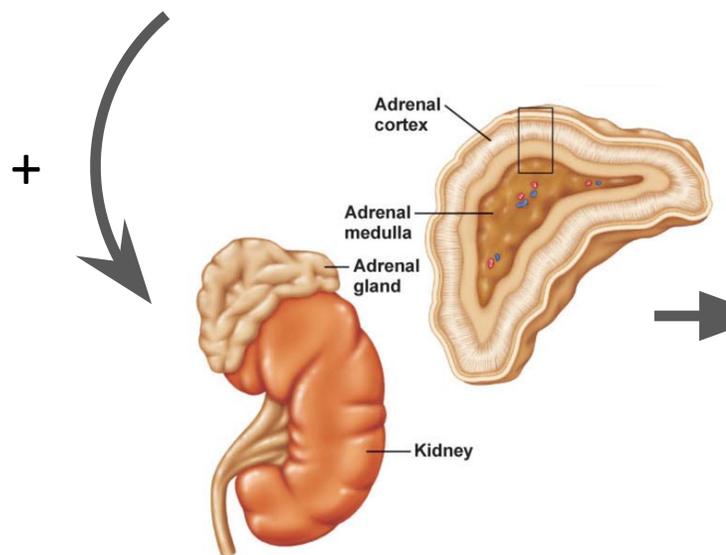
グルココルチコイド

視床下部-下垂体- 副腎軸

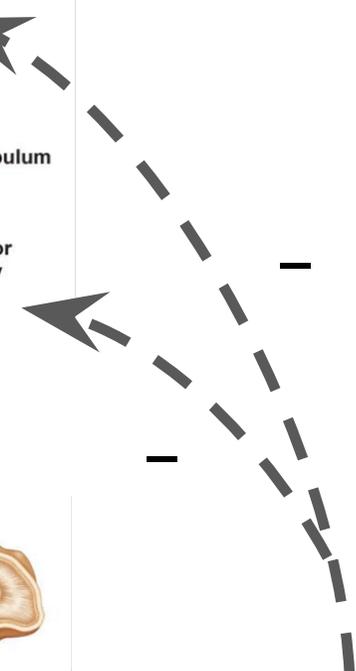
副腎皮質刺激ホルモン
放出ホルモン(CRH)



副腎皮質刺激ホルモン
(ACTH)



グルココルチコイド



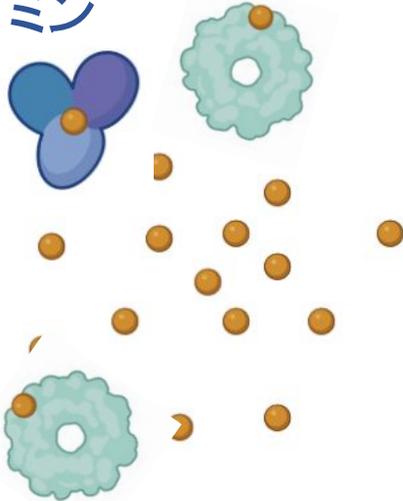
内因性グルココルチコイド

- コルチゾール (グルココルチコイド活性の 95%)
- コルチコステロン (グルココルチコイド活性の4%)
- デオキシコルチコステロン

血液循環中のコルチゾール

血液循環

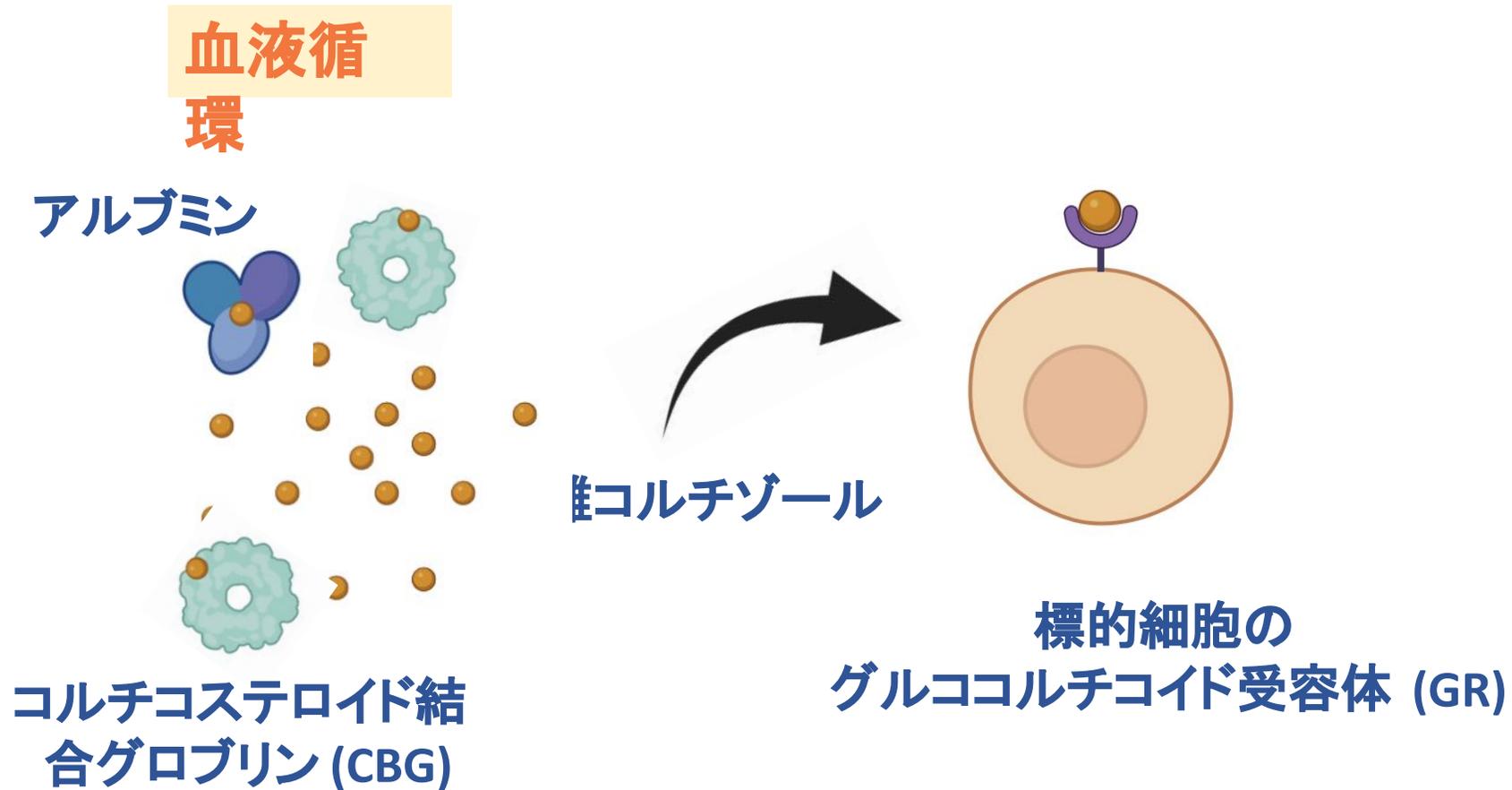
アルブミン



遊離コルチゾール

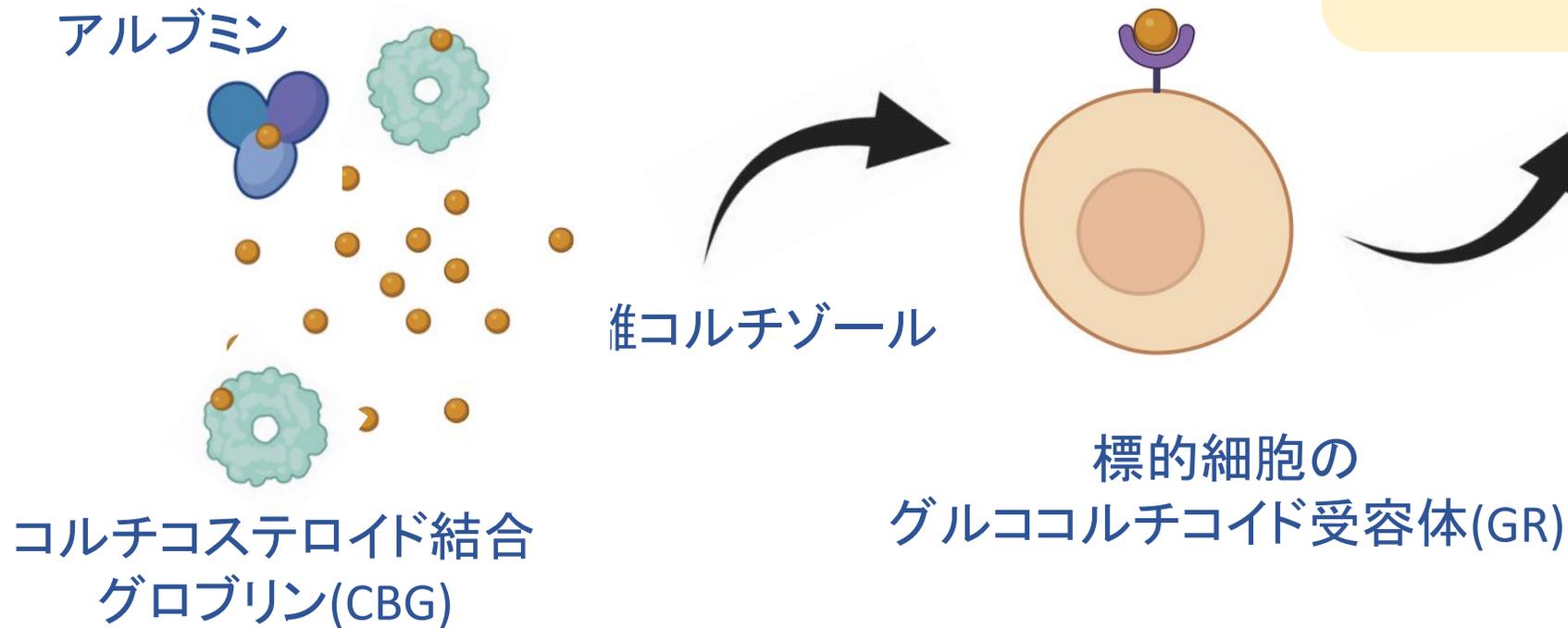
コルチコステロイド結合
グロブリン(CBG)

血液循環中のコルチゾール



血液循環中のコルチゾール

血液循環



複数の転写・翻訳経路に影響
することで細胞機能を調節する

グルココルチコイドの機能

- 通常時は、コルチゾールはサーカディアンリズムに従って生理的機能を制御している
- 病気や怪我をしている時は、HPA軸がコルチゾール産生を増加させることで臓器障害やショックの予防や感染に対する抵抗、組織修復の補助などを行う



グルココルチコイドの機能

糖新生の促進

細胞内の蛋白貯蔵
の抑制(肝臓以外)

脂肪酸の動員

炎症の予防・抑制

消化管粘膜バリア
の維持

血管緊張や透過性
の維持

ADH放出の抑制

CIRCIの病態生理

HPA軸の機能不全

グルココルチコイド産生の変化

グルココルチコイド代謝の変化

コルチゾールの蛋白結合の変化

標的組織反応性の低下

CIRCIに関連する病態

- 敗血症・敗血症性ショック
- 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)
- 重症外傷
- 熱傷
- 重症肺炎
- 大手術

CIRCIの診断

- 挑戦的
- 臨床所見
 - 昇圧剤抵抗性低血圧
 - 心血管系、神経系、呼吸器系異常

CIRCIの診断

- 人医療
 - 血漿基礎コルチゾール値 $< 10 \mu\text{g/dL}$
 - コシントロピン(250 μg)投与から60分後のベースラインとのコルチゾール値の変化 $< 9 \mu\text{g/dL}$

CIRCIの診断

- 人医療

- 血漿中基礎コルチゾール値 $< 10 \mu\text{g/dL}$
- コシントロピン(250 μg)投与から60分後のベースラインとのコルチゾール値の変化 $< 9 \mu\text{g/dL}$

~~血漿中遊離コルチゾール値
低用量(1- μg)ACTH刺激試験
コルチコトロピン値~~

CIRCIの診断

- 人医療
 - ガイドライン毎のコンセンサスの違い
 - 2021 Surviving Sepsis Guidelines – コルチコステロイド開始前の臨床検査は不必要

CIRCIの診断

- 獣医療
 - コンセンサスは存在しない
 - ベースラインコルチゾール値の変化 $< 3 \mu\text{g/dL}$

治療

コルチコステロイド

人医療での推奨

- 敗血症性ショック

- SCCM & ESICM CIRCI Guideline (2017)

- 輸液および中～高用量の昇圧剤

(ノルアドレナリン > 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ あるいは同等の昇圧剤)に反応しない敗血症性ショックの成人に対してヒドロコルチゾンの投与を検討するべきである

- 用量: <400 mg/day; 最低でも3日間全量を投与

人医療での推奨

- 敗血症性ショック

- Surviving Sepsis Campaign guidelines (2021)
 - ノルアドレナリンあるいはアドレナリンの投与が
0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で4時間以上必要な時はコルチコステロイドの
投与を検討するべきである
 - 用量: 200 mg/day; 4回に分けて IV q6h あるいは CRI

人医療での推奨

- **敗血症性ショック**
 - **CCM Focused Update: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Community–Acquired Pneumonia (2024)**
 - Surviving Sepsis Campaign guidelinesと同様

人医療での推奨

- **急性呼吸窮迫症候群(ARDS)**

- SCCM & ESICM CIRCI Guideline (2017)

- 早期の中等～重症ARDS($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) に対してコルチコステロイドの投与を推奨
- メチルプレドニゾンが推奨- 肺への組織移行性に優れる、長い滞留時間
- 用量: 13日間かけて漸減
 - 早期 (発症から7日まで): 1 mg/kg/day
 - 後期 (発症から6日以降): 2 mg/kg/day

人医療での推奨

- **急性呼吸窮迫症候群(ARDS)**
 - CCM Focus Updates: **Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, ARDS, and CAP (2024)**
 - 本文参照

人医療での推奨

- **市中感染性肺炎(CAP)**
 - SCCM & ESICM CIRCI Guideline (2017)
 - 入院が必要な成人の市中感染性肺炎患者では
コルチコステロイド投与の検討をするべきである
 - 用量: ヒドロコルチゾン < 400mg/day IV (あるいは同等のもの)を
5-7日間投与

人医療での推奨

- **市中感染性肺炎(CAP)**

- CCM Focus Updates: Guidelines on Use of Corticosteroids in Sepsis, ARDS, and CAP (2024)

- 重症肺炎(昇圧剤投与や人工呼吸器管理を要する敗血症性ショック)でのみコルチコステロイド投与を考慮すべきである
- 用量: 本文参照

人医療での推奨

- **重症外傷**

- SCCM & ESICM CIRCI Guideline (2017)
 - コルチコステロイドの投与を推奨しない

ミネラルコルチコイド?

- **APROCCHSS trial (2018 NEJM)**

- 成人の敗血症性ショックに対して
ヒドロコルチゾン+フルドロコルチゾンを投与
- 他施設共同無作為化プラセボ対照試験
- ヒドロコルチゾン 50mg IV q6h + フルドロコルチゾン 50 mcg PO q24h 7日間
- 1241人の患者
- 対照群と比較し介入群で90日死亡率が有意に低下

ミネラルコルチコイド?

- **Fludrocortisone Dose Response Relationship in Septic Shock – FluDReSS trial**
 - 患者組入が終了した段階

現状、CIRCIに対するミネラルコルチコイド
投与に関する推奨はない

獣医療での推奨

- 研究は僅か
- 犬
 - **Peyton JL, et al. (2009)**
 - ヒドロコルチゾン 0.5 mg/kg IV q6h を4日間、その後 0.5 mg/kg IV q8h を3日間、その後8日目にq12hに漸減し休薬
 - **Summers AM, et al. (2021)**
 - ローディング用量 1 mg/kg IV ボーラス後に0.08 mg/kg/h CRI

獣医療での推奨

- 猫

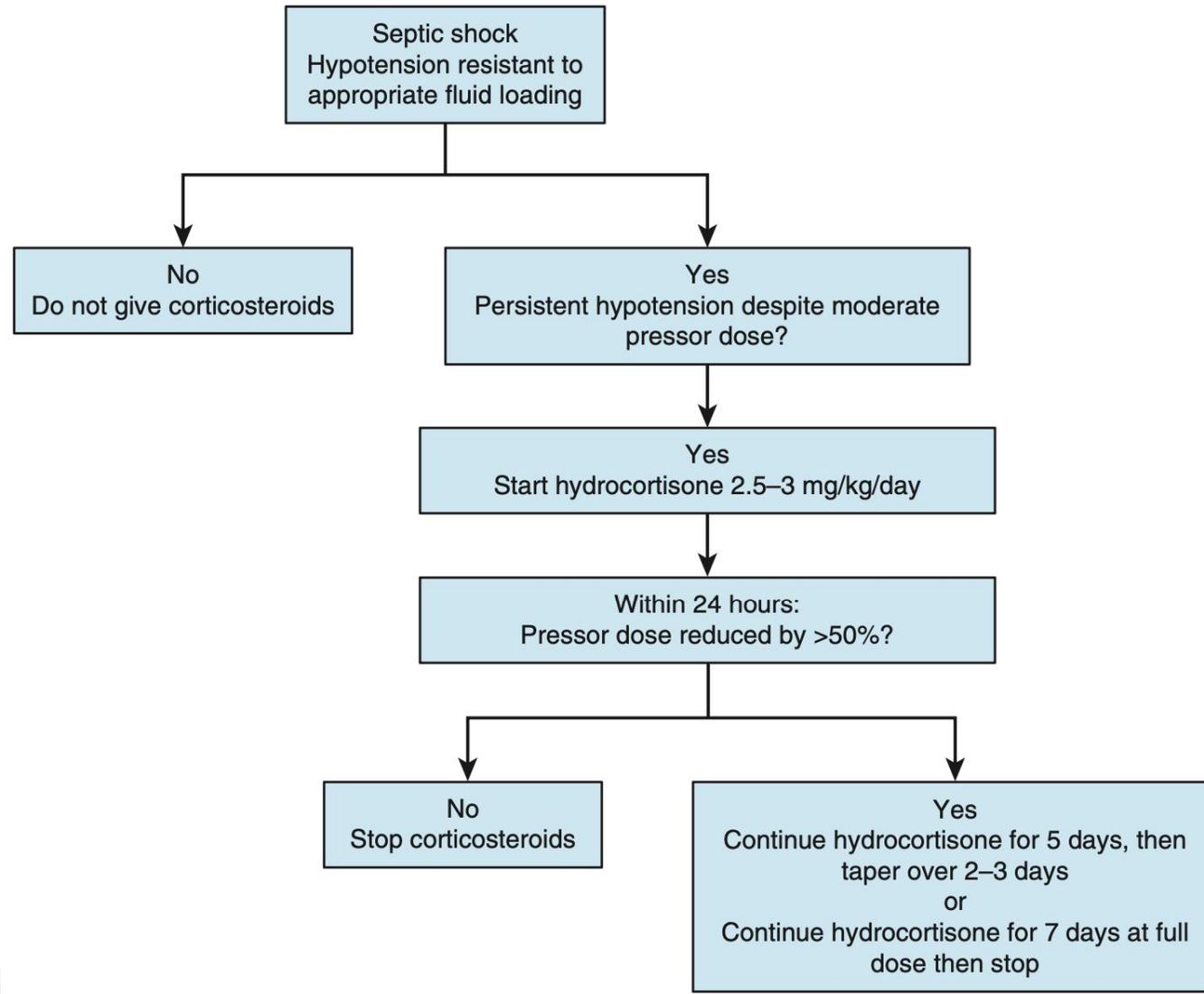
- **Durkan S, et al. (2007)**

- デキサメタゾン 0.08 mg/kg IV q24h 7日間, その後プレドニゾン (0.2 mg/kg PO q12h) に変更し2週間で漸減

- **Pisano SRR, et al. (2017)**

- ヒドロコルチゾン 1 mg/kg IV 後に 0.16 mg/kg/h CRI、その後48時間毎に50%ずつ5日間かけて漸減・休薬

獣医療での推奨



様々なコルチコステロイド

短時間作用型



長時間作用型

	糖質・抗炎症作用	鉱質作用	同力価用量 (mg)
コルチゾール	1	1	20
ヒドロコルチゾン	1	0.8	20
コルチゾン	0.8	0.8	25
プレドニゾン	4	1	5
プレドニゾロン	4	1	5
メチルプレドニゾロン	5	0	4
デキサメタゾン	30	0	0.75
ベタメタゾン	30	0	0.6

様々なコルチコステロイド

- **Gardiner D, Harris B. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* . 2025.**
 - 後ろ向き研究
 - 60頭の昇圧剤抵抗性低血圧を呈した敗血症の犬
 - 26頭がデキサメタゾン投与 (0.002–0.39 mg/kg IV、投与頻度は様々)、34頭は投与されず
 - 昇圧剤休薬までの時間と生存退院率に有意差なし

CIRCIにおけるコルチコステロイドの副作用

- 人医療、獣医療ともに報告は少ない
- 高血糖が最も多い
- 消化管出血や二次感染のリスク上昇を示唆するエビデンスなし

Take Home Messages

Take Home Messages

- CIRCIは様々な疾患や重篤な病態に関連している

Take Home Messages

- CIRCIは様々な疾患や重篤な病態に関連している
- CIRCIの病態生理は複雑かつ多岐にわたる

Take Home Messages

- CIRCIは様々な疾患や重篤な病態に関連している
- CIRCIの病態生理は複雑かつ多岐にわたる
- CIRCIの患者を同定することは診断上の課題である

Take Home Messages

- CIRCIは様々な疾患や重篤な病態に関連している
- CIRCIの病態生理は複雑かつ多岐にわたる
- CIRCIの患者を同定することは診断上の課題である
- コルチコステロイドがCIRCI治療の軸である

Take Home Messages

- CIRCIは様々な疾患や重篤な病態に関連している
- CIRCIの病態生理は複雑かつ多岐にわたる
- CIRCIの患者を同定することは診断上の課題である
- コルチコステロイドがCRICI治療の軸である
- 診断や治療戦略に関するさらなる研究が必要である



Thank you!

Definitions

February 23, 2000

A 3-Level Prognostic Classification in Septic Shock Based on Cortisol Levels and Cortisol Response to Corticotropin

Djillali Annane, MD, PhD; Véronique Sébille, PhD; Gilles Troché, MD; [et al](#)

» [Author Affiliations](#)

JAMA. 2000;283(8):1038-1045. doi:10.1001/jama.283.8.1038

Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine

Marik, Paul E. MD, FCCM; Pastores, Stephen M. MD, FCCM; Annane, Djillali MD; Meduri, G Umberto MD; Sprung, Charles L. MD, FCCM; Arlt, Wiebke MD; Keh, Didier MD; Briegel, Josef MD; Beishuizen, Albertus MD; Dimopoulou, Ioanna MD; Tsagarakis, Stylianos MD, PhD; Singer, Mervyn MD; Chrousos, George P. MD; Zaloga, Gary MD, FCCM; Bokhari, Faran MD, FACS; Vogeser, Michael MD

[Author Information](#) ☺

Critical Care Medicine 36(6):p 1937-1949, June 2008. | DOI: 10.1097/CCM.0b013e31817603ba

- First c
- Re
- Marik
- Cri

Pathophysiology of CIRCI

**Dysfunction of the
HPA axis**

**Alterations in
glucocorticoid
production**

**Modifications in
glucocorticoid
metabolism**

**Changes in cortisol
protein binding**

**Impaired target
tissue responses**

Recommendations in Human Medicine

- SCCM & ESICM CIRCI Guideline (2017)
 - Hydrocortisone should be considered in adult patients with septic shock that is unresponsive to fluids and moderate- to high-dose vasopressor therapy (e.g., norepinephrine >0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or equivalent)
 - Dose: <400 mg/day; administered at full dose for at least 3 days