

敗血症ガイドライン

西江 宏行

岡山大学病院 麻酔科蘇生科

Guidelines for management of severe sepsis and septic shock

Hiroyuki Nishie

Department of Anesthesiology and Resuscitology, Okayama University Hospital

はじめに

2013年2月に Critical Care Medicine 誌で「Surviving Sepsis Campaign: International Guideline for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012」¹⁾ (以下 SSCG) が、2013年4月に日本集中治療医学会誌で「日本版敗血症診療ガイドライン」²⁾ が発表された (以下日本版)。両者は近い時期に発表されているが、若干内容が異なる部分もある。この二つのガイドラインの概要を述べる。両者とも膨大な量となるため、多少省いての記載とした。詳しくは論文を参照されたい。

推奨のグレード (SSCG)

SSCG では GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluation) system が用いられ、エビデンスの質は A (高い), B (中間), C (低い), D (とても低い) に分けられている。推奨度は 1 (強い), 2 (弱い) に分けられている。なお、小児についての推奨、分類なし (UG) についてはこの紙面上では割愛した。

() は SSCG, [] は日本版での GRADE である。

SSCG では以下の七つがバンドルとして記載され、すべて行うことが推奨されている。

3時間以内に完了されるものとして①乳酸値の測定, ②抗生剤投与前に血液培養を行う, ③広域抗生剤を投与, ④低血圧もしくは乳酸値 ≥ 4

mmol/l の時は 30ml/kg の晶質液を投与。

6時間以内に, ⑤初期輸液負荷に反応しない低血圧に対しては血管収縮薬を用いて, 平均血圧 65mmHg を保つ, ⑥輸液負荷に反応しない低血圧もしくは最初の乳酸値が ≥ 4 mmol/l

表1 敗血症診断のための補助的指標

(注: SSCG との違いは () で記入) 文献 2 より改編

全身の指標

発熱 [深部温 $>38.0^{\circ}\text{C}$] (SSCG: 38.3°C)低体温 [深部温 $<36.0^{\circ}\text{C}$]心拍数 [$>90/\text{min}$ または年齢の基準値より $>2\text{SD}$: 標準偏差]頻呼吸 [$>20/\text{min}$]

精神状態の変化

著明な浮腫または体液増加 [24時間で $>20\text{ml}/\text{kg}$]高血糖 [血糖値 $>120\text{mg}/\text{dl}$ ただし非糖尿病患者] (SSCG: $>140\text{mg}/\text{dl}$)

炎症反応の指標

白血球増多 [WBC $>12,000/\mu\text{l}$]白血球減少 [WBC $<4,000/\mu\text{l}$]白血球数正常で未熟型白血球 $>10\%$ CRP [$>2.0\text{mg}/\text{dl}$] (基準値より $>2\text{SD}$)PCT [$>0.5\text{ng}/\text{dl}$, 重症敗血症 $>2.0\text{ng}/\text{dl}$] (基準値より $>2\text{SD}$)IL-6 [重症敗血症 $>1,000\text{pg}/\text{ml}$] (SSCG には記載なし)

循環動態の指標

低血圧 [成人では収縮期血圧 $<90\text{mmHg}$ もしくは平均血圧 $<70\text{mmHg}$. または収縮期血圧 40mmHg 以上の低下. 小児では年齢基準値よりも 2SD 以上の低下]

臓器障害の指標

低酸素血症 [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2<300$]急な尿量減少 [尿量 $<0.5\text{ml}/\text{kg}/\text{hr}$]Cr の上昇 [$>0.5\text{mg}/\text{dl}$]凝固異常 [PT-INR >1.5 または APTT >60 秒]

イレウス [腸蠕動音の消失]

血小板数減少 [$<100,000/\mu\text{l}$]高ビリルビン血症 [T-Bil $>4\text{mg}/\text{dl}$]

臓器灌流の指標

高乳酸血症 [$>2\text{mmol}/\text{l}$] (SSCG: $>1\text{mmol}/\text{l}$)

毛細血管再充満時間の延長, またはまだらな皮膚

平成25年5月受理
〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話: 086-235-7327
FAX: 086-235-7329
E-mail: nishiehiroyuki@gmail.com

のとき、中心静脈圧、中心静脈血酸素飽和度を測定する、⑦初期の乳酸値が上昇した時は再測定する。

初期蘇生

敗血症による組織低灌流（初期輸液負荷後も続く低血圧もしくは、乳酸値 ≥ 4 mmol/l）の患者に対して、初期の6時間の目標は、以下のとおりである。

① a) 中心静脈圧 8～12mmHg, b) 平均血圧 ≥ 65 mmHg, c) 尿量 ≥ 0.5 ml/kg/hr, d) 中心静脈（上大静脈）酸素飽和度70%, もしくは混合静脈血酸素飽和度65%（1C）。

②乳酸値の上昇している患者に対しては正常化を目標とする（2C）。

その他、日本版では観血的動脈圧測定で血圧を連続的に監視し、動脈血ガス分析を時系列で行うこと〔1D〕、代謝性アシドーシスの改善と乳酸クリアランスを少なくとも6時間毎に評価すること〔1A〕が推奨される。

診 断

抗生剤治療前に適切に培養する。

（好気性と嫌気性の）少なくとも2セットを抗生剤治療前に採取する。少なくとも一つは経皮的に、もう一つは48時間以上挿入されているものでなければ血管ルートから採取する（1C）。侵襲性カンジダ症が鑑別疾患となる場合は、可能なら1, 3 β -Dグルカン（2B）、マンナン抗原、抗マンナン抗体（2C）を検査する。なお、敗血症の診断のために血液培養から病原微生物あるいは病原微生物の毒素が検出される必要はない

〔1C〕。敗血症の診断にはCRP, IL-6, PCTがある程度有用であるが、敗血症を確実に診断できるバイオマーカーはない〔1C〕。血液培養を提出する際には穿刺部の皮膚をアルコール含有クロルヘキシジン、ア

ルコール含有10%ポピドンヨード、あるいはアルコール全清拭後水溶性10%ポピドンヨードで消毒する〔1C〕。血液は1セットあたり20mlを2セット以上採取する〔1C〕。

抗菌療法

敗血症性ショック（1B）あるいは、敗血症性ショックのない重症敗血症（1C）の診断から1時間以内に抗生剤を静脈内投与する。最初は考えうる病原体（細菌、真菌、ウイルス）に対して、一つもしくはそれ以上の薬剤を用いて経験的治療を行う。そして、感染源と考えられる組織に適切な濃度で浸透するようにする（1B）。抗生剤投与計画は、デエスカレーション（注：より狭いスペクトル抗生剤への変更）の可能性を考えて毎日見直す（1B）。経験的抗生剤治療は3～5日を超えない。デエスカレーションは、結果がわかったらすぐに行うべきである（2B）。治療は一般的に7～10日である。ただ、臨床的な反応が遅い場合、感染源が取り除けない、黄色ブドウ球菌、ある種の真菌、ウイルス感染や白血球減少を含む免疫抑制患者ではより長いほうが良いかもしれない（2C）。ウイルスが原因の重症敗血症や敗血症性ショックの患者にはできるだけ早く抗ウイルス治療を始める（2C）。経験的治療では、原因感染症を推定し、その感染症で疫学的に頻度の高い病原菌を十分にカバーできる広域抗菌剤の投与を行う〔1C〕。原因菌が確定したら、感受性結果を評価し、抗菌薬を標的治療薬に変更する〔1D〕。

感染源コントロール

感染源は、できるだけ早く探し、診断もしくは排除されるべきである。そして、できれば診断から12時間以内に感染源コントロールのため

にインターベンションを行う（1C）。感染巣の特定が困難な場合は造影CTが推奨される〔1D〕。

感染予防

SSCGでは選択的口腔内除菌（SOD）や選択的消化管除菌（SDD）が、人工呼吸関連肺炎（VAP）の予防法として弱く推奨されているが（2B）、日本版では、SDD, SODは耐性菌保菌者での有効性が不確定であり、耐性菌出現率が増加する可能性があるため積極的には行わない〔2B〕としている。SSCGでは口咽頭の除菌としての口腔内グルコン酸クロルヘキシジンがICU内の重症敗血症患者のVAPの減少に用いられる（2B）。

輸液療法と重症敗血症

重症敗血症と敗血症性ショックに対する初期輸液としては晶質液を選択し（1B）、hydroxyethyl starch（HES）を用いない（1B）。多くの晶質液を必要とする重症敗血症と敗血症性ショック患者にはアルブミンを用いる（2C）。循環血液量減少が疑われる敗血症誘発の組織低灌流に対する初期輸液は最低30ml/kgの晶質液を用いる（この一部は相当するアルブミンにしてもよい）。より速く、多い輸液が必要な場合もある（1C）。

血管収縮薬

血管収縮薬は初期には平均血圧65mmHgを目標とし（1C）、ノルアドレナリンが第一選択である（1B）。適切な血圧を保つため必要な場合はアドレナリンを用いる（1B）。ノルアドレナリンの代わりにドーパミンを使うのは特に選択された患者のみにする（1C）。以下の場合を除いてフェニレフリンは推奨しない（1C）。

①ノルアドレナリンが重篤な不整脈に関連する場合、②心拍出量が多く

血圧が低い場合、③陽性変力薬と血管収縮薬の混合や少量のバゾプレッシンによっても平均血圧の目標に届かない場合。

低用量ドーパミンは腎保護のために用いられるべきでない(1A)。ノルアドレナリンへの反応性が低下している場合にはノルアドレナリンに加えてバゾプレッシンの併用を考慮する[2B]。

陽性変力作用薬

以下の状態であれば、20 μ g/kg/minまでのドブタミン投与を考える。あるいは(もし使われているなら)血管収縮薬も追加する。①心臓流入圧の上昇もしくは心拍出量の低下、②適切な循環血流量や平均血圧が保たれているにもかかわらず低灌流の兆候がある(1C)。

なお、正常値を超えた心係数(CI)増加を得るために薬物を使用しない(1B)こととされる。

コルチコステロイド

成人の敗血症性ショックの患者で、適切な輸液負荷や血管収縮薬で循環動態の安定が得られる場合にはハイドロコルチゾンの静注は用いない。もし安定が得られない場合には、一日200mgのハイドロコルチゾン静注を推奨する(2C)。日本版ではハイドロコルチゾンで300mg/dl以下、5日以上少量・長期投与が推奨される[1A]。ショックがなければ、敗血症の治療にコルチコステロイドを投与しない(1D)。ハイドロコルチゾンを使う場合は持続投与にする(2D)。日本版ではハイドロコルチゾン換算量で200mg/dayを4分割、または100mgボラス投与後に10mg/hの持続投与を行う[2B]。また、副作用の記載もあり、高Na血症、高血糖、新たな敗血症などの発生率が有意に高いこと

[2B]を指摘している。

輸血製剤の投与

いったん低灌流が改善して、心筋虚血、重症低酸素、急性出血、虚血性心疾患などがなければ、赤血球輸血はHb<7.0g/dl以下の時のみ推奨する。目標は成人で7.0~9.0g/dlとする(1B)。重症敗血症による貧血の治療としてエリスロポエチンは用いない(1B)。アンチトロンビンは重症敗血症や敗血症性ショックの治療に用いない(1B)としているが、日本版では敗血症性DICの治療としてアンチトロンビン単独投与を弱く推奨している。重症敗血症の患者では、血小板数が10,000/mm³以下のときに明らかな出血がなくとも血小板を予防投与する。出血の危険性がある患者では20,000/mm³以下のときに投与する。明らかな出血、手術、侵襲的手技の際には、50,000/mm³以上を推奨する(2D)。

免疫グロブリン製剤

SSCGは免疫グロブリン製剤の静注は成人の重症敗血症や敗血症性ショックの治療に用いない(2B)とした。しかし日本版では免疫グロブリン投与による予後改善効果は根拠が不十分である[2B]が、人工呼吸期間の短縮やICU生存率の改善を認めるため、免疫グロブリンの投与を考慮しても良い[2C]としている。投与時期は敗血症発症早期[2C]としており、欧米のガイドラインとの違いを見せている。

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に対する人工呼吸

敗血症誘発性のARDSに対しては一回換気量の目標を6ml/kgとする(1A、対12ml/kgの時)。

SSCGではプラトー圧を測定し、初期の上限目標は ≤ 30 cmH₂Oとす

る(1B)としているが、日本版ではプラトー圧が高くなるほど予後が悪化するが、至適値を設定することは困難で[2B]あるとした。呼気終末の無気肺を予防するためにpositive end expiratory pressure(PEEP)を用いる(1B)。SSCGでは敗血症による重症ARDSには高PEEPを用いる(2C)としているが日本版では、画一的な至適PEEP値の設定は困難[1B]とした。敗血症による重症低酸素患者にはリクルートメント手技を用いる(2C)。PaO₂/FiO₂ ≤ 100 以下の敗血症によるARDS患者には経験のある施設であればうつ伏せの体位を用いる(2B)。日本版でも同様に弱い推奨であるが、合併症に留意すべきとしている[2C]。人工呼吸中の敗血症患者は、誤嚥の危険性を低下させるため、VAPの予防のために頭を30~45度挙上する(1B)。

非侵襲マスク換気が敗血症によるARDSの少数の患者に用いられる(2B)。(人工呼吸器の)適切なウイーニングプロトコールがあり、重症敗血症の人工呼吸患者は、次の基準を満たすときに人工呼吸離脱を目的として、自発呼吸テストを行う。①覚醒している、②循環動態が安定している(血管収縮薬なし)、③新たな重症になりうる問題がない、④呼吸器やPEEP圧が低い、⑤酸素マスクや鼻カニューラによる酸素投与で安全である吸気酸素濃度。自発呼吸テストが成功したら抜管を考えるべきである(1A)。敗血症によるARDS患者に対して日常的に肺動脈カテーテルを用いない(1A)。低灌流がなく、敗血症によるARDSが確実な患者に対して輸液量は控え目にする(1C)。気管支痙攣のような特別な適応がなければ、 $\beta 2$ 作動薬は敗血症によるARDSの治療には用いない(1B)。

敗血症に対する鎮静、鎮痛、筋弛緩薬

敗血症の人工呼吸患者には持続あるいは間欠的な鎮静は最低限にする(1B)。ARDSでない敗血症患者には、できれば筋弛緩薬は避ける。もし筋弛緩薬が必要であれば、train of four (TOF) を用いて筋弛緩の強さを測定してボーラスもしくは持続投与にする(1C)。

血糖コントロール

2回の連続した血糖値測定で180mg/dlを超えた時に、ICU内の重症敗血症患者にプロトコル化された血糖管理を開始する。このプロトコルでは目標を110mg/dl以下にするよりも、180mg/dl以下にすべきである(1A)。日本版では144~180mg/dlを目標としている。血糖値測定は、血糖値とインスリン量が安定するまでは1~2時間ごとに測定する。その後は4時間ごとの測定にする(1C)。毛細管血を使用した簡易血糖測定法は測定誤差が大きく、正確性に欠けるため推奨しない[1B]。敗血症患者では動脈血静脈血を用いた簡易測定法、あるいは血液ガス分析器による迅速血糖測定を用いる。その際、適宜中央検査室での血糖測定を行い、その正確性を確認する[1B]。

腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT)

持続RRTと間欠透析は重症敗血症と急性腎不全の患者には同等の効果である(2B)。循環が安定しない患者には輸液管理を容易にするため持続療法を用いる(2D)。血中尿素窒素、クレアチニンなど腎機能を指標としたRRTの開始時期に明確な基準はない[2C]。初期蘇生を行っても尿量が得られない重症敗血症、敗血症性ショックでは早期開始を考慮しても良い[1C]。予後と浄化量

に関するエビデンスレベルの高いRCTは複数存在するが、至適浄化量を見出すには至っていない[1A]。サイトカインなどのメディエータ除去を行うには吸着特性を有する膜の選択、大孔径膜の選択、あるいは血液浄化量を増やすなどの方法が必要である[2C]。上記方法により循環動態の改善を図ることができる可能性がある[2C]。

しかし生命予後を改善するというエビデンスはない[2C]。日本では腎不全以外の目的、例えば、サイトカイン除去を目的としてRRTを施行する場合もあり、このような記述が追加されているものとする。

腹部緊急手術を要する敗血症性ショックに対しては、循環動態改善効果、呼吸機能改善効果が示されている[2C]。予後を改善するかどうかについては根拠が不十分である[2C]。

重炭酸療法

低灌流による乳酸アシドーシスで $\text{PH} \geq 7.15$ の患者には循環動態の改善と血管収縮薬の減量を目的として重炭酸ナトリウムを用いない(2B)。

深部静脈血栓予防

重症敗血症患者には深部静脈血栓症の予防薬剤を毎日投与すべきである(1B)。これは、毎日の低分子ヘパリンの皮下投与で行う(1B, 2C)。クレアチニククリアランスが $< 30\text{ml/min}$ のときはダルテパリン(1A)か腎代謝の少ない低分子ヘパリン(2C)か、未分画ヘパリン(1A)を用いる。重症敗血症の患者には、可能であれば薬物と間欠的加圧器の組み合わせを用いる(2C)。ヘパリンが禁忌の患者(例：血小板減少、重症凝固異常、活動性出血、最近の頭蓋内出血)では予防的薬剤を投与しない(1B)。禁忌でなければ

ば弾性ストッキングか間欠的加圧器を用いる(2C)。リスクの減少後は、予防的薬剤を開始する(2C)。

ストレス潰瘍予防

出血の危険因子を持つ重症敗血症、敗血症性ショック患者にはストレス潰瘍予防にH2ブロッカーかプロトンポンプ阻害薬(PPI)を用いる(1B)。ストレス潰瘍予防には、H2ブロッカーよりもPPIを用いる(2D)。リスク因子のない患者には予防投与しない(2B)。

栄養

重症敗血症/敗血症性ショックの診断から48時間以内に、経口か経管栄養を可能な範囲で行う(2C)。日本版では入室から24時間以内となっている[1B]。最初の一週間でカロリー最大投与するよりむしろ、少ない量の栄養を推奨する(2B)。重症敗血症/敗血症性ショックの診断から7日以内に、完全経静脈栄養や静脈栄養と経管栄養の併用よりも、グルコース静脈投与と経管栄養を行う(2B)。日本版では敗血症発症後7日間は経腸栄養によるカロリー投与を中心に行い、目標総投与カロリーを達成するための積極的な補足的静脈栄養を行わない[1B]としている。免疫調整されているものよりも、されていない栄養を用いる(2C)。日本版ではグルタミンに関しては十分なデータなし[2B]、アルギニンは推奨しない[2B]、EPA、DHA、γリノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤の使用を考慮してもよい[2B]。循環作動薬が使用されていることは早期経腸栄養の禁忌とはならないが、結構動態の不安定な患者では慎重に開始する[1C]。

ケアの目標設定

患者や家族と、ケアの目標、予後

について話し合う(1B)。必要に応じて緩和医療の原則を用いて、治療の中にケアの目標や終末期ケアの計画を取り入れる(1B)。ケアの目標をICU入室から72時間以内に定める(2C)。

おわりに

SSCGと日本版敗血症ガイドラインについて概説した。SSCGはアップデートされてきており、乳酸値が強調され、HESや免疫グロブリンを推奨しないなど新しく変わってきている。日本版も同様の部分が多いが、

免疫グロブリン、SOD、SDD、RRTなどSSCGと推奨が逆のところもある。この違いは今後の研究により、日本初のエビデンスになりうる分野なのかもしれない。

SSCGは要点がまとまっており読みやすく、日本版敗血症ガイドラインは具体的な薬品名や投与量にまで言及されており実地的である。是非一読をお勧めする。

文 献

1) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM,

Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, et al.: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med (2013) 41, 580-637.

2) 織田成人, 相引眞幸, 池田寿明, 今泉均, 遠藤重厚, 落合亮一, 小谷穰治, 志馬伸朗, 西田 修, 野口隆之, 松田直之, 平澤博之, 他: 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌(2013) 20, 143-170.