

## 敗血症と敗血症性ショック（セミナー） The Lancet, July 7, 2018

### Sepsis and Septic Shock

西伊豆健育会病院 早朝カンファランス

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院 H30.10 仲田和正

#### 著者

Prof. Maurizio Cecconi, Humanitas University 麻酔科・ICU、ミラノ、イタリア

Laura Evans M.D. Bellvue Hospital Center、ニューヨーク

Prof. Mitchell Levy, Rhode island hospital, Alpert Medical School, ロードアイランド州

Prof. Andrew Rhodes, St. George's University Hospitals ICU 科、ロンドン

The Lancet, July 7, 2018 に「敗血症と敗血症性ショック」のセミナーがありました。大興奮、世界最新の敗血症総説です。この 2, 3 年で敗血症の診断と治療は大きく変化しましたが、この総説が大変わかりやすく現状をまとめてくれました。4 人の著者の内、3 人は SSC (Surviving Sepsis Campaign) に関わったメンバーです。

The Lancet 総説「敗血症と敗血症性ショック」最重要点は次の 10 点です！

- ・ SSC hour -1 bundle：乳液に培菌で昇（乳酸、輸液、血培、抗菌薬、昇圧剤）。
- ・ 輸液は Cl の高い生食より、低い乳酸リゲル、ハルトマンにせよ。腎障害少ない！
- ・ 敗血症定義：感染+臓器障害（SOFA 2 点以上）。
- ・ 敗血症性ショック定義：mBP  $\geq 60$  保つに昇圧剤要し、かつ乳酸 18 以上。
- ・ 感染見たら qSOFA 計算：sBP  $\leq 100$ 、R  $\geq 22$ 、GCS  $< 15$ 、各 1 点。2 点以上注意。

- ・ SOFA 2 点以上で敗血症！ Cr 2、Bil 2、血小板  $< 10$  万はそれぞれ 2 点。
- ・ 感染源不明時 MEPM+VCM、肺炎 LVFX+ゾシ+VCM、尿路 MEPM、胆道ゾシ。
- ・ 敗血症は肺 64%、腹 20、血流 15、泌尿 14。ICU ではブ菌、緑膿菌、大腸菌多い。
- ・ 敗血症は「火付け（炎症）」と「火消し（免疫抑制）」が同時にいる。
- ・ 乳酸は治療の指標、BG は 180 以下、新昇圧剤:selepressin, angiotensinII。

1. SSC hour -1 bundle：乳液に培菌で昇（乳酸、輸液、血培、抗菌薬、昇圧剤）。

2016 年に敗血症の新定義（Sepsis-3）ができ、更に今年 2018 年に SSC (Surviving Sepsis Campaign) hour -1 bundle が発表されました。「敗血症、最初の 1 時間でやるべきこと」です。

Bundle(バンドル)というのは色々なものを束ねたものということで、要するに定食メニューのようなものです。

小生、若いころ天竜川の奥の小病院におりましたが、よく行った町の食堂のラーメン定食は、ラーメン、ライスとお新香の3つでした。

SSC hour -1 bundle は次のような定食 5 点セットです。

当、西伊豆健育会病院ではこれを「乳液に培菌で昇（にゅうえきにばいきんでしょう）」と覚えております。即ち、乳酸測定、輸液、血培、抗菌薬投与、昇圧剤投与の5つです。敗血症診断1時間以内にこの5つのセットメニューをやるのです。

特に抗菌薬投与の遅れと死亡は強い相関があり1時間遅延するごとに死亡率は7%上昇します。血培は45分以内、抗菌薬は1時間以内投与です。

タクシーのメーターがカシャカシャと高速で上がって、あせりまくりの自分を思い出して下さい。抗菌薬投与開始は何としても1時間以内です！

### 【Surviving Sepsis Campaign hour -1 bundle (2018 update)】

敗血症、最初の1時間でやるべきこと！

- ① 乳酸値測定！2mmol/L（18mg/dl）以上は再検せよ（弱い推奨）。
- ② 抗菌薬投与前に血培やれ！（best practice）
- ③ 広域抗菌薬投与！（強く推奨。中等度エビデンス）
- ④ 低血圧 or 乳酸4mmol/L(36mg/dl)以上なら30ml/kg 乳酸リンゲル or ハルトマン急速投与！（強く推奨。低エビデンス。生食ではない！）
- ⑤ 輸液後、平均動脈圧【dBP+(sBP-dBP)/3】 $\geq 65$ を保てなければ昇圧剤使用！（強く推奨。中等度エビデンス）

2. 輸液はClの高い生食より、低い乳酸リンゲル、ハルトマンにせよ。腎障害少ない！

敗血症の死亡率は25-35%、敗血症性ショックの病院死亡率は40-60%です。

2014年のスタディでは、このバンドル(bundle、治療定食メニュー)の順守で死亡率は実に9.6%改善しました。

このバンドルは既にエビデンスがあることですので、ステロイド投与など自己流の治療はやってはなりません！

敗血症診断1時間以内に「乳液に培菌で昇」の5点セットメニューをやるのです。

輸液はCrystalloid(晶質液、結晶になりうる液、乳酸リンゲルや生食のこ)を30ml/kg急速投与します。

なおClの多い生食(Na154, Cl 154mEq/L)より乳酸リンゲル(ラクテック Na130, Cl 109.4mEq/L)やハルトマンのようにCl濃度の少ない方が急性腎障害が減ります。これは大規模RCTで確認されました。

なおリンゲル液は元々、Na147mEq/l, Cl 155.5mEq/l と Cl 濃度が高く Cl 中毒が起こったため乳酸リンゲル、即ち乳酸 28mEq/l を入れ Cl 濃度を 110mEq/l に下げたものが作られました。

これが balanced solution の乳酸リンゲル、ハルトマンです。

Balanced solution (乳酸リンゲル、ハルトマン) 投与の方が、生食より複合アウトカム (死亡、透析、永続的腎障害) が優れていたのです。ただし非重症者では、生食も乳酸リンゲル・ハルトマンも変わりはありませんでした。

ですから重症者で生食を使用する場合は Cl 濃度をモニターせよとのこと。

小生、今まで外来で、ショックや外傷の場合、ナースに「生食でも乳酸リンゲルでもどちらでもいいよ」と言っていたのですが、これからは乳酸リンゲル 1 本槍とすることにしました。

3. 敗血症定義：感染＋臓器障害 (SOFA 2 点以上)。

2007 年頃 ARDS で低換気療法が考案されました。

人工呼吸器で一回換気量を 4ml/kg ないし 6ml/kg の低換気量とし高 CO<sub>2</sub> を許容 (permissible hypercapnia) することにより ARDS の死亡率は 40% から 31% へと劇的に低下しました。

敗血症でも同じようなブレイクスルー(breakthrough)ができないかと考え、信じられぬような大規模スタディが行われたのです。

この大規模スタディが発表されたのが 2016, Feb.23 の JAMA で

一冊丸ごと敗血症の特集でした。これに Sepsis-3 が発表されたのです。

この特集号 1 冊の詳細は、下記当、西伊豆健育会病院早朝カンファにまとめてあります。

この JAMA に大興奮の qSOFA、そして SOFA (Systemic Organ Failure Assessment) が発表されました。

[www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h28/conference-28\\_07.pdf](http://www.nishiizu.gr.jp/intro/conference/h28/conference-28_07.pdf)

(敗血症・新定義とクライテリア、JAMA、Feb.23.2016、西伊豆早朝カンファランス)

研修医はよく菌血症と敗血症を混同していることが多いのですが、菌血症は「感染で血中にただ細菌がいること」を言います。

「敗血症」の定義は「感染症で臓器障害が始まったこと」を言います（SOFA 2 点以上）。SOFA とは臓器障害の程度を表すスケールです。

6 変数、即ち PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>（正常なら 100/0.2=500）、血小板、Bil、平均動脈圧、GCS、クレアチニンを用います。2 点以上あれば敗血症決定です。後で詳述します。

4. 敗血症性ショック定義:mBP $\geq$ 60 保つに昇圧剤要し、かつ乳酸 18 以上。

一方、「敗血症性ショック」の定義は

「輸液に反応しない低血圧があり平均動脈圧【dBP+(sBP-dBP)/3】 $\geq$ 65mmHg を保つに昇圧剤を要し、かつ乳酸値 2mmol/L(18mg/dl)以上」です。

これは低血圧で循環不全を代表させ、乳酸値で細胞障害を代表させたのです。

この敗血症性ショック定義の「血圧、乳酸、昇圧剤使用」の 3 変数 (variables) の選択は、実に米国の感染症 318 万 4,340 例の電子カルテの分析から導かれたものです。わずか 3 つの変数の抽出にここまでやる米国の執念に驚きます。

5. 感染症みたら qSOFA 計算:sBP $\leq$ 100、R $\geq$ 22、GCS $<$ 15、各 1 点。2 点以上注意。

外来で感染症を疑った時、その患者がヤバいことになるかどうかは qSOFA

(quick SOFA) を数えます。これはわずか次の 3 つの変数です。

長女が小学校 1 年の時、宿題で「やの付く言葉をあげなさい」というのに、

「やったー、やばい、やくたいもない（静岡弁でしょうもない）、やりゃあいいじゃん」と書いてありました。

#### 【qSOFA (quick SOFA)】

- ① 収縮期血圧 100 以下。
- ② 呼吸数 22 以上。
- ③ GCS (Glasgow Coma Scale)15 未満の意識低下。

各 1 点、3 点満点で計算します。そして

「qSOFA (quick SOFA) が 2 点以上は 1 点以下と比べ、院内死亡率が 3 倍から 14 倍になる!!」のです。

救急室で qSOFA が 2 点以上だったら、ウンテン (unten、部下) は

「親分、大変だあ！」とオーベン (oben、上司) の部屋に駆け込むのです (なお、ウンテンのことを小ベンとは言わない)。

「えっ、わずか3変数？」と馬鹿にすることなかれ。このqSOFAはICU外（ICU内ではない）の6万6,522人の感染症疑い患者で1,886人（3%）が死亡したのですが、このデータから多変量ロジスティック回帰分析（良く解らないけど、何だかカッコいい。言っていてしびれる）を用いて導いたものなのです。

プライマリケアの現場で、救急車内で、そして戦場の海兵隊（Marine Corps, マリーン・コアと発音）もqSOFAを使えるというのです。わずか3つのバイタルサイン（血圧、呼吸数、GCS）が多くの様々な検査データよりも役に立つのです。

ただしqSOFAはSIRSに比べ、敗血症の特異度は高いのですが感度が低いので、敗血症の高リスクの拾い出しには使えますが、敗血症を否定できるわけではありませんので注意が必要です。

なお過去、敗血症診断に使われていたSIRSは次のようなもので炎症を拾い上げるものでした。

SIRSは感度、特異度が低く感冒、運動、外傷、膵炎でも陽性になってしまい敗血症診断には都合が悪かったのです。

### 【SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) 定義】

下記4つのうち2つを満たす。

- ① 体温 $>38$ 度または $<36$ 度
- ② 心拍数 $>90$ /分
- ③ 呼吸数 $>20$ /分または $\text{PaCO}_2 <32$ Torr
- ④ 白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$  または $<4,000/\text{mm}^3$  または未熟顆粒球 $>10\%$

呼吸数と言えば元沖縄県立中部病院院長の宮城征四郎先生が、「いい病院と悪い病院を見分ける方法がある。バイタルサインに呼吸数を入れているかどうかだ」とおっしゃっていました。

呼吸数を測らない病院はまあ、大体ろくでもない病院だと言うわけです。

6. SOFA 2点以上で敗血症！ Cr 2、Bil 2、血小板 $<10$ 万はそれぞれ2点。

一方、SOFA (Systemic Organ Failure Assessment) は、実に米国約200万人の電子カルテから導かれた「呼吸 ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )、血小板数、ビリルビン、平均動脈圧、GCS、クレアチニン」の6変数 (variables) による臓器障害のスケール (程度評価) です。

これだけ大規模な study から導かれた qSOFA と SOFA ですから今後、数十年に亘り使用されていくであろうと思います。  
今後、これだけの規模のスタディが行われることは二度とないでしょう。

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)scoring system は

次の 6 変数、PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、血小板、Bil、平均動脈圧、GCS、クレアチニン を用います。2 点以上あれば敗血症決定です。

Cr 2 以上、Bil 2 以上、血小板 10 万未満はそれだけで、それぞれ 2 点です！

またノルエピネフリン 0.1  $\gamma$  ( $\gamma = \mu \text{g/kg/分}$ ) 以上投与したら 3 点以上ですので覚えておきましょう。

皆様も NE はだいたい 0.1  $\gamma$  位で始めているのではないのでしょうか。

### 【SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) scoring system 】

2 点以上で敗血症決定！

・呼吸 (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>) : 例えば正常なら 100/0.2 だから 500 で 0 点。

400 以上	0 点
300 以上 400 未満	1 点
200 以上 300 未満	2 点
100 以上 200 未満	3 点
100 未満	4 点

・凝固 (血小板数/ $\mu \text{l}$ )

15 万以上	0 点
10 万以上 15 万未満	1 点
5 万以上 10 万未満	2 点
2 万以上 5 万未満	3 点
2 万未満	4 点

・肝機能 (ビリルビン値 mg/dl)

1.2 未満	0 点
1.2 以上 1.9	1 点
2.0 以上 5.9	2 点
6.0 以上 11.9	3 点
12.0 以上	4 点

・循環：平均動脈圧：MAP=(sBP-dBP)/3 + dBP

MAP70 以上 0 点

MAP70 未満 1 点

ドパミン 5  $\mu$ g/kg/分未満投与またはドブタミン（どんな量でも） 2 点

ドパミン 5.1-15  $\mu$ g/kg/分、or エピネフリン 0.1  $\mu$ g/kg/分以下、or NE 0.1  $\mu$ g/kg/分以下 3 点

ドパミン 15  $\mu$ g/kg/分以上、or エピネフリン 0.1  $\mu$ g/kg/分以上、or NE 0.1  $\mu$ g/kg/分以上 4 点

・中枢神経：GCS

GCS 15 0 点

GCS 13-14 1 点

GCS 10-12 2 点

GCS 6-9 3 点

GCS 6 未満 4 点

・腎機能：クレアチニン

Cre 1.2 未満 0 点

Cre 1.2-1.9 1 点

Cre 2.0-3.4 2 点

Cre 3.5-4.9 or 1 日尿量 500ml 未満 3 点

Cre 5.0 以上 or 1 日尿量 200ml 未満 4 点

SSC (Surviving Sepsis Campaign) の Campaign(キャンペーン)ですが、戦役という意味があります。古代ローマ時代、ローマ軍は、冬は宿営にいて夏に平野 (campus) に出て戦ったので campus は戦役という意味になったのです。キャンプ、キャンパス、地名カンパーニュ、カンパニアも同じ語源です。

先月、小生夏休みで家内と 8 泊 9 日で、初めてのロンドンに行きました。

大英博物館は 3 日かけても見学しきれませんでした。

一日、南の港町ポーツマスに電車で行きました。

1805 年、ポルトガル沖で英国対フランス・スペイン連合軍のトラファルガル海戦 (Trafalgar Campaign) がありました。

ポーツマスにこの時の大英帝国海軍の旗艦 (flag ship)、戦艦 HMS Victory が今でも展示されているのです。

HMS とは His (Her) Majesty's Ship (陛下の船) の意味です。

当時はまだ帆船でした。トラファルガルは現在のポルトガル南西の地名です。

トラファルガル海戦で英国はフランスに勝利をおさめ、ナポレオンは英国侵攻をあきらめたのです。現在、ロンドンの **The National Gallery**（国立美術館）の前にトラファルガル広場があり、高い円柱の上にネルソンの像が立っています。ネルソンは英国を救った英雄なのです。

1805年10月5日、フランス・スペイン連合艦隊はポルトガル南西沖で単縦陣で航行、これに対し大英帝国海軍はπ型に2列で横から突入し敵艦隊を3つに分断しました。海戦は普通、平行戦を行うのですが敵の意表を突き大混乱に陥らせようとしたのです。

開戦直前、敵艦隊が迫り息詰まるような沈黙の中で、艦上ではイギリス国歌と **Rule Britannia**（統べよブリタニア）が甲板で演奏されました。甲板上には負傷による出血で滑らないように砂が撒かれました。**Rule Britannia** は2002年、日本でのサッカーワールドカップの時、イングランドのサポーター達が試合中、通奏低音のように繰り返し繰り返し歌っていました。英国の第2国歌のような歌です。

「**Rule Britannia, Britannia rules the waves, Britons never will be slaves.**  
統（す）べよブリタニア、大海原を支配せよ。ブリテンの民は決して隷属しない」

ネルソン提督は開戦直前、信号旗で

「英国は各員が自らの義務を果たすことを期待する。

**England expects everyman will do his duty.**」と伝えます。

東郷平八郎は明治4年から7年間英国のロンドン近くの商船学校に留学しました。その間この戦艦 **HMS Victory** を2回見学しています。

平八郎は最初、日本人と馬鹿にされていましたが幕末、宮古沖海戦に従軍したことがわかってからは皆に尊敬されたとのこと。

日露戦争で1905年、日本海海戦の開戦直前、連合艦隊司令長官東郷平八郎が掲げた1枚のZ旗、「皇国の興廃この一戦にあり各員一層奮励努力せよ」はネルソンの訓示の模倣だったことがわかりました。

東郷平八郎は海外では「**Nelson of the East**」と言われ、その訓示は次のように訳されています。

**The fate of the Empire depends upon today's battle : let every man do his utmost.**

Zはアルファベットの最後の文字で「後がない」という意味です。

日産のフェアレディーZはこのZにあやかりました。

ネルソンの「**England expects everyman will do his duty.**」の信号旗は31枚もあり恐ろしく複雑なものです。

当初、ネルソンは **expect** でなく **confide** (信頼する)としたのですが士官から「**expect** なら信号旗の語彙にあります**が confide** だと一字ずつ揚げなければならず時間がかかります」と言われ急を要することから **expect** としました。

戦艦 **Victory** は敵艦に体当たりして接近戦となり開戦 30 分後、ネルソンは敵艦から撃たれたマスケット銃で負傷し死亡します。

弾丸は前胸部に入り背中には貫通しませんでした。

ネルソンは軍医に対し「胸の中で絶えず血が噴き出しているのを感じる。

下半身には全く感覚がない。呼吸が難しく息をするごとに鋭い痛みを感じる」と述べます。脊髄損傷を起こしたのです。

戦艦 **Victory** 号の甲板でネルソンが倒れたところに金属板が貼ってあり

「Here Nelson Fell 21<sup>st</sup> October 1805」とありました。

近くの博物館 3 階には体育館位の広さの床に **Victory** 号の、砲弾でボロボロになった帆が床いっぱいに広げ展示されていました。

明治 4 年から岩倉具視、伊藤博文、木戸孝允、大久保利通他、日本の 46 名の閣僚達と留学生 60 名は 1 年 10 か月にわたり欧米を視察し、彼らは各国で丁重に遇され、ありとあらゆる近代施設、制度を見学し貪欲に知識を吸収しました。この旅行は近代国家日本を作る最大の礎となりました。

明治 4 年 1872 年 8 月 28 日の米欧回覧実記では下記のように記載されています。

「午後より戦艦ヴィクトリア号の船に至る。この船は歴史に名高き西班牙（スペイン）のタラフレカルの戦いに英国の名将ネルソン氏の戦死せし船なるを以て、その故物遺書を蔵しありて好古愛国のものは男女士庶を問わず来たりてこれを一見し、其の奮勇死戦の跡を弔うもの多し。今船中に存する書簡はその右腕を失ひし後の手書に潦草（ろうそう、走り書き）ならず英爽の気、千載如生といふべし」

小生が行った時も、小中学生達が次から次へと見学に訪れていました。

ロンドンに来る 1 週間前、ロンドンの **Lonely Planet** (旅行ガイドブック) の記者達が、伊豆半島を取材に訪れ家内が案内しました。

家内が「来週ロンドンに行きポーツマスにも行く」と言ったところ

ロンドン 8 泊 9 日というのも驚かれましたが、「ポーツマス？ ポーツマス？」と怪訝な顔で 2 回聞かれたとのことでした。

ポーツマスには 1 回しか行ったことがないそうで、多分小学校の時の見学だったのでしょう。

## 7. 感染源不明時 MEPM+VCM、肺炎 LVFX+ゾシ+VCM、尿路 MEPM、胆道ゾシ。

この The Lancet の敗血症総説にはどの抗菌薬を使うかは書かれていません。  
サンフォード感染症治療ガイド（熱病）2018 より以下に引用します。  
抗菌薬開始時点で起炎菌は分かりませんから、下記のように広域抗菌薬で  
開始し起炎菌が判り次第 deescalation します。  
敗血症バンドルで治療すると耐性菌の増加が危惧されており出来る限り  
早く deescalate することが重要です。

暗記のため簡単にすると

- ・感染源不明時：メロペン+バンコマイシン、またはゾシ+バンコマイシン
  - ・肺炎：クラビット+ゾシ+バンコマイシン
  - ・UTI：メロペン
  - ・胆道：ロセフィン+フラジール
  - ・腹膜炎：メロペン
  - ・好中球減少：メロペン+バンコマイシンまたはゾシ+バンコマイシン
- というところでしょうか。詳細は下記をご覧ください。

サンフォード 2018 より

### 【敗血症、成人で感染源不明の時】

第1選択

- ・【IPM/CS(チエム)または MEPM(メロペン)] +VCM (バンコマイシン)
- ・ PIPC/TAZ (ゾシ) +VCM

第2選択

DAP (キュビシ) 6 mg/kg 静注 24 時間毎+【CFPM(マキシム)または PIPC/TAZ (ゾシ)】

### 【市中肺炎（起炎菌：肺炎球菌、MRSA、Legionella、GNR 等）】

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

第2選択 AZT (アザクタム) +【LVFX (クラビット) or MFLX (アベロックス)】+LZD(ザイホックス)

### 【複雑性尿路感染（起炎菌：GNR、腸球菌）】

多剤耐性 GNR リスクが低い時

- a) LFVX(クラビット)750 mg 静注 1 日 1 回
- b) CTRX(ロセフィン)1g 静注 1 日 1 回
- c) CFPM(マキシム)1g 静注 12 時間毎
- d) PIPC/TAZ(ゾシ)3.375g 静注 6 時間毎
- e) GM (ゲンタマイシン) 5 mg/kg 静注 1 日 1 回
- f) PC アレルギーでは AZT(アザクタム)2g 静注 8 時間毎

多剤耐性 GNR のリスク  $\geq 20\%$  の時

a) MEPM(メロペソ)0.5-1g 静注 8 時間毎

**【胆道感染（起炎菌：腸球菌+好気性 GNR）】**

第 1 選択 PICP/TAZ (ゾシ)

第 2 選択

a) CTRX(ロセフィン)+MNZ (フラジール、アネトロ)

b) **【CPFX (シプロキサ) or LVFX (クラビット)】** +MNZ (フラジール、アネトロ)

**【続発性腹膜炎（起炎菌：Bacteroides, 腸球菌、P.aeruginosa, C.albicans）】**

GNR、嫌気性菌の両者カバー、MRSA, 腸球菌,Candida は培養陽性でない限り不要。

重症で生命の危険のある時（同時に外科的治療を行うことが重要）

第 1 選択

a) IPM/CS (チエム) 500 mg 静注 6 時間毎

b) MEPM (メロペソ) 1g 静注 8 時間毎

c) DRPM (フィバックス) 500 mg 静注 8 時間毎（1 時間かけて静注）

第 2 選択

a) ABPC(ピクシリン)+MNZ (フラジール、アネトロ)

+ **【CPFX (シプロキサ) 400 mg 静注 8h 毎 or LVFX(クラビット)750 mg 静注 24h 毎】**

**【好中球減少症（GNR, P.aeruginosa, セフェム耐性 Viridans streptococci, MRSA）】**

VCM 併用は静脈カテ感染、重症粘膜炎、皮膚軟部感染、肺炎、血圧低下時

a) CFPM (マキシム) +VCM

b) MEPM (メロペソ) +VCM

c) IPM/CS(チエム) +VCM

d) DRPM (フィバックス) +VCM

e) PIPC/TAZ(ゾシ) +VCM

8. 敗血症は肺 64%、腹 20、血流 15、泌尿 14。ICU はブ菌、緑膿菌、大腸菌多い。

ロンドンではテムズ川沿いの Westminster 宮殿（国会議事堂）を訪ねました。

ここには有名な鐘楼（ビッグベン）があります。この鐘の音は日本の小学校の授業のチャイムと同じ音階です（キンコンカンコーン）。

テムズ川を挟んで Westminster 宮殿の反対側に聖トーマス病院（St.Thomas' hospital）があります。

こんな一等地にあるので一体どんな病院だろうと調べてみました。

病院は実に 1550 年創立でなんとフローレンス・ナイチンゲールがいた病院でした。

日本では武田信玄と上杉謙信の川中島の戦い（1553年）の頃の創立なのです。病院入口には大きな立て看板があり麻疹、風疹の皮疹の写真があり、「こんな症状があったら直ちにスタッフに申し出て下さい」とありました。

1860年にナイチンゲールにより初めての看護学校（Nightingale Training School and home for Nurses）がここの聖トーマス病院に創設されました。この病院にナイチンゲール博物館が併設されており見学してきました。

フローレンス・ナイチンゲールの両親は豊かな地方地主で、何と2年間の新婚旅行中、フィレンツェ（フローレンス）で彼女が産まれたのでフローレンスと言うのだそうです。2年間の新婚旅行なんてどれだけの金持ちなんだと思いました。

彼女が自らの強い意思でナースを目指した時、両親は悲しみました。当時、看護職は労働者階級の子女が生活の為になったのであり、上流階級の子女がするような仕事ではなかったからです。

クリミア戦争の野戦病院にナイチンゲールはナース38人で志願し派遣されました。戦場の現地の軍医長官は従軍看護婦の派遣を当初「必要なし」と拒否しましたが、便所掃除が誰の担当にもなっていなかったことから、ナイチンゲールはこれに目をつけて野戦病院に入り込みました。

野戦病院の悲惨さは英国の新聞にも大きく報道され、ビクトリア女王は、ナイチンゲールに現地の情報を自分に直接伝えるように命じ、これにより野戦病院は改善されていったのです。

1855年の野戦病院と、ナイチンゲールが介入した1856年の野戦病院を比較した絵がありました。

1855年には患者は床に適当にゴロ寝し不潔極まるものでした。一方、1856年の絵では病棟内はキチッと整理されベッドの間隔は広く清潔感にあふれています。

ナイチンゲールは患者の症状観察を重視、患者が何を必要としているかを常に考え、特に清潔、暖房、光、新鮮な空気、正しい食事を重視しました。この時代、感染が細菌によるとはわかっていませんでしたがこれにより感染症は激減しました。

ナイチンゲールは数学、統計、哲学も勉強しており特に統計を重視しました。下記のグラフは野戦病院での死傷者の統計です。右の円グラフが1854-1855年、左は病院が改善された後の1855-1856年の円グラフです。月別に楔型になっています。黒は戦傷者、赤はその他、青は感染症等予防可能な疾患による死亡です。戦傷による死亡より感染症による死亡の方がよっぽど多かったことがわかります。

[https://en.wikipedia.org/wiki/Florence\\_Nightingale#/media/File:Nightingale-mortality.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Florence_Nightingale#/media/File:Nightingale-mortality.jpg)

(“Diagram of the causes of mortality in the army in the East”

by Florence Nightingale)

当時、感染症が細菌によることはまだ分かっていませんでした。

しかし彼女等が実践した清潔、暖房、光、新鮮な空気、正しい食事により感染症が激減したことがわかります。

現在、日本のどこの病院も疾患別に病棟を分けていますが、これを **Pavilion style** と言いナイチンゲールが始めたことなのです。病棟では部屋の窓の対側にも窓を設け換気を重視しました。

博物館では売店で注射器の形をしたラインマーカーセットを売っていたので、ナイチンゲールの絵葉書と共に、病院の師長達のおみやげに買いました。

**Notes on Nursing** は 1860 年に出版されベストセラーとなりました。

当、西伊豆健育会病院のナースは年間を通してこの本を勉強しています。

この **The Lancet**、敗血症の総説によると、敗血症の報告のほとんどが先進国からであり一番症例が多い後進国からの報告はほとんどありません。ですから後進国での敗血症の罹患率はよくわからないのです。

先進国で敗血症を起こす原因臓器は肺 64%、腹部 20%、血流 15%、泌尿器 14% だそうです。

起炎菌は **Gram 陽性菌** と **Gram 陰性菌** は、以前はほぼ同頻度でしたが現在は陽性菌が多いとのことです。

2012 年の米国 ICU で頻度の高いのは **Staphylococcus aureus**、**Pseudomonas**、**Escherichia coli** の 3 つでした。

9. 敗血症は「火付け（炎症）」と「火消し（免疫抑制）」が同時にいる。

2010 年、**Nature** 紙上に驚くべき論文が載りました。

- Zhang Q et al, Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to Injury. **Nature** 2010; 464:104-7

なんと外傷も感染症も結局同じようなものだというのです。

ミトコンドリアは筋肉収縮、つまり心筋収縮に欠かせぬ **ATP** を産生します。このミトコンドリアの正体はもともと 20 億年前、生物が巧みに細胞内に取り込んだ細菌（リケッチアに近いらしい）なのです。

細胞がミトコンドリアに glucose をあげるかわりにミトコンドリアに ATP を産生させているのです。

ミトコンドリア自身、細胞核とは異なる DNA を持っており mtDNA と言います。生体の外傷によりこのミトコンドリア破壊産物が血中に出ます。

これを DAMPs (damage associated molecular patterns)と言います。

ミトコンドリアはもともと細菌ですから、この破壊産物が細胞から血中に出た途端、ヒトはこれを異物と認識し激しい炎症反応が起こります。

また外傷に大量輸液を行うと、DAMPs は全身に拡散され炎症、凝固障害を起こすのです。

この数年、外傷に対する大量輸液が禁止されたのはこの理由によります。

結局、生体にとっては細菌感染も外傷も似たようなものということになります。

重症外傷に大量輸液がまずい理由です。

一方、DAMPs に対し一般細菌の分子は PAMPs (pathogen associated molecular patterns) と言います。ダンプスとパンプスなのです。

感染による免疫活性化ではっきりしている経路は PAMPs による免疫細胞上のパターン認識受容体 (Toll-like receptors) との接着です。

Toll というのはドイツ語の Toll! (すげえ!) から来ています。

ドイツ語で「すげえ!」は「Toll!」とか「Super (ズーパー) !」と言います。

この PAMPs と Toll-like receptor の接着により nuclear factor  $\kappa$ B と好中球が活性化され proinflammatory (向炎症性) と anti-inflammatory (抗炎症性) mediators の両方が放出されます。

また Cytokines (IL-1,IL-2,IL-6,IL-8 等) で好中球・内皮細胞接着、補体活性による凝固カスケードが活性化し微小血栓を生じます。

敗血症は全身で向炎症性 (proinflammatory) 反応と免疫抑制が起こるのです。

以前は、敗血症では最初、炎症過剰状態となりそして免疫抑制を伴う低炎症状態となるとされましたが、現在の新しいパラダイム (支配的考え方) ではこれらが同時に起こるとされます。

「火付け」と「火消し」が同時に活動して訳の分からぬことになっているのです。

小生、昔天竜川の奥の小さな町の病院にいましたが、町の消防団に入っていました。団員は皆どう見ても「火付け」にしか見えないのですが、団員の義務は

「防火思想の普及に努めること」でした。

山火事など起ころうものなら皆直ちに仕事をほったらかし、好奇心 100%でわくわくしながら現場に馳せ参ずるのです。

火災予防週間の時、火の見櫓（やぐら）の半鐘を叩かせてもらったのですが、意外に櫓が高くて足が震えました。火災警報は2点4点で打ちます。近火信号は連打です。昔の怪獣映画でゴジラが出現し、半鐘が連打されていました。

また敗血症では血管拡張と微小循環の攪乱により臓器への血流障害が起こります。微小循環を可視化するには *sidestream dark-field microscopy* や *orthogonal polarization spectral imaging* とかいう手法があります。下記はこの *The Lancet* 総説から *You tube* にアップされた映像です。*Dark-field microscopy* による、敗血症での微小循環正常の場合と異常の場合の映像で、後者は微小血管が大小不同で流れもぎこちなく見るからに変です。

以前、*NEJM* のアルツハイマー総説を読んでいた時、家内に「もし自分が変なことを言い出したら遠慮なく言ってくれ」と言ったところ「今でも十分変だ」とのことでした。

<https://www.youtube.com/watch?v=hR6sabtHLIY>

(正常微小循環、*preserved microcirculation*, *dark-field microscopy*, *The Lancet*)

<https://www.youtube.com/watch?v=KPw7jKilKfl>

(異常微小循環、*altered microcirculation*, *dark-field microscopy*, *The Lancet*)

組織の虚血は全身、局所での酸素運搬と組織需要のミスマッチによりますが、酸素供給が十分であってもミトコンドリア不全により酸素不足がおこることがありこれを *cytopathic hypoxia* というのだそうです。

結局、敗血症により組織虚血、ミトコンドリア不全、アポトーシスが起り臓器障害となるのです。また、微小血管に血栓、フィブリン沈着が起ります。敗血症性ショックは単なる血行力学的不全ではなく初期から心筋障害が存在する可能性があるとのこと。

ギクッとしたのは、十分な運動をしない患者は敗血症を起こすと死亡リスクが高くなるエビデンスがあるということです。

10. 乳酸は治療の指標、BGは180以下、新昇圧剤:*selepressin*, *angiotensinII*。

その他、覚えておくとし役に立つことを列挙します。乳酸値は治療の指標として使えます。乳酸値低下でアウトカムは改善するのです。昇圧剤はノルエピネフリンを推奨です。ドパミンに比し強力で不整脈が少ないからです。

また 2017-18 年に新たな昇圧剤が導入されました。

Selepressin と angiotensinII です。敗血症の新たな選択肢となるかもしれません。

血糖コントロールは血糖 180 以下を目指します。

厳格なコントロールはやってはなりません。ならぬものはならぬのです。

敗血症性ショックの呼吸器患者で、経腸栄養は経静脈栄養に比べ胃腸障害のリスクが大きく腸管虚血等を起こすそうです。呼吸器を着けているなら経腸栄養はやめたほうが良さそうです。

ステロイド使用は議論が多く、ショックのある時のみ多少利点があるかもしれません。

貧血は Hb7g/dl は心筋虚血のない非出血患者では妥当な目標値です。

2016 年のトライアルで酸素飽和度 97-100% は 94-98% より生存率は低く飽和度は 95 位あれば十分なようです。

それでは The Lancet 総説「敗血症と敗血症性ショック」最重要点 10 の怒涛の反復です。

- ・ SSC hour -1 bundle：乳液に培菌で昇（乳酸、輸液、血培、抗菌薬、昇圧剤）。
- ・ 輸液は Cl の高い生食より、低い乳酸リンゲル、ハルトマンにせよ。腎障害少ない！
- ・ 敗血症定義：感染+臓器障害（SOFA 2 点以上）。
- ・ 敗血症性ショック定義：mBP $\geq$ 60 保つに昇圧剤要し、かつ乳酸 18 以上。
- ・ 感染見たら qSOFA 計算：sBP $\leq$ 100、R $\geq$ 22、GCS $<$ 15、各 1 点。2 点以上注意。
  
- ・ SOFA2 点以上で敗血症！ Cr 2、Bil 2、血小板 $<$ 10 万はそれぞれ 2 点。
- ・ 感染源不明時 MEPM+VCM、肺炎 LVFX+ゾシ+VCM、尿路 MEPM、胆道ゾシ。
- ・ 敗血症は肺 64%、腹 20、血流 15、泌尿 14。ICU ではブ菌、緑膿菌、大腸菌多い。
- ・ 敗血症は「火付け（炎症）」と「火消し（免疫抑制）」が同時にいる。
- ・ 乳酸は治療の指標、BG は 180 以下、新昇圧剤:selepressin, angiotensinII。