



2011年12月21日放送

「sepsis の治療」

千葉大学大学院 救急集中治療医学教授
織田 成人

はじめに

本日は、sepsis の診断と治療に関する最近の話題について解説します。

sepsis は日本語では「敗血症」と訳されます。従来日本で「敗血症」というと、血液中に細菌や細菌の毒素（エンドトキシンなど）が検出される状態、すなわち菌血症やエンドトキシン血症とほぼ同義語として使われてきました。したがって、敗血症と診断するには血液中から細菌が検出される必要があります。しかし、血液培養で菌が検出されるには培養に2日以上かかることや、重症感染症であっても血液培養で菌が検出されるのは5、60%にすぎないことも明らかにされています。これでは診断が遅れ、その結果治療開始が遅れることとなります。sepsis が重症化して多臓器障害やショックに陥ると、その死亡率は40~60%にも上るとされています。

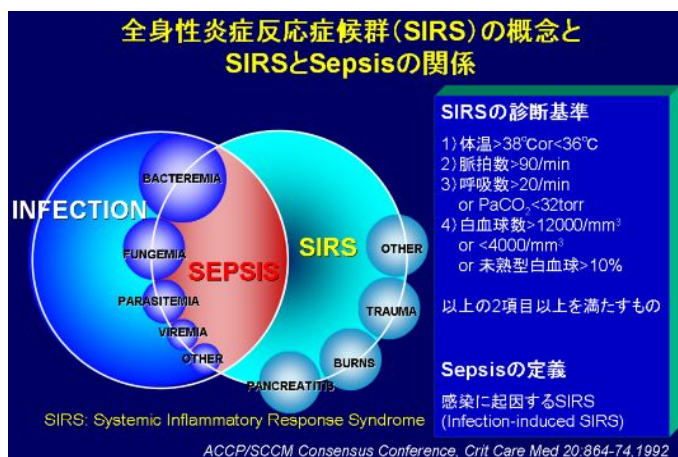
sepsis の定義

一方、欧米では以前から sepsis を、感染によって引き起こされた全身反応としてとらえ、血液培養が陰性であっても発熱や頻脈、頻呼吸、白血球増多などの所見があれば sepsis と診断していました。しかし、感染以外にも外傷や熱傷、急性膵炎などではしばしば同様の全身症状を呈します。そこで1991年に、アメリカ胸部疾患学会（ACCP）とアメリカ集中治療医学会（SCCM）が合同カンファレンスを開き、sepsis を明確に定義しました。このカンファレンスではじめて提唱されたのが、全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndrome: SIRS）の概念です。SIRS は、①38℃以上の発熱または35℃未満の低体温、②毎分90回以上の頻脈、③毎分20回以上の頻呼吸、またはPaCO₂が32Torr未満、④白血球数が12,000以上あるいは4,000未満、または未熟型白血球が10%以上、の4項目のうち2項目以上を満たす場合と定義されました。そして、SIRS が感染によって引き起こされた場合を、sepsis と定義しました。

すなわち、この定義では菌血症やエンドトキシン血症であってもなくても、全身状態から sepsis と診断できるわけです。それによって早期に治療を開始することができます。

さらにこの合同カンファレンスで、重症敗血症 (severe sepsis)、敗血症性ショック (septic shock) もはじめて定義されました。重症敗血症は sepsis の中で、乳酸アシドーシス、乏尿、意識混濁などの臓器灌流低下による臓器障害や低血圧を示す場合と定義されています。また、敗血症性ショックは重症敗血症の中で、十分な輸液負荷を行っても収縮期血圧が 90mmHg 未満、または通常の高血圧よりも 40mmHg 以上の低下が持続する場合と定義されます。ただし、血圧を維持するために強心剤や昇圧剤の投与を必要とする場合は、必ずしもこの血圧を満たさなくてもショックと診断できます。

この新しい sepsis の定義は、国際的に広く受け入れられ、この定義に従って様々な臨床試験が行われるようになりました。そして、sepsis の治療に関していくつかのエビデンスが蓄積されるようになってきています。この sepsis の定義は 10 年後の 2001 年に見直され、sepsis を感染によって引き起こされた SIRS とすることについては、変更する必要はないとされました。ただ、sepsis の診断基準として、先に述べた SIRS に加えて、1 日 2 kg 以上の体液増加や高血糖、CRP やプロカルシトニン高値が加えられました。また、重症敗血症の診断基準では、乏尿、意識混濁、低血圧に加えて急性肺障害、凝固異常、高ビリルビン血症が追加されました。



重症敗血症 (Severe Sepsis) とは

敗血症の中で

- ・乳酸アシドーシス
- ・乏尿
- ・意識混濁

などの臓器障害や臓器灌流低下または低血圧を呈する状態

ACCP/SCCM Consensus Conference, Crit Care Med 20:864-74, 1992

敗血症性ショック (Septic Shock) とは

重症敗血症のなかで、十分な輸液負荷を行っても

- ・収縮期血圧 < 90mmHg
- ・通常よりも > 40mmHg の低下

が持続するもの

または、血圧を維持するために強心剤や昇圧剤が必要な場合

ACCP/SCCM Consensus Conference, Crit Care Med 20:864-74, 1992

SSCG

sepsis の診断基準の見直しが行われた翌年の 2002 年に、スペインのバルセロナで開かれたヨーロッパ集中治療医学会で、欧米の集中治療関連の学会を中心に sepsis の救命率を改善するための国際的なキャンペーンの開始が宣言されました。これが **Surviving Sepsis Campaign** (敗血症救命キャンペーン) です。このキャンペーンは、重症敗血症の死亡率を 5 年間で 25% 低下させることを目的として開始されました。そしてこのキャンペーンの一環として、重症敗血症・敗血症性ショックの診断・治療に関するエビデンスに基づくはじめのガイドラインとして **Surviving Sepsis Campaign** ガイドライン (以下 SSCG) が 2004 年に発表されました。このガイドラインはすでに 2008 年に改定版が発表され、現在来年の第 3 版発表に向けて再改定中です。わが国からは、日本救急医学会と日本集中治療医学会が第 2 版からその作成にかかわっています。

SSCG の内容は多岐にわたり、感染症の治療だけでなく、初期蘇生や輸液、呼吸・循環管理、鎮痛・鎮静など、ICU における全身管理のガイドラインといってもいい内容になっています。裏を返せば、重症敗血症・敗血症性ショックは単なる感染症を治療するのではなく救命困難であり、ICU で集学的治療を行わなければ救命できないことを示しています。SSCG のもう一つの特徴が、sepsis の治療に時間の概念を導入した事です。例えば、重症敗血症・敗血症性ショックと診断した場合は、1 時間以内に抗菌薬の投与を開始すること、血中乳酸値が高値を示す場合は直ちに十分な輸液負荷とカテコラミン(ノルアドレナリンまたはドパミンが第一選択とされていますが) 投与による循環管理を行って、6 時間以内に目標値を達成することが推奨されています。この組織酸素代謝失調を改善することを目的として、中心静脈圧を 8mmHg 以上、平均血圧を 65mmHg 以上、尿量 0.5ml/kg/hr 以上、そして中心静脈血の酸素飽和度 (ScvO₂) を 70% 以上の、すべての目標値を治療開始から 6 時間以内に達成する循環管理を、early-goal directed therapy といいます。この循環管理を行う

敗血症の診断基準

- 全身状態の指標
 - 発熱(深部温>38°C)
 - 低体温(深部温<36°C)
 - 心拍数>90/minまたは年齢相応の正常値>2SD
 - 頻呼吸
 - 精神状態の変化
 - 明らかな浮腫または体液過剰(24時間で>20mL/kg)
 - 高血糖(血糖値>120mg/dL)(糖尿病ではない場合)
- 炎症の指標
 - 白血球増多(WBC>12,000/ μ L)
 - 白血球減少(WBC<4,000/ μ L)
 - 白血球数正常で未熟型白血球>10%
 - CRP 正常値>2SD
 - 血漿Procalcitonin 正常値>2SD

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definition conference
Crit Care Med 2003;31:1250-56

重症敗血症の診断基準

- 臓器障害の指標
 - 低酸素血症($\text{PaO}_2/\text{F}_2\text{O}_2 < 300$)
 - 急性乏尿(尿量<0.5mL/kg/hrが2時間以上)
 - クレアチニン>2.0mg/dL
 - 凝固異常($\text{PTINR} > 1.5$,または $\text{aPTT} > 60 \text{ sec}$)
 - 血小板減少($\text{PLT} < 100,000/\mu\text{L}$)
 - 高ビリルビン血症($\text{T-Bil} > 2.0 \text{ mg/dL}$)
- 臓器灌流異常の指標
 - 高乳酸血症(血中乳酸値>18mg/dLまたは2mmol/L)
- 血行動態の指標
 - 低血圧(収縮期血圧<90mmHg,平均血圧<70mmHgまたは収縮期血圧が前値より>40mmHgまたは>2SDの低下)

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definition conference
Crit Care Med 2003;31:1250-56

ことで重症敗血症の 28 日救命率が対照群と比較して 16%改善することが、無作為化比較試験 (RCT) で報告されています。

SSCGバンドル

先に述べたように、SSCG の内容は多岐にわたりますが、中でも実行すると救命率が改善するというエビデンスのある項目をいくつか集めて覚えやすいようにしたものを、「バンドル」として提供しています。「Sepsis Resuscitation bundle」は診断から 6 時間以内に達成すべき項目を集めたもので、①血中乳酸値の測定、②抗菌薬投与前の血液培養 2 セットの採取、③診断から 1 時間以内の広域抗菌薬投与、④低血圧あるいは乳酸値が 36mg/dL (4mmol/L) 以上の場合、体重あたり 20mL の初期輸液の開始とノルエピネフリンまたはドパミン投与の開始、⑤これらを行っても平均血圧が 65mmHg 未満の場合、CVP 8mmHg 以上、ScvO₂ 70%以上を達成するような循環管理を行うこと、の 5 項目が挙げられています。また、診断から 24 時間以内に達成すべき項目を挙げた

Sepsis Resuscitation Bundle (診断後6時間以内に達成)

1. 血中乳酸値 (lactate) 測定
2. 抗菌薬投与前に血液培養検体 (2セット) を採取
3. 受診から3時間以内、ICU入室から1時間以内に広域抗菌薬を投与
4. 低血圧、または lactate > 36 mg/dl (4 mmol/L):
 - ・初期輸液として 20 ml/kg の電解質液 (または相当量のコロイド) を負荷
 - ・初期輸液で平均血圧 \geq 65mmHg を達成できない場合はノルエピネフリンまたはドパミンを投与
5. 輸液を行ってもさらに低血圧 (septic shock) や血中乳酸値 > 36mg/dL (4mmol/L) が持続する場合
 - ・さらなる輸液負荷を行い CVP \geq 8mmHg を達成
 - ・中心静脈血酸素飽和度 (ScvO₂) \geq 70% または 肺動脈血酸素飽和度 (SvO₂) \geq 65% を達成 (MAP および dobutamine の投与を考慮)(Early Goal-Directed Therapy; EGD)

「Sepsis Management Bundle」では、①低血圧が持続する場合の低用量ステロイドの投与、②ヒトリコンビナント活性化プロテイン C の投与、③150 mg/dL 未満を目標とした血糖管理、④吸気プラトー圧を 30cmH₂O 以下とする肺保護的な人工呼吸管理、の 4 項目が挙げられています。このうち、

Sepsis Management Bundle (診断後24時間以内に達成)

1. 目標値を達成しても低血圧が持続する場合の低用量ステロイド (ハイドロコチゾン 50mg x 4回/day) の投与 (個々の ICU の policy による)
2. 活性化プロテイン C の投与 (個々の ICU の policy による)
3. インスリン投与による血糖コントロール < 150mg/dL
4. 吸気プラトー圧 < 30cmH₂O での人工呼吸管理

ヒトリコンビナント活性化プロテイン C は、欧米ではじめて承認された重症敗血症治療薬です。抗凝固作用に加えて、敗血症の病態に重要な炎症性サイトカインの産生を抑制する効果があるとされています。しかし、その効果についてはその後のいくつかの RCT で疑問視されていました。そして今年 (2011 年) 10 月、この薬剤が製造中止になったことが報道され、世界中に衝撃を与えました。これは敗血症性ショックを対象とした最近の RCT (PROWESS-SHOCK) で有効性を示せず、また副作用としての出血傾向が問題となったためと考えられています。これによって、2012 年に発表される予定の

SSCG の改定第 3 版では、この薬剤が削除されると考えられます。幸いなことにこの薬剤は日本では認可されていませんので、わが国の敗血症治療にはそれほど影響ないと思われま

SSCG は国際的なガイドラインであり、わが国でも多くの ICU で取り入れられつつありますが、一方では日本独自の敗血症の治療法であるエンドトキシン吸着やタンパク分解酵素阻害薬、DIC 治療薬の投与等が取り上げられていません。したがって、今後は日本独自の敗血症治療ガイドラインの作成が望まれます。現在、日本集中治療医学会では、日本版敗血症治療ガイドライン作成に向けて作業を進めているところであり、その公表が待たれます。