



2019年8月21日放送

## 「ICUにおける感染症マネジメントのピットフォール」

亀田総合病院 集中治療科部長 林 淑朗

### 敗血症

近年、敗血症の定義が変更され、臓器障害を伴った感染症を敗血症と呼ぶようになりました。敗血症に至った感染症は予後も悪く、集中治療の適応となることが多いです。集中治療を専門とするチームによる絶え間ない管理が要求されるので、感染症の患者（感染症を疑う患者）が敗血症になっているかは、その後の管理方針を決める重要な岐路になります。

臓器障害といっても人によって様々な基準を用いては困りますので、専門家は SOFA スコアというスコアリング・システムを用いて臓器障害の有無を判定するようになりましたが、集中治療を専門としない医師の場合には、呼吸回数 22 回/分以上、収縮期血圧 100mmHg 以下、意識レベル低下といった、ベッドサイドで簡単に得られる情報に置き

換えても良いかもしれません。SOFA スコアの簡略版として提唱されている qSOFA では、感染症疑いの患者がこれらのうち2つを満たせば陽性と判断し、敗血症を疑い、上級医や、より専門的なチームや医療機関に患者管理を託すのが良いと思います。

SOFA score	1	2	3	4
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> (mmHg) or SaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	<400	<300	<220	<100
Platelets x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	<150	<100	<50	<20
Bilirubin (mg/dL)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Hypotension	MAP <70*	dopamine ≤5 or any dobutamine†	dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	dopamine >15 or norepinephrine >0.1
Glasgow Coma Score	13-14	10-12	6-9	<6
Creatine (mg/dL) or Urine output (mL/day)	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
			<500	<200

\*MAP = mean arterial pressure (mmHg)  
†Vasoactive agents administered for at least 1 hour (doses given are in micrograms/kg/minute)

敗血症性ショックと言われる、敗血症の中でもとりわけ死亡率の高い重症のカテゴリーがあります。敗血症性ショックの診断基準は、「敗血症」であることに加えて、「乳酸値が 2 mmol/L 以上」かつ「十分な輸液後も平均血圧を 65mmHg 以上に維持するため

に昇圧剤が必要」な状態と、定義されています。敗血症性ショックの治療は、まさに専門チームの管理が必要になってきますので、敗血症を疑ったら早期から乳酸値を測定し、死亡率の高い集団を見逃さないようにすることが大事です。

## 敗血症性ショック

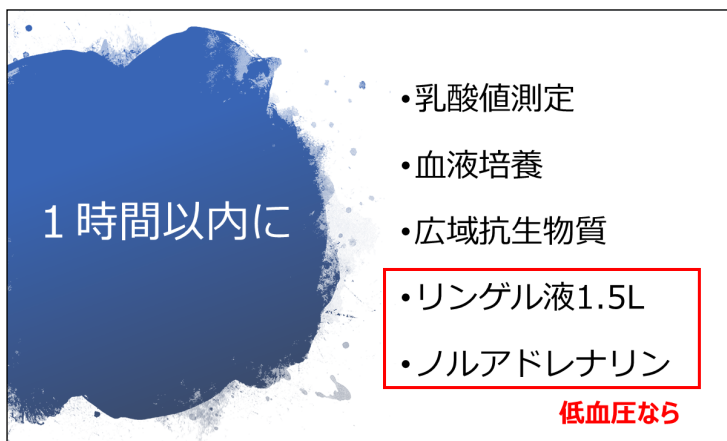
= 敗血症 + 乳酸値 > 2 + 昇圧剤依存

### 有効性の低い診断アプローチ

感染症疑いの患者を目の前にしたときに、例えば CRP やプロカルシトニンといった、バイオマーカーを診断の一助にするアプローチが普及しているかもしれませんが、少なくとも集中治療室における感染症（重症患者の感染症）に関して言うならば、こういったバイオマーカーは以後のマネジメントの決定に役に立ちません。プロカルシトニンに関しては、治療がうまくいって、数日後に患者の状態が安定したときに、抗生剤投与を中止する判断に役立つとする研究結果が複数あり、この用途に関しては有望だと思います。しかしながら、急性期に、抗菌薬を始めるか始めないかの判断には役立ちません。

### 1時間バンドル

目の前の患者が敗血症であると診断した場合、早急な治療介入が必要になってきます。Surviving Sepsis Campaign Guideline(SSCG)という敗血症マネジメントの国際ガイドラインがありますが、SSCGでは「1時間バンドル」と称する1時間以内に達成すべき一連の医療介入を提唱しています。1時間バンドルは、①乳酸値測定、②血液培養、③広域抗生物質投与、④リンゲル液急速輸液、⑤ノルアドレナリン持続投与の5つで構成されています。



1時間以内に

- 乳酸値測定
- 血液培養
- 広域抗生物質
- リンゲル液1.5L
- ノルアドレナリン

低血圧なら

まず、乳酸値測定ですが、先述の敗血症性ショックの診断に必要なだけでなく、継続的に値の低下トレンドを確認することで、現在の治療がうまくいっているという判断にも使用されています。逆に、治療介入に伴って、乳酸値が低下して行かない場合には、現行の治療がうまくいっていないことを想定する必要があります。

次に、血液培養です。集中治療室で診療を行っている立場からすると、初療の先生が抗生物質投与前に血液培養をとってくださっていると大変助かります。集中治療室入室数日後に、初療で採取された血液培養が陽性になって、原因微生物が特定されるこ

とがよくありますが、そのような場合に、私たちは自信を持って、最も適した抗生剤を選択する（de-escalation）ことが可能になります。

そして、広域抗生剤の投与です。繰り返しになりますが、血液培養採取後です。広域抗生剤投与といっても、やみくもにカルバペネムを選択するものではありません。病歴、身体所見、疫学、といった通常の内科診療で利用する情報をもとに、とりわけ、感染臓器（肺か？腹腔内か？中枢神経か？尿路か？など）、されにはそれらの臓器に感染する具体的な微生物を意識しながら抗生剤を選択します。敗血症では、結果的に広域になることが多いというだけです。

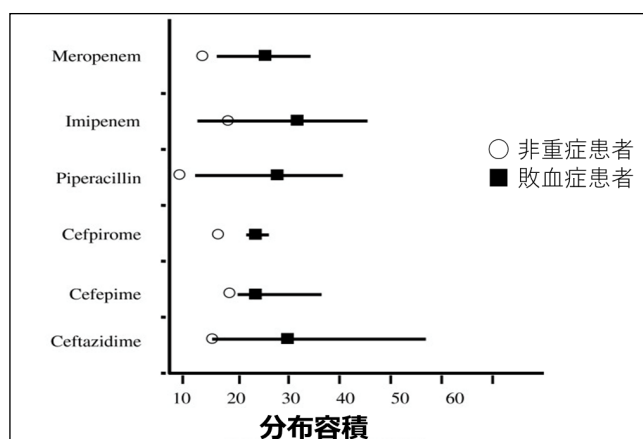
さらに、血圧が低ければ（平均血圧が **65mmHg** 未満）、リンゲル液を1時間以内に少なくとも **30mL/kg**（体重 **50kg** なら **1.5L**）急速輸液してください。輸液製剤の選択で忘れてはいけないのが、**HES** 製剤は禁忌ということです。複数の大規模 RCT で、集中治療患者や敗血症患者に対して、**HES** で輸液蘇生を行うと、リンゲル液に代表される晶質液で蘇生した場合に比して、死亡率が上昇したり、腎予後が悪くなったりするという結果が得られているからです。なお、特に敗血症性ショックでは、**30mL/kg** 程度の輸液では不十分で、**250mL~500mL** のリンゲル液の急速輸液を適宜繰り返していきます。

最後に、昇圧剤（血管収縮剤）の持続投与開始です。第一選択薬はノルアドレナリンです。これも血圧が低ければ（平均血圧が **65mmHg** 未満）行う介入です。以前は、最初の急速輸液 (**30mL/kg**) が終わるまで待っていましたが、最近では、血圧が低ければ、輸液終了を待たずノルアドレナリンの持続投与を開始するようになりました。

### 薬物動態を考慮した抗菌薬投与

重症感染症の患者に抗生物質を使うときに、臨床薬理学的な視点を加えると、より適切な感染症マネジメントができるかもしれません。

とりわけ大事なことを1つ挙げると、初回投与の抗生剤は、増量することはあっても減量することはないということです。私たちが日常診療でよく使うβラクタム系の抗生物質やバンコマイシンは親水性で、敗血症で起こる血管透過性亢進により大量の水分とともに血管外に漏れてしまいます。臨床薬理学的に言うと、薬剤の分布容積が著明に拡大します。分布容積の拡大は、血中濃度の低下を起こします。初回投与で十分な血中濃度を得るのに必要な投与量は、腎機能に関係なく非重症患者に比べて少なくとも同等以



上です（多くの場合、2倍程度）。腎機能に応じた、投与量・投与間隔の調整は2回目以降の投与から行います。

もう一つ、Augmented Renal Clearance (ARC) という、腎クリアランスが亢進（クレアチニン・クリアランス 130mL/min 以上）している状態が敗血症患者（そのほかにも多くの重症患者）でしばしば認められるということがここ 10 年くらいで注目されてきています。昔は、敗血症というと、腎障害、すなわち腎クリアランスが低下している方ばかりに注意が向けられていました。しかし今では、敗血症（重症患者）の腎機能は低下のみならず亢進まで想定する必要があります。ARC では、通常の抗生物質の投与スケジュールでは、抗生剤が有効血中濃度を保てないかもしれません。日本ではβラクタム剤の血中濃度モニタリングが一般的にはできないのが困ったことですが、私たちは集中治療室でも、ARC を合併した敗血症の患者では、1回投与量を増量したり、投与間隔を短くしたりすることがよくあります。ちなみに、一般内科でよく普及している eGFR や、Cockcroft-Gault のクレアチニン・クリアランス予測式がありますが、これらは外来患者に使用するものであって急性期重症患者に使用するのは不適です。少し面倒ではありますが、私たちの集中治療室では、蓄尿してクレアチニン・クリアランスを測定しています。