

小児科診療 UP-to-DATE

2019年7月16日放送

小児敗血症の病態と治療

静岡県立こども病院
小児集中治療センター長 川崎 達也

小児医療において感染症を契機として患者さんの全身状態が重症化するのを経験されたことのある方は少なくないと思います。そんなときはよく「感染で悪くなった」とか、「感染症で亡くなった」という表現をされますが、実はそれこそが「敗血症」なのです。つまり、死亡統計上で小児死因の上位を占める先天性疾患や悪性新生物の患者も、実は少なからぬ患者が敗血症で死亡していることになり、潜在的に敗血症は小児の直接死因の最上位レベルとさえ推測されています。

本日の講義では敗血症の基本的な病態と、現在推奨されている管理法について解説いたします。

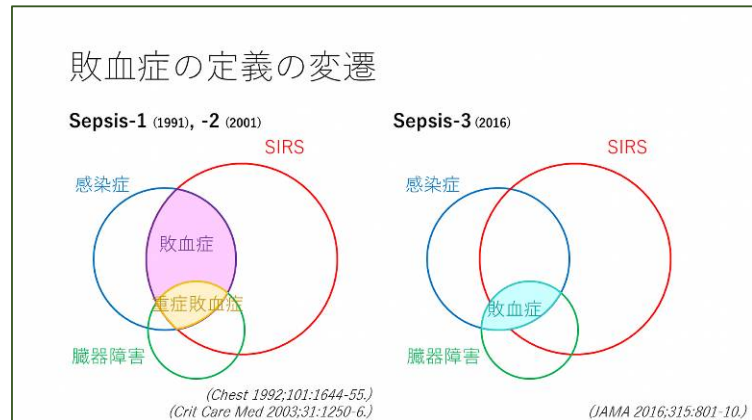
小児敗血症とは

よくある誤解として、血液培養が陽性となった感染症を敗血症と呼ぶものがありますが、これは正しくは菌血症です。現在では敗血症の中心概念は、「感染症に対する異常な、ないしは無秩序な宿主応答と臓器機能障害」と捉えられるようになっており、感染症による主たる死因であると考えられています。すなわち、敗血症は血液培養の結果とは無関係であり、細菌に限らず、ウイルスや真菌の感染症によっても引き起こされる可能性があるのです。

では、敗血症の臨床上的定義はどのようなもののでしょうか。近年まで、敗血症は「全身性炎症反応症候群（SIRS）を伴う感染症」と定義され、さらに敗血症のうち臓器機能障害を伴うものを重症敗血症と呼んでいました。

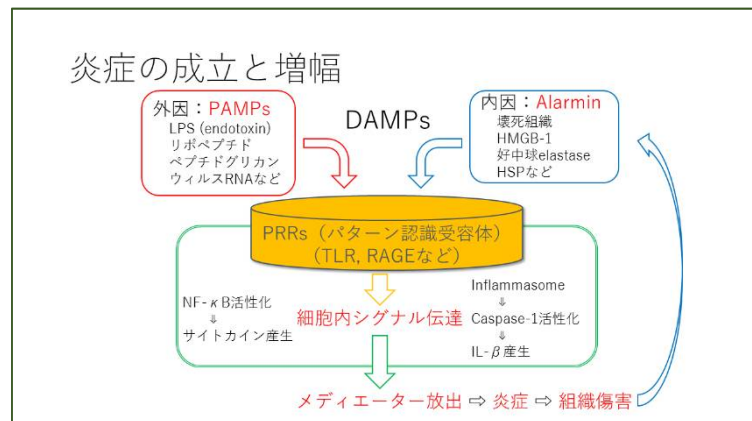
しかし、SIRSの診断基準の非特異性などが問題となり、2016年に敗血症の国際的な定義が「臓器機能障害を伴う感染症」というものに改訂されました。そして、その中で低血圧や乳酸アシドー

シスを来したものを敗血症性ショックと呼びます。この新しい定義は Sepsis-3 と言われており、SOFA スコアを用いて呼吸・循環・中枢神経・凝固・肝・腎の 6 つの臓器機能障害を評価します。実は 2019 年の現時点に至っても小児の敗血症の定義は旧来のままなのですが、ごく近い将来小児領域でも成人と同じく Sepsis-3 に準じた定義への変更が予想されるため、本講義でも新定義にもとづいて話を進めます。



小児敗血症の病態

さて、時として宿主を多臓器障害から死に至らしめるような免疫学的応答は、どのように起こるのでしょうか。現在考えられているところでは、エンドトキシンに代表される病原体に関連した外因性物質を、宿主の免疫担当細胞が認識し、炎症性や抗炎症性の各種メディエーターを放出して組織に炎症を惹起します。炎症組織が傷害されると、そこから今度は壊死組織などの内因性物質が放出され、これがまた免疫担当細胞に認識されることによって、さらにメディエーターが放出されて炎症が激化するという悪循環に陥ると考えられています。本来ならこれらの各種メディエーターは、自然免疫と炎症反応、および獲得免疫と抗炎症反応とのバランスを取りながら感染症を治癒、終息に向かわせるのですが、そのバランスが破綻すると敗血症に進展します。



炎症が惹起された各臓器では好中球や補体系により組織が直接傷害されるだけでなく、マクロ、ミクロのレベルで循環系が破綻します。具体的には、血管内皮細胞における過剰な一酸化窒素産生や合併した DIC による微小血栓が組織の微小循環を傷害するうえ、ミトコンドリアにおける酸素利用障害も生じ、その臓器は機能障害を来します。

しかし、敗血症の臨床的に目立つ特徴は、何と言ってもマクロの循環動態の変化です。成人の敗血症では、先述の過剰な一酸化窒素産生により末梢血管が拡張し、血液分布異常性ショック、いわゆる warm shock を呈します。そして、病状が進行するとやがて心収縮能が低下し、cold shock と呼ばれる心原性ショックに移行します。しかしながら、小児、特に乳幼児においては、敗血症に伴う循環動態の変化はより多彩です。もちろん、成人同様の典型的な血液分布異常性ショックを呈する患者もいるのですが、心原性ショックを来す患者が成人よりもかなり多いことが知られ

ています。さらには、末梢血管が拡張しながらも潜在的には心機能低下を来している患者もいるのです。そして、これら3つの循環動態が時々刻々移り変わってゆくことも小児敗血症の特徴であり、この変化を適切に捉え機敏に対処することこそ、小児敗血症の管理上のポイントであると言っても過言ではありません。

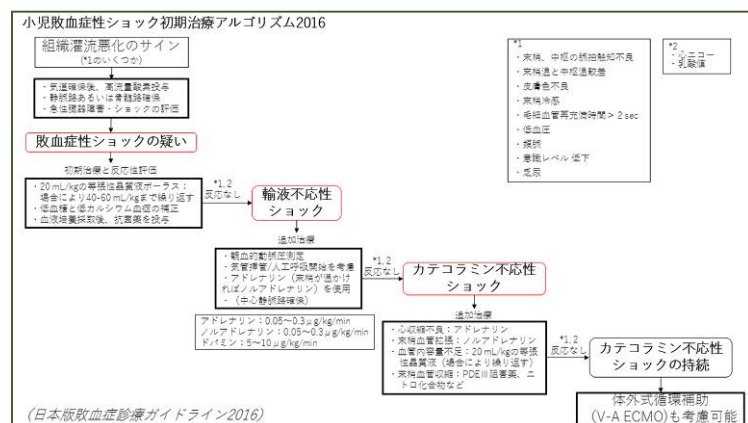
小児敗血症の早期認識と早期介入

敗血症は適切な治療開始の遅れが救命率の低下につながる事が多数報告されている内科的エマージェンシーです。したがって、早期に適切な治療を開始するために、早期に敗血症患者を発見することが不可欠となります。

しかし、敗血症患者の症状は非特異的です。「これを見たら敗血症」という症状はなく、例えば中枢神経機能の障害を来した患者では意識障害、循環機能に障害を来した患者ではショック症状というように、機能障害を来した臓器に応じた症状を呈するのです。したがって、第一印象が不良な小児患者では常に敗血症の可能性を疑い、系統的な初期評価を心掛けてください。すなわち、ABCDEの流れに沿って評価と介入を進めることになるのですが、頻呼吸や努力呼吸は、呼吸器感染症はもちろん、その他の感染巣に起因する敗血症においても、代謝性アシドーシスの進行を示唆する重要、かつ鋭敏な所見となります。また、循環動態をより詳細に評価するためには心拍数や血圧に加えて、中枢脈と末梢脈の触れの違いや毛細血管再充満時間（CRT）を確認しましょう。なお、低体温を来した小児敗血症患者の予後は不良であることが知られています。

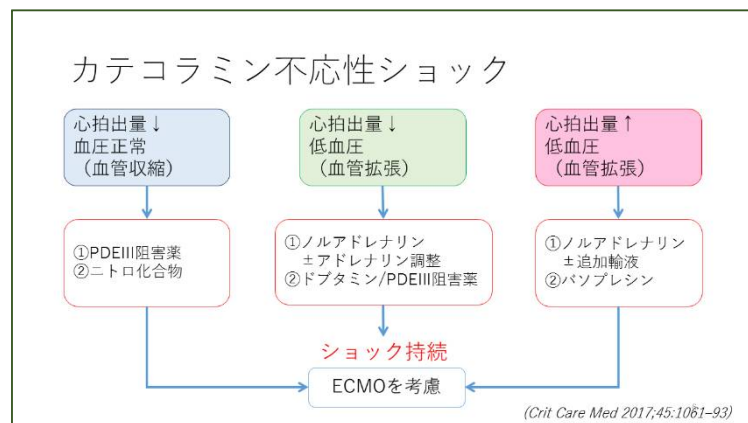
また、ぜひ保護者に対して「普段とどこが違いますか?」、「親御さんの目からご覧になってご心配な点は何ですか?」と尋ねてみてください。その問いに対する保護者の訴えに耳を傾けることで、きっと観察ポイントを絞り込むヒントが見つかると思います。

敗血症が疑われる患者では、適切な早期介入が救命率の向上に直結します。基本的な介入方針は小児、成人を問わず同じであり、①血液培養を採取して適切な感染症治療を早期に開始すること、それと並行して②障害臓器のサポート、特に積極的な輸液蘇生を中心とした循環サポートを実施することとなります。これらは初期治療の両輪であり、国内外の敗血症診療ガイドラインでも推奨されています。



敗血症の契機となった感染症に対する治療としては、まずはできるだけ2セット以上の血液培養と感染巣と疑われる部位から培養検体を採取しましょう。そして、病歴や患者背景などを考慮しながら想定しうる感染巣と起炎菌の漏れがないように抗菌薬を選択し、速やかに投与を開始します。場合によっては、中心静脈カテーテルなどのデバイス抜去や、膿瘍のドレナージ、デブリードマンといった、感染巣をコントロールする外科的処置を早期に実施する必要があるかもしれません。なお、起炎菌が確定したら速やかに抗菌薬を適切なものに変更しましょう。

一方、臓器障害のサポートに関してですが、全身状態に応じて酸素投与や気道確保、人工呼吸管理を遅滞なく開始すべきなのは、敗血症に限ったことではありません。その後、心拍数や血圧、末梢循環不全の所見、乳酸値が改善するのを確認しながら、体重1 kgあたり10~20 mLの細胞外液のボラス輸液投与を反復しましょう。通常は最初の1時間で体重1 kgあたり40~60 mLを投与しますが、ときに100 mLを超える投与を要することもあります。初期輸液蘇生を反復しても改善が見られない場合は輸液不応性ショックと判断し、中心静脈カテーテルと動脈ラインを確保してアドレナリン持続静注などの循環作動薬の投与を開始しましょう。もし初めに選択した循環作動薬で改善を認めない場合にはカテコラミン不応性ショックと判断し、心エコー検査などを実施して先に述べた3つの循環動態のいずれに相当するかを再評価しながら、循環動態に応じて血管内容量と循環作動薬の調整を行います。全身状態が安定化した後は、臓器機能の回復を見ながら徐々に治療の漸減を図ります。



小児敗血症の予後

四半世紀前、小児の敗血症はショックに至ると約半数が死亡するという、非常に重篤な病態でした。近年の敗血症の治療、特に初期管理の改善にしたがって生命予後は改善し、死亡率は10~30%にまで低下してきていますが、それでも決して低い数字とは言えません。また、生存患者の約2割が中等度以上の機能障害を残すとも報告されています。すなわち、急性期の管理はもちろん、回復期支援のリハビリテーションも非常に大切なのです。

敗血症の「救命の連鎖」

ここまで、早期発見、感染症治療、全身管理、リハビリテーションについて述べてきましたが、敗血症の救命の連鎖の1ピース目は「予防」です。院外では衛生習慣や予防接種の励行、院内では感染予防策や抗菌薬適正使用の徹底がそれに相当します。なかでも、予防接種が敗血症につながる重症感染症を抑制する効果は、小児医療の歴史が雄弁に物語っています。

ほんの10年程前まで、新生児を除く小児の重症感染症のツートップと言え、インフルエンザ

菌 b 型と肺炎球菌でした。これらは菌血症や髄膜炎などから敗血症を惹起し、多くの小児患者に死亡や重篤な後遺症をもたらしていました。しかし、海外諸国に遅れを取りながらも、2011 年以降相次いで予防接種が公費助成と定期接種の指定を受けたことにより、発生頻度が激減したのです。すなわち、予防接種の啓発努力こそ、小児敗血症の救命の連鎖の第一歩なのです。

敗血症の予後改善を目指して、国際的には Global Sepsis Alliance (GSA) というキャンペーンが展開されています。わが国でも GSA の活動が繰り広げられておりますが (<http://xn--ucvv97al2n.com/>)、すべての医療者が敗血症の救命の連鎖に寄与し、予後改善の一翼を担っていただくことを願ってやみません。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>