

敗血症・敗血症性ショックに対する治療戦略

Therapeutic strategies in sepsis and septic shock

浅田敏文 矢作直樹

Toshifumi ASADA and Naoki YAHAGI

敗血症・敗血症性ショックの定義と病態

2012年に改訂された国際的敗血症診療ガイドラインである「Surviving Sepsis Campaign Guidelines(SSCG) 2012」によれば、敗血症とは感染に起因する全身症状を伴った症候であり(表1)、臓器障害や組織の低灌流を伴うものを重症敗血症(表2)、適切な輸液蘇生にもかかわらず低血圧が持続するものを敗血症性ショックと定義する¹⁾。

敗血症の病態は感染に起因するものではあるが、防御システムの過剰反応による生体内ネットワークの破綻が主体であり、いわゆるサイトカインストームと呼ばれる著しい炎症性メディエータ産生、炎症細胞活性化などによる多臓器障害、循環動態の破綻が治療のターゲットとなる。敗血症発症早期には末梢血管抵抗の低下および血漿成分の血管外漏出による循環血漿量減少を認め、この時期から septic cardiomyopathy と呼ばれる多量に分泌されたカテコラミンによるβ受容体の down-regulation などから生じる心機能低下が認められることもあるが、輸液および心拍数増加で、心拍出量はむしろ増加していることが多い(warm shock, hyperdynamic state)。後期になると、血管内皮細胞障害が進行し血管拡張物質の産生低下、およびエンドセリンやトロンボキサン、アンジオテンシンなどの作用で血管は収縮し、すでに低下した心機能に後負荷がかかることで組織低灌流が進行し、細胞機能不全や細胞死が生じる(cold shock, hypodynamic state)。同時に過剰に活性化された免疫反応も抑制に転じ、immunoparalysis と呼ばれる免疫抑制状態を呈するに至る²⁾(図1)。近年, pro-inflammatory および anti-inflammatory の両方の pathway が敗

表1 敗血症の診断基準

感染症の存在が証明もしくは疑われ、かつ下記の項目のうちいくつかを満たす。
全身所見
<ul style="list-style-type: none"> 発熱：深部体温$>38.3^{\circ}\text{C}$ 低体温：深部体温$<36^{\circ}\text{C}$ 頻脈：心拍数>90 回/分もしくは$>$年齢による平均値+2SD 頻呼吸 精神状態の変容 著明な浮腫または24時間以内に20mL/kg以上の体液バランス過剰 高血糖：糖尿病の既往がない症例で血糖値$>140\text{mg/dL}$
炎症所見
<ul style="list-style-type: none"> 白血球増加：白血球数$>12,000/\mu\text{L}$ 白血球減少：白血球数$<4,000/\mu\text{L}$ 白血球数が正常で幼若白血球$>10\%$ 血清CRP値$>$正常値+2SD 血清プロカルシトニン値$>$正常値+2SD
循環所見
<ul style="list-style-type: none"> 血圧低下：収縮期血圧$<90\text{mmHg}$, 平均動脈血圧$<70\text{mmHg}$, 収縮期血圧の低下$>40\text{mmHg}$のいずれか
臓器障害所見
<ul style="list-style-type: none"> 低酸素血症：$\text{PaO}_2/\text{FI}\text{O}_2 < 300$ 急性の乏尿：適切な輸液蘇生にもかかわらず尿量$<0.5\text{mL/kg/時}$が少なくとも2時間以上持続 血清クレアチニン値の増加$>0.5\text{mg/dL}$ 凝固異常：PT-INR>1.5, またはAPTT>60 秒 イレウス：腸蠕動音消失 血小板減少：血小板数<10 万/μL 血清ビリルビン上昇：血清総ビリルビン値$>4\text{mg/dL}$
組織灌流所見
<ul style="list-style-type: none"> 高乳酸血症：乳酸値$>1\text{mmol/L}$ 毛細血管再灌流低下あるいは斑状皮膚

SD：標準偏差

表2 重症敗血症における臓器障害や組織低灌流の所見

- ・敗血症に起因する低血圧
- ・血清乳酸値>正常上限値
- ・適切な輸液蘇生にもかかわらず尿量<0.5mL/kg/時が2時間以上持続
- ・肺炎が感染源でない場合の急性肺障害: PaO₂/FIO₂<250
- ・肺炎が感染源の場合の急性肺障害: PaO₂/FIO₂<200
- ・血清クレアチニン値>2.0mg/dL
- ・血清総ビリルビン値>2mg/dL
- ・血小板数<10万/μL
- ・凝固異常: PT-INR>1.5

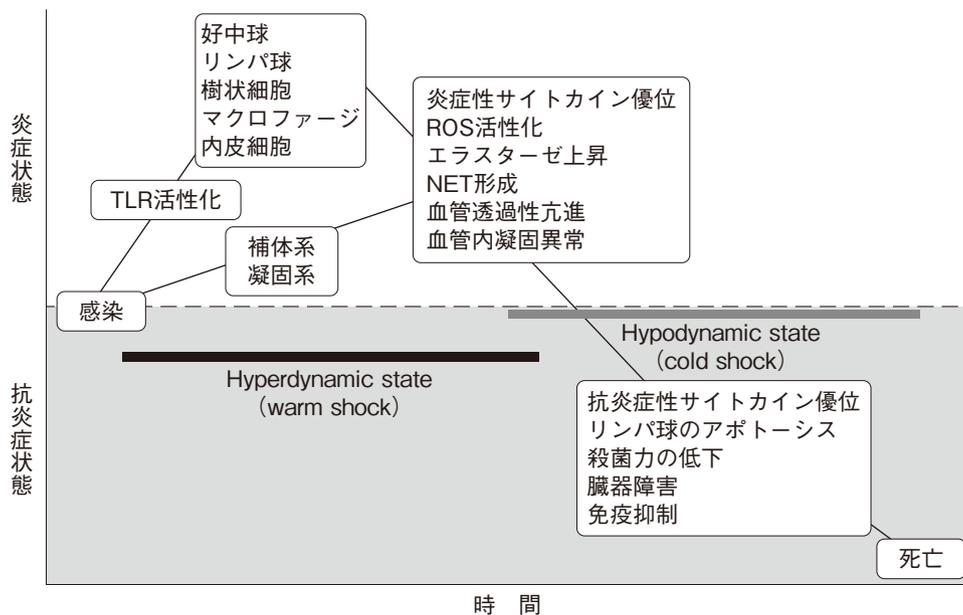


図1 腎臓病学と集中治療学における critical care nephrology の位置づけ

血症発症直後に同時に活性化されるという説も提唱されている³⁾。

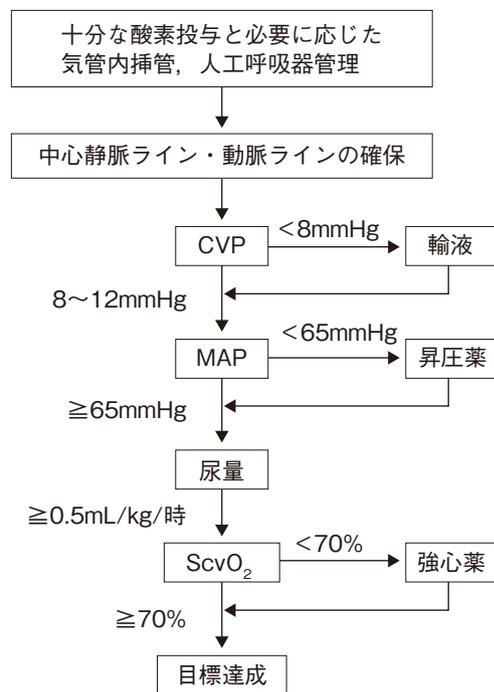
敗血症・敗血症性ショックに対する治療アプローチ

敗血症が重症化してショックを呈する場合、血管透過性亢進による循環血漿量減少(サードスペースへの体液移動)および末梢血管拡張が病態の中心であり、血圧維持のためには十分な輸液と血管収縮薬の投与が必要となる。この基本的な病態を踏まえて、敗血症の治療では early goal-directed therapy (EGDT) と呼ばれる、定量的な目標指向型の治療が重要視されてきた(図2)。

敗血症の根本治療は、原因となる感染源に対する抗生物質投与や感染巣のコントロールであるが、図2のEGDTフローチャートからもわかるように、全身管理で昇圧薬や強心薬投与の前にまず行うべき治療は、輸液による十分な細

胞外液投与である。敗血症性ショックに対する早期治療開始は患者の予後に直結するため、ICU入室後に全身管理を開始したのでは遅く、救急外来や病棟で敗血症と認知され次第、直ちに治療を開始する必要がある。EGDTの指標となる各パラメータ(CVP, ScvO₂)や目標値については、Riversらが提唱したオリジナルのEGDTプロトコル⁴⁾を必ずしも肯定しない研究結果が、2014年になってN Engl J Med誌に続けて報告されているが^{5,6)}、全身の酸素需給バランスに重点をおいたその治療や評価の流れ自体は、非常に理にかなったものである。すなわち、①心拍出量を維持するために必要な循環血漿量(前負荷)を輸液で維持しながら、②拡張した末梢血管を収縮させることで組織灌流圧を保ち、③そのうえで組織への十分な酸素供給を担保する、という流れである。

敗血症では、血管透過性亢進により水分を血管内に保持できないことに加えて、循環血漿量減少に対する代償機能



CVP：中心静脈圧，MAP：平均動脈圧
ScvO₂：中心静脈血酸素飽和度

図 2 Early goal-directed therapy (EGDT) のフローチャート

である末梢血管収縮能も破綻しているため、初期治療の時点で大量の輸液が必要となる場合が多い。一方で、重症患者における輸液過剰は予後を悪化させるとの報告もあるため⁷⁾、全身状態が安定し、血圧や酸素需給バランスが改善した後は、輸液量をいかに減ずるかを考えなければならず、敗血症患者の輸液管理は非常に難しいことを認識しなければならない。

敗血症における至適な体液管理とは？

救急外来に搬送された患者が、頻脈や低血圧、発熱(低体温)などのバイタルサイン異常があり、感染を疑わせる所見があれば敗血症として治療を開始することになる。重症敗血症や敗血症性ショックと診断あるいは疑った場合の診療の流れの1例として、Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) 2012で紹介されているバンドルを示す(表3)。

1. 循環血漿量不足の認識

敗血症を疑った場合、循環血漿量不足による組織低灌流の所見を早期に認識しなければならない。表2に示した各所見のほか、頻脈や意識障害、超音波検査での脱水管見(左心室 kissing sign や IVC 虚脱など)があれば、組織循環改

表 3 SSCG 2012 における敗血症診療バンドル

3 時間以内に達成すべき事項
1) 乳酸値を測定する
2) 抗菌薬投与前に血液培養を採取する
3) 広域抗菌薬の投与を開始する
4) 低血圧や乳酸値 $\geq 4\text{mmol/L}$ 場合には晶質液を 30mL/kg 投与する
6 時間以内に達成すべき事項
5) (初期輸液蘇生に反応しない低血圧、つまり敗血症性ショックの場合) 平均動脈圧 $\geq 65\text{mmHg}$ を維持するように昇圧薬を投与する
6) 敗血症性ショックあるいは初期乳酸値 $\geq 4\text{mmol/L}$ の場合
・ 中心静脈圧を測定する
・ 中心静脈血酸素飽和度を測定する
7) 初期乳酸値が上昇していた場合には再検する

善のために輸液蘇生が必要である。乳酸値は組織での嫌気性代謝亢進の結果産生される物質であり、乳酸値高値は組織への酸素供給不足を表わしている。施設によっては血液ガス検査により数分で結果を得ることもでき、組織低灌流の把握に有用である。先に述べた EGDT にて指標として採用されている ScvO₂ の代替えとして乳酸クリアランスを目安とした輸液蘇生を行っても、同等の治療成績が得られることが報告されている⁸⁾。

敗血症の場合、組織灌流が十分であっても酸素利用障害による嫌気代謝亢進が原因で乳酸値が上昇している場合もあるが、これらの鑑別は困難であり、病歴などから溢水が明らかである場合を除いて、乳酸値高値であれば末梢組織灌流が不足していると考えて輸液蘇生を開始することになる。

2. 輸液の選択

敗血症に対する輸液製剤の第一選択は晶質液である。本稿執筆時点で、敗血症性ショックに対する輸液において晶質液に勝るエビデンスを持つほかの輸液製剤はない。晶質液には生理食塩水や乳酸加リンゲル液、酢酸リンゲル液などがあるが、選択による予後の差はないとされている。ただし、生理食塩水を用いる場合、大量輸液による高クロール性アシドーシスに注意する必要がある。

アルブミン製剤の有効性を示唆する文献はいくつかあるが、死亡率を改善させる強いエビデンスがあるわけではなく⁹⁾、血液製剤であることを考慮すると、安易な使用は控えるべきである。しかし、血管内水分量を維持するために必要な輸液量は、晶質液と比較して少なく抑えられることも確かである。膠質液である HES(ヒドロキシエチルスターチ)製剤は、2008 年版 SSCG の推奨では晶質液と同等

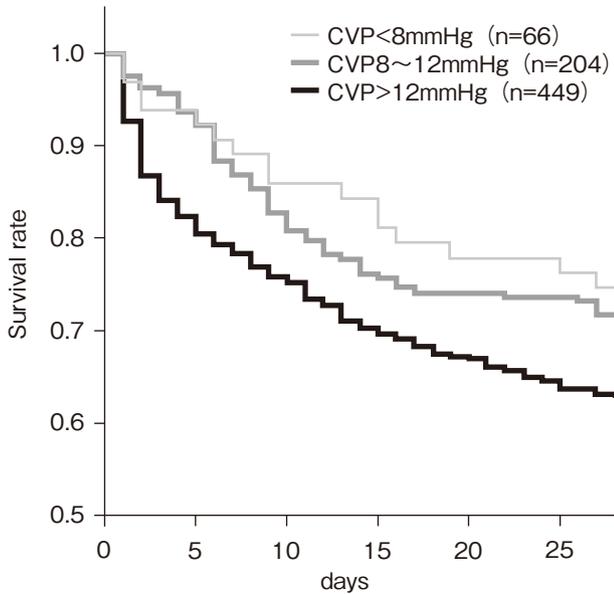


図3 VASST研究における死亡率とCVPの関係
(文献9より引用)

の扱いであったが、その後の研究により腎障害などの合併症のリスクや死亡率が高くなる可能性を指摘され¹⁰⁾、第一選択からは外される結果となった。

3. 輸液量と輸液速度

初期蘇生に必要な輸液量は重症度や患者により大きく異なるが、組織低灌流を伴うほどの敗血症であれば、バンドルにもあるように、少なくとも30mL/kg程度の輸液は必要であろう。最重症患者であれば、晶質液のみ使用する場合には10L程度の輸液が必要となることもある。初期蘇生に必要な輸液量は、EGDTやバンドルにあるように、目標とする平均動脈圧やScvO₂を達成したかどうか、乳酸値が低下したかどうかで判断すればよい。

前述のように、必要な初期輸液を終了しえた後には、血圧や酸素供給量を維持しつつも不要な過剰輸液を避けなければならない。ノルアドレナリンとバソプレシンの比較を行ったVasopressin in Septic Shock Trial (VASST)研究のサブ解析においては、昇圧薬以外(=補液)についてはEGDTと同等の治療がなされた778例のseptic shock症例(ノルエピネフリン5μg/分以上投与)における12時間後と4日後の輸液バランス、CVPと28日後の死亡率の関連が検討された。その結果、対象症例全体においてDay3~4で平均10Lのプラスバランスがあり、プラスバランスであるほど予後が悪いこと、CVP8~12mmHgの群が最も予後が良く、12mmHgより多い群ではプラスバランスなほど予後が悪いことが示された¹¹⁾(図3)。

したがって、十分な輸液蘇生を行った後には、可及的速やかに輸液速度を落とし維持輸液へ移行すべきである。この際、血管内から血管外への水分の移動速度や尿量に合わせて輸液速度を調整することになるが、前者は感染の進行や治療効果により変動するうえ、実際に測定することが不可能であるため、臨床ではtry and errorを繰り返しながら速度調整を行う。血圧を維持するためには、拡張した末梢血管を収縮させるための昇圧薬も併用することを忘れてはならず、高用量のカテコラミンを使用する場合には中心静脈ライン確保を急ぐ。

感染の急性期が過ぎると、初期輸液により間質に移動していた大量の水分が血管内にrefillingしてくる。腎機能が正常であれば、尿量が増加することが多いため利尿期を認識することが容易であるが、もともと腎機能低下がある場合や、敗血症による腎障害が進行してしまった場合には、血管内水分量増加の徴候を見逃さないように注意しなければならない。また、腎障害がなければ特に薬剤投与をしなくても体液貯留が改善することがほとんどであるが、腎障害がある場合には積極的に利尿薬投与や血液浄化療法による除水を行う必要がある。

おわりに

敗血症・敗血症性ショックに対する治療の重要な部分を占める輸液療法は、血行動態に大きく影響するため、患者の予後を直接的に左右する医療介入である。救急外来・ICUにおいては、刻一刻と変化する病態をモニタリングしつつ、投与した輸液成分がどのように体内で分布するのか、循環および電解質にどのような変化をもたらすのか、などの病態生理を考えながら輸液内容を吟味する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41: 580-637.
2. Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Star RA. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. J Clin Invest 2009; 119: 2868-2878.
3. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol 2013; 13: 862-874.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B,

- Peterson E, Tomlanovich M ; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1368-1377.
5. ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1683-1693.
 6. ARISE Investigators. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 1496-1506.
 7. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock : a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011 ; 39 : 259-265.
 8. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA ; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy : a randomized clinical trial. *JAMA* 2010 ; 303 : 739-746.
 9. Caironi P, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 1412-1421.
 10. Nicolai H, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis : systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013 ; 346 : f839.
 11. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock : a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011 ; 39 : 259-265.