

重症敗血症と敗血症性ショック (Review Article) NEJM, Aug.29,2013

Severe Sepsis and Septic Shock

H27.2 西伊豆病院早朝カンファランス 仲田和正

Derek C. Angus, M.D., M.P.H

Department of Critical Medicine, ピッツバーグ医学校、

Tom van der Poll, M.D., Ph.D.

アムステルダム感染症免疫センター、アムステルダム大学

NEJM, Aug.29, 2013 に「重症敗血症と敗血症性ショック」の総説がありました。

既に上野勝則先生がまとめて下さいましたが (TFC、情報提供 2213) 小生も

精読してみたかったので、2012 年に出た Surviving Sepsis Campaign :

International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock:2012 も併せて通読しまとめてみました。

<http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf>

(Surviving Sepsis Campaign 2012 のガイドライン、61 頁あります)

今回の NEJM「重症敗血症と敗血症性ショック」の最重要点、ミッションインポッシブルは以下の通り、これだけです。繰り返し御読みください。

「重症敗血症、敗血症性ショック」と診断した瞬間に時限爆弾のスイッチが入ります。

45 分後にアラームが鳴り(血培は 45 分以内に！45 分超えたら重大な遅延！)、

1 時間後に小爆発(抗菌薬は 1 時間以内開始！以後 1 時間遅れる毎死亡率増加)

が起きます。6 時間後に大爆発です(6 時間以内に EGDT: Early Goal Directed Therapy 達成せよ！)。この大爆発を回避する mission impossible の手段は

「乳液に培菌で昇」です。即ち乳酸測定、輸液(生食かリンゲル 30ml/kg、

安定するなら輸液継続)、血培、抗菌薬、昇圧剤(norepinephrine)の 5 つです。

このミッションの目標値は、CVP11-16cmH₂O、MAP(dBP+1/3(sBP-dBP))65mmHg 以上、

尿量 0.5ml/kg/h 以上、Scvo₂ 70%以上、Svo₂ 65%以上、ただし Scvo₂ や Svo₂ に替えて

乳酸値(9mg/dl 以上は高値)改善でも可です。血糖<180 とします。

呼吸器の TV は 6ml/kg (予想体重)と低換気に、吸気末プラトー圧 30mmHg 以下、

極力 PEEP をかけます。これでだめなら TV4ml/kg です。

トムクルーズになったつもりで頑張りましょう。

代表的抗菌薬の選択は「 Sanford 感染症治療ガイド 2014 」によると以下の通りです。

- ・感染源不明時:メロペン+バンコマイシン
- ・市中肺炎:クラビット+ゾシン+バンコマイシン
- ・胆道感染:ゾシン
- ・尿路感染:ゾシン
- ・好中球減少時:メロペン+バンコマイシン、またはゾシン+バンコマイシン

平家物語の「入道死去」に平清盛の最期が描かれています。
「入道相国やまひつき給ひし日よりして、水をだにのどへも入れ給はず。
身の内のあつき事、火をたくが如し」とあります。「水をまかせたれば石や
くろがね(鉄のこと)なンドの焼けたるやうに水ほどばしッて寄りつかず。」
そんな馬鹿な、とは思いますが敗血症かマラリアだったのでしょうか。

壮絶な遺言として「頼朝が首をはねてわが墓の前にかくべし。
それぞ孝養にてあらんずる」と言い残して死んでいくのです。
この時まで譫妄、意識障害はなかったことがわかります。
敗血症の臓器不全としての脳障害は譫妄、意識障害 (obtundation) が
ありますが画像は正常、脳波は **nonfocal** です。

新幹線で大阪に行く途中、京都駅のすぐ西に梅小路公園があります。
梅小路蒸気機関車館のある京西八条のこの辺りこそ平清盛邸があった場所なのです。
高山樗牛の「滝口入道」は、この平清盛邸で 23 歳の斎藤滝口時頼が白拍子
(しらびょうし、ダンサー)横笛の舞を見る場面から始まります。

「やがて来む壽永の秋の哀れ(平家は壽永 4 年滅亡)、治承の春の楽しみに
知る由もなく六歳(むとせ)の後に昔の夢を辿りて直衣(なほし)の袖を
絞りし人々には今宵の歡会も中々に忘れぬ思寝の涙なるべし」

「滝口入道」は樗牛が明治 27 年、東京帝国大学哲学科 1 年、23 歳学生の時、
読売新聞の懸賞小説で入選した作品です。しびれるように美しい擬古文
(古文を擬した文)で、当時の青年たちの古典の教養、圧倒的語彙力に驚嘆します。
声に出して読むと日本語の美しさを心行くまで堪能できる作品です。

小生、学生の時、これを読んでひどく感動し 5 月の連休に山形県鶴岡市の樗牛生家を見に出かけたことがありました。鶴岡城は桜が満開でした。丁度、その頃、森敦の小説「月山」が芥川賞を取り、その舞台、月山の湯殿山注蓮寺もバスで見してきました。昨年、40 年振りに家族でここをレンタカーで再訪し感無量でした。お寺の方に昔案内してくれた御爺さんのことを聞きましたが御存じありませんでした。現在はすぐ横に山形自動車道が通っています。鶴岡には藩校到道館もあり樗牛の教養は漢学教育が行われていた背景もあるのかなあと思いました。

時頼が 16 歳の美少女の横笛を見初める場面が、
「…一個の少女こそ現れたれ。これぞ此夜の舞の納めと聞こえければ人々眸を凝らして之を見れば年齒(とし)は十六七、精好の緋の袴ふみしだき柳裏の五衣打ち重ね、丈にも余る緑の黒髪後にゆりかけたる様は、舞子白拍子の媚態あるには似で閑雅にたけて見えにける」

時頼は、ラブレターを横笛に出し、最初は拒否していた横笛もついにその気になるのですが、時頼は父に怒られて出家し嵯峨野の寺に引きこもります。この寺は現在も美しい嵯峨野の祇王寺の隣に滝口寺としてあります。横笛は嵯峨野まで訪ねるのですが時頼は会わず、そのまま高野山に出家して高野聖となり、一方、横笛は時頼と会えぬままに亡くなるというストーリーです。

1. 敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックの定義

敗血症は今まで、「明らかな感染症」に全身性炎症性症候群 (SIRS: Systemic inflammatory response syndrome) の下記の 2 項目以上が加わることを言いました。

SIRS の定義は以下の 2 つ以上がある時です。

- ①. 体温 > 38 度または < 36 度
- ②. 心拍数 > 90/分
- ③. 呼吸数 > 20/分
- ④. 白血球数 > 12,000 または band > 10%

つまり、敗血症とは「感染に対する全身炎症反応」です。

重症敗血症 (severe sepsis) の定義は敗血症に「急性臓器不全」を伴うことです。更に敗血症性ショック (septic shock) は敗血症に「輸液に反応しない低血圧か乳酸血症」を伴うことです。

この NEJM 総説は重症敗血症 (感染 + 急性臓器不全) と敗血症性ショック (敗血症 + 輸液に反応しない低血圧か乳酸血症) についての総説です。

たまたま先日、藤田保健衛生大学救急総合診療科の岩田充永教授が西伊豆病院に来られ老人救急やバイタルサインについての講義をして頂きました。

その際、小生にとって目から鱗だったのは、この SIRS の定義は日常診療でこそ使えるというのです。

冬の日曜当直はインフルエンザばかりで発熱外来みたいになりますが、体温 38 度以上の患者さんの内、「心拍 90 以上、呼吸数 20 以上」の患者さんをトリアージして注意してかかれば良いと言う訳です。なるほどな、です。

今回 2012 年の SSC (Surviving sepsis campaign) ガイドラインの敗血症の定義はなんと、もっと簡単になってしまいました。

「感染症 + 下記の項目の 1 つ以上あれば敗血症」なのです。

下記の項目のわずか 1 つ以上なのです。これじゃ、あっという間に敗血症だよな、まったく普通の病気じゃんと思いました。

そして、重症敗血症は敗血症 + 「臓器不全」であり、

敗血症性ショックは敗血症 + 「輸液に反応しない低血圧あるいは高乳酸血症」です。

* Diagnostic Criteria for sepsis, severe sepsis and septic shock (2012)

Sepsis

感染があり、かつ下記の 1 つ以上あれば敗血症である。

- 一般的変数 (general variables)
 - 発熱 > 38.3 度か 36 度未満
 - 心拍 > 90 か年齢正常値の $> 2SD$
 - 頻呼吸
 - 意識障害
 - 浮腫、24 時間で $> 20\text{ml/kg}$
 - 高血糖 (糖尿病がなくて血漿 glucose > 140)

- 炎症変数 (inflammatory variables)
 - 白血球増加 $> 12,000$ または $< 4,000$
 - 白血球正常でも band $> 10\%$
 - CRP $>$ 正常上限の 2SD
 - Procalcitonin $>$ 正常上限の 2SD

- 血行力学変数 (hemodynamic variables)
 - sBP < 90 、meanBP < 70 、または成人で sBP40 以上低下、小児で 2SD 以上低下
 - mixed venous oxygen saturation > 70
 - cardiac index $> 3.5\text{L/分/体表平米}$

- 臓器不全変数 (organ-dysfunction variables)
 - 酸素化指数 (oxygenation index, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, 正常値 $100/0.21 = 500$) < 300
 - 急性乏尿、 $< 0.5\text{ml/kg/hr}$ または $< 45\text{ml/2h}$
 - Creatinine 上昇 0.5mg/dl
 - 凝固障害、INR > 1.5 または aPTT > 60 秒
 - 麻痺性イレウス
 - 血小板減少 $< 100,000/\text{mm}^3$
 - 高 bilirubin $> 4\text{mg/dl}$

- 組織環流変数 (tissue-perfusion variables)
 - 高乳酸血症 $> 9\text{mg/dl}$ (1mmol/L)
 - Capillary refill 低下

Severe sepsis (重症敗血症) : 敗血症 + 臓器不全

Septic shock (敗血症性ショック): 敗血症 + 輸液に反応しない低血圧あるいは高乳酸血症

2. 敗血症の原因

敗血症の原因の半数は肺炎、次いで腹腔内感染、尿路感染です。
血培陽性になるのはなんとわずか 1/3、たとえ全部位から培養しても 1/3 は陰性なのだそうです。

1979 年から 2000 年頃まではグラム陽性菌が多かったのですが、最近 75 カ国 14,000 人の ICU 敗血症患者ではグラム陰性 62%、陽性 47%、真菌 19%と、グラム陰性菌が増加しています。

グラム陽性菌で多いのは SS (Staphylococcus と Streptococcus)、グラム陰性菌は PEK (Psudomonas, E.coli, Klebsiella)です。

Surviving Sepsis Campaign の Campaign には戦役の意味があります。

フォークランド紛争は Falkland Campaign と言います。

何でだろうと語源を調べたところ campaign の語源は平原 (campanius) で、ローマでは軍隊を冬は兵営に、夏は平原に進めたために campaign (戦役) の意味になったそうです。camp (キャンプ)、campus (キャンパス) も同じ語源です。

昔、映画ベンハーを見たらローマ軍の軍旗に SPQR と書いてありました。

ローマへ行ったところマンホールにも SPQR と書いてあって感動しました。

SPQR は Senatus Populusque Romanus で「元老院とローマ市民」つまり、ローマの主権者のことです。ローマの公共物にはたいてい書かれています。

今のイタリア人は SPQR を Sono Porci Questi Romani、「このローマ市民どもは豚である」と解釈するそうです。

戦役 (campaign) と言えば大学に入ってからすぐ、念願のトルストイの「戦争と平和」を読みました。

その中にアウステルリッツ三帝会戦 (ナポレオン対ロシア・オーストリア連合軍) の戦役でアンドレイ公爵が軍旗を持って倒れる場面があります。

こんなです。

「彼の頭上には高い空、晴れ渡ってはいないがそれでも測り知ることのできないほど高い空とその面を匂ってゆく灰色の雲のほか何もない。

「何という静かな崇厳なことだろう。俺が走っていたのとは丸っきりべつだ」とアンドレイ公爵は考えた。

「・・・今やっとこれに気が付いたのは何という幸福だろう。

そうだ、この無限の空以外のものはみんな空だ。みんな偽りだ。

この空以外には何にもない。しかしそれすらやはりありやしない。

静寂と不安のほか何にもない。それで結構なのだ。」

小生、この場面に妙に感動して、1975年、大学4年の時、チェコのアウステルリッツ（ブルノの近く、現在のホステラツキー村）を訪ねました。

まだ日本人は珍しく、たいてい「北ベトナムか、それとも北朝鮮の留学生か？」と聞かれました。1968年、社会主義国だったチェコで「プラハの春」と言われた自由化運動がありましたがソビエト軍が戦車で武力介入鎮圧し、小生が行った1975年でもソビエトに対しては根強い反感を感じました。

ブルノで会ったブルノ大学の学生にソルジェニツィン（ソビエトの反体制小説家、収容所群島を書いた）を読んだか聞いたところ知っていて、密かに読まれているのだなと驚きました。

ロシア側のクツゾフ将軍が陣を敷いたところに記念碑があり博物館もありました。展示にはレーニンの引用があり「ナポレオンはオーストリア、ロシアの帝国に手痛い打撃を与えたことに意義がある」と革命の一段階としてとらえていました。このあたりは穏やかに起伏を繰り返すモラビアの美しい平原で丘から見ると、青空に白い雲が浮かび、そして水平線まで見渡す限りのとうもろこし畑、小麦畑が広がりスメタナの「我が祖国」そのままの景色でした。はるか8 km先にツーランの丘というナポレオンが陣を敷いた丘が見えました。

重症敗血症、つまり感染＋「急性臓器不全」で多いのは呼吸器と心血管系です。臓器不全とは、例えばARDSは低酸素血症＋両肺浸潤影（心不全以外による）ですし、心血管障害は低血圧と血清乳酸高値を起こします。脳障害は譫妄、意識障害（obtundation）を起こしますが画像は正常、脳波はnonfocalです。腎不全なら尿量減少、Cr上昇を起こし透析を要することもあります。

その他、臓器不全には麻痺性イレウス、aminotransferase高値、血糖変動、血小板減少、DIC、euthyroid sick syndrome、副腎不全などがあります。へーと思ったのは長期ICU入院でcritical illness polyneuropathy, myopathyもよく見られるのだそうです。

30年前には敗血症性ショックの死亡率は80%でしたが現在は20-30%です。しかし退院しても数カ月から年余で死亡する確率が高いので、敗血症罹患者は心して外来フォローする必要があります。

3. 敗血症の病態生理

敗血症では向炎症性（proinflammatory）と抗炎症性反応（antiinflammatory）の両者の反応が起こりますが一方は感染除去回復に働き、一方は臓器不全、感染を起こします。

つまり重症敗血症では、病原菌を除去する向炎症性（proinflammatory）反応は組織損傷（collateral tissue damage）を起こし、組織損傷を減ずる抗炎症反応（anti-inflammatory）は二次感染を起こしやすくします。

敗血症では病原菌に対する白血球の反応が低下しており、また死亡した敗血症患者の脾臓細胞には強い機能障害があるのだそうです。肺も免疫抑制されています。病原菌からは PAMPs が放出されます。

PAMPs はハイヒールのことではなく、Pathogen-associated molecular patterns でこれは PRR (pattern-recognition receptors) で認識されます。

一方、外傷では人体組織から DAMPs (Damage-associated molecular patterns または Alarmins) が放出されますが、PAMPs と同じ PRR で認識されます。

つい数年前の 2010 年、Nature 誌上で DAMPs が細胞のミトコンドリア由来であることが明らかにされました。(Zhang, Q et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. Nature 464,104-108, 2010)

ミトコンドリアはエネルギーの ATP を産生しますが 20 億年前に有核細胞に取り込まれた細菌で、ヒトと共生 (symbiosis) しているのです。

ミトコンドリアはもともと細菌ですから外傷でミトコンドリア破壊産物が血中に出ると、ヒトはこれを異物と認識して炎症 (SIRS) が始まります。

PAMPs も DAMPs もそれを認識するリセプターは同じですから、結局、敗血症も重症外傷も似たようなものだという事になります。

PRRs (pattern recognition receptors) には 4 つあり

- Toll-like receptors,
 - C-type lectin receptors,
 - retinoic acid inducible gene1-like receptors,
 - nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors
- の 4 つだそうです。

この総説の著者の一人はオランダの Tom van der Poll です。

高校生の時、化学の授業で分子間力、van der Waal 力とかいうのが出てきましたが、van der って何だろうと調べてみた所、オランダ語の van はドイツ語の von、英語の of のことでした。Der はドイツ語と同じ定冠詞、英語の the です。

Tom van der Poll は Poll 地方の Tom で丁度、「森の石松」や「清水の次郎長」みたいなものようです。

へーと思ったのは、敗血症には迷走神経も関与するのだそうで、Efferent vagus が腹腔神経叢の内臓神経を活性化して脾臓での norepinephrine 放出、CD4+subset により Ach 放出をさせます。Efferent vagus 刺激で全身炎症が減弱し、逆に迷走神経切断すると endotoxin shock を起こしやすいそうです。胃切では vagotomy がよく行われますから endotoxin shock を起こしやすいことになります。

重症敗血症、つまり感染で「臓器不全」がなぜ起こるのかというと、臓器の酸素化障害によります。この酸素化障害は、赤血球変形能低下、微小血管塞栓により起こります。また、炎症で血管内皮細胞障害がおこりバリア破壊され皮下、体腔の浮腫が起こります。またミトコンドリア傷害で細胞の酸素使用が障害されるし、更にミトコンドリアから DAMPs (Alarmins) が放出され更に白血球活性化、組織障害がおこるとい訳です。

4. 敗血症の治療

過去 30 年間、敗血症の理解は進んだのですが新たな治療に結びつきませんでした。数年前まで活性化 protein C が承認されていたのですが、その後の RCT で効果なしということで市場から撤退しました。

2012 年のガイドラインの治療で、重要なのは「患者遭遇 6 時間以内に ICU で治療を行うこと」です。これで良い成績となります。

治療は心肺蘇生(輸液、昇圧剤、酸素、呼吸器使用)と、感染リスク軽減(暫定診断、タイムリーに empirical な抗菌薬使用、drainage)の二本立てです。

a. EGDT (Early Goal Directed Therapy)

治療として Surviving sepsis campaign bundles とされる「core set」があります。治療の bundles (束:いくつかの方策)という言い方は、小生このガイドラインで初めて知りました。

3 時間以内に完了すべきは次の 4 つです。

- ①. 乳酸値の測定(乳)
- ②. 抗菌薬投与前の血培(培)
- ③. 広域抗菌薬投与(菌)
- ④. 低血圧か乳酸 $> 4\text{mmol/L}$ (36mg/dl)で crystalloid(生食、リンゲル) 30ml/kg 輸液(液)

そして 6 時間以内に達成すべきは下記の通りです。

- ⑤. 昇圧剤投与、目標 MAP(平均動脈圧: $\text{dBP} + 1/3(\text{sBP} - \text{dBP})$) 65mmHg 以上(昇)
- ⑥. 輸液しても低血圧か初期乳酸 $> 4\text{mmol/L}$ (36mg/dl)の時、CVP、Scvo2計測
目標 CVP $11\text{-}16\text{cmH}_2\text{O}$ 、Scvo2 $> 70\%$
- ⑦. 初期乳酸高値なら再検

少し驚いたのはガイドラインでは CVP が $8\text{-}12\text{mmHg}$ と水銀柱になっていたことです。水銀密度は 13.6g なので水柱に置き換えると $11\text{-}16\text{cmH}_2\text{O}$ ということになります。

小生、敗血症でやるべきことは、「乳液に培菌で昇、にゅうえきにばいきんでしよう」と覚えております。つまり、乳酸、輸液、血培、抗菌薬、昇圧剤です。

b. 輸液は生食かリンゲル 30ml/kg !

輸液の第 1 選択は、生食かリンゲル(grade1B)を 30ml/kgです(grade1C)。
これで血圧が十分改善しない時はアルブミンを追加しても良いですが推奨レベルは低いです(grade2C)。でんぷん(ヘス)製剤(ヘスパンダー、サリンヘス)は使うなどということになりました。輸液の最もよい指標は CVP です。
頻脈の改善も指標になります。3 時間以内に蘇生完了を目指します。

初期蘇生の目標値は 6 時間以内に下記を目指します。Early Goal です(grade1C)。

- ①. CVP11-16 cm H₂O (8-12mmHg)
- ②. MAP(dBP+1/3(sBP-dBP)) 65mmHg 以上
- ③. 尿量 0.5ml/kg/h 以上
- ④. 上大静脈(中心静脈血)酸素飽和度(Scvo₂) 70%以上、
混合静脈血酸素飽和度(Svo₂) 65%以上

これを EGDT(Early Goal Directed Therapy)と言います。

6 時間内に上記の目標数値達成を目指して「乳液に培菌で昇」で頑張るわけです。

ただ当、西伊豆病院では Scvo₂ とか Svo₂ なんて測定できません。

その場合、乳酸がよい指標になるとのことです。乳酸値改善を目指すのです。

乳酸値は組織低環流のマーカーです。

当西伊豆病院の乳酸正常値は 3.3-14.9 mg/dl ですが、ガイドラインでは 9 mg/dl(1mmol/L) 以上を高値としています。

乳酸値 36 mg/dl(4mmol/L) 以上で死亡率 46.1%です。

この EGDT を 6 時間以内に達成すると 28 日後死亡率が 15.9%減少したという
スタディがあります。

ところが、2012 年にこのガイドラインが出た後、NEJM,2014,May1 に

「A randomized trial of protocol-based care for early septic shock」

という EGDT のランダム試験(1341 人)が出たのですが

EGDT 群(CVP, MAP, Scvo₂ を指標に輸液)と標準群(身体所見と sBP100 を指標に輸液)

とで有意差がなかったとかで、今後また変わるかもしれません。

Hb は 7 から 9 にします(grade1B)。これで Hb10-12 と予後は変わらなかったそうです。

Hb7以下は輸血します。Erythropoietin 使用に利益はなかったのをやめておけ

とのこと。FFP は勧めません。血小板は 10,000 以下の時、血小板輸血します。

c. 昇圧剤は Norepinephrine を !

生食やリンゲル輸液しても MAP(平均動脈圧)が 65mmHg 以上にならない場合、
血管床の自動調整能が失われ血圧低下に比例して組織環流が低下するのだそうです。

そこで昇圧剤の登場です。第 1 選択は norepinephrine です(grade1B)。

小生、恥ずかしながら敗血症で、なぜ dopamine でなく norepinephrine なのか
よく解っていませんでした。NE って死ぬ間際にたまに使う薬かと思ってました。

NE は一回拍出量や心拍数を変えずに血管収縮させますが、dopamine は一回拍出量、心拍数が増加し頻脈性不整脈を起こします。

NE と dopamine のガチンコ勝負で、NE は dopamine に比し短期死亡率 RR0.91、上室性不整脈 RR0.47、心室性不整脈 RR0.35 と、いずれも相対リスク (RR: 治療群と対照群の発症率の比、1 より小さければ有効) が減少し、NE の圧勝でした。というわけで、昇圧剤は NE を使います。

NE でうまく昇圧できなければ epinephrine(grade2B)か vasopressin(UG: ungraded) を追加しても良いそうです。

Dopamine を使って良いのは頻脈性不整脈がない時や徐脈の時のみとせよとのこと。Dopamine 低量の腎保護もやめておけとのこと。

心不全で心拍出量が低下してたり cardiac filling pressure 上昇している時は、dobutamine (~20µg/kg/分) を使用します(grade1C)。輸液も MAP も十分なのに低環流(hypoperfusion)がまだある場合も dobutamine 使用します。

c. 血培と抗菌薬: 選択間違いは許されない!

抗菌薬はできるだけ早く、考えられる病原菌すべてカバーしなければなりません。抗菌薬を始める前、診断後 45 分以内に血培 2 セット(好気ボトルと、嫌気ボトルともに)、1 本は皮下血管から、1 本はルートから(48 時間以上経っている時)採血します。血培の 45 分以上の遅れは重大な遅延(significant delay)です。時限爆弾のアラームが 45 分で鳴ると思って下さい。

1 時間以内に抗菌薬を開始します。1 時間で時限爆弾が小爆発です。以後 1 時間遅れる毎に死亡率は上昇していきます。敗血症で抗菌薬の選択間違いは許されませんのでまず広域で叩き、6 時間以後、早期に deescalate します。抗菌薬は 7 から 10 日使用します。重症敗血症で抗菌薬は単剤か複数が優れるかはわかっていません。ガイドラインでは好中球減少と緑膿菌感染、acinetobacter に複数抗菌薬を 3 日から 5 日推奨しています。

この敗血症ガイドラインには使うべき抗菌薬は掲載されていません。「サンフォード感染症治療ガイド 2014」によりますと成人での選択は以下の通りです。暗記の為、簡単にすると

- ・感染源不明時: メロペン+バンコマイシン
 - ・市中肺炎の時: クラビット+ゾシン+バンコマイシン
 - ・胆道感染の時: ゾシン
 - ・尿路感染の時: ゾシン
 - ・好中球減少時: メロペン+バンコマイシン、またはゾシン+バンコマイシン
- というところでしょうか。

詳しくは下記の通りです。

まず「好中球減少のない時」

・感染源不明の場合

第 1 選択:【IPM/CS(チエナム)または MEPM(メロペン)】+VCM

第 2 選択:DAP(キュービシン)+【CFPM(マキシピーム)または PIPC/TAZ(ゾシン)】

・市中肺炎の場合

第 1 選択:【LVFX(クラビット)または MFLX(アベロックス)】+PIPC/TAZ(ゾシン)+VCM

第 2 選択:AZT(アザクタム)+【LVFX または MFLX】+LZD(サイホックス)

・胆道感染の場合

第 1 選択:PIPC/TAZ(ゾシン)

第 2 選択:CTRX(ロセフィン)+メロニダゾール、
【CPFX(シプロキサ)または LVFX(クラビット)】+メロニダゾール

・尿路感染の場合(複雑性尿路感染)

第 1 選択:以下のいずれか

ABPC(ピクシリン)+GM

PIPC/TAZ(ゾシン)

DRPM(フィニバックス)

IPM/CS(チエナム)

MEPM(メロペン)

第 2 選択:静注 LVFX

CAZ(モダシン)

CFPM(マキシピーム)

一方、成人で「抗中球減少(絶対数<500/ μ l)のある場合」は緑膿菌カバーが必要ですから

・低リスクであれば CPFX 経口(シプロキサ)+AMPC/CVA(オーグメンチン)経口

・高リスクであれば

CFPM(マキシピーム)、IMP/CS(チエナム)、MEPM、PIPC/TAZ(ゾシン)、DRPM(フィニバックス)

のいずれかを選択します。

ただしカテ関連感染、重症粘膜炎、皮膚軟部組織感染、肺炎、血圧低下の場合 VCM 併用します。

以上、「サンフォード感染症治療ガイド 2014」の敗血症からの引用でした。

治療開始 6 時間以後、極力 deescalation を図ります。

12 時間以内に原因の除去を図ります。膿瘍のドレナージなどです。

ドレナージは派手に open でやるのではなく極力経皮的に小さく行います。

ただし臍臓感染壊死の場合は壊死部が demarcation するのを待てとのこと。

Invasive candidiasis の時のみ抗真菌剤を使います。

d. 人工呼吸器

人工呼吸器ですが、低換気療法とし TV を 6ml/kg(予想体重)とします(grade1A)。

Grade1A で十分なエビデンスがあることに注意して下さい！

予想体重とは下記の通りです。

男性は $50.0+0.91x$ (身長 cm-152.4cm)

女性は $45.5+0.91x$ (身長 cm-152.4cm)

従来のように TV12ml/kg とすると無理やり肺胞にガスが入って肺損傷(barotrauma)

を起こします。TV 6ml/kg は 12ml/kg と比し死亡率は 9%低かったそうです。

吸気終末 plateau pressure は 30 cm H₂O 以下とし barotrauma を防ぎます(grade1B)。

TV6ml/kg としても吸気終末 plateau pressure が 30 cm H₂O 以上の時は TV4ml/kg とします。

また呼気終末期での肺胞虚脱(atelectotrauma)を防ぐため PEEP をかけます(grade1B)。

敗血症の ARDS では PEEP は高めがよいそうです。

酸素化指数 PaO₂/FiO₂ の正常値は 100/0.21 ですから約 500 です。

特に酸素化指数 PaO₂/FiO₂<200 の時は PEEP を 5 cm H₂O 以上にすると死亡率は低下します。

PEEP の設定値は大体下記の通りです。

FiO₂ 0.3 の時 PEEP5

FiO₂ 0.4 の時 PEEP8

FiO₂ 0.5 の時 PEEP10

FiO₂ 0.7 の時 PEEP12

FiO₂ 0.8 の時 PEEP14

FiO₂ 0.9 の時 PEEP18

FiO₂ 1.0 の時 PEEP20-24

それでも酸素化が思わしくない時は時々、recruitment maneuver (バックバルブを

着けて手でガスを押し込んで肺胞虚脱を広げる)をやったり(grade2C)、

とくに PaO₂/FiO₂<100mmHg の時は腹臥位にしたりします(grade2B)。

また人工呼吸器を使う場合、頭側を 30 度から 45 度挙上して誤嚥、VAP を予防します(grade1B)。

鎮静剤使用は最小限とし日々、中断を考えます。

NMBA って NMB48 みたいけど(見たことないけど)、筋弛緩剤(neuromuscular blocking agent)のことでした。

NMBA 使用は鎮静剤、鎮痛剤でうまくいかない時や、PaO₂/FiO₂<150 と酸素化が不良の時ぐらいにし、48 時間以内の使用に留めよとのこと。

NMBA で Myopathy や neuropathy を起こすこともあるのだそうです。

e. ステロイドの使用、

輸液と昇圧剤で血圧が保たれていればステロイドの利益はないので使うなどのことです。
輸液、昇圧剤使用にも関わらず血圧が上昇しなければ hydrocortisone200mg/日
(ハイドロコトシ、ソルコーテフ)位使ってもよいそうです(grade2C)。

f. その他

・血糖は 2 回測定して 180 以上ならインスリン開始します。
血糖上限 110 でなく 180 とします(grade1A)。

・Immunoglobulin は推奨しません。

・重曹使用は PH7.15 以上の場合推奨しません(grade2B)

・ストレス潰瘍予防に H2blocker よりも PPI を推奨です(grade2C)。

・アルギニン、グルタミン、omega-3 fatty acids などは推奨しません。

・DVT 予防は、未分化ヘパリン(UFH)よりも低分子ヘパリン(LMWH)推奨です(grade1B)。

クレアチニンクリアランスが 30ml/分未満の場合、dalteparin(フラグミン)推奨です(grade1A)。同時に間欠的 pneumatic compression 使用推奨です(grade2C)。

・栄養は IVH よりも 48 時間以内に経口あるいは経腸栄養を推奨です(grade2C)。

これは腸管粘膜を保ち、細菌の translocation を防ぐためだそうです。

ただし腸管虚血には注意です。

最初の 1 週間は 500Kcal 位にしておくべきで、高カロリー輸液でなく
ブドウ糖点滴＋経腸栄養でやれとのこと(grade2B)。

高カロリー輸液をやると感染の合併症が高くなり入院も長引くのだそうです。

では、最後に最重要点の「怒涛の反復」です。

Mission Impossible !

「重症敗血症、敗血症性ショック」と診断した瞬間に時限爆弾のスイッチが入ります。

45 分後にアラームが鳴り(血培は 45 分以内に！45 分超えたら重大な遅延！)、

1 時間後に小爆発(抗菌薬は 1 時間以内開始！)が起こります。

6 時間後に大爆発です(6 時間以内に EGDT: Early Goal Directed Therapy 達成せよ！)。

この爆発を回避する mission impossible の手段は「乳液に培菌で昇」です。

即ち乳酸測定、輸液(生食かリンゲル 30ml/kg/分、安定するなら輸液継続)、

血培、抗菌薬、昇圧剤(norepinephrine)の 5 つです。

このミッションの目標値は、CVP11-16cmH₂O、MAP(dBP+1/3(sBP-dBP))65mmHg 以上、
尿量 0.5ml/kg/h 以上、Scvo₂ 70%以上、Svo₂ 65%以上、ただし Scvo₂ や Svo₂ に替えて
乳酸値(9mg/dl 以上は高値)改善でも可です。血糖<180 とします。

呼吸器の TV は 6ml/kg (予想体重)と低換気に、吸気末プラトー圧 30mmHg 以下、
だめなら TV4ml/kg です。トムクルーズになったつもりで頑張りましょう。

代表的抗菌薬の選択は「サンフォード感染症治療ガイド 2014」によると以下の通りです。

- ・感染源不明時:メロペン+バンコマイシン
- ・市中肺炎:クラビット+ゾシン+バンコマイシン
- ・胆道感染:ゾシン
- ・尿路感染:ゾシン
- ・好中球減少時:メロペン+バンコマイシン、またはゾシン+バンコマイシン

西伊豆病院 仲田和正

.....
NEJM 「重症敗血症と敗血症性ショック」総説要点は以下の 104 点です。

1. 敗血症は細菌がいなくなっても死亡しそれは宿主の問題である。
2. 敗血症の定義は「感染に対する全身炎症反応」
3. 重症敗血症 (severe sepsis) は敗血症が急性臓器不全を伴うこと。
4. 敗血症性ショック (septic shock) は輸液に反応しない低血圧か乳酸血症を伴うこと。

Incidence and Causes

5. 敗血症は米国の入院の 2%、ICU 入院の 10%、75 万人/年。
6. 原因の半数は肺炎、次いで腹腔内感染、尿路感染。
7. 血培陽性は 1/3、全部位から培養しても 1/3 は陰性。
8. グラム陽性菌は SS 即ち *Staphylococcus aur* と *Streptococcus pn* 多い。
9. グラム陰性菌は PEK 即ち *E.coli*、*Klebsiella*、*Pseudomonas* が多い。
10. 2000 年まではグラム陽性菌が多かった。
11. 最近 75 カ国 14000 人の ICU 敗血症でグラム陰性 62%、陽性 47%、真菌 19%。
12. 誘因は AIDS、COPD、癌、免疫抑制薬使用など。
13. 敗血症は幼児、老人で多く、女性より男性、白人より黒人多い。

Clinical Features

14. 感染、臓器不全の症状はわずかのこともありガイドラインでは長いリストがある。
15. 急性臓器不全で多いのは呼吸器と心血管系。
16. ARDS は低酸素血症 + 両肺浸潤影 (心不全以外による)
17. 心血管障害は低血圧と血清乳酸高値を起こす。
18. volume を十分に補充しても低血圧の時は昇圧剤使用 (心筋障害起こりうる)
19. 脳障害は譫妄、意識障害 (obtundation) 起こすが画像は正常、脳波は nonfocal。
20. 長期 ICU 入院で critical illness polyneuropathy, myopathy もよく見られる。
21. 腎不全は尿量減少、Cr 上昇を起こし透析を要することも。
22. 臓器不全は他に麻痺性イレウス、aminotransferase 高値、血糖変動、血小板減少、DIC、euthyroid sick syndrome、副腎不全など起こる。

Outcome

23. 30年前には敗血症性ショックの死亡率は80%だったが現在20–30%。
24. 退院に至っても数カ月から年余で死亡する確率が高い。
25. neurocognitive disorder も多い。

Pathophysiology

Host response

26. 向炎症性(proinflammatory)反応は感染除去、回復を行う。
27. 抗炎症性反応(antiinflammatory)反応は臓器不全、感染を起こす。
28. 重症敗血症では向炎症性反応は組織損傷(collateral tissue damage)起こす。
29. 重症敗血症では組織損傷を減ずる抗炎症反応は二次感染を起こしやすくする。

Innate Immunity

30. 病原菌の PAMPs は PRR (pattern-recognition receptors) で認識される。
31. 同じ PRRs が外傷での DAMPs も認識する。
32. PRRs には 4 つある。Toll-like receptors, C-type lectin receptors,
33. retinoic acid inducible gene1-like receptors, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors
34. DAMPs には high-mobility group protein B1, S100 proteins, extracellular RNA, DNA, histones がある。
35. 感染症も外傷も病態は基本的にはあまり変わらない。

Coagulation abnormalities

36. 重症敗血症は凝固障害も起こし DIC 起こす。
37. PARs (Protease-activated receptors) が炎症と clot の分子から生ずる。
38. 敗血症で活性 protein C か低量 thrombin により PAR1 は細胞保護的に働く。
39. 大量 thrombin で PAR1 は内皮細胞バリアに破壊的に働く。

Antiinflammatory mechanism and immunosuppression

40. Neuroinflammatory reflex もある。
41. Efferent vagus が腹腔神経叢活性化し脾臓の NE 放出、CD4+subset による Ach 放出
42. vagotomy すると endotoxin shock を起こしやすい。
43. efferent vagus 刺激で全身炎症が減弱する。
44. 敗血症では病原菌に対する白血球の反応が低下している。

45. 死亡敗血症患者の splenocytes には強い機能障害がある。
46. 脾臓だけでなく肺にも免疫抑制がある。
47. 脾、肺ともに実質細胞の T 細胞抑制受容体 ligand 発現が亢進する。
48. 敗血症死亡で B 細胞、CD4+T 細胞、follicular dendritic cells の apoptosis 亢進。

Organ dysfunction

49. 敗血症の臓器不全の原因として組織酸素化傷害が鍵である。
50. 赤血球変形能低下、微小血管塞栓により組織酸素化の低下が起こる。
51. 炎症で血管内皮細胞障害がおこりバリア破壊され皮下、体腔の浮腫が起こる。
52. ミトコンドリア傷害で細胞の酸素使用が傷害される。
53. ミトコンドリアから DAMPs 放出、更に白血球活性化、組織障害おこる。

Treatment

54. 2012 年に第 3 回目の敗血症ガイドラインができた
55. 重要なのは遭遇 6 時間以内に ICU で治療を行うことで良い成績となる。
56. 治療は心肺蘇生(輸液、昇圧剤、酸素、呼吸器使用)と、感染リスク軽減(暫定診断、タイムリーに empirical な抗菌薬使用、drainage)である。
57. 抗菌薬はできるだけ早く考えられる病原菌すべてカバーすること。
58. 重症敗血症で抗菌薬は単剤か複数が優れるかはわかってない。
59. ガイドラインでは好中球減少と緑膿菌感染のみに複数抗菌薬推奨。
60. Invasive candidiasis でのみ抗真菌薬使用。

61. 6 時間以後、治療の deescalation を計る。
62. ショック遷延する場合、hydrocortisone200-300mg/日を 7 日まで、或いは昇圧剤が不要となるまで使用してもよい。
63. 最初の 6 時間で goal-directed resuscitation 1C
64. 輸液は crystalloid(生食、リンゲル) 1B
65. crystalloid で血圧維持できぬ時は albumin 追加。 2C

66. スターチ(でんぷん)製剤(サリンヘス、ヘスパンダー)はさけよ。 1C
67. 低血圧患者では crystalloid30ml/kg 以上で開始、改善するまで持続。 1C
68. 昇圧剤の第 1 選択は NE で平均動脈圧 65mmHg 以上に保て 1B
69. 循環安定するなら輸液継続 1C
70. NE で血圧保てねば epinephrine 追加 2B

71. NE の weaning と共に vasopressin(0.03u/m)追加しても可。 UG
72. dopamine 使用はやめよ(不整脈リスクが低いか、左室収縮不全、徐脈の時は可) 2C
73. 低心拍出量や輸液しても低環流のある場合 dobutamine 1C
74. 輸液、昇圧剤で安定したら hydrocortison は省略。使う場合は 200mg/日 2C
75. 低環流、冠動脈疾患、心筋虚血のない時、Hb 目標値は 7 から 9 1B
76. 輸液による蘇生は 3 時間以内に完了することを推奨 UG

Infection control

77. 抗菌薬投与前に血培養を 1C
78. 感染源確認の為、直ちに画像診断を UG
79. 重症敗血症、敗血症性ショック診断後 1 時間以内に広域抗菌薬開始！ 1B/1C
80. Deescalation が可能か毎日評価せよ。 1B
81. 診断 12 時間以内にリスクと利益を考慮し感染源除去せよ 1C

Respiratory support

82. ARDS に対しては low tidal volume、吸気 plateau 圧制限せよ。 1A/1B
83. 敗血症による ARDS では PEEP は高めに。 2C
84. ARDS で低酸素が続く場合 recruitment maneuver を。 2C
85. 敗血症による ARDS で酸素化指数 100 未満の時、伏臥位も考慮。 2C
86. 人工呼吸器使用中、禁忌がない限りベッド頭側を挙上せよ。 1B

87. ARDS、肺損傷が完成したら低循環でない限り輸液は制限せよ。 1C
88. weaning せよ。 1A
89. Central nervous system support
90. ARDS のない患者では筋弛緩剤使用を避けよ。 1C
91. 初期重症 ARDS では筋弛緩剤使用は 48 時間未満の短期とせよ。 2C

General supportive care

92. 血糖値が 2 回 180 以上ならインスリンを開始し 180 未満とせよ。 1A
93. 腎不全、輸液過剰の場合、持続 venovenous 透析か間欠的透析行え。 2B
94. DVT 予防せよ。 1B
95. ストレス潰瘍による上部消化管出血予防を行え。 1B
96. 敗血症診断 48 時間以内に絶食やブドウ糖点滴より経口 or 経腸管投与考えよ。 2C
97. 治療計画、終末医療などケアのゴールを明確にせよ。 1B

Search for new therapies

Recent failures

98. 過去 30 年間、敗血症の理解は進んだが新たな治療に結びつけられなかった。
99. 治療薬は①初期サイトカインカスケード阻害か、②凝固への介入の二つ
100. 唯一、活性化 protein C のみ承認されたが効果なく市場から撤退した。
101. glucocorticoid、immune globuline はルーチンには使われていない。
102. statin は sepsis を改善することが示唆されたが RCT で確認できなかった。

Problems with therapeutic development

103. 動物実験では若い健康マウスが使われるが実際の患者は老人である。

New strategies

104. 動物実験では遺伝的に多様、高齢の動物を含むべきである。