



2013年10月16日放送

「敗血症の診療GLと抗菌療法」

国立病院機構京都医療センター 救命救急センター医長
志馬 伸朗

はじめに

本日は、近年その存在が大きく注目されている、敗血症についてお話しします。

敗血症という言葉は、誤解されているかもしれません。血液中に菌が存在するいわゆる菌血症とは異なる概念であることをまず指摘させて下さい。敗血症とは、感染症によって全身に炎症反応と急性臓器不全が引き起こされた病態を指し、輸液治療に反応しない循環不全つまりショックを伴うものを最重症型の敗血症性ショックと呼んでいます。

2013年には、海外でsurviving sepsis campaign guidelines (SSCG) の改訂版が報告され、日本からも日本版敗血症診療ガイドライン（日本版ガイドライン）が報告されました。一方、昨年より始まったGlobal Sepsis Alliance による運動がさらに発展し、今年9月13日の世界敗血症デーに日本でも一般市民向けの啓発活動がはじまりました。これらを通じて全世界的に敗血症への関心を高め、診療成績を向上させようとする努力が始まっています。

Global Sepsis Alliance

Global Sepsis Alliance は、2020年までの5つの達成目標として

- ① 予防
- ② 早期の認知するシステムと救命救急治療の標準化
- ③ 一般市民や医療従事者への知識と認識の啓発
- ④ 適正なリハビリテーションサービスや慢性期ケア
- ⑤ 世界規模のRegistry

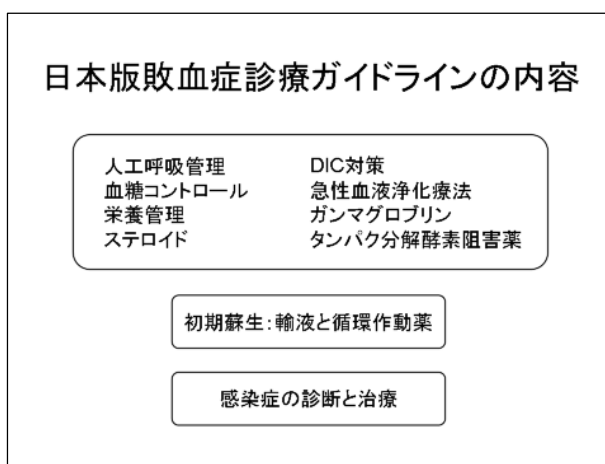
を謂い、世界的に治療法の標準化、敗血症の正確な概念の普及および大規模調査の必要性を求めています。

敗血症診療では、早期診断・早期介入という時間を意識した診療が重要となります。

しかし現状では、専門医以外の医師や看護師、一般市民に敗血症の正確な概念が十分に普及していないことが問題です。個々の治療法の標準化や、先進的治療法の確立は重要ですが、これと平行して、すべての医療従事者だけでなく一般市民が敗血症という病態概念を理解し、早期にこれを察知/認識することにより、早期に介入が行われることで、敗血症診療が完遂できるといえます。

SSCG改訂版と日本版ガイドライン

海外と日本より報告された2つのガイドラインですが、SSCGでは、非常によく体系化されたエビデンスに基づくガイドラインですが、海外でしか使用できない治療薬の記載がある一方で、海外ではあまり一般的ではないDIC(播種性血管内凝固症候群)対策や急性血液浄化療法、タンパク分解酵素阻害薬による治療などに関する記載がありません。日本の臨床医の先生方はこの2つのガイドラインを併せて利用していただくことで、日本の臨床現場に即した敗血症診療を行っていただけるのではないかと考えています。

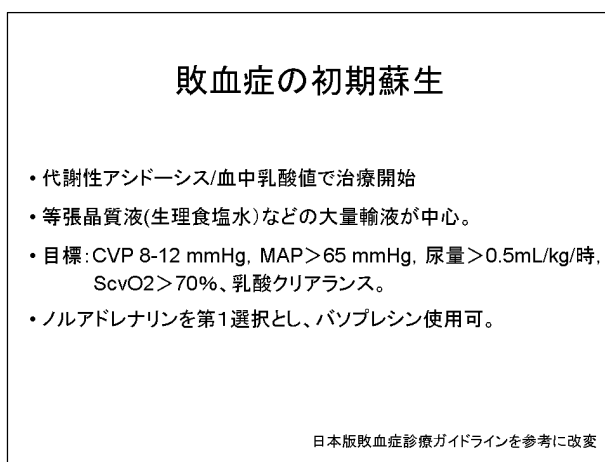


早期の認識・診断・治療介入

敗血症診療の基本は早期認識・早期診断・早期治療介入であり、そのコンセプトはどのガイドラインも同じです。

日本版ガイドラインは、感染症と診断した、あるいは疑う患者で、血圧低下にこだわらず、代謝性アシドーシスの進行や動脈血中乳酸値の上昇を認めた場合に、初期蘇生を開始するとしています。その内容として、急速輸液負荷、循環作動薬、血液培養検査後の抗菌薬投与などがあります。治療目標として血圧、尿量、中心静脈血酸素飽和度、血中乳酸値や代謝性アシドーシスの6時間以内の改善を推奨しています。

SSCG2012 では3時間と6時間にわけて達成すべき蘇生バンドルが提唱されています。世界敗血症デーのシンボルは、4時間ろうそくです。これは、4時間というろうそくを心にともしながら



医療従事者が敗血症診療を行うことを目指したものです。時間に多少の不一致はありますが、いずれにせよ限られた時間枠における時間を意識した診療の重要性を強調するものです。

敗血症の抗菌療法

時間を意識した診療内容として、気道、呼吸、循環の安定化とならんで、感染症に対する抗菌薬治療が重要です。

ここでは、可能なかぎり感染原因臓器と原因菌を類推し、想定原因菌を十分カバーできる広域抗菌薬を投与することがポイントとなります。複数の重症敗血症を対象とした観察研究により、経験的治療の有効性が患者生命予後に有意に関連することが指摘されています。なお、敗血症性ショックにおいては、病態認識から抗菌薬投与までの時間が短いほど死亡率が低く、診断後

1時間以内に適切な抗菌薬を投与することが重要です。

日本版ガイドラインでは、感染症、原因菌別の推奨抗菌薬を明記しています。繰り返しますが、抗菌薬の選択にあたっては、個々の患者の重症度や、市中か院内かといった診療セッティング、抗菌薬暴露の影響などを評価し、問診や身体診察、画像診断を駆使して想定される感染臓器と原因菌を推定することが重要です。限られた時間の中でも絞り込んだ経験的治療薬を選択することで、初期治療の適切性を高めることができる可能性があります。

原因菌の中に緑膿菌やMRSA といった治療に難渋する耐性菌が含まれているか否かを評価することも重要です。日本集中治療医学会Sepsis Registry 委員会が行った調査においては、原因菌としてMRSA、緑膿菌がそれぞれ1 番目、5 番目に多く、他の菌が原因である場合に比べ致死率が高いといった結果が得られています。これらの治療難渋性病原菌の危険因子には、長期の入院治療、抗菌薬の先行投与、もともとの保菌状態などがあります。このようなリスクが高く、さらに患者重症度が高い（すなわち、待てない、外せない）と判断したときには、これらの病原菌に有効な抗菌薬、これは時には広域や多剤になるのですが、を選択する必要があります。

初期抗菌薬の有効性を高めるための手段として、抗菌薬の併用療法が考えられます。しかし、併用療法については、メリット・デメリットを十分に考慮することが大切です。重要なのは、患者重症度であり、ショックの持続など予測される生命予後が不良である症例に対しては併用療法の意義があると思われます。一方で、重症度のあまり高くない

敗血症の抗菌療法

- 原因感染症を推定し、疫学的に頻度の高い原因菌をカバーできる広域抗菌薬の経験的投与を行う。
- 原因菌が確定したら、感受性結果を評価し、標的治療薬に変更する。感染症でなければ中止する。(de-escalation)

症例においては、臓器障害や耐性菌選択などの抗菌薬の副作用の悪影響が利益を上回る可能性があることは、知っておくべきです。

デエスカレーション

初期に使用した抗菌薬は、原因菌が同定され、薬剤感受性が判明したら、可及的に狭域で単剤の抗菌薬に変更し治療を継続します。これを、デエスカレーション（狭域化）と呼びます。繰り返しますが、広域多剤の抗菌薬の長期使用によって薬剤耐性菌選択リスクや抗菌薬関連下痢症などの合併症発生率が高まり、関連コストが増加する恐れがあるためです。

うまくいっている治療を変更することはなかなか臨床現場では難しいのですが、あえて勇気を持って、うまくいっている治療を変えることが重要です。日本版ガイドラインでは原因病原菌毎の推奨抗菌薬を記載しています。

最近、治療効果の向上、副作用の軽減を目的としたPK/PD(PharmacoKinetics-PharmacoDynamics: 薬物動態-薬力学)理論に基づく抗菌薬投与の考え方が浸透しつつあります。例えば、時間依存性の β -ラクタム系薬剤では、薬剤の血中濃度が最小発育阻止濃度(MIC) 値を超えている時間(Time aboveMIC: TAM)が臨床効果と相関することから、TAM を高めるために投与回数を増やす、点滴時間を延長する、あるいは持続投与するなどが検討され始めており、これらの手法により高い有効性が得られる可能性があります。ただし実臨床におけるエビデンスはまだ十分ではありません。

de-escalation可能な状況

1. 経験的治療開始前に良質な微生物学的検体の採取が行われている。
2. 臨床的に臓器障害、重症度などの改善がある。
3. 同定された原因菌が、より狭域の抗菌薬に感受性である。
4. 同定された臓器に移行性の良い狭域の抗菌薬が存在する。
5. 他の感染巣が否定できる。
6. 持続する好中球減少症(<1,000/mm³)などの重篤な免疫不全がない。

日本版敗血症診療ガイドラインを参考に改変

抗菌薬の中止時期

抗菌薬の中止時期は総合的な臨床評価で決定します。日本版ガイドラインでは、代表的な感染症における標準的治療期間の目安を示しています。しかし実際には治療期間に関するエビデンスは十分ではないのが現状です。標準的治療期間を一つの目安としつつ、患者の全身状態の改善度などを評価して終了時期を判断することが望ましいと

抗菌薬中止のためのプロカルシトニン基準値

1. 抗菌治療開始3日目以降
2. 臨床経過が良好である
+ 以下のいずれかを満たす
3. ピーク値の<10%~20% に低下
4. 絶対値として<0.25 ng/mL、あるいは初期の絶対値<1の場合、<0.1

Kopterides P, et al, 2011より引用改変

いえます。原則として、治療期間を短縮させる心がけも重要です。最近、抗菌薬中止の判断のマーカーとしてプロカルシトニン値を利用することの有用性が報告されており、具体的な数値目標も提示されています。しかし、プロカルシトニンのデータは肺炎患者を対象としたものが多く、敗血症患者を対象としたエビデンスは十分でないことにも注意が必要です。

おわりに

最後に、敗血症診療に関連した日本における質の高いエビデンスデータは依然として少ないのが現状です。今後は日本でのデータを集積していくことが課題です。ガイドライン導入による敗血症診療の変遷や治療成績を分析し、新しい知見を生み出していくことが重要であり、このためには全国的なレジストリ（症例登録）事業が必要でしょう。敗血症診療と研究の今後の発展に期待し、1人でも多くの敗血症患者さんを救命できるよう尽力してゆきたいと考えています。