



2014年6月18日放送

## 「敗血症治療の歴史的変遷」

北海道大学大学院 救急医学教授  
丸藤 哲

本日は敗血症治療の歴史的変遷を概観し、その中で世界標準の敗血症治療と日本の敗血症治療の現在を解説致します。

### 敗血症の定義と診断基準

今から 20 年ほど前に敗血症の定義と診断基準は大きく変わりました。このスライド (図 1) に示した様に、従来敗血症は「体内の感染巣から細菌や真菌などの微生物およびその代謝産物が持続的に血液中に移行している状態」と定義され、その診断には血液培養で細菌やその構成成分であるエンドトキシンが検出されることが必要でした。ところが、この定義の見直しの機運が全世界的に起こり、1992 年に新しい定義と診断基準が公表さ

敗血症の古い定義	
<ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症 (septicemia): 感染病巣から断続的または持続的に菌が血中へ侵入し、種々の臓器・組織に転移病巣を作り中毒症状をあらわす病態</li> </ul>	1974 新内科学体系
<ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症 (septicemia, sepsis): 体内の感染巣から細菌や真菌などの微生物およびその代謝産物 が持続的に血液中に移行している状態</li> </ul>	1994 最新内科学体系

図1

定義と診断基準									
<ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症: 炎症性サイトカインを介した、生体の感染に対する過剰な防御反応の結果であり、好中球活性化・血管内皮細胞障害を共通の基礎病態とする全身性炎症反応症候群に含まれる</li> </ul>	1995 朝倉内科学書								
<ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症 (Sepsis) 感染に対する全身性炎症反応 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。 以下の二項目以上を満たした状態</li> </ul> <table border="0"> <tr> <td>• 体温</td> <td>&gt; 38°C あるいは &lt; 36°C</td> </tr> <tr> <td>• 心拍数</td> <td>&gt; 90/分</td> </tr> <tr> <td>• 呼吸数</td> <td>&gt; 20/分 あるいは PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 torr</td> </tr> <tr> <td>• 白血球数</td> <td>&gt; 12,000/mm<sup>3</sup> あるいは &lt; 4000/mm<sup>3</sup></td> </tr> </table>	• 体温	> 38°C あるいは < 36°C	• 心拍数	> 90/分	• 呼吸数	> 20/分 あるいは PaCO <sub>2</sub> < 32 torr	• 白血球数	> 12,000/mm <sup>3</sup> あるいは < 4000/mm <sup>3</sup>	
• 体温	> 38°C あるいは < 36°C								
• 心拍数	> 90/分								
• 呼吸数	> 20/分 あるいは PaCO <sub>2</sub> < 32 torr								
• 白血球数	> 12,000/mm <sup>3</sup> あるいは < 4000/mm <sup>3</sup>								
<ul style="list-style-type: none"> <li>重症敗血症 (Severe Sepsis) 敗血症に臓器不全 (乏尿等)、乳酸アシドーシス、あるいは低血圧を伴う</li> </ul>									
<ul style="list-style-type: none"> <li>敗血症性ショック (Septic Shock) 重症敗血症に適切な輸液をしても持続する低血圧を伴う</li> </ul>	図2								

れました（図 2）。ここに新しい定義と診断基準を示しますが、敗血症は「炎症性サイトカインを介した、生体の感染に対する過剰な防御反応の結果であり、好中球活性化と血管内皮細胞傷害を共通の基礎病態とする全身性炎症反応症候群に含められる」と定義されました。診断には血液培養は不要となり、血液培養陽性の有無に関わらず感染により全身性炎症反応が起きていれば敗血症と診断することになりました。そして全身性炎症反応は体温、心拍数、呼吸数、白血球数のうち二項目以上を満たした場合と定義されました。例えば肺炎があり、体温が 38℃以上、心拍数が 90 以上あれば敗血症と診断するわけです。この満たす項目数が増えるほど重症と考えて良いでしょう。また、敗血症の重症度分類も決まり、敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックの順に重症度が高くなります。日本の最先端の治療技術を持ってしても、重症敗血症の死亡率は 30%前後、敗血症性ショックでは 40%を超える重症病態であることの認識が重要です。

世界共通の定義と診断基準を持つことにより、疾患の診療体制は大きく進歩し、より良い治療方法の開発が進みますが、敗血症も例外ではありませんでした。感染に対する炎症性サイトカインによる過剰な病的反応が敗血症を引き起こすとの認識で、抗菌薬に加えて過剰炎症反応の制御を目的とした 30 近いランダム化比較試験が 90 年代に行われました。しかし、結果は惨憺たるもので全ての試験が失敗に終わりました。90 年代後半には、炎症反応と凝固反応が密接に関連していることが証明され、2000 年代にはこの両反応を制御する薬物のランダム化比較試験が実施されました。しかし、いまだ治療に役立つ薬物は見つかっていません。現在遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤のランダム化比較試験が進行中ですが、結果が待たれるところです。

## バルセロナ宣言

このような状況を改善すべく、2002 年にバルセロナ宣言が公表されました（図 3）。この宣言では、敗血症は多くの人命を奪う病態であり、その診断・治療法の確立は健康管理および医療経済上看過できない重要かつ喫緊の世界的課題であるとの認識の上に、5 年間で敗血症の死亡率を 25%低下させることを目的とした Surviving Sepsis Campaign の開始が公表されました。そのフェーズ 1 として 6 つの行動計画が提示されましたが、その内容は、

**2002年 バルセロナ宣言**

- ・敗血症は多くの人命を奪う病態であり、その診断・治療法の確立は健康管理および医療経済上看過できない重要かつ喫緊の世界的課題
- ・5年間で敗血症の死亡率を25%低下させる**Surviving Sepsis Campaign (SSC)**を開始

**・Phase I Six-Point Action Plan**

- 1) 有病率が高く致死性の高い病態であることの認識
- 2) 早期かつ正確な診断法の確立
- 3) 一貫した診療手順に基づく適切かつ時宜を得た治療法の確立
- 4) 世界標準の診断・治療指針(ガイドライン)の確立
- 5) 診療支援情報および教育の提供
- 6) **ICU管理に加えICU人退室前後を通じ一貫した診療の質の維持**

**・Phase II SSCG for Severe Sepsis and Septic Shock**

- 1) **Surviving Sepsis Campaign Guideline 2004**
- 2) **ICUでの集中治療管理と集学的治療が重要且つ必須な病態である事の認識**

図3

1) 有病率が高く致死性の高い病態であることの認識

- 2) 早期かつ正確な診断法の確立
- 3) 一貫した診療手順に基づく適切かつ時宜を得た治療法の確立
- 4) 世界標準の診断・治療指針（ガイドライン）の確立
- 5) 診療支援情報および教育の提供
- 6) ICU 管理に加え ICU 入退室前後を通じ一貫した診療の質を維持する必要があると言うものです。

### Surviving Sepsis Campaign Guideline2004

さらにフェーズ 2 として、死亡率の高い重症敗血症と敗血症性ショックを対象に世界標準の診断・治療指針を示した Surviving Sepsis Campaign Guideline が 2004 年に公表されました。このガイドラインで特筆すべきは、世界的指針であることに加えて、重症敗血症と敗血症性ショックは、ICU での集中治療管理と集学的治療が重要且つ必須な病態である事を認識すべきであると強調したことです。肺炎は外来で治療可能ですが、全身性炎症反応を伴う敗血症となると入院が必要です。さらに、乏尿等の臓器不全を伴う重症敗血症は病棟ではなく ICU 管理が必要な病態であることを是非記憶にとどめて下さい。

ガイドライン 2004 はもう一つ重要な考え方、すなわち治療法の束、ケアバンドルと言う概念を重症敗血症治療に取り入れました（図 4）。ケアバンドルは、10 万人の命を救うキャンペーンの中で IHI が提唱したもので、有用性が認められた幾つかの治療法を個別に施行す

**治療法の束 ケアバンドル**

---

**•Institute for Health Care Improvement (IHI)  
100 K Lives Campaign**

- 1) 10万人の命を救うキャンペーン
- 2) ケアバンドルの提唱  
有用性が認められた幾つかの治療法を個別に施行するのではなく、必須の治療法の束(バンドル)としてまとめ、それらの全てを施行することにより最大限の効果を得る

**•Phase III SSCG for Severe Sepsis and Septic Shock**

- 1) IHIと協同してSSCG 2004が推奨する治療法を重症敗血症バンドルとした
- 2) 重症敗血症バンドルの実施が予後を改善するとする仮説を検討
  - 165施設が参加、バンドルの実施で死亡率減少を証明

Levy MM, et al.  
The surviving sepsis campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis.

Crit Care Med 2010  
図4

るのではなく、必須の治療法の束（バンドル）としてまとめ、それらの全てを施行することにより最大限の効果を得ると言う考え方です。バルセロナ宣言のフェーズ 3 では、ガイドライン 2004 の推奨治療法を重症敗血症バンドルとしてまとめ、その速やかな実施が予後を改善するという仮説を検討しました。全世界から 165 の施設が参加し、3 年間に渡り検討を行いました。このケアバンドルの実施で明らかに重症敗血症の死亡率が減少することが証明されました。

### SSCG2012

その後ガイドライン 2008 を経て Surviving Sepsis Campaign Guideline 2012 が公

表されました (図 5)。この中で、重症敗血症は医師のみならず多くの専門職が参加する集学的医療チームに加えて、多数の専門家医師による共同作業により治療する病態であることが強調されました。また、速やかなバンドルケアの実施を具体的に提示して、

**SSCG 2012**

- **Multidisciplinary team and multispecialty collaboration**  
医師、看護師、薬剤師、理学療法士、栄養管理士、・・・  
内科、外科、救急科、集中治療科・・・
- **SSC Bundles**

**3時間以内に終了すべき目標**

1. 乳酸値の測定
2. 抗菌薬投与前に血液培養実施
3. 広域抗菌薬の投与
4. 低血圧、あるいは乳酸値 > 4 mmol/L の場合、30 ml/kg の晶質液投与

**6時間以内に終了すべき目標**

1. 平均動脈圧 > 65 mmHg を保つように昇圧薬を投与
2. 初期輸液後も低血圧が持続する場合、あるいは乳酸値 > 4 mmol/L の場合
  - 中心静脈圧 > 8 mmHg
  - 中心静脈血酸素飽和度 > 70%
3. 乳酸値の再測定とその正常化

図5

診断 3 時間以内に達成すべき目標として、

- 1) 乳酸値の測定
- 2) 抗菌薬投与前の血液培養実施
- 3) 広域抗菌薬の投与
- 4) 血圧低下あるいは乳酸値 4 mmol/L 以上の場合、晶質液 30 ml/kg を投与を上げました。さらに、6 時間以内に達成すべき目標としてここに示した 3 項目を列挙しています。

このように重症敗血症は全世界共通の治療指針で治療すべき病態であることへの理解がこの 10 年間で深まって来ました。しかし、日本で独自に行われている治療法も数多くあり、これらの治療法が日本の重症敗血症診療体系を世界に誇るべきものとしている可能性も否定できません。実際、2012 年に日本救急医学会が日本で初めての重症敗血症の疫学的調査を行いました。その死亡率は 29% であり 50% 近い症例が死亡するこれまでの各国の疫学調査と比較して明らかに低いことが確認されました。日本集中治療医学会は、日本独自の敗血症診療ガイドラインを公表しました。その中で、日本で標準的に実施されているが Surviving Sepsis Campaign Guideline には取り上げられていない治療法として、播種性血管内凝固症候群、DIC 対策、ポリミキシン固定化ファイバーを含む急性血液浄化療法、蛋白分解酵素阻害薬の使用などを上げています。

### Global Sepsis Alliance/世界敗血症デー

このように 2000 年代を通じて重症敗血症の診断・治療体系は大きく進歩しましたが、今なお世界各国で多数の患者が死亡している現実があります。この現状をさらに改善すべく、2012 年に Global Sepsis Alliance が世界敗血症デー world sepsis day を開始しました (図 6)。その要点をここに提示しましたが、最重要点は、敗血症は医療従事者のみではなく、一般市民の理解が必要な病態であり、癌あるいは糖尿病のように世界的政策課題として取り上げるべき病態であることを強調したことです。日本集中治療医

学会が主催した第1回世界敗血症デーが2012年に始まり、昨年の世界敗血症デーには日本医師会、日本看護協会などの後援を受けて多数の関連学会が参加しました。今後この取り組みは、感染症に関連するすべての医学会あるいは関連諸団体を含む活動に育てて行くべきでしょう。



**Global Sepsis Alliance**

9月13日 世界敗血症デー(World Sepsis Day) 2012年開始

5つの世界的到達点(Global Goals)

- 1) 敗血症の政策強化
- 2) 敗血症診療関係者の動員
- 3) 敗血症診療ガイドライン実証のサポート
- 4) 敗血症発症率と敗血症死亡率の低下
- 5) 敗血症に対する十分な治療とリハビリテーション

5つの目標(2020年達成目標)

- 1) 感染症予防により発症率を20%以上減少させる
- 2) 早期発見と緊急治療により生存率を10%以上増加させる
- 3) 一般市民および診療従事者への敗血症への注意喚起を徹底する
- 4) リハビリテーションサービスの運動を充実させる
- 5) 敗血症症例登録の国際化を推進する

**世界敗血症デー in Japan 2013.09.13 Tokyo**

主催: 日本集中治療医学会  
 参加学会: 整形外科学会、産婦人科学会、小児科学会  
 セミナー講師: 感染症学会、外科感染症学会、リハビリテーション学会  
 後援団体: 日本医師会、東京都医師会、日本救急医学会、日本看護協会

図6

## まとめ

最後に本日の話の内容をまとめます。

- ・敗血症、中でも重症敗血症は、今なお死亡率の高い重症病態であり、ICUでの集学的治療が必要な事をご理解下さい。
- ・重症敗血症診療は世界標準のガイドラインに準じて行う必要がありますが、日本独自の治療方法の応用も考慮して良いでしょう。
- ・今後は医療従事者のみならず、一般市民・行政の認知度を高め、感染予防を含めた広範かつ集学的取り組みにより重症敗血症の予後改善を目指して行く必要があります。