

I. はじめに

Surviving Sepsis Campaign guidelines (SSCG) は critical care 領域で最も注目を集め、また最も頻繁に臨床応用されているガイドラインである。2004年に初版¹⁾が、予定より大分遅れて2008年に改定版²⁾が策定公表された。現在第2回目の改定作業が完了し、2012年の Society of Critical Care Medicine, Annual Meeting で公表された。われわれ日本集中治療医学会は、2008年の改定版策定からその委員会に参加している。

いうまでもなく SSCG は欧米で行われた無作為比較試験 (randomized controlled trial, RCT) の結果をもとに severe sepsis, septic shock に関する診断法、管理法、治療法に関して各種の推薦を提示しているものである。この SSCG を全く無批判に本邦に受け入れ、それを臨床応用するのは問題があるということが指摘されている^{3),4)}。その主たる理由は、innate immunity や cytokine の産生に関してはこれらに関連した遺伝子多型の存在が大きく影響すること、そしてかかる遺伝子多型の分布には大きな人種間格差があるので、欧米で行われた RCT により有効性が証明された治療法が本邦でも有効であるとは限らないという問題である。とはいうものの、日本版ガイドラインを策定する過程においては、やはり多くの欧米における RCT を採用せざるを得なかったのも事実である。

また SSCG は、全て RCT を行った上でその有用性・有効性を確認した治療法のみ採用しているが、本邦でわれわれがその有効性を肌で感じている、例えば sepsis の病態生理上重要な位置を占める各種の humoral mediator の continuous hemodiafiltration (CHDF) による除去に関しては SSCG では何も言及されていない。また本邦で proinflammatory cytokine や high mobility group box 1 protein (HMGB1) に対する対策を意識した上で severe sepsis, septic shock の治療を行うことは一般的であるが、欧米ではまだそのようなことが広く行われるに至っていない。また RCT に関しても、critical care 領域で多くの治療法に関して RCT を行うことに対して疑義が出されている⁵⁾。そのような背景のもと、日本集中治療医学会で、Sepsis Registry 委員会を立ち上げ、本邦における severe sepsis, septic shock に対する管理法の実態を把握し、それをも勘案して日本版 SSCG を策定するのは極めて意義深いと考えられる。

日本版ガイドラインを策定するにあたり、いくつかの問題点も浮き上がってきた。各論的なことは本ガイド

ラインの当該項目の項で言及されるが、ここでは総論的な点に関して述べることにする。本ガイドラインの名前であるが、「敗血症診療ガイドライン」とするのか、一部の先生方が主張しているように「セプシス診療ガイドライン」とするのかという点が問題となった。いうまでもなく、現在の敗血症の定義は“infection-induced SIRS”である。そしてその重症型が severe sepsis, septic shock である。しかしながらこの定義はそれが提唱された当時より、一般的に臨床医が抱いていた敗血症の定義と乖離があることが指摘されていた⁶⁾。SSCG の2回目の改定委員会においては、従来の severe sepsis, septic shock を改めて、「敗血症」“sepsis”と呼称するのがよいのではないかという議論がなされたが、結論には至っていない。第2回目の改訂版では、critical care の対象となる sepsis は“severe sepsis”とされるに至りガイドラインの名称もそのように変更された。そういう背景もあり、本ガイドラインでは「敗血症診療ガイドライン」という名称にした。ともあれ本ガイドラインは本邦における敗血症診療ガイドラインの第一号である。今後さらに検討が行われ他学会の意見も参考にして完成度を増し、広く臨床に貢献することが期待される。

なお本ガイドラインは成人の敗血症を念頭においたものであり、小児の敗血症に関しては小児集中治療専門医や小児感染症専門医にコンサルテーションし、その上で本ガイドラインの各推奨項目を適用するか否かを決定して頂きたいと考えている。

文 献

- 1) Dellinger RP, Cartlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:858-72.
- 2) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
- 3) 平澤博之. ReviseされたSurviving Sepsis Campaign Guidelinesをめぐって. 日外感染症会誌 2008;5:301-11.
- 4) 平澤博之, 織田成人, 仲村将高. 日本人からみた Surviving Sepsis Campaign Guidelinesの問題点. 外科と代謝・栄養 2009;43:161-5.
- 5) Vincent JL. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit. Crit Care Med 2010;38(10 Suppl):S534-8.
- 6) Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... Crit Care Med 1997;25:372-4.

II. 方 法

項目ごとに日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会の委員を中心に、ガイドライン作成ワーキンググループを構成した。ワーキンググループごとに、客観

Table II-1 論文のランク付け

エビデンスレベル	研究方法
レベルA	RCT(無作為比較対象試験)
レベルB	質の低いRCTまたは質の高い観察研究, コホート研究
レベルC	対照と比較した観察研究, コホート研究
レベルD	症例集積研究または専門家の意見

RCT, randomized controlled trial.

Table II-2 推奨する事項の質の高さ

GRADE A	高いエビデンスのあるもの 複数のレベルAの研究があるもの
GRADE B	中等度のエビデンスのあるもの 一つのレベルAの研究のあるもの
GRADE C	弱いエビデンスのあるもの レベルBの研究しかないもの
GRADE D	非常に低いエビデンスしかないもの レベルC以下の研究しかないもの

的にエビデンスを抽出すべく系統的に文献を検索, 収集, 評価しガイドライン作成を行った。

文献検索は基本的にはevidence based medicine (EBM) の概念を中核として行い, またエビデンスのないものに関しては日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会で行った調査結果(第1回調査: 2007年10月1日~12月31日, 参加47施設, 解析対象226例, 第2回調査: 2009年10月1日~2010年3月31日, 参加39施設, 解析対象310例)を参考に作成した。

本ガイドラインは, 最終的には臨床研究論文の根拠に委員会の専門家の意見を加え決定された。

文献検索法

原則的に2000年以降の文献を対象にPubMed, MEDLINE (Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviewsからキーワードを“sepsis”, “severe sepsis”, “septic shock”で, 日本のエビデンスを抽出するために医中誌(Web)からキーワード, 「敗血症」, 「重症敗血症」, 「敗血症性ショック」で系統網羅的に検索した。論文の選択は, RCTまたはRCTのメタ解析, またRCTが不十分なものはそれ以外の論文も参考にした。

項目ごとの論文検索のキーワードは, 検索した文献に13項目について作られた各クリニカルクエスチョン(clinical question, CQ)のキーワードを掛け合わせたものを検索した。検索された文献の表題, アブストラクトから項目毎に3~5名の委員が論文を評価検討し, エビデンスレベルのランク付けを行った。

推奨の根拠となった論文のランク付け

臨床研究論文のエビデンスレベルは, Table II-1に従い決定した。なお, 敗血症に高い頻度で伴う病態であるが, 臨床研究の対象の原因疾患が多岐にわたり特定がされていない文献しかないものに関しては, こうした背景による臨床研究から得られた結果であることを記載し, CQによっては必ずしも敗血症に特定したものではないことに注意が必要である旨, 記載した。SSCG2008^{1)~3)}や日本呼吸療法医学会の急性呼吸不全による人工呼吸患者の栄養管理ガイドライン2011年版⁴⁾も参考にした。

1群100例以上の大規模RCT, 1,000例以上の症例を集積したコホート研究は質の高いエビデンスとして評価した。質の低いコホート研究または質の低いケースコントロール研究とは, 明確な対照群を持たない研究, 曝露群と非曝露群とで同一の(盲検化が望ましい)客観的方法を用いて曝露とアウトカムを評価できなかった研究, 既知の交絡因子を同定あるいは適切にコントロールできなかった研究, 十分な期間中に完全なフォローアップが出来なかった研究を指す。

原則としてRCTを参考としたが, エビデンスの少ないものに関してはSepsis Registry委員会調査結果を参照し, その旨記載した。

推奨度を定める事項の質の決定

SSCG2008を参考に推奨度のGRADEを決定したが, これは推奨する事項の質の高さ(Table II-2)を示

Table II-3 推奨の強さ

推奨1. (強い推奨)	推奨に従った場合の望ましい効果(転帰, 負担, コスト)が不利益を明らかに上回る。
推奨2. (弱い推奨)	推奨に従った場合の望ましい効果が不利益を上回ることが予想されるが, 十分な根拠が不足しているか, 確実性が不足している。

Table II-4 推奨の強さ決定の要因

考慮すべき事項	推奨過程
エビデンスの質	エビデンスの質が低い場合, 強い推奨にはしない。
アウトカムの相対的重要性	価値や基準がばらつく場合, 強い推奨はしない。
アウトカムのベースラインリスク	より高いリスク, より大きな利益
相対危険度の大きさ(利益, 害, 負担を含む)	より大きい相対危険度の減少は強い推奨, 有害な相対危険度の増加は弱い推奨
絶対的な効果の大きさ	絶対的な効果や害がより上回る場合, それぞれ強い推奨, 弱い推奨
効果予測の精度	精度が大きいほど強い推奨
コスト	コストが高いほど弱い推奨

すもので, 推奨する強さを示すものではない。

推奨の強さの表現

ガイドラインの推奨の強さはTable II-3の2段階で記述し, 推奨する事項の推奨度にTable II-4を参考に委員会の専門家の意見を加えて決定した。ガイドラインのCQに対する解答(answer, A)は, これら2段階の推奨に, 推奨度のGRADEを付記した。

なお, 質の高い研究であっても, 対象が敗血症に特定されていない研究しかエビデンスとして存在しないものに関しては, こうした背景による臨床研究から得られた結果である旨を記載し, その文献レベルに*(アステリスク)を付した。そして, そのエビデンスが敗血症に特定したものでないことを考慮して, 推奨度を決定した。

文 献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
- 2) Atkins D, Best D, Briss PA, et al; GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490-8.
- 3) Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. Chest 2006;129:174-81.
- 4) 日本呼吸療法医学会栄養管理ガイドライン作成委員会. 急性呼吸不全による人工呼吸患者の栄養管理ガイドライン 2011年度版. 人工呼吸 2012;29:75-120.

Ⅲ. 診断と感染症に対する治療

1. 敗血症の定義と診断

CQ1: 敗血症の定義は?

A1:

- ・敗血症 = sepsis とし, その定義は感染によって発症した全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), すなわち infection-induced SIRS とする。SIRS の定義は以下の4項目のうち2項目以上が該当する場合とする (1C)。
 - 1) 体温 > 38℃ または < 36℃
 - 2) 心拍数 > 90 /min
 - 3) 呼吸数 > 20 /min または PaCO₂ < 32 Torr
 - 4) 末梢血白血球数 > 12,000 / μl または < 4,000 / μl, あるいは未熟型白血球 > 10%
- ・血液培養で病原微生物が検出される (菌血症), あるいは血液中に病原微生物の毒素が検出される (エンドトキシン血症など) 必要はない (1C)。
- ・感染の存在は, 通常無菌的な組織や体液または体腔に病原性を持つ, またはその可能性のある微生物やその毒素が証明されれば確実であるが, 無菌的部位に病原微生物が証明されなくても, 感染に対する全身反応としての敗血症が強く疑われる場合は感染として扱う。この判断にはTable III -1-1に示す補助的指標を参考にする (1C)。

解説: 敗血症の定義は, 1989年にBoneらが提唱した sepsis syndrome の概念¹⁾を基に, 1991年の Society of Critical Care Medicine (SCCM) / American College

Table III-1-1 敗血症診断のための補助的指標

全身的指標

発熱 (深部温 $>38^{\circ}\text{C}$)低体温 (深部温 $<36^{\circ}\text{C}$)心拍数 ($>90/\text{min}$, または年齢の基準値よりも $>2\text{ SD}$: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 $>20\text{ ml/kg}$)高血糖 (血糖値 $>120\text{ mg/dl}$, ただし非糖尿病患者)

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 ($>2.0\text{ mg/dl}^*$)PCT ($>0.5\text{ ng/ml}$, 重症敗血症 $>2.0\text{ ng/ml}$)IL-6 (重症敗血症 $>1,000\text{ pg/ml}^*$)

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 40 mmHg 以上の低下, 小児では年齢基準値よりも 2 SD 以上の低下)

臓器障害の指標

低酸素血症 ($\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 300$)急な尿量減少 (尿量 $<0.5\text{ ml/kg/hr}$)Creの上昇 ($>0.5\text{ mg/dl}$)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 $>4\text{ mg/dl}$)

臓器灌流の指標

高乳酸血症 ($>2\text{ mmol/l}$)

毛細血管再充満時間の延長, またはまだらな皮膚

*参考値:測定法により異なる

APTT, activated partial thromboplastin time; Cre, creatinine; IL, interleukin; PCT, procalcitonin; PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio; SD, standard deviation; T-Bil, total bilirubin.

of Chest Physicians (ACCP)の合同カンファレンスにおいて定義され、1992年に発表された²⁾。この診断基準は国際的に広く認知され、その後数多くの臨床試験などで広く使用されることとなった。しかしこの定義に用いられたSIRSの定義は、あまりに非特異的であり感染に対する生体反応を正確に診断できないとの理由から、10年後のSCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS合同カンファレンスにおいて見直され、2003年に新たな定義が発表された³⁾。この報告では敗血症 = infection-induced SIRSとの基本的な考え方は変更する必要がないとされたものの、敗血症を診断するための生体反応や臨床徴候、検査値としていくつかの補助的指標が追加された。しかし、この時示された補助診断の指標の中には、実臨床に即さないものや不確定なものが含まれるため、本ガイドラインでは実際に利用できる指標のみを表として示すこととした。

Weissらはこの新旧2つの診断基準を用いて同一の患者群を比較した結果を報告しているが、敗血症全体では罹患率、死亡率に差を認めなかった⁴⁾。少なくとも2003年の新しい診断基準を用いることの臨床的有用性は今のところ報告されておらず、おそらくはその複雑すぎる基準のために現在広く用いられているとは言い難いところがある。むしろ1992年に報告された定義の方が活用されている傾向がある。

感染そのものの定義については、1992年の報告では「通常無菌的な組織や体液または体腔における、病原性または病原性を持つ可能性のある微生物の侵入による病的過程」に限定されていた。しかしその後の病態生理の解明により、無菌的な場所に菌が侵入しなくても敗血症の状態に陥ることが判明し(例えば*Clostridium difficile*による腸炎では、菌が増殖している大腸はそもそも無菌ではない。さらに菌そのものよ

りも菌が産生する毒素により敗血症の状態に陥ることがある), 2003年の報告においては「無菌的部位に病原微生物が証明されなくとも, 感染に対する全身反応としての敗血症が強く疑われる場合も含まれる」とされた。しかし感染についての定義は, その他にも米国疾病予防管理センター(CDC)によるもの⁵⁾や, International Sepsis Forum (ISF)の定義⁶⁾なども存在し, 統一されていないのが現状である。

文 献

- 1) Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1989;17:389-93.
- 2) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- 3) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
- 4) Weiss M, Huber-Lang M, Taenzler M, et al. Different patient case mix by applying the 2003 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS sepsis definitions instead of the 1992 ACCP/SCCM sepsis definitions in surgical patients: a retrospective observational study. *BMC Med Inform Decis Mak* 2009;9:25.
- 5) Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
- 6) Calandra T, Cohen J; International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538-48.

CQ2 : 敗血症の重症度分類として, 重症敗血症 (severe sepsis), 敗血症性ショック (septic shock) を用いるか?

A2 :

- ・敗血症の重症度分類として, 重症敗血症, 敗血症性ショックを用いる (1C)。
- ・重症敗血症は敗血症の中で, 臓器障害や臓器灌流低下または低血圧を呈する状態であり, 臓器灌流低下または灌流異常には, 乳酸アシドーシス, 乏尿, 意識混濁などが含まれる。臓器障害の判断にはSOFAスコアなどに用いられている臓器障害の指標を用いる (1C)。
- ・敗血症性ショックは重症敗血症のなかで, 十分な輸液負荷を行っても低血圧 (収縮期血圧 < 90 mmHg または通常よりも > 40 mmHg の低下) が持続するものとする。ただし循環作動薬が投与されている場

合は, 低血圧でなくてもよい (1C)。

解説 : 1992年の合同カンファレンスにおいて severe sepsis, septic shock が定義されて以降, これが敗血症の重症度を表すことは, すでに多くの大規模疫学研究により明らかにされている¹⁾²⁾。2003年の見直しの際もその定義に大きな変更はなく, 唯一曖昧であった臓器障害の定義について, Marshallらが提唱したMODSスコア³⁾やESICMにより提案されたSOFAスコア⁴⁾を用いるとされた。この敗血症の重症度分類を他の重症度分類と比較検討した報告は見あたらないものの, Riversらによる early goal-directed therapy⁵⁾, Bernardらによる活性化プロテインCの投与⁶⁾, Annaneらによる少量ステロイド投与⁷⁾など, 敗血症における様々な治療法の検討にすでに広く用いられており, この定義を今後も用いていくことには十分な意義があると考えられる。

文 献

- 1) Moreno RP, Metnitz B, Adler L, et al. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 2008;34:496-504.
- 2) Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care* 2004;8:R251-60.
- 3) Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23:1638-52.
- 4) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
- 5) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- 6) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- 7) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.

CQ3 : 敗血症の診断に有用なバイオマーカーは?

A3 : CRP, インターロイキン-6 (interleukin-6, IL-6), プロカルシトニン (procalcitonin, PCT) がある程度有用であるが, 現時点では敗血症を確実に診断できるバイオマーカーはない (1C)。

解説 : 敗血症においてはすでに170を超えるバイオマーカーの検討が行われている¹⁾²⁾。これらが臨床応用されるには感度・特異度が高く, 検査方法が簡便で, 迅速に結果が得られ安価である, などの条件を満たす必要があるが, 今のところこれに見合ったバイオマーカーは見つかっていない。CRPは一般的に用いられ

ている炎症反応の指標であるが、感染以外の侵襲でも上昇するため特異度に欠ける。IL-6は、炎症性サイトカインの一つであり、SIRSの本態である高サイトカイン血症の程度を反映する。IL-6は侵襲後6時間ほどでピークに達するが、CRPやPCTはIL-6によって誘導されるため、IL-6より約24～48時間遅れて増加する。このため、IL-6を測定することで、SIRSをより早期に診断可能である。またIL-6の値は、敗血症の重症度や転帰をよく反映することが報告されている^{3)～5)}。

現在期待されているバイオマーカーとしてはPCTが挙げられ、これまで主に欧州を中心にその有用性が報告されてきた⁶⁾。本邦でも2006年から保険適応となったが、術後や外傷など非感染性の炎症の際にも上昇することが知られており、その評価は一定していない⁷⁾。先に示したTable III-1-1「敗血症診断のための補助的指標」には、現時点で敗血症診断に有用と考えられるCRP、PCT、IL-6のカットオフ値を参考として挙げた。ただ、これらの値は測定法によって異なり、特異度が低いいためその解釈には注意が必要である。またIL-6の測定は未だ保険適応になっていない。

エンドトキシンは理論上、グラム陰性菌感染症の診断に有用であるはずだが、これを正確に検出する測定系は未だ確立されていない。現在本邦では主に比濁時間分析法が、欧米ではFood and Drug Administration (FDA)の承認を受けたendotoxin activity assay (EAA)がそれぞれエンドトキシン測定法として用いられている。これらの測定結果は敗血症患者の重症度などと相関が見られるものの⁸⁾、診断に十分な感度・特異度があるとは言いがたい。しかし今後いくつかのバイオマーカーを組み合わせることで検討することにより、その有用性が見出される可能性はある。

文 献

- 1) Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.
- 2) Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3082.
- 3) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005;29:169-75.
- 4) Abe R, Oda S, Sadahiro T, et al. Gram-negative bacteremia induces greater magnitude of inflammatory response than Gram-positive bacteremia. *Crit Care* 2010;14:R27.
- 5) Herzum I, Renz H. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem* 2008;15:581-7.
- 6) Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al. Comparison of

procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1737-41.

- 7) Tang BMP, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
- 8) Marshall JC, Foster D, Vincent JL, et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: Results of the MEDIC study. *J Infect Dis* 2004;190:527-34.

略語

ESICM, European Society of Intensive Care Medicine
 ATS, American Thoracic Society
 SIS, Surgical Infection Society
 CDC, Center for Disease Control and Prevention
 MODS, multiple organ dysfunction score
 SOFA, Sequential Organ Failure Assessment

2. 感染症の診断

CQ1：培養検体の採取は、何を、どのタイミングで行うか？

A1：

- ・すべての症例において、抗菌薬投与開始前に、血液培養を行う(1D)。
- ・同時に、推定感染原因部位からの検体を無菌的に採取し、塗末検査と培養同定・感受性検査を行う(1D)。

解説：重症敗血症/敗血症性ショックでは菌血症を合併している可能性が高いため、すべての症例において、原因菌診断目的で、抗菌薬投与開始前に血液培養を行う¹⁾。髄膜炎を疑う場合、頭蓋内圧亢進症状のないことを確認した後、髄液採取を行う。肺炎を疑う場合、気管支鏡下あるいは盲目的に気管支肺泡洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)を採取し、定量培養を考慮する²⁾。ただし、抗菌薬の先行投与が無く、耐性菌感染症の危険性が低い場合には、通常気道分泌物検体による評価でもよい³⁾⁴⁾。中心静脈カテーテル関連血流感染症を疑う場合、血液培養のうち1セットはカテーテルから採取し、カテーテルを抜去して先端を定量的培養検査に提出する⁵⁾。

いずれの検体採取も、抗菌薬投与の開始前に行うべきであるが、このために治療開始が遅れることがないよう留意する。

採取検体のグラム染色による塗末検査は、安価で簡便な迅速検査法のひとつであり、施行してもよい。

文 献

- 1) Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response

syndrome (SIRS): A prospective study. JAMA 1995;273:117-23.

- 2) Fagon JY, Chastre J, Wolff M, et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. Ann Intern Med 2000;132:621-30.
- 3) Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. N Engl J Med 2006;355:2619-30.
- 4) Berton DC, Kalil AC, Cavalcanti M, et al. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. Cochrane Database Syst Rev 2008;4:CD006482.
- 5) Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49:1-45.

CQ2：血液培養の正しい取り方は？

A2：

- ・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%ポビドンヨードあるいはアルコール前清拭後水溶性10%ポビドンヨードで消毒する(1B)。
- ・血管経皮穿刺により、1セットあたり20 mlを2セット以上(感染性心内膜炎を疑う場合には3セット)採取する(1C)。

解説：血液培養採取時は、手洗いと滅菌手袋を着用した上で、皮膚を十分に消毒し、穿刺する。消毒薬として、アルコールを含有した0.5%あるいは2%のクロルヘキシジン製剤が水溶性ポビドンヨードと比較して有意に汚染率を低下させることが示されており^{1)~3)}、クロルヘキシジン製剤の使用が推奨される⁴⁾。ただし、日本において利用できるクロルヘキシジン製剤の濃度は0.5%が主流で、1%製剤は少ないことに留意する。アルコールクロルヘキシジンとアルコールポビドンヨードの比較では優劣は明らかではないことから¹⁾、10%ポビドンヨードは、1)アルコール含有製剤を用いる、2)アルコールで前清拭する、3)塗布後十分な効果発現(乾燥するまで)を待って穿刺する、などの前提で使用してもよい。

カテーテル関連血流感染症を疑う場合、1セットはカテーテル採血とする。心内膜炎を疑う場合、3セット以上採取する^{5),6)}。採血量は1セットあたり20 mlとし⁷⁾、好気・嫌気ボトルに分注する。培養ボトルのゴム栓は、血液注入前に皮膚同様の消毒剤で消毒する。発熱以外に、低血圧や悪寒戦慄がある場合には、菌血症が生じている可能性があり、採取の目安とする。

注入済ボトルは、室温管理下とし、可及的速やかに

培養器に入れる。

文 献

- 1) Caldeira D, David C, Sampaio C. Skin antiseptics in venous puncture-site disinfection for prevention of blood culture contamination: systematic review with meta-analysis. J Hosp Infect 2011;77:223-32.
- 2) Mimos O, Karim A, Mercat A, et al. Chlorhexidine compared with povidone-iodine as skin preparation before blood culture. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;131:834-7.
- 3) Suwanpimolkul G, Pongkumpai M, Suankratay C. A randomized trial of 2% chlorhexidine tincture compared with 10% aqueous povidone-iodine for venipuncture site disinfection: Effects on blood culture contamination rates. J Infect 2008;56:354-9.
- 4) Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009;49:1-45.
- 5) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation 2005;111:e394-434.
- 6) Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? J Clin Microbiol 2007;45:3546-8.
- 7) Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. Ann Intern Med 1993;119:270-2.

CQ3：代表的な感染症の原因部位と代表的な原因菌は？

A3：原因となる感染部位は、腹腔内、呼吸器、血流(カテーテル関連を含む)、皮膚・軟部組織、尿路などが多い。原因菌としては、黄色ブドウ球菌(MRSA, MSSA)、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、エンテロバクテラ属などが多い(1C)。

解説：ICUにおける感染症について調査した大規模コホート研究(EPIC II研究)では、世界各国の1,265のICUにおける1-day prevalence studyを行い、13,796症例中、7,087人の感染症患者で感染巣、原因菌、重症度や転帰を調査した¹⁾。感染巣で最も多かったのは呼吸器(63.5%)であり、次いで腹部(19.6%)、血液(15.1%)、腎・尿路(14.3%)、皮膚(6.6%)、カテーテル関連(4.7%)、中枢神経(2.9%)、その他(7.6%)であった¹⁾。敗血症性ショック 5,715例を対象とした大規模なコホート研究(CATSS data base study)では、肺炎(37.2%)、腹腔内感染(30.1%)、泌尿生殖器

(10.9%)、皮膚・軟部組織(8.1%)、血流感染(4.3%)、カテーテル感染(3.4%)、中枢神経(1.1%)と報告されている²⁾。日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会が行った第1回調査の結果では、重症敗血症266例中、腹腔内感染(32.0%)、肺(25.9%)、血液(15.8%)、皮膚・軟部組織(10.2%)、尿路(8.3%)、その他(7.9%)の順であった³⁾。

原因菌については、ICU患者全体(EPIC II研究)では黄色ブドウ球菌(20.5%)、緑膿菌(19.9%)、カンジダ属(17.0%)、大腸菌(16.0%)、肺炎桿菌(12.7%)、表皮ブドウ球菌(10.8%)などが多いが、地域差が認められることも報告されている¹⁾。敗血症性ショック(CATSS研究)では大腸菌(24.6%)、黄色ブドウ球菌(13.2%)、肺炎桿菌(8.7%)、肺炎球菌(8.6%)、緑膿菌(6.6%)、真菌(6.5%)、A群溶連菌(4.1%)などが多かった²⁾。Sepsis Registry調査の結果では、MRSAが最も多く(22.0%)、ついで大腸菌(14.0%)、肺炎桿菌(11.8%)、MSSA(9.7%)、緑膿菌(9.2%)、エンテロバクタ属(7.4%)、肺炎球菌(6.0%)などであった³⁾。

敗血症の原因となる感染症や原因菌は国や地域、病院内の部署、市中感染か、院内感染か、などによって異なり、患者背景によっても大きく異なる。自施設のデータを収集し参考にすることや、個々の患者背景を考慮することが重要である⁴⁾。

文 献

- 1) Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
- 2) Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136:1237-48.
- 3) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会. 第1回Sepsis Registry調査(2007年10月~12月).
- 4) Calandra T, Cohen J; International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538-48.

3. 抗菌薬治療

CQ1：経験的抗菌薬投与のタイミングは？

A1：診断後、1時間以内に経験的抗菌薬投与を開始する(1C)。

解説：SSCG2008では、敗血症性ショックを対象とした後ろ向き多施設コホート研究、およびカンジダ血流感染症を対象とした後ろ向きコホート研究を根拠とし

て、診断後1時間以内の抗菌薬投与を推奨している¹⁾²⁾。その後も新たなエビデンスが発表されており、敗血症性ショックを対象とした大規模前向き研究で、抗菌薬投与がショック発症後となった群における高い死亡率が示されている³⁾。また、投与タイミングの検討では、いずれも重症敗血症を対象とした多施設前向き観察研究、および後ろ向きコホート研究により、病態認識から抗菌薬投与までの時間が短いほど死亡率が低い傾向があり、特に診断後1時間以内投与群で死亡率が有意に低いことが示されている⁴⁾⁵⁾。さらに原因菌ごとの検討では、カンジダ属、アシネトバクター、肺炎球菌による菌血症において、抗菌薬投与の遅れと死亡率増加との関連が示されている⁶⁾⁷⁾。

文 献

- 1) Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96.
- 2) Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-5.
- 3) Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011;39:2066-71.
- 4) Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:861-6.
- 5) Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010;38:1045-53.
- 6) Erbay A, Idil A, Gözel MG, et al. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:575-9.
- 7) Garnacho-Montero J, Garcia-Cabrera E, Diaz-Martín A, et al. Determinants of outcome in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: importance of early adequate treatment. *Scand J Infect Dis* 2010;42:185-92.

CQ2：感染症、原因菌別の経験的治療薬は？

A2：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原因菌を十分カバーできる広域抗菌薬の投与を行う(1C) (Table III-3-1参照)。

解説：適切な経験的治療を行うためには、原因となった感染源を推定し、感染症が起きた場所や医療行為の関連の有無などを加味し、原因となる微生物を想定する(2. 感染症の診断, CQ3参照)。Table III-3-1は重症敗血症/敗血症性ショックを前提とした経験的治療の

Table III-3-1 疑わしい感染症別の経験的治療薬^{注1)~3)}

考えやすい原因	想定される原因菌	推奨薬	注意事項
市中肺炎	●緑膿菌リスク ^{注4)} 無し 肺炎球菌, インフルエンザ桿菌, レジオネラ, マイコプラズマ ●緑膿菌リスク ^{注4)} 有り 上記に加えて, 緑膿菌などの病院型グラム陰性桿菌	●緑膿菌リスク ^{注4)} 無し CTRX (CTX) または SBT/ABPC + AZM ●緑膿菌リスク ^{注4)} 有り CFPM, TAZ/PIPC, MEPM (DRPM, IPM/CS) ^{注5)} + AZM	◆過去3カ月以内の抗菌薬使用歴のある患者, 過去3カ月以内に2日以上入院歴のある患者, および維持透析患者は医療行為関連肺炎として治療。 ◆市中型MRSAの可能性があればVCM+CLDMまたはLZDを併用。
人工呼吸器関連肺炎, 院内肺炎, 医療行為関連肺炎	●緑膿菌リスク ^{注6)} 無し 肺炎球菌, インフルエンザ桿菌, MSSA, 感受性のある大腸菌や肺炎桿菌 ●緑膿菌リスク ^{注6)} 有り 上記に加えて, 緑膿菌を含む病院型のグラム陰性桿菌, MRSA	●緑膿菌リスク ^{注6)} 無し CTRX (CTX) または SBT/ABPC ●緑膿菌リスク ^{注6)} 有り CFPM, TAZ/PIPC, MEPM (DRPM, IPM/CS) ^{注5)} 以下の併用を考慮 ± ^{注7)} VCMまたはLZD ± AMK ^{注8)}	◆抗MRSA薬の併用は, 原因菌としてMRSAの可能性が高いと判断された場合に ^{注9)} 。 ◆アミノグリコシドの併用には議論もあり。特にVCMとの併用下における腎障害の可能性に注意。
市中尿路感染症	主に大腸菌	ABPC + GM または CTRX (CTX)	
カテーテルや医療行為関連尿路感染症	大腸菌, 緑膿菌, 腸球菌	TAZ/PIPC, MEPM (DRPM, IPM/CS) ^{注5)} または CPFX ± GM または AMK	緑膿菌を含むグラム陰性桿菌および腸球菌のカバーを外すべきではない。
カテーテル関連血流感染症	表皮ブドウ球菌, 黄色ブドウ球菌 (MRSA も含む), 緑膿菌を含む病院型のグラム陰性桿菌	VCM + CFPM, TAZ/PIPC, MEPM (DRPM, IPM/CS) ^{注5)} ± GM または AMK ± FLCZ または MCFG	
市中発症腹腔内感染症	バクテロイデス等の嫌気性菌, 大腸菌等の感受性のグラム陰性桿菌	ABPCC/SBT	緑膿菌リスクがある場合, TAZ/PIPCを考慮。
院内発症腹腔内感染症	上記に加えて, 緑膿菌等の病院型グラム陰性桿菌	TAZ/PIPC, MEPM (DRPM, IPM/CS) ^{注5)} ± VCM ± FLCZ または MCFG	
複雑性皮膚軟部組織感染症	●市中発症で下記のリスク無し レンサ球菌, MSSA, クロストリジウム ●海水・淡水への曝露 <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Vibrio vulnificus</i> ●糖尿病壊疽, 虚血肢, 医療行為関連 黄色ブドウ球菌, 緑膿菌などの病院型グラム陰性桿菌	●市中発症で下記のリスク無し PCG + CLDM ●海水・淡水への曝露 MEPM (DRPM, IPM/CS) ^{注5)} + CPFX ●糖尿病壊疽, 虚血肢, 医療行為関連 TAZ/PIPC, MEPM (DRPM, IPM/CS) ^{注5)} ± LZD	◆市中型MRSAが臨床的, 疫学的に想定される場合LZD併用。

Table III-3-1 つづき

考えやすい原因	想定される原因菌	推奨薬	注意事項
市中発症髄膜炎	肺炎球菌, 髄膜炎菌	高用量CTRX(2g 12時間毎)(高用量CTX 2g 4時間毎) + 高用量VCM(20mg/kg 12時間毎) + アシクロビル	◆50歳以上, 免疫不全, アルコール依存のある場合, <i>Listeria monocytogenes</i> を考慮し高用量ABPC(2g 4時間毎)を併用。 ◆抗菌薬開始前にデキサメタゾン0.15mg/kg 静注(2~4日間継続)。
脳神経外科術後髄膜炎	MRSAを含む黄色ブドウ球菌, 緑膿菌を含む病院型グラム陰性桿菌	高用量VCM(20mg/kg 12時間毎) + 高用量CFPM(2g 8時間毎)または高用量MEPM(2g 8時間毎)	
発熱性好中球減少症	緑膿菌を含む病院型グラム陰性桿菌, MRSAを含む黄色ブドウ球菌	CFPM, TAZ/PIPC, MEPM(DRPM, IPM/CS) 注5 + VCM ± GMまたはAMK	
市中発症でフォーカスが不明	肺炎球菌, 髄膜炎菌および大腸菌などの感受性グラム陰性桿菌	●細菌性髄膜炎が否定できない 高用量CTRX(2g 12時間毎)(高用量CTX 2g 4時間毎) + 高用量VCM(20mg/kg 12時間毎) + アシクロビル + GM(7mg/kg 1回のみ) ●細菌性髄膜炎は否定的 CTRX(CTX) + GM(7mg/kg 1回のみ)	◆感染症専門医コンサルト ◆50歳以上, 免疫不全, アルコール依存のある場合で細菌性髄膜炎が否定できない場合, <i>Listeria monocytogenes</i> を考慮し高用量ABPC(2g 4時間毎)を併用。
院内発症(または医療行為関連)でフォーカスが不明	緑膿菌などの病院型グラム陰性桿菌, MRSAを含む黄色ブドウ球菌	CFPM, TAZ/PIPC, MEPM(DRPM, IPM/CS) 注5 + VCM ± AMK	◆感染症専門医コンサルト。

注1) ここでは, それぞれの感染症に伴い, 重症敗血症/敗血症性ショックを併発した場合の抗菌薬選択の目安を示しており, それ以外の場合にそのまま当てはめることはできないことに留意する。

注2) 抗菌薬の略称は日本化学療法学会用語集に準拠した。

注3) 本ガイドラインでは, 原則として国内外で豊富な使用経験と臨床研究知見を持つ薬剤を代表的な推奨薬として提示している。ただし, 施設条件などを踏まえて同系統の他の薬剤も使用可能である。

注4) 市中感染症における緑膿菌リスク¹⁾: ①ステロイドの長期使用, ②慢性の重症呼吸器疾患(例: 慢性閉塞性肺疾患, 喘息), ③アルコール依存症, ④度重なる抗菌薬への曝露のいずれかがある場合。

注5) 原則, カルバペネム系抗菌薬(MEPM, DRPM, IMP/CS)は温存すべきであるが, 以下の場合には, カルバペネム系抗菌薬の選択も正当化される。①過去3カ月以内にCFPM(またはCZOP, CPR)およびTAZ/PIPC(PIPCを含む)両方の投与歴がある場合, ②その施設の緑膿菌に対するPIPCおよびCFPM(またはCZOP, CPR)の感受性率が容認できない水準であるがカルバペネムの感受性率はそうでない場合, ③その施設において, ESBL産生菌, *Acinetobacter baumannii*が疫学的に無視できない状況にある場合, ④治療対象の患者においてカルバペネムしか有効でないグラム陰性桿菌(ESBL産生菌, *A. baumannii*を含む)の保菌が既知の場合。

注6) 院内感染症における緑膿菌リスク¹⁾: ①現在の入院が5日以上(転院の場合は, 総入院期間), ②過去3カ月以内の抗菌薬使用歴, ③その施設や地域で緑膿菌などの病院型グラム陰性桿菌が疫学的に問題となっている場合, ④免疫不全, ⑤過去3カ月以内に2日以上入院歴, ⑥維持透析のいずれかがある場合。

注7) ±: 状況に応じて使用を考慮する。

注8) 各施設の疫学的背景, または患者背景から, いかなる抗緑膿菌βラクタム薬を選択しても, 緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌に対する十分なカバーが得られない状況では, AMK(15mg/kg, 1日1回)を併用することは受け入れられる。アミノグリコシド継続使用は, 腎障害リスクを有しており, 原則として単回投与もしくは最長でも3日間に留める。

注9) 院内肺炎におけるMRSAリスク¹⁾: ①長期(概ね14日を超える)の抗菌薬先行投与, ②MRSAの保菌/定着, ③下気道検体のグラム染色においてグラム陽性球菌クラスターの存在と貪食像, など。

出所: 1) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.

推奨である。重症敗血症/敗血症性ショックにおいては初期治療の失敗は死亡率増加に寄与するので、経験的治療では想定される微生物を広くカバーする。抗菌薬の感受性率は、時と場所(国、地域、施設、病棟)によって変化するので¹⁾²⁾、各ICUにおける最新のアンチバイオグラムを利用する。

第1回日本集中治療医学会 Sepsis Registry 調査においては、原因菌としてMRSAが1番に、緑膿菌が5番目に多く、これらが原因菌である場合の致死率は他に比べ高かった³⁾。したがって、経験的治療の選択においては常にこれら病原菌の関与を評価することが重要である⁴⁾。

敗血症の初期経験的治療の有効性が生命予後改善に関連するとの知見は、数多くの観察研究で報告されている。これらをまとめた最新のメタ解析結果では、70文献が解析され、患者重症度調整を行った上で、初期経験的治療の有効性が生命予後改善に有意に関連するとの結果が得られている⁵⁾。MRSA菌血症を対象とした解析でも、適切な初期治療により予後が改善することが示されている⁶⁾。したがって、頻度の高い原因菌を十分カバーできる広域抗菌薬の経験的投与を行うことが推奨される。

薬剤耐性菌の出現⁷⁾を最小限に抑えるため、不必要に広域な抗菌薬を乱用することは慎む。特に、カルバペネム系抗菌薬に対するグラム陰性桿菌の耐性化は、治療薬をほとんど全て失うことを意味しており、カルバペネム系抗菌薬の処方にあたっては妥当性を考慮し、必要な場合に限定する(Table III-3-1)。

敗血症患者全体に対しては、抗菌薬の併用療法の有益性に関して否定的な見解がある⁸⁾。ただし、病院型のグラム陰性桿菌(特に緑膿菌)を想定する場合に、抗緑膿菌βラクタム薬〔タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC)、セフェピム(CFPM)、メロペネム(MEPM)、ドリベネム(DRPM)、イミベネム/シラスタチン(IPM/CS)など〕とアミノグリコシドを併用することに関しては、経験的治療の漏れの可能性を少なくするという目的で使用しうるオプションである⁹⁾¹⁰⁾。ただし、近年の観察研究では、その併用が予後を悪化させる可能性も指摘されており¹¹⁾、適応においては個々の施設の緑膿菌の耐性状況や患者重症度を加味して慎重に判断する。また、カンジダ属が原因の場合に、生命予後が不良な可能性が指摘されている³⁾。一方で、経験的な抗真菌薬治療は生命予後を改善させないとの報告もある¹²⁾。抗真菌薬の投与は、深在性真菌症の蓋然性を深く考慮、評価したうえで判断するのが妥当である。

複雑な症例(免疫不全患者における感染症、中枢神経感染症、感染性心内膜炎、人工物感染、骨髄炎、フォーカス不明の感染症など)では、初回の抗菌薬を投与した後、できる限り早い段階で感染症専門医にコンサルトする。日本には独立した感染症科、あるいは感染症専門医が不足しており、施設によっては直接的かつ迅速なコンサルテーションが難しい場合も考えられるが、この場合、地域の感染対策ネットワークや、メーリングリストなど電子媒体を用いたコミュニケーションも活用する。

文 献

- 1) Souli M, Galani I, Giamarellou H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(47).
- 2) Rhomberg PR, Jones RN. Summary trends for the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program: a 10-year experience in the United States (1999-2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009;65:414-26.
- 3) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 第1回 Sepsis Registry 調査(2007年10月~12月).
- 4) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416.
- 5) Paul M, Shani V, Muchter E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agent Chemother* 2010;54:4851-63.
- 6) Paul M, Kariv G, Goldberg E, et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2658-65.
- 7) Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin Infect Dis* 2011;53:177-84.
- 8) Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:2390-9.
- 9) Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010;38:1651-64.
- 10) Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1742-8.
- 11) Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multi-centre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:181-9.
- 12) Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:83-90.

CQ3：標的治療薬は？

A3：

- ・原因菌が確定したら、感受性結果を評価し、Table III-3-2を参考に、抗菌薬を標的治療薬に変更する(1D)。標的治療薬は、単剤を基本とする(2B)。
- ・黄色ブドウ球菌やカンジダ属が血液培養から検出された場合には、感染症専門医へのコンサルトが望ましい(2D)。

解説：原因菌が確定した場合、よりよい治療効果を得るために、また、広域抗菌薬の長期使用によって高まる薬剤耐性菌の定着・二次感染・他の患者への水平感染のリスクを低下させるために、その原因菌に対して経験豊富かつ可能な限り狭域スペクトラムの標的治療薬に変更する¹⁾。重症敗血症患者を対象としてMEPMとMEPM+モキシフロキサシン(MFLX)の併用療法の効果を比較した多施設大規模RCTによると、単剤—併用間で敗血症性多臓器不全発生率も死亡率も同等であった²⁾。本研究結果を全ての治療に一般化することは困難であるが、少なくとも標的治療薬は単剤を基本とする方向性を支持する一傍証として捉えることが可能である。

黄色ブドウ球菌、腸球菌やカンジダ属が血液培養から検出された場合、感染性心内膜炎およびそれに典型的な微生物が血液培養から検出された場合、中枢神経感染症、骨髄炎を伴う場合、人工物の感染症、臓器移植患者やその他の免疫不全患者における感染症、推奨薬にアレルギーがある場合などでは、抗菌薬の選択や用量、治療期間を決定するために高度な専門知識が要求されるので、感染症専門医へのコンサルトが望ましい。

文 献

- 1) Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2011;23:79-97.
- 2) Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 2012;307:2390-9.

CQ4：高度薬剤耐性菌，多剤耐性菌への対処は？

A4：Table III-3-3を参考にする。高度薬剤耐性菌や多剤耐性菌の治療と管理では、高度な専門知識が要求されるので、感染症専門医へのコンサルトが望ましい(2D)。

解説：高度薬剤耐性菌，多剤耐性菌に対する治療は、近年新規の抗菌薬の開発が進んでいない背景もあり極めて限定的である¹⁾。特にグラム陰性桿菌の場合が深

刻で、通常の抗菌薬を高用量で使用方法やコリスチンに代表される標準的抗菌薬の枠組みに含まれない薬剤に依存せざるをえない¹⁾。

MRSAに対する治療薬として、バンコマイシン(VCM)は豊富な使用経験と臨床研究知見を持つことから、本ガイドラインでは第一選択の推奨薬と位置づけている。ただし、その使用に際しては血中濃度モニタリングを行い腎障害などの副作用を最小限に抑え有効血中濃度が達成されるよう、用量調節が不可欠である。また、近年MRSAのVCMに対する感受性の低下が、治療失敗や不良予後に関連しているとする観察研究が複数あることにも留意する必要がある^{2)~4)}。

一方、ダプトマイシン(DAP)は皮膚・軟部組織感染症や右心系心内膜炎の治療において⁵⁾⁶⁾、リネゾリド(LZD)は皮膚・軟部組織感染症や肺炎の治療において^{7)~13)}、VCMに非劣性であるとの知見が近年複数報告されている。したがって、病態に応じてこれらの薬剤を個々の臨床判断により使用することが可能である。ただし、これら比較的新しい薬剤の臨床実績は未だ十分なものとはいえず、耐性化やその他の副作用についても注意が必要である。

高度薬剤耐性菌，多剤耐性菌の治療に関しては、薬剤感受性試験の結果が臨床的效果に結びつかない場合もあるなど高度な専門知識を必要とし、さらには院内伝播の可能性を考え、感染症専門医へのコンサルトが望ましい。

Table III-3-3に高度薬剤耐性菌，多剤耐性菌に対する推奨薬を記載した。容量の一部は日本国内における一般的な保険診療の枠を逸脱するものであるが、現在の集中治療医学および臨床感染症学の知見からすれば、患者の生命の救済のためには十分正当化されるものと考えられる。

文 献

- 1) Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *N Engl J Med* 2010;362:1804-13.
- 2) Takesue Y, Nakajima K, Takahashi Y, et al. Clinical characteristics of vancomycin minimum inhibitory concentration of 2 μg/ml methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from patients with bacteremia. *J Infect Chemother* 2011;17:52-7.
- 3) Wang JL, Wang JT, Sheng WH, et al. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia in Taiwan: mortality analyses and the impact of vancomycin, MIC = 2mg/L, by the broth microdilution method. *BMC Infect Dis* 2010;10:159.
- 4) Soriano A, Marco F, Martínez JA, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46:193-200.
- 5) Rehm SJ, Boucher H, Levine D, et al. Daptomycin versus

Table III-3-2 原因菌別の標的治療薬^{注1)~3)}

原因菌	推奨薬	その他の使用可能な選択薬	注意事項
グラム陽性球菌			
<i>Enterococcus</i> spp.	・ ABPC (2 g 4時間毎) ・ VCM (ABPC耐性の場合)		GMのMICが< 500 mg/lであれば、GM (1 mg/kg 8時間毎)を併用。感染症専門医コンサルト。
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	・ CEZ (2 g 8時間毎)		CEZは中枢神経感染症には不可(感染症専門医コンサルト)。
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	・ VCM		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ペニシリン感受性)	・ PCG, ABPC	・ CTRX (CTX)	
Group A, B, C, F, G <i>streptococci</i>	・ PCG, ABPC	・ CEZ ・ CLDM	
<i>Viridans streptococci</i>	・ PCG, ABPC	・ CTRX (CTX)	
グラム陽性桿菌			
<i>Bacillus anthracis</i>	・ PCG, ABPC	・ CPFX	
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	・ VCM	・ LZD	
<i>Listeria monocytogenes</i>	・ ABPC		
<i>Nocardia</i> spp.	・ ST		感染症専門医コンサルト(特に中枢神経感染症)。
グラム陰性球菌			
<i>Neisseria meningitidis</i>	・ PCG, ABPC	・ CTRX (CTX)	
グラム陰性桿菌			
<i>Aeromonashydrophila</i>	・ CPFX	・ MEPM (DRPM, IPM/CS) ・ CFPM	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	・ MEPM (DRPM, IPM/CS)	・ ST	感染症専門医コンサルト。
<i>Acinetobacter baumannii</i>	・ MEPM (DRPM, IPM/CS)	・ 高用量 SBT/ABPC (3 g 6時間毎) ・ CPFX (400mg 8時間毎)	病院内の細菌検査部門で <i>A. baumannii</i> を正確に同定するのは困難。
<i>Burkholderia cepacia</i>	・ ST		感染症専門医コンサルト。
<i>Campylobacter jejuni</i>	・ CPFX		
<i>Citrobacter</i> spp.	・ CFPM	・ CPFX ・ MEPM (DRPM, IPM/CS)	
<i>Escherichia coli</i>	・ ABPC ・ CEZ ・ CTRX		ESBL産生菌：MEPM (DRPM, IPM/CS)
<i>Enterobacter</i> spp.	・ CFPM	・ CPFX ・ MEPM (DRPM, IPM/CS)	
<i>Haemophilus influenzae</i>	・ ABPC ・ CTRX (CTX) (ABPC耐性の場合)		
<i>Klebsiella</i> spp.	・ CEZ ・ CTRX (CTX)		ESBL産生菌：MEPM (DRPM, IPM/CS)
<i>Legionella pneumophila</i>	・ LVFX ・ AZM		

Table III-3-2 つづき

原因菌	推奨薬	その他の使用可能な選択薬	注意事項
グラム陰性桿菌			
<i>Moraxella catarrhalis</i>	・ CTRX (CTX) ・ SBT/ABPC		
<i>Pasteurella multocida</i>	・ PCG, ABPC		
<i>Proteus mirabilis</i>	・ ABPC ・ CEZ		ESBL産生菌：MEPM(DRPM, IPM/CS)
<i>Proteus vulgaris</i>	・ CTRX (CTX) ・ CFPM	・ CPFEX	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	・ 高用量 PIPC (4 g 4～6時間毎) ・ TAZ/PIPC ・ 高用量 CAZ (2 g 8時間毎) ・ CFPM	・ MEPM (DRPM, IPM/CS) ・ CPFEX	緑膿菌に対しては、TAZ/PIPCと PIPCの効果は同等。 MEPM, DRPM, IPM/CSは推奨薬全てに耐性の株に限って選択。
<i>Salmonella</i> spp.	・ CTRX (CTX)	・ CPFEX	
<i>Serratia marcescens</i>	・ CFPM	・ CPFEX ・ MEPM (DRPM, IPM/CS)	
<i>Shigella</i> spp.	・ CPFEX	・ ST ・ AZM	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	・ ST		ST合剤耐性の場合、感染症専門医コンサルト。
<i>Vibrio cholera</i>	・ CPFEX	・ ST	
<i>Vibrio vulnificus</i>	・ MINO + CAZ		
嫌気性菌			
<i>Actinomyces</i> spp.	・ ABPC	・ CLDM	
<i>Bacteroides fragilis</i> group	・ SBT/ABPC ・ TAZ/PIPC	・ CLDM ・ CMZ ・ MEPM (DRPM, IPM/CS)	
<i>Clostridium difficile</i>	・ 経口 VCM		
Non-difficile <i>Clostridium</i> spp.	・ PCG	・ CLDM	壊死性筋膜炎では PCG + CLDM。
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	・ SBT/ABPC ・ CLDM		
<i>Peptococcus</i> spp.	・ PCG, ABPC		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	・ PCG, ABPC		
<i>Prevotella</i> spp.	・ PCG, ABPC		
マイコプラズマ			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	・ EM, AZM, CPFEX, LVFX		
真菌			
<i>Candida albicans</i>	・ FLCZ		
<i>Candida tropicalis</i>	・ FLCZ		
<i>Candida parapsilosis</i>	・ FLCZ		
<i>Candida glabrata</i>	・ MCFG		
<i>Candida krusei</i>	・ MCFG		
<i>Candida lusitanae</i>	・ MCFG	・ AMPH-B, VRCZ	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	・ VRCZ	・ AMPH-B	
<i>Aspergillus flavus</i>	・ VRCZ		
<i>Aspergillus terreus</i>	・ VRCZ		

注1) 本ガイドラインでは、原則として国内外で豊富な使用経験と臨床研究知見を持つ薬剤を代表的な推奨薬として提示している。ただし、施設条件などを踏まえて同系統の他の薬剤も使用可能である。

注2) 抗菌薬の略称は日本化学療法学会用語集に準拠した。

注3) 耐性菌の治療はCQ4を参照。AMPH-Bにはリボ化製剤を含む。

Table III-3-3 高度薬剤耐性菌，多剤耐性菌の標的治療薬^{注1,2)}

原因菌	推奨薬	その他の使用可能な選択薬	注意事項
病院型 MRSA	・ VCM	・ TEIC ・ LZD ・ DAP	DAPは肺炎には無効 VCMは血中トラフ濃度15～20 mg/lを目標に投与量・間隔を調節が必要。 VCMでは腎障害に注意が必要。
市中型 MRSA	・ LZD ・ VCM + CLDM		
VISA, VRSA	・ LZD ・ DAP		DAPは肺炎には無効。
バンコマイシン (VRE) 耐性 <i>Enterobacter faecalis</i>	・ 高用量 ABPC (感受性あれば) ・ TEIC (感受性あれば) ・ LZD		QPR/DPRには通常耐性。
バンコマイシン (VRE) 耐性 <i>Enterobacter faecium</i>	・ TEIC (感受性あれば) ・ LZD	・ QPR/DPR	
ペニシリン耐性肺炎球菌 (非髄膜炎)	・ 高用量 ABPC (2 g 4時間毎) ・ 高用量 CTRX (2 g 12時間毎) ・ 高用量 CTX (2 g 6時間毎)	・ LVFX	
ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (髄膜炎)	・ 高用量 CTRX (2 g 12時間毎) ・ 高用量 CTX (2 g 4時間毎)		
ペニシリン耐性肺炎球菌 (髄膜炎)	・ 高用量 VCM (20 mg/kg 12時間毎) + 高用量 CTRX (2 g 12時間毎) または高用量 CTX (2 g 4時間毎) ± 注3) 経胃管 RFP		VCMは30 mg/kgのローディングの後、8時間後に20 mg/kg投与。以後、血中トラフ濃度20 mg/lを目標に投与間隔を調節。
β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR) (非髄膜炎)	・ CTRX (1 g 12時間毎) ・ CTX (1 g 6時間毎)		
β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR) (髄膜炎)	・ 高用量 CTRX (2 g 12時間毎) ・ 高用量 CTX (2 g 4時間毎)	・ 高用量 MEPM (2 g 8時間毎)	
ESBL産生が疑われる腸内細菌属	・ MEPM (DRPM, IPM/CS)	・ AMK (感受性あれば尿路感染症のみ, 15 mg/kg 1日1回) ・ CPFX (感受性あれば, 400 mg 8時間毎)	
カルバペネム中等度耐性腸内細菌属	・ CPFX (感受性あれば, 400 mg 8時間毎) ・ 高用量 MEPM extended infusion ・ Colistin ^{注4)}	・ AMK (感受性あれば尿路感染症のみ, 15 mg/kg 1日1回)	高用量 MEPM extended infusion : 1回2 gのMEPMを8時間毎に3時間かけて静注。

Table III-3-3 つづき

原因菌	推奨薬	その他の使用可能な選択薬	注意事項
カルバペネム耐性腸内細菌属	・ Colistin ^{注4)}	・ AMK(感受性あれば尿路感染症のみ, 15 mg/kg 1日1回) ・ CPFY(感受性あれば, 400 mg 8時間毎)	Colistinは colistin base 2.5~5.0 mg/kg/day (colistimethate sodium 6.67~13.3 mg/kg/day)を2~4回に分割して静注。
汎βラクタム耐性・キノロン耐性緑膿菌	・ Colistin ^{注4)}	・ AMK(感受性あれば尿路感染症のみ, 15 mg/kg 1日1回)	Colistinは colistin base 2.5~5.0 mg/kg/day (colistimethate sodium 6.67~13.3 mg/kg/day)を2~4回に分割して静注。
カルバペネム中等度耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i>	・ 高用量 SBT/ABPC(感受性あれば, 3~4.5 g 6時間毎) ・ 高用量 MEPM extended infusion ・ Colistin ^{注4)}	・ CPFY(感受性あれば, 400mg 8時間毎) ・ AMK(感受性あれば尿路感染症のみ, 15 mg/kg 1日1回)	高用量 MEPM extended infusionとは, 1回2gのMEPMを8時間毎に3時間かけて静注。
カルバペネム耐性 <i>Acinetobacter baumannii</i>	・ 高用量 SBT/ABPC(感受性あれば, 3~4.5 g 6時間毎) ・ Colistin ^{注4)}	・ AMK(感受性あれば尿路感染症のみ, 15 mg/kg 1日1回) ・ CPFY(感受性あれば, 400 mg 8時間毎)	Colistinは colistin base 2.5~5.0 mg/kg/day (colistimethate sodium 6.67~13.3 mg/kg/day)を2~4回に分割して静注。

注1) 本ガイドラインでは, 原則として国内外で豊富な使用経験と臨床研究知見を持つ薬剤を代表的な推奨薬として提示している。ただし, 施設条件などを踏まえて同系統の他の薬剤も使用可能である。

注2) 抗菌薬の略称は日本化学療法学会用語集に準拠した。

注3) ±: 状況に応じて使用を考慮する。

注4) Colistinは現時点で日本では販売されていない。

vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1413-21.

- 6) Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al; Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1673-81.
- 7) Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:1361-9.
- 8) Beibei L, Yun C, Mengli C, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:3-12.
- 9) Bounthavong M, Hsu DI. Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:407-21.
- 10) Logman JF, Stephens J, Heeg B, et al. Comparative effectiveness of antibiotics for the treatment of MRSA complicated skin and soft tissue infections. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1565-78.
- 11) Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1802-8.
- 12) Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2011;139:1148-55.

- 13) Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54:621-9.

CQ5 : Pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD)に基づく抗菌薬の投与法は?

A5 : 抗菌薬投与は, PK/PD理論を考慮して行う。βラクタム系薬剤はtime above MIC (TAM)を高く保ち, アミノグリコシド, キノロン, グリコペプチド系薬剤は最高血中濃度(Cmax)や濃度下面積(AUC/MIC)を高く保つ(1C*)。

解説: PK/PD理論に基づく抗菌薬投与は, 治療効果を高め, 副作用を軽減できる可能性がある^{1),2)}。主要抗菌薬の治療効果に相関するPDパラメータをTable III-3-4に示す。日本における抗菌薬の保険適用量は必ずしもPK/PD理論に基づいて決定されているわけではない。特に比較的古くに認可され用量の改訂がなされていない抗菌薬では重症患者に対する投与量としては不十分なものがある。Table III-3-5にICUで用いら

Table III-3-4 治療効果と相関する主要抗菌薬のPDパラメータ

TAM	C _{max} /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC
βラクタム系	アミノグリコシド系 キノロン系	アミノグリコシド系 キノロン系 グリコペプチド系

PD, pharmacodynamics.

Table III-3-5 代表的な抗菌薬の保険適用量とPK/PDに基づく推奨量^{注)}

抗菌薬	日本の保険適用量(上限)	PK/PDに基づく通常の推奨量
セファゾリン	1日最大5gまで(分割投与)	2 g 8時間間隔
セフトキシム	1 g 6時間間隔	2 g 4時間間隔
セフトリアキソン	1 g 12時間間隔	1 g 12時間間隔
セフトジジム	2 g 12時間間隔	2 g 8時間間隔
セフェピム	2 g 12時間間隔	2 g 8~12時間間隔
ペニシリンG	400万単位 4時間間隔	400万単位 4時間間隔
アンピシリン	2 g 12時間間隔	1 g 6時間間隔
スルバクタム/アンピシリン	3 g 6時間間隔	1.5 g 6時間間隔
ピペラシリン	1日最大8gまで(分割投与)	4 g 4~6時間間隔
タゾバクタム/ピペラシリン	4.5 g 6時間間隔	4.5 g 6~8時間間隔
イミペネム	0.5 g 6時間間隔	1 g 8時間間隔
メロペネム	1 g 8時間間隔	1 g 8時間間隔
ドリペネム	1 g 8時間間隔	500 mg 8時間間隔
ゲンタマイシン	60 mg 12時間間隔	7 mg/kg 1日1回
アミカシン	200 mg 12時間間隔	15 mg/kg 1日1回
シプロフロキサシン	300 mg 12時間間隔	400 mg 8時間間隔
レボフロキサシン	500 mg 1日1回	500~750 mg 1日1回
バンコマイシン	1 g 12時間間隔	25~30 mg/kgのローディングの後, 8~12時間間隔で 15~20 mg/kg, その後TDMで調節

注)PK/PDに基づく推奨量は、重症敗血症/敗血症性ショックを併発した重症患者で腎機能Ccr > 50 ml/min、抗緑膿菌薬では緑膿菌カパーを前提とした。髄膜炎の場合は考慮していない。

Ccr, creatinine clearance; PK/PD, pharmacokinetics/pharmacodynamics; TDM, therapeutic drug monitoring.

れる代表的な抗菌薬のPK/PDに基づく推奨投与量を示した。

βラクタム系抗菌薬のextended infusion(1回の投与を3~4時間かけて行う方法)や持続投与は、TAMや組織中抗菌薬濃度をより高めることができ、理論的にはより優れた臨床効果を得られる可能性がある^{3)~6)}。しかし、現時点では信頼できる大規模RCTに基づいた重症性敗血症/敗血症性ショックに対する臨床的有効性評価は十分でないため、高度薬剤耐性菌、多剤耐性菌に対するオプショナルな治療戦略と位置付けるのが妥当である。

文献

1) Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *New Engl J Med* 2010;362:1804-13.

- McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:345-51.
- Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, et al. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis -bolus versus continuous administration? *Crit Care Med* 2009;37:926-33.
- Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:142-50.
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51.
- Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009;37:2071-8.

CQ6：デエスカレーションの具体的な方法と適応は？

A6：原因菌が同定され、初期治療の反応が良好であれば、可及的狭域の薬剤を用いた標的治療へ変更する(デエスカレーション)。細菌感染症でないと判断した場合、直ちに抗菌薬を中止する(1C)。

解説：抗菌薬の過剰使用は、常在菌叢の破壊、耐性菌選択リスクと高いコストに関連している。したがって、原因菌と抗菌薬感受性判明後は可及的早期に、狭域/単剤の薬剤へと変更した標的治療を施行する(デエスカレーション)。ただし、デエスカレーション戦略の有効性を直接評価したRCTは行われていない¹⁾。重症感染症患者を対象とした報告で、1) 臨床経過が良好であれば抗菌薬の早期中止ポリシーにより抗菌薬の早期終了が可能である²⁾、2) デエスカレーションが行えた場合の生命予後は良好である³⁾、3) デエスカレーションは再発率や死亡率を高めない^{4)~6)}などのコホート研究がある。

以下の条件を満たす場合に、デエスカレーションを考慮する。

- 1) 経験的治療開始前に良質な微生物学的検体の採取が行われている⁷⁾。
- 2) 臨床的に臓器障害、重症度などの改善がある。
- 3) 同定された原因菌が、より狭域の抗菌薬に感受性である。
- 4) 他の感染巣が否定できる。
- 5) 持続する好中球減少症($< 1,000 / \mu l$)などの重篤な免疫不全がない。

文 献

- 1) Gomez Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, et al. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD007934.
- 2) Micek ST, Ward S, Fraser VJ, et al. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125:1791-9.
- 3) Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, et al. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009;66:1343-8.
- 4) Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129:1210-8.
- 5) Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection* 2011;39:319-25.
- 6) Morel J, Casotto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care

unit. *Crit Care* 2010;14:R225

- 7) Giantsou E, Liratzopoulos N, Efrimidou E, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007;33:1533-40.

CQ7：効果判定と中止時期の決定は？

A7：

- ・ 抗菌薬中止の判断は、バイタルサインの安定化や感染を起こした臓器機能の改善などを考慮し、臨床的な総合判断で行う(1D)。
- ・ 代表的な感染症では標準的治療期間(Table III-3-6)を参考に治療期間を決定する(1C)。
- ・ 抗菌薬中止の判断にプロカルシトニン(PCT)値の利用を考慮してもよい(2A*)。

解説：Table III-3-6の標準的治療期間は抗菌薬投与期間の目安として専門家に広く受け入れられている¹⁾。しかし、免疫不全患者における感染症、原因部位が中枢神経感染症、感染性心内膜炎、人工物感染、骨髄炎などの場合、原因菌が黄色ブドウ球菌、腸球菌属、カンジダ属による菌血症においては、高度な専門知識が要求されるため、感染症専門医の判断が求められる。PCTを利用した抗菌薬中止判断は、特に呼吸器感染症を対象とした大規模RCTにおいて、患者に生命予後悪化などの害を与えずに抗菌薬使用期間を短縮できる可能性が報告されている^{2,3)}。ただし、対象を重症敗血症/敗血症性ショックに限定した研究は、小規模なRCT1つのみである⁴⁾。以上より、抗菌薬の中止判断においてPCTを補助的に利用することは可能と思われるが、知見の蓄積は未だ不十分であり過度の依存や信頼を置くべきではない。

文 献

- 1) Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2011;52:1232-40.
- 2) Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302:1059-66.
- 3) Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74.
- 4) Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505.

Table III-3-6 代表的な感染症の標準的治療期間

感染症の種類	標準的治療期間(日)
市中肺炎	最低5
人工呼吸器関連肺炎・院内肺炎・医療行為関連肺炎	
ブドウ糖非発酵菌以外の細菌	7
ブドウ糖非発酵菌	14
複雑性尿路感染症	14
細菌性髄膜炎	
<i>Neisseria meningitides</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10～14
グラム陰性桿菌	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	21
腹腔内感染症	感染源コントロールから4～7
菌血症(カテーテル関連血流感染を含む)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5～7
<i>Staphylococcus aureus</i>	最低14
<i>Enterococcus</i> spp.	7～14
グラム陰性桿菌	7～14
<i>Candida</i> spp.	血液培養陰性化から14

略語

AUC, area under the plasma concentration time curve
 Cmax, maximum concentration
 ESBL, extended-spectrum beta lactamase
 MIC, minimum inhibitory concentration
 MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
 TAM, time above minimum inhibitory concentration
 TDM, therapeutic drug monitoring

4. 画像診断

CQ1：感染巣を検索する場合の画像診断のタイミングは？

A1：感染巣のコントロールと治療方針の早期決定のため、感染巣の同定は初期蘇生後速やかに行うべきである(1C)。

解説：SSCGでは画像診断を含めた治療方針の早期決定が推奨されている¹⁾。早期の感染巣のコントロールが推奨され、診断の遅延を防ぐために適切な画像診断の施行が好ましいとされている²⁾。敗血症性ショックの症例において外科的処置を含めた早期の感染巣のコントロールにて生存率の向上が見られたと報告されている³⁾。

文献

1) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving

Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.

- 2) De Waele JJ. Early source control in sepsis. Langenbecks Arch Surg 2010;395:489-94.
- 3) Kumar A, Kazmi M, Ronald J, et al. Rapidity of source control implementation following onset of hypotension is a determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2004;32(suppl):A158.

CQ2：感染巣の診断のために必要な画像診断は？

A2：ベッドサイドで施行が可能な単純X線写真や超音波検査に加えて、感染巣の特定が困難な場合、広範なスクリーニングが可能なCTが有用である(1D)。

解説：感染巣の検索には造影CTが推奨される。胸部CTは通常の単純写真に対して有益な付加価値をもたらし、複雑な肺炎の特徴の把握や合併症の検出に有用である^{1),2)}。個々の感染巣の診断に推奨される画像診断法をTable III-4-1に示した。

文献

- 1) Janzen DL, Padley SP, Adler BD, et al. Acute pulmonary complications in immunocompromised non-AIDS patients: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. Clin Radiol 1993;47:159-65.
- 2) Boisselle PM, Crans CA Jr, Kaplan MA. The changing face of Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients. AJR Am J Roentgenol 1999;172:1301-9.

Table III-4-1

	単純X線	超音波検査	CT検査	MRI検査
髄膜炎	○		◎	FLAIR像 造影T1強調画像
頸部膿瘍 軟部組織感染	◎	○	造影CT ◎ MDCT ○	T2強調画像
呼吸器感染	胸部 ◎		胸部単純 ◎, HRCT	
胆道系感染	腹部 ◎	◎	腹部造影 ◎	MRCP
尿路感染	KUB ○	◎	腹部・骨盤部 ◎, 同部造影CT ○, MDCT	
Septic emboli	胸部 ◎	心臓 ◎, 頸部静脈 ○	胸部単純 ◎	

◎最も推奨される画像診断 ○2番目に推奨される画像診断

FLAIR, fluid attenuated inversion recovery; MDCT, multi detector-row CT; HRCT, high-resolution CT; KUB, kidney-ureter-bladder; MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography.

CQ3：造影CTで感染巣の確定に至らない場合に検討されるべき画像診断法は？

A3：MRI検査を検討する。検査施行前に放射線科専門医へのコンサルテーションが望ましい(2D)。

解説：MRIは解像度が高くコントラストのよい画像が得られるので、頭部や脊椎、軟部組織などの領域で髄膜炎¹⁾や膿瘍、骨髄炎²⁾や術創の感染³⁾に関し、CTでは判定が困難な場合に有用な場合がある。炎症巣の検索に関する核医学検査は妊娠や授乳の場合などを除いて重篤な腎不全の場合などでも禁忌にはならないので、CTやMRIの施行が困難な場合に有用な検査になる可能性がある。また、単純写真やCT、MRIなどでは感染巣の同定が困難な場合にも有用な検査になる可能性がある⁴⁾。

文 献

- 1) Chang KH, Han MH, Roh JK, et al. Gd-DTPA-enhanced MR imaging of the brain in patients with meningitis: comparison with CT. AJR Am J Roentgenol 1990;154:809-16.
- 2) Erdman WA, Tamburro F, Jayson HT, et al. Osteomyelitis: characteristics and pitfalls of diagnosis with MR imaging. Radiology 1991;180:533-9.
- 3) Muñoz A, Castillo M, Melchor MA, et al. Acute neck infections: prospective comparison between CT and MRI in 47 patients. J Comput Assist Tomogr 2001;25:733-41.
- 4) Nawaz A, Torigian DA, Siegelman ES, et al. Diagnostic performance of FDG-PET, MRI, and plain film radiography (PFR) for the diagnosis of osteomyelitis in the diabetic foot. Mol Imaging Biol 2010;12:335-42.

IV. 全身管理と補助療法

5. 初期蘇生と循環作動薬

CQ1：初期蘇生開始の判断は？

A1：血圧低下にこだわらず、代謝性アシドーシスの進行、血中乳酸値の上昇を認めた場合に、初期蘇生を開始する(1A)。

解説：敗血症は、「1. 敗血症の定義と診断」に準じて、感染症に起因したSIRS¹⁾として初期評価を行う。敗血症性ショックは、敗血症にショックを合併した状態であり、ショックの進行に伴って、代謝性アシドーシスが進行しやすく、さらに血中乳酸値の上昇が持続しやすい。

2001年12月のSCCM/ESICM/ACCP/AT/SISの合同会議²⁾では、急速輸液に反応せずに、収縮期血圧<90 mmHg、平均血圧<60 mmHg、基準血圧より40 mmHgを超える血圧低下でショックを診断するとしたが、敗血症における臓器灌流障害の指標としては、高乳酸血症(>1 mmol/l, 9 mg/dl)と毛細血管再充満時間(capillary refilling time >2秒)の重要性が取り上げられている。

2006年4月に開かれたショック管理に関する会議³⁾では、収縮期血圧<90 mmHg、平均血圧<65 mmHg、基準血圧より40 mmHgを超える血圧低下のみでショックを診断するべきではないとされ、むしろ代謝性アシドーシスの進行、血中乳酸値の上昇、中心静脈血酸素飽和度(ScvO₂)の低下で評価することを推奨している。これらの現在の国際的コンセンサスに加えて、多くの症例報告や臨床研究により、血中乳酸値上

昇^{4)~7)}, ScvO₂低下^{8),9)}, 代謝性アシドーシスの進行¹⁰⁾が, 敗血症性ショックや重症敗血症の進行の指標となる。

文 献

- 1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101:1644-55.
- 2) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-6.
- 3) Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. Intensive Care Med 2007;33:575-90.
- 4) Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:1637-42.
- 5) Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med 2009;37:1670-7.
- 6) Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. J Inflamm (Lond) 2010;7:6.
- 7) Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, et al. Prognostic value of blood lactate levels: does the clinical diagnosis at admission matter? J Trauma 2009;66:377-85.
- 8) van Beest PA, Hofstra JJ, Schultz MJ, et al. The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands. Crit Care 2008;12:R33.
- 9) Hernandez G, Peña H, Cornejo R, et al. Impact of emergency intubation on central venous oxygen saturation in critically ill patients: a multicenter observational study. Crit Care 2009;13:R63.
- 10) Maciel AT, Noritomi DT, Park M. Metabolic acidosis in sepsis. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2010;10:252-7.

CQ2：初期蘇生のモニタリングはどのように行うか？

A2：

- ・ 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 (1D)。
- ・ 輸液を中心とした初期蘇生により, 中心静脈圧8~12 mmHg, 平均血圧>65 mmHgを目標とし, 尿量>0.5 ml/kg/hr, ScvO₂>70%が達成されるかどうかを評価する (1A)。
- ・ 動脈血ガス分析及び血中乳酸値測定を行い, 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 (1A)。
- ・ エコーなどにより心機能と心前負荷を評価することで, 輸液管理を適正化する (2D)。

解説：初期蘇生では, 観血的動脈圧測定を施行することで血圧を連続的に評価できるばかりか, 動脈血ガス分析に必要な血液サンプリングが時系列で可能となる。初期蘇生では, early goal-directed therapy (EGDT)¹⁾として, 中心静脈圧8~12 mmHg, 平均血圧>65 mmHgを目標とし, 尿量>0.5 ml/kg/hr, ScvO₂>70%が達成されるかどうかを評価する。このEGDT¹⁾は, 日本集中治療医学会第1回Sepsis Registry調査²⁾を含め, 追試^{3)~5)}により敗血症性ショックの生存率を改善することが確認されている。また, 血液ガス分析で, 代謝性アシドーシスの改善と乳酸クリアランスを初期蘇生の評価に加えるとよい^{6)~11)}。循環作動薬を併用している場合を含めて, 心エコーなどで心機能評価を行うことにより, 輸液反応性と輸液適正量を評価する^{12)~15)}。

文 献

- 1) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77.
- 2) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会. 第1回Sepsis Registry調査(2007年10月~12月).
- 3) Sivayoham N, Rhodes A, Jaiganesh T, et al. Outcomes from implementing early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a 4-year observational cohort study. Eur J Emerg Med 2011;19:235-40.
- 4) Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, et al. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. Crit Care 2009;13:R167.
- 5) Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. Chest 2009;136:102-9.
- 6) Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32:1637-42.
- 7) Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. Crit Care Med 2009;37:1670-7.
- 8) Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. J Inflamm (Lond). 2010;7:6.
- 9) Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. Shock 2009;32:35-9.
- 10) Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. JAMA 2010;303:739-46.
- 11) Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:752-61.
- 12) McLean AS, Huang SJ, Kot M, et al. Comparison of cardiac output measurements in critically ill patients: FloTrac/Vigileo vs transthoracic Doppler echocardiog-

raphy. Anaesth Intensive Care 2011;39:590-8.

- 13) Monnet X, Jabot J, Maizel J, et al. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. Crit Care Med 2011;39:689-94.
- 14) Mousavi N, Czarnecki A, Ahmadi R, et al. The utility of tissue Doppler imaging for the noninvasive determination of left ventricular filling pressures in patients with septic shock. J Intensive Care Med 2010;25:163-7.
- 15) Griffie MJ, Merkel MJ, Wei KS. The role of echocardiography in hemodynamic assessment of septic shock. Crit Care Clin 2010;26:365-82.

CQ3：初期蘇生はどのように行うか？

A3：初期蘇生はEGDTに準じて施行し(1A)，初期輸液には、晶質液だけではなく、アルブミン液と赤血球輸血を考慮する(2B)。

解説：本ガイドラインとしての敗血症の初期蘇生の例を、Fig. IV-5-1に示した。EGDT¹⁾に準じて初期蘇生を行うことを推奨する。輸液に関しては、SAFE study^{2),3)}の結果より、晶質液のみではなく、アルブミン液の併用を考慮してもよいが、これに関しては今後の大規模臨床研究の推移にあわせて再評価されるべきである。さらに、敗血症性ショックの初期蘇生には、循環作動薬(ノルアドレナリン、バソプレシン)の使用が推奨される(次項参照)。さらに、貧血に対しては、少なくとも血中ヘモグロビン値 $>7\text{ g/dl}$ を維持するように輸血を行うことを推奨する^{4),5)}。

文 献

- 1) Rivers EP, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-77.
- 2) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 2004;350:2247-56.
- 3) SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. Intensive Care Med 2011;37:86-96.
- 4) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008;36:296-327.
- 5) Hébert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? Crit Care Med 2001;29:227-34.

CQ4. 敗血症性ショックの治療に用いる循環作動薬は？

A4：

・敗血症初期の末梢が温暖な warm shock では、血管作動薬としてノルアドレナリン($0.05\ \mu\text{g/kg/min}$)を第1選択とする(1A)。

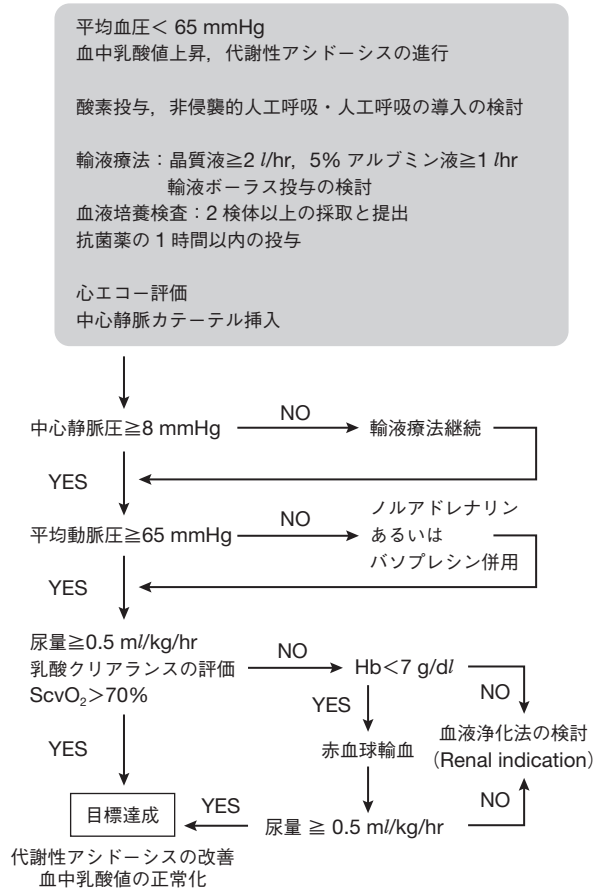


Fig IV-5-1 敗血症の初期蘇生の例

・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($0.05\ \mu\text{g/kg/min}$)に加えて、バソプレシン(0.03 単位/min)の併用を考慮する(2B)。

解説：敗血症初期のショックは、血管拡張物質の産生により、体血管抵抗が減少した血液分布異常性ショック(distributive shock)を特徴とする。このため、血管作動薬としてノルアドレナリン単独、あるいは少量ノルアドレナリンとバソプレシンの併用が推奨される^{1)~5)}。敗血症性ショックの治療にドパミンを用いる場合、De Backerら⁶⁾の報告のように心房細動などの不整脈発生率がノルアドレナリンに比較して約2倍に高まる可能性があり、頻脈が存在する場合や不整脈の危険性を伴う場合にはドパミンの使用には注意が必要である。また、ドパミンは血管拡張作用を持つため、敗血症初期のショックにおいてドパミンがノルアドレナリンに勝る利点は明確でない⁷⁾。

一方、敗血症性ショックでは初期より炎症性サイトカインなどの影響により心機能が低下するが、アドレナリン作動性 $\beta 1$ 受容体を介した細胞内情報伝達が障

害を受けるために、ドパミンやドブタミンでは心機能を改善しにくい^{8),9)}。このため、心機能低下例で陽性変力作用や肺動脈圧を低下させるには、ノルアドレナリンと併用してホスホジエステラーゼⅢ阻害薬^{10),11)}やカルシウム感受性増強薬¹²⁾の併用を考慮するとよい。これらの心収縮性増強薬の使用においては、心エコーなどによる時系列での心機能評価が必要である。

また、敗血症性ショックにおけるアドレナリン持続投与については、国際的なコンセンサスが十分に得られていない。アドレナリンとノルアドレナリンを比較したCAT研究¹³⁾では、平均血圧70 mmHg以上の達成までの時間中央値に両群で差を認めなかったが、アドレナリン群で血中乳酸値上昇と頻脈が有意に多く観察された。本ガイドラインでは乳酸クリアランスを初期蘇生の目標として推奨するため、現時点でアドレナリンを推奨しない方針とした。

文 献

- 1) Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; VASST Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
- 2) Russell JA, Walley KR, Gordon AC, et al; Dieter Ayers for the Vasopressin and Septic Shock Trial Investigators. Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. *Crit Care Med* 2009;37:811-8.
- 3) Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576-82.
- 4) Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1279-82.
- 5) Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock*. *J Trauma* 1999;47:699-703.
- 6) De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-89.
- 7) De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2012;40:725-30.
- 8) Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, et al. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med* 2008;34:917-22.
- 9) Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:1599-608.
- 10) Schmittinger CA, Dünser MW, Haller M, et al. Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial depression. *Crit Care* 2008;12:R99.
- 11) Heinz G, Geppert A, Delle Karth G, et al. IV milrinone for cardiac output increase and maintenance: comparison in nonhyperdynamic SIRS/sepsis and congestive heart failure. *Intensive Care Med* 1999;25:620-4.
- 12) Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 2010;14:R232.
- 13) Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A

comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:2226-34.

CQ5：初期蘇生の目標は？

A5：平均血圧 > 65 mmHg, 尿量 > 0.5 ml/kg/hr, ScvO₂ > 70%, 血中乳酸値低下, 代謝性アシドーシスの少なくとも6時間以内の改善を目標とする(1A)。

解説：敗血症蘇生の最終目標は、ショックの指標となる血中乳酸値および代謝性アシドーシスの改善にある。この初期蘇生の目標は、EGDT¹⁾に準じている。一方、乳酸クリアランス[(初回乳酸値 - 次回測定乳酸値) / 初回乳酸値 × 100 (%)]は、2時間後であれば10%以上、6時間後であれば30%以上を目標とする^{2)~7)}。6時間後の乳酸クリアランスが10%未満である場合、肝臓系などの低灌流が示唆される⁸⁾。また、腎機能低下例や、急性腎傷害として6時間以上にわたり尿量 > 0.5 ml/kg/hrが得られない場合には、利尿が期待できない可能性がある。平均血圧80 mmHgを目指した昇圧や、腎代替療法として血液浄化法の併用を検討するとよい。

文 献

- 1) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- 2) Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739-46.
- 3) Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med* 2012;19:252-8.
- 4) Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
- 5) Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-7.
- 6) Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm (Lond)* 2010;7:6.
- 7) Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* 2009;32:35-9.
- 8) Hernandez G, Regueira T, Bruhn A, et al. Relationship of systemic, hepatosplanchnic, and microcirculatory perfusion parameters with 6-hour lactate clearance in hyperdynamic septic shock patients: an acute, clinical-physiological, pilot study. *Ann Intensive Care* 2012;2:44.

6. 人工呼吸管理

敗血症時の人工呼吸管理は、二次的に生じた呼吸不全に対応するもので補助療法の一つとして捉えられ

る。一方、現在までに行われてきた臨床研究の中で、呼吸不全の原因が敗血症のみを対象としたものはなく、いわゆる ALI (acute lung injury; 急性肺損傷) / ARDS (acute respiratory distress syndrome; 急性呼吸窮迫症候群) を対象としたものに限られる。実際、ALI/ARDS 症例については、その90%以上で敗血症を伴うとする統計データも示されていることから、ALI/ARDS の臨床研究から本ガイドラインを作成することに妥当性を見いだせるものと考え¹⁾。

一方で、本ガイドラインで扱う臨床研究は1994年に設定されたALI/ARDSの定義によって集積された臨床データを基にしている²⁾。最近になって、この定義の問題点が検討され、「ベルリン定義」としてARDSの定義そのものが改訂された³⁾。

本稿は、旧来の定義によって行われた臨床研究を検討したものである。今後、ベルリン定義によってARDSを新しい視点で評価した場合に、治療方法がより客観的に評価される可能性が期待される。

なお、ここで参照した臨床研究には1994年の定義に合わせてALIとARDSの症例が混在するが、ベルリン定義も勘案し、ALI/ARDSという表現で統一した。

文 献

- 1) Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005;353:1685-93.
- 2) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
- 3) ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33.

CQ1: 1回換気量の目標は?

A1: プラトー圧を30 cmH₂O以上としない条件で6 ml/kg (標準体重) 前後の1回換気量を設定する(1A*)。

解説: 敗血症のみを対象にした研究は存在しないが、ALI/ARDSでは肺コンプライアンスが低下し、適正な1回換気量を確保しPaCO₂を正常に維持するためには高い肺胞内圧が必要になる。しかし、炎症により広範な肺胞虚脱を来とし、換気に与る健常肺は少なくbaby lung状態となっている。このような肺に通常の1回換気量、つまり過大な肺胞内圧で換気を行うと、健常な部分が過剰な換気量や圧により傷害される。同時に、炎症で無気肺に陥っている肺胞が膨張と虚脱を繰り返すことでshear stressを生じ、これらが複合し

てventilator induced lung injury (VILI) を来たすことが1980年代後半から指摘されている。

1990年代に、1回換気量がALI/ARDSの予後におよぼす影響を検討した4つの中規模RCTが行われた^{1)~4)}が、3つの研究では1回換気量の大小は予後に影響しないという結果であった。一方、ARDSネットワークは2000年に大規模なRCTを行い⁵⁾、1回換気量6 ml/kg前後で肺胞内圧は30 cmH₂Oを超えない設定と、1回換気量12 ml/kg前後で肺胞内圧50 cmH₂Oを超えない設定とした2群で比較したところ、前者の死亡率は31%で後者に比較して9%良好であった (Table IV-6-1を参照)。

ARDSネットワークの研究を含め各種RCTの結果の違いは、1回換気量や肺胞内圧(プラトー圧)、また、呼気終末持続陽圧(PEEP)の設定が異なることに基づくもの考えられている。適切な1回換気量の設定により、過剰な肺胞内圧を生じることのない条件で陽圧換気を行うことが必要である。

文 献

- 1) Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
- 2) Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831-8.
- 3) Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492-8.
- 4) Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998;338:355-61.
- 5) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.

CQ2: 吸気プラトー圧の目標は?

A2: 人工呼吸中の吸気プラトー圧が高くなるほど予後は悪化するが、至適値を設定することは困難である(2B*)。

解説: 敗血症のみを対象にした研究は存在しないが、吸気プラトー圧は以前より30 cmH₂Oを超えない管理が推奨されてきた。近年のメタ解析では、プラトー圧

Table IV-6-1 注1)2)

Author	Amato	Brochard	Brower	Stewart	ARDSNet	
Journal	NEJM 1998	AJRCCM 1998	CCM 1999	NEJM 1998	NEJM 2000	
Control	n	24	58	26	60	429
	VT	12.0	10.3 (1.7)	10.2 (0.1)	10.8 (1.0)	11.8 (0.8)
	Pplat	34.4 (1.9)	31.7 (6.6)	30.6 (0.8)	26.8 (6.7)	33 (9)
	Mortality	71.0%	37.9%	46.0%	47.0%	39.8%
Protective	n	29	58	26	60	432
	VT	6.0	7.1 (1.3)	7.3 (0.1)	7.2 (0.8)	6.2 (0.9)
	Pplat	31.8 (1.4)	25.7 (5.0)	24.9 (0.8)	22.3 (5.4)	25 (7)
	Mortality	38.0%*	46.6%	50.0%	50.0%	31.0%*

注1)1回換気量がALI/ARDSの予後に及ぼす影響を検討した5つのRCTについて、症例数、実際の1回換気量(標準体重換算)、プラトー圧、死亡率の結果を示した。死亡率で有意差があったのは、AmatoとARDSNetの2つのRCTに過ぎないが、ARDSNetの症例数が圧倒的に大きかったために、メタ解析ではコントロール群の死亡率が有意に高いとされる。CQ2ではプラトー圧の違いに注目。なお、カッコ内は1SDである。

注2) * : 有意差有り。

ALI/ARDS, acute lung injury/acute respiratory distress syndrome; RCT, randomized controlled trial; SD, standard deviation; VT, tidal volume.

が1 cmH₂O上昇すると死亡率に対するオッズが1.03倍[95% CI (confidence interval), 1.01~1.06; *P* = 0.011]になることが示されており、その結果プラトー圧が15→20 cmH₂Oとなると1.17倍、20→30 cmH₂Oとなると1.37倍、30→50 cmH₂Oとなると1.87倍に死亡率が上昇する¹⁾。したがって、吸気プラトー圧はできるだけ低く維持する方が転帰の改善に寄与すると考えられる。しかしプラトー圧は、患者の呼吸器系のコンプライアンスと逆相関することが示されており¹⁾²⁾、患者の肺の状態やPEEPレベルによりその値が変化することになる。つまりプラトー圧は患者の肺の傷害度を反映し、ALI/ARDS発症48時間以内の、適切な低一回換気量およびPEEPレベルを設定した後のプラトー圧が、患者の予後と有意に関連する。

通常ALI/ARDSにおける一回換気量は6 ml/kgを目安に設定されることが多いが、プラトー圧をモニターすることで一回換気量を低く抑える効果が期待される¹⁾²⁾。一方プラトー圧が低い場合には虚脱肺をリクルートすることができないことで、むしろ死亡率が上昇する可能性も示唆されており³⁾、1回換気量とPEEPレベルを含めたプラトー圧の適正な管理目標値には議論が残る。

文 献

- 1) Checkley W, Brower R, Korpak A, et al. Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1215-22.
- 2) Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with

acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:21-30.

- 3) Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1510-4.

CQ3：PEEPレベルの目標は？

A3：適切なPEEPレベルを用いることで、肺損傷が防止でき、生命予後が改善する可能性がある。しかし、画一的な至適PEEP値を設定することは困難である(1B*)。

解説：敗血症のみを対象にした研究は存在しないが、ALI/ARDSの人工呼吸管理において、理論的には適切なPEEPを付加することにより、虚脱肺の膨張が得られ、酸素化が改善し、肺損傷を防止できる可能性がある。過去に高いPEEPと低いPEEPを比較した複数の大規模RCTが行われ^{1)~3)}、これらに小規模のRCTを加えたメタ解析も複数報告されている^{4)~7)}。平均として15 cmH₂O程度のPEEP付加が、酸素化を改善し、死亡率を低下させる可能性を示している。サブ解析では、肺損傷の程度が重篤な方が、その効果が得られることも示唆されている⁴⁾⁵⁾。

適切なPEEPレベルとは、虚脱部分と過膨張部分の双方が最小限となり、肺全体としてのエラストランスが最低となるレベルと考えられる⁸⁾⁹⁾。しかし、個々の肺損傷の程度により至適レベルは異なると考えられ、普遍的に画一的な値を決めることは困難である。

なお、酸素化の改善について、PEEPとF_IO₂のどちらを優先すべきかという議論があり、PEEPを優先し

たほうが予後は良いとするメタ解析も発表されている¹⁰⁾。しかし、プラトー圧 (CQ2) や PEEP (CQ3) の項で述べられている通り、圧情報については肺メカニクスに依存するため、エラストランス (コンプライアンス) などのパラメータに基づいた評価をすべきであり、画一的な答えは望めない。

文 献

- 1) Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:637-45.
- 2) Mercat A, Richard JC, Vieille B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:646-55.
- 3) Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-36.
- 4) Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303:865-73.
- 5) Oba Y, Thameem DM, Zaza T. High levels of PEEP may improve survival in acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis. *Respir Med* 2009;103:1174-81.
- 6) Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, et al. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2009;110:1098-105.
- 7) Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009;151:566-76.
- 8) Carvalho AR, Jandre FC, Pino AV, et al. Positive end-expiratory pressure at minimal respiratory elastance represents the best compromise between mechanical stress and lung aeration in oleic acid induced lung injury. *Crit Care* 2007;11:R86
- 9) Ward NS, Lin DY, Nelson DL, et al. Successful determination of lower inflection point and maximal compliance in a population of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:963-8.
- 10) Britos M, Smoot E, Liu KD, et al. National Institutes of Health Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators. The value of positive end-expiratory pressure and FiO₂ criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2011;39:2025-30.

CQ4：人工呼吸管理中の適切な体位は？

A4：重度低酸素症 (PaO₂/F_IO₂ < 100) においては、腹臥位を考慮する (2C*)。

解説：敗血症のみを対象にした研究は存在しないが、換気血流比の異常は重力の影響を受けることから、ガス交換については仰臥位に比べて腹臥位が物理的に有

利であることが推測されてきた。腹臥位換気の有用性については、1974年に既に指摘されていたが¹⁾、ALI/ARDSでは、腹臥位が仰臥位と比較して有利である可能性が指摘されてきた^{2)~5)}。

しかし、多くの多施設RCT^{6)~8)}やsystematic reviewにおいても^{9)~13)}ALI/ARDSの死亡率の改善は認められなかった。

2010年になり、10のRCTを対象としたsystematic reviewがSudらによって改めて発表された¹⁴⁾。このレビューでは、総患者数で腹臥位919例、仰臥位867例を対象とし、特に重度低酸素症 (PaO₂/F_IO₂ < 100) のサブグループでは、腹臥位295例、仰臥位260例を対象としている。その結果、症例全体では体位による予後の改善は確認されないものの、重度低酸素症群では、死亡のリスク比が0.84 (95% CI 0.74~0.96, P = 0.01)を示し、腹臥位が有利という結論が出されている。このことから、重度低酸素症においては、腹臥位を考慮する意義は高いと考える。

なお、腹臥位換気に際しては、気管チューブや中心静脈ラインなどのカテーテル類の事故抜去、ならびに顔面の褥瘡・潰瘍形成などの合併症に留意すべきであり、マンパワーをはじめとする多くのリソースを要求されることを理解した上で考慮すべきである⁹⁾。

文 献

- 1) Bryan AC. Conference on the scientific basis of respiratory therapy. Pulmonary physiotherapy in the pediatric age group. Comments of a devil's advocate. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:143-4.
- 2) Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, et al. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991; 74:15-23.
- 3) Pappert D, Rossaint R, Slama K, et al. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;106:1511-6.
- 4) Gillart T, Bazin JE, Guelon D, et al. Effect of bronchial drainage on the improvement in gas exchange observed in ventral decubitus in ARDS. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19:156-63. French.
- 5) Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:187-97.
- 6) Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
- 7) Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2379-87
- 8) Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*

2006;173:1233-9.

- 9) Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:1153-61.
- 10) Tiruvoipati R, Bangash M, Manktelow B, et al. Efficacy of prone ventilation in adult patients with acute respiratory failure: a meta-analysis. *J Crit Care* 2008;23:101-10.
- 11) Alsaghir AH, Martin CM. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008;36:603-9.
- 12) Kopterides P, Siempos II, Armaganidis A. Prone positioning in hypoxemic respiratory failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 2009;24:89-100.
- 13) Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrous S, et al. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Med* 2008;34:1002-11.
- 14) Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010;36:585-99.

7. 血糖コントロール

CQ1：敗血症患者の目標血糖値はどのようにすべきか？

A1：

- ・ 180 mg/dl以上の高血糖を呈する重症敗血症患者に対し、血糖値を低下させるために経静脈的インスリン持続投与を行う (1A*)。
- ・ 血糖値のコントロールを行う際には、目標血糖値は144～180 mg/dlとし (2A*)、血糖値を80～110 mg/dlに維持する強化インスリン療法は行わない (1A*)。

解説：心臓外科ICUでの単独施設RCTは、目標血糖値を80～110 mg/dlとする強化インスリン療法を行うことで、ICUでの死亡率が低下する事を報告した¹⁾。引き続き、内科系ICUでICU滞在期間が3日以上と見積もられた患者を対象としたRCTが行われたが、強化インスリン療法の使用で、全患者群の死亡率は減少しなかった²⁾。

SSCG2008³⁾が報告されて以降、強化インスリン療法に関するいくつかのRCT^{4)～6)}とメタ解析^{7),8)}が報告された。これらの研究で強化インスリン療法は、重症低血糖 (血糖値 \leq 40 mg/dl) の発症頻度を有意に上昇させたが^{4)～8)}、死亡率は減少させなかった^{4),6)}。また、NICE-SUGAR trialでは、強化インスリン療法は90日死亡率を増加させた⁵⁾。Friedrichらのメタ解析では外科系・内科系いずれの集中治療患者を対象とし

た場合でも、強化インスリン療法は有益ではないと報告している⁷⁾。

血糖値180 mg/dl以上でインスリンプロトコルを開始することや144～180 mg/dlを目標血糖値とすることの根拠は、NICE-SUGAR trialに由来している。NICE-SUGAR trialは、ICU患者における血糖管理の目標値を検証したRCTのうち、最大規模の研究である。米国糖尿病学会、米国心臓病学会も入院患者の血糖コントロールの目標値を144～180 mg/dlとする声明を発表している^{9),10)}。

NICE-SUGAR trialのサブグループ解析では、強化インスリン療法が死亡率に与える影響は、非糖尿病患者と糖尿病患者の間に有意差はなかった (オッズ比；非糖尿病患者 vs. 糖尿病患者, 1.12 vs. 1.21, $P=0.60$)⁵⁾。したがって、糖尿病患者であっても強化インスリン療法の使用は推奨できず、144～180 mg/dlを目標血糖値とする。

DIGAMI studyは、HbA1c 8%前後の心筋梗塞後患者を対象とし、目標血糖値198 mg/dl未満とする血糖管理と、インスリンを使用しない管理方法を比較検討した多施設RCTである¹¹⁾。DIGAMI studyでは、目標血糖値198 mg/dl未満とする血糖管理を行うことは、インスリンを使用しない場合と比較して一年後死亡率を有意に低下させた。糖尿病患者は低血糖の発生率が高いため^{12),13)}、重症化以前に血糖コントロールが不良な患者で低血糖のリスクが高いと判断した場合、144～180 mg/dlよりやや高めめの198 mg/dl未満を目標としてもよい。

海外では血糖値の単位として、mmol/lを用いる国がある。1 mmol/l = 18 mg/dlであり、上記の144, 180, 198 mg/dlは、8, 10, 11 mmol/lから算出されている。血糖測定値の誤差は後述の通り大きいので、血糖コントロールを行う際には、140～180, 200 mg/dl未満など使用しやすい数値を使用してもよい。

通常の血糖管理と比べて、人工臓臓を用いた持続血糖管理は、術後患者を対象とした単独施設研究において、低血糖の減少、インスリン使用量の減少、在院日数の短縮、感染発生率の低下などが報告されている^{14),15)}。しかし、人工臓臓を用いた持続血糖管理の有効性を敗血症患者で検討した研究は存在しない。

文 献

- 1) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- 2) van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.

- 3) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 4) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
- 5) NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
- 6) COITSS Study Investigators, Annane D, Cariou A, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:341-8.
- 7) Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK. Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010;14:324.
- 8) Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821-7.
- 9) Moghissi ES. Reexamining the evidence for inpatient glucose control: new recommendations for glycemic targets. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:S3-8.
- 10) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S11-61.
- 11) Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
- 12) Kinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262-7.
- 13) Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med* 2009;37:2536-44.
- 14) Okabayashi T, Nishimori I, Yamashita K, et al. Continuous postoperative blood glucose monitoring and control by artificial pancreas in patients having pancreatic resection: a prospective randomized clinical trial. *Arch Surg* 2009;144:933-7.
- 15) Okabayashi T, Nishimori I, Maeda H, et al. Effect of intensive insulin therapy using a closed-loop glycemic control system in hepatic resection patients: a prospective randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2009;32:1425-7.

CQ2：敗血症患者の血糖値測定をどのようにすべきか？その注意点は？

A2：

- ・経静脈的インスリン療法をうけているすべての患者は血糖値とインスリン投与量が安定するまで1～2時間毎に、安定したのちは4時間毎に、血糖値をモニターする(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血糖測定法、あるいは血液ガス分析器による迅速血糖測

定を使用する。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*)。

解説：多くのICUで簡易血糖測定が行われるが、その測定値は不正確でしばしば高く見積もられるため、低血糖の発生を見逃す可能性がある¹⁾。毛細管血を使用した簡易血糖測定は、静脈血を使用した簡易血糖測定、あるいは血液ガス分析器による血糖測定と比較して有意に不正確である^{1),2)}。特に低血糖帯(血糖値72 mg/dl以下)では、この毛細管血を使用した簡易血糖測定の測定誤差は臨床上大きな問題となり、血液ガス分析器による血糖測定の方がより正確である¹⁾。血糖値の測定誤差は、採血部位と測定器の種類以外にも、サンプルのヘマトクリットや酸素分圧、薬剤など様々な要因により影響を受ける。特に血糖測定範囲を逸脱した患者¹⁾、貧血を呈した患者²⁾、低血圧患者²⁾、カテコラミン使用中の患者³⁾では、血糖値の測定誤差が大きくなりやすい。

測定時間を考慮すると動脈血・静脈血を用いた簡易血糖測定法あるいは血液ガス分析器を使用した血糖値測定が推奨される。しかし、これらの方法であっても測定誤差が生じうるため、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必要がある。

文 献

- 1) Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005;33:2778-85.
- 2) Ghyss T, Goedhuys W, Spincemaille K, et al. Plasma-equivalent glucose at the point-of-care: evaluation of Roche Accu-Chek Inform and Abbott Precision PCx glucose meters. *Clin Chim Acta* 2007;386:63-8.
- 3) Fekih Hassen M, Ayed S, Gharbi R, et al. Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:87-91.

8. 栄養管理

CQ1：経腸栄養は静脈栄養よりも優先されるべきか？

A1：静脈栄養より経腸栄養を優先的に行うべきである(1B*)。

解説：経腸栄養は静脈栄養に比較して、腸管粘膜の維持やバクテリアルトランスロケーションおよび臓器障害の予防に有効とされている。

敗血症のみを対象にした研究は存在しないが、外傷、熱傷、頭部外傷、外科手術、急性膵炎を対象にした多くのRCTで、経腸栄養を優先的に行うことにより、感染発生率が低下し¹⁾、入院日数および医療費が低下することが報告されている²⁾。これらの研究のメタ解析

でも、経腸栄養を優先的に行うことにより、死亡率の低下は示されていないものの³⁾、感染症発生率が低下し³⁾⁴⁾、入院日数が減少することが示されている⁴⁾。

日本集中治療医学会第1回Sepsis Registry調査⁵⁾でも、経腸栄養施行群の生存率が非施行群よりも有意に良好であった。重症患者を対象としたRCTおよびメタ解析で静脈栄養より経腸栄養を優先的に行うことにより患者予後の改善が報告されており、敗血症患者では経腸栄養を静脈栄養よりも優先的に行うことを強く推奨する。

文 献

- 1) Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 1992;215:503-11.
- 2) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73.
- 3) Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005;31:12-23.
- 4) Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005;33:213-20.
- 5) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会. 第1回Sepsis Registry調査(2007年10月～12月).

CQ2：目標投与カロリー量は？

A2：

- ・目標カロリーは、簡便な体重換算式(25 kcal/kg/day)、消費カロリー予測式あるいは間接熱量計による計測を使用して行う(2D*)。
- ・肥満患者(BMI>30)では、間接熱量計による計測、あるいは理想体重を利用した計算を行うべきである(2D*)。

解説：必要カロリー量と投与カロリー量の差であるエネルギー負債が合併症数と相関する前向き観察研究があるため¹⁾²⁾、目標投与カロリーを設定し、その投与量を経腸的に投与できるよう努力する必要がある。

経腸栄養の至適投与量計算法は200以上存在し、最適な計算方法はわかっていない。簡便な体重換算式(25 kcal/kg/day)、消費カロリー予測式(Harris-Benedict式)あるいは間接熱量計による消費カロリーの計測などを使用して、目標値を設定する。なお、肥満患者で実体重を用いて予測式を利用すると目標の過大評価となるので注意が必要である。

文 献

- 1) Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005;24:502-9.
- 2) Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr* 2006;25:37-44.

CQ3：経腸栄養の開始方法は？

A3：

- ・可能な限り入室後24時間以内に開始すべきである(1B*)。
- ・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、血行動態の不安定な患者では慎重に開始する(1C*)。
- ・最初から全必要カロリー量を投与することは推奨しない(1B*)。

解説：敗血症患者のみを対象に早期の経腸栄養導入を晚期導入と比較検討した臨床研究はない。重症患者を対象にした大規模前向き観察研究では早期の経腸栄養開始により、死亡率の低下¹⁾、感染性合併症の低下^{2)~4)}、人工呼吸器装着日数の低下²⁾⁵⁾、ICU滞在日数²⁾⁵⁾の低下が示されている。

重症患者を対象にした栄養管理のメタアナリシスでは、24時間以内の経腸栄養導入により有意な死亡率の低下⁶⁾⁷⁾または低下傾向⁸⁾、感染性合併症の有意な低下⁶⁾⁷⁾、または低下傾向⁸⁾、入院日数の短縮⁹⁾が示されている。

複数の循環作動薬が投与されている患者を対象とした観察研究で、人工呼吸器装着後48時間以内の経腸栄養の開始が死亡率低下と関連することが示されており¹⁰⁾、循環作動薬を使用していること自体が、経腸栄養開始の禁忌とはなりえない。しかし、低血圧が存在する(平均動脈圧が60 mmHg以下)あるいは循環作動薬を増量しなければならない状況での経腸栄養は、稀に虚血性腸炎の誘因となりうることに留意する必要がある¹¹⁾。

以上より、経腸栄養は可能な限り入室後24時間以内に開始することを強く推奨する。また、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、血行動態の不安定な患者では慎重に開始する。

敗血症患者のみを対象に経腸的な投与カロリー量の効果を検討した臨床研究はなく、研究の対象はICU患者である。

第1病日から必要カロリーを経腸投与する方法と、少量から開始し徐々に増加させる方法(必要カロリーの20%を4日間投与¹²⁾、10~15 ml/hrで開始し徐々

に投与量を増加させる^{13),14)}とを比較したRCTでは、両群の死亡率には差がなかった^{12)~14)}。しかし、第1病日から必要カロリーを経腸投与する方法では、感染性合併症が増加し^{12),14)}、下痢の発生率が増加する傾向と胃残存量の有意な増加が示されている¹³⁾。以上より、経腸栄養開始時は必要カロリー全量に見合うフルドーズの経腸栄養投与を行うことを推奨しない。少量から開始し、経腸栄養逆流量・下痢の有無などを参考に、目標カロリーに向けて徐々に増量することが望ましい。

文 献

- 1) Pupelis G, Selga G, Austrums E, et al. Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 2001;17:91-4.
- 2) Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, et al. Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 1996;79:21-6.
- 3) Singh G, Ram RP, Khanna SK. Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998;187:142-6.
- 4) Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clin Nutr* 2004;23:527-32.
- 5) Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al. The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:1469-74.
- 6) Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009;35:2018-27.
- 7) Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury* 2011;42:50-6.
- 8) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73.
- 9) Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001;29:2264-70.
- 10) Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2010;19:261-8.
- 11) Zaloga GP, Roberts PR, Marik P. Feeding the hemodynamically unstable patient: a critical evaluation of the evidence. *Nutr Clin Pract* 2003;18:285-93.
- 12) Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:174-81.
- 13) Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011;39:967-74.
- 14) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2525-31.

CQ4：経腸栄養施行時の補足的静脈栄養の必要性は？

A4：重症化以前に栄養失調がない限り、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*)。

解説：敗血症のみを対象に補足的静脈栄養の効果を検討した研究はなく、多くの研究対象はICU患者である。補足的静脈栄養(経腸栄養が目標カロリーに到達しない場合に、補足的な静脈栄養を行う方法)と経腸栄養単独で栄養する方法を比較したシステマティックレビューでは¹⁾、対象研究5つの全てで死亡率、感染症、入院日数、人工呼吸器装着期間に差がなかった。2011年に、補正理想体重あたりの投与目標カロリーの予測式を用いて設定し(60歳以下の男36 kcal/kg/day, 女30 kcal/kg/day, 61歳以上の男30 kcal/kg/day, 女24 kcal/kg/day)、可能な限り経腸栄養を行った際、目標カロリー量との不足分を補う静脈栄養を48時間以内に開始する群と、初期7日間はビタミン・微量元素の投与のみとし8日目以降に開始する群を比較する大規模なRCTが報告された。本研究では、補足的静脈栄養を第8病日から始める群で、有意にICU・病院での早期生存退室が増加し、感染症発生率が低下し、2日以上的人工呼吸器装着患者数が減少し、腎代替療法施行期間および医療費が低下した²⁾。敗血症を対象にしたサブグループ解析でも同様の結果であった。本研究における実際の経腸栄養投与量は20~25 kcal/kg/dayであった。

重症化以前に栄養失調がない患者の敗血症治療の初期7日間においては経腸栄養によるカロリー補給を推奨するが、さらに目標カロリーを目指して補足的静脈栄養を行うことは、予後悪化の危険性があるため推奨しない。ビタミン・微量元素の投与は行ってもよい。8日目以降は静脈栄養を併用して、目標カロリーを達成できるよう栄養投与する。

文 献

- 1) Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, et al. Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 2004;30:1666-71.
- 2) Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506-17.

CQ5：免疫栄養は有効か？

A5：

- ・グルタミンの経腸的補充投与を推奨する十分なデータは無い(2B*)。
- ・重症敗血症にはアルギニンを含んだ栄養剤の投与は推奨しない(2B)。
- ・Eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (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)。

解説：免疫栄養剤(免疫増強栄養剤, 免疫調整栄養剤)は製品により含有される栄養素に違いがあり, 免疫栄養剤全体として比較するには困難を要する。重症患者を対象にした免疫栄養剤全体としてのメタアナリシスでは有効性が認められていない^{1),2)}。また, 敗血症患者のみを対象にしたそれぞれの栄養素に焦点をあてた研究もほとんどない。

文 献

- 1) Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008;34:1980-90.
- 2) Jones NE, Heyland DK. Pharmacutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin Gastroenterol* 2008;24:215-22.

1) グルタミン

敗血症患者のみを対象としたグルタミン経腸投与に関する研究は少ない。Bealeらは, 敗血症患者55例を対象として, 経鼻胃管から24時間以内にグルタミン30gと抗酸化物質を含む栄養素を投与し引き続き48時間以内に免疫栄養剤を投与した群と, コントロール群とを比較した¹⁾。グルタミン投与群がコントロール群に比べSOFAスコアの有意な低下を示したが, 最終的な死亡率には差が無かった。Schneiderらは, 重症患者58例(敗血症患者66%, 多発外傷患者34%)に対してグルタミン30gと抗酸化物質を含む栄養素を投与した群とコントロール群を比較し, ICU滞在日数, 感染症発生率などを含め, 差を認めなかったと報告している²⁾。Avenellらは, 31文献のメタアナリシスの中で, ICU患者を対象としたデータではグルタミンの経腸投与による死亡率および感染症発生率の改善は見られなかったと報告している³⁾。また, グルタミン経静脈投与の話題が欧州を中心に議論されており, スコットランドの10施設でICU患者を対象に行われたSIGNET trialでは, セレン(500 μ g/day)とともにグルタミン(20.2 g/day)の感染性合併症および死亡率に対する効果は認められなかった⁴⁾。現在, カナダ, アメリカ, ヨーロッパでグルタミンの経腸投与(30 g/

day)と経静脈投与(0.35 mg/kg/day)の両方を投与する群とコントロール群, さらには抗酸化物質を投与する群とコントロール群の2×2の臨床研究(REDOXS; www.clinicaltrials.gov/NCT00133978)が行われている⁵⁾。1200例の患者登録を目標とし2011年度末が目途となっており, この結果がグルタミンの有効性の大きな評価となる。以上より, グルタミンの敗血症への投与に関して結論を出すには不十分である。

文 献

- 1) Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmacutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized controlled double-blind trial. *Crit Care Med* 2008;36:131-44.
- 2) Schneider A, Markowski A, Momma M, et al. Tolerability and efficacy of a low volume enteral supplement containing key nutrients in the critically ill. *Clin Nutr* 2011;30:599-603.
- 3) Avenell A. Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc* 2009;68:261-8.
- 4) Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, et al. Randomised trial of glutamine and selenium supplemented parenteral nutrition for critically ill patients. Protocol Version 9, 19 February 2007 known as SIGNET (Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial). *Trials* 2007;8:25.
- 5) Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, et al. REducing Deaths due to OXidative Stress (The REDOXS Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc* 2006;65:250-63.

2) アルギニン

アルギニンは免疫機能改善や蛋白合成の亢進, 創傷治癒を促進する作用があり, 微小循環調整に大切な一酸化窒素(NO)の基質である。一方で, 過剰な一酸化窒素の産生により, 末梢血管の過度な拡張や循環動態への悪影響が危惧されている。Galbánらは敗血症患者176例を対象にアルギニンを強化した栄養剤群がコントロール栄養剤群に比べて死亡率が有意に低下したと報告した(19% vs 32%)¹⁾。一方, Dentらは敗血症患者170例を対象にアルギニンを強化した栄養剤群はコントロール栄養剤群に比べて死亡率が有意に上昇したと報告した(23% vs 10%)²⁾。KieftらはICU患者597例に対し, アルギニンを強化した栄養剤群とコントロール群を比較し, 死亡率, 感染症発生率, ICU滞在日数などに差が無かったことを報告した³⁾。外傷や熱傷を除く, 敗血症, 重症患者へのアルギニン投与のメタアナリシスでは死亡率, 感染症発生率に差を認めなかった^{1)~6)}。以上より, 敗血症下のアルギニン強

化栄養剤の効果の評価は定まっておらず、病態を悪化させる報告があることから、アルギニンを強化した栄養剤は重症敗血症には使用しないことを弱く推奨した。

文 献

- Galbán C, Montejo JC, Mesejo A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28:643-8.
- Dent DL, Heyland DK, Levy H. Immunonutrition may increase mortality in critically ill patients with pneumonia: results of a randomized trial. *Crit Care Med* 2003;30:A17.
- Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, et al. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005;31:524-32.
- Caparrós T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:299-308.
- Conejero R, Bonet A, Grau T, et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002;18:716-21.
- Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmacutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008;36:131-44.

3) EPA, DHA, γ -リノレン酸, 抗酸化物質を強化した栄養剤

敗血症患者を対象としEPA, DHA, γ -リノレン酸, 抗酸化物質を強化した脂質55% (Oxepa[®]) の効果を検討したRCTは3報ある^{1)~3)}。Pontes-Arrudaらが施行した, ALI/ARDSを伴う重症敗血症患者165例を対象とするRCTでは, 脂質量が同等の栄養剤と比較して, Oxepa[®]の投与により, 肺酸素化能が有意に改善し, 生存率, 臓器障害発生率, 人工呼吸管理日数およびICU在室日数が有意に減少した¹⁾。しかし, 本研究はintension to treatで解析されていないなど解析方法に問題があった。また, この研究¹⁾の対象患者のうち日本人を対象にしたサブグループ解析の後ろ向き検討でも, 同様の結果であったと報告している⁴⁾。その後, Pontes-Arrudaらは早期の敗血症患者106例を対象に, 脂質成分が29%の栄養剤と比較してOxepa[®]の効果を検証した。このRCTでは本栄養剤は重篤な敗血症発症率, 新たな心血管不全, 呼吸不全の臓器障害発症率, ICU滞在日数, 病院滞在日数を有意に減少させた。しかし, 死亡率には有意差を認めなかった²⁾。

Grau-Carmonaらは敗血症患者133例を対象として, 脂質成分が30%の通常栄養剤と比較してOxepa[®]の効果を検討した。Oxepa[®]は, 有意でないが死亡率を上昇させたものの, ICU滞在日数(16日 vs 18日)の有意な短縮を認めた。また, 肺酸素化能, 感染症発生率, 臓器障害発生率に有意な効果を認めなかった³⁾。Riceらは, ALIの患者272例を対象としてEPA, DHA, γ -リノレン酸, 抗酸化物質を間歇的に経腸的補充投与した群と投与しない群を比較した(EDEN-OMEGA study)⁵⁾。本研究ではEPA, DHA, γ -リノレン酸, 抗酸化物質の間歇投与群では, 死亡率が有意に上昇した。EDEN-OMEGAと前述の3RCTでは, 投与方法が魚油の間歇投与と経腸栄養成分として24時間持続投与する方法である点で異なっており, EDEN-OMEGAがOxepa[®]の有効性を強く否定するものではない。以上より, 敗血症患者に対するEPA, DHA, γ -リノレン酸, 抗酸化物質を強化した栄養剤の使用は, 臓器障害の軽減に寄与する可能性があり, 弱い推奨とした。

文 献

- Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2325-33.
- Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al: Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care* 2011;15:R144.
- Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011;30:578-84.
- Pontes-Arruda A, Hirasawa H. The effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidant vitamins on mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective analysis of Japanese-descendant patients. *J Jpn Soc Intensive Care Med* 2011;18:207-13.
- Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011;306:1574-81.

CQ6: 選択的消化管除菌(selective digestive decontamination, SDD)や選択的口腔咽頭除菌(selective oropharynx decontamination, SOD)の効果とエビデンスは?

A6: 集中治療を要する患者でSDDとSODの施行により死亡率の低下が報告されている。しかし, 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*)。

解説：選択的消化管除菌(SDD)は非吸収性抗菌薬を消化管内に投与して、病院感染の主な原因である好気性グラム陰性桿菌および真菌の増殖を選択的に抑制し、人工呼吸器関連肺炎やバクテリアルトランスロケーションによる血流感染などの病院感染症の発症を予防する方法である。SDDはオランダのStoutenbeekらが外傷患者への効果を報告したのが最初とされ¹⁾、以後SDDの亜系である選択的口腔咽頭除菌(SOD)とともに多くのRCTとメタ解析が報告されてきた^{2)~5)}。2009年にオランダの13のICUで行われたICU患者5,939例を対象とした大規模なRCTではSDDとSODそれぞれが、非介入群と比較して死亡率を低下させることが報告された⁶⁾。

グラム陰性菌に対してはポリミキシンとアミノグリコシド系薬剤やニューキノロン系薬剤、さらに真菌に対するアムホテリシンを組み合わせ投与するのが一般的であるものの、SDDに用いる最適な薬剤の種類や投与量は不明である⁷⁾。また、SDDの薬剤感受性が無い耐性菌保菌者(MRSA, VRE, ESBL産生グラム陰性桿菌など)では、SDDが無効であることや、SDDの施行により新たな耐性菌出現が危惧されることが問題点として挙げられている^{2),4),8)~10)}。本邦での敗血症患者に対するSDDの使用は3%程度であった(第1回 Sepsis Registry 調査)。

SDDの使用により耐性グラム陽性球菌の腸内検出率が有意に増加し(17.0% vs. 80.7%, コントロール vs. SDD)、耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌の検出率も有意に増加することが1施設のRCTで報告されている(25% vs. 66.9%)⁸⁾。多施設コホート研究においても、耐性グラム陰性菌の腸内検出率が有意に増加した(7% vs. 15%)⁹⁾。SDD, SODの有効性はRCTやメタ解析で示されているものの、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事を思慮して、SDDとSODの施行を積極的には行わないことを弱く推奨する。

文 献

- 1) Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, et al. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984;10:185-92.
- 2) Gastinne H, Wolff M, Delatour F, et al. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the

Digestive Tract. *N Engl J Med* 1992;326:594-9.

- 3) Hammond JM, Potgieter PD, Saunders GL, et al. Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. *Lancet* 1992;340:5-9.
- 4) de La Cal MA, Cerdá E, García-Hierro P, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg* 2005;241:424-30.
- 5) Pileggi C, Bianco A, Flotta D, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care* 2011;15:R155.
- 6) de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20-31.
- 7) Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect* 2007;65:187-203.
- 8) Lingnau W, Berger J, Javorsky F, et al. Changing bacterial ecology during a five-year period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect* 1998;39:195-206.
- 9) Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:452-7.
- 10) Al Naiemi N, Heddema ER, Bart A, et al. Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:853-6.

9. ステロイド

CQ1：敗血症患者に対するステロイド投与の適応は？

A1：

- ・初期輸液と循環作動薬に反応しない成人敗血症性ショック患者に対し、ショックからの早期離脱目的に投与する(2B)。
- ・ステロイド投与の適応決定にACTH試験は不要である(2B)。
- ・副作用として、高Na血症、高血糖のほか、新たな敗血症、敗血症性ショックなど重感染の発生率が有意に高いことに注意する(2B)。

解説：初期輸液と循環作動薬に反応しない成人敗血症性ショック患者300例を対象にしたフランスの多施設RCT(フランス試験)¹⁾では、相対的副腎不全患者(=ACTH刺激試験30~60分後のコルチゾールの増加が $9\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満の患者と定義)へのステロイド投与は、ショックからの早期離脱率が有意に高く、28日死亡率は有意に低く、その後の小規模RCT^{2),3)}でもショッ

クからの早期離脱を認めた。しかし、フランス試験を追認するために行われた、敗血症性ショック患者500例を対象にした2008年の大規模なヨーロッパ多施設RCT (CORTICUS study)⁴⁾では、ステロイド投与群でショック離脱時間は有意に短縮したが、28日死亡率は低下しなかった。フランス試験、CORTICUS studyともに、ヒドロコルチゾン200 mg/dayを5~7日間投与するというステロイドの少量、長期投与であったが、両者の結果の相違は患者の重症度の違い(対照群の死亡率: フランス試験61% 対CORTICUS study 31.5%)とステロイド投与開始時期の違い(前者: ショック発症8時間以内 対 後者: 発症72時間以内)によると考えられる。2008年以降のメタ解析^{5)~7)}では、少量・長期のヒドロコルチゾン投与(300 mg/day以下, 5日間以上)により「ショックからの早期離脱効果は認められるが、28日死亡率は改善しない」との結論に至っている。

日本集中治療医学会で2007年に行った第1回Sepsis Registry調査にエントリーされた敗血症患者246例のうち、ショック合併例をステロイド投与の有無によって2群に分類、propensityスコアを用いて年齢や性別、APACHE IIスコア、SOFAスコアの計4つの背景因子と、乳酸値測定や抗菌薬投与前の血液培養、ICU入室1時間以内の抗菌薬投与の有無、EGDT施行の有無など、ステロイド開始前検査・治療の8項目に対してpropensityスコアを用い、マッチングした各群63例の予後を検討した。その結果、両群間に院内死亡率や28日死亡率の有意な差はみられなかった⁸⁾。なお、ステロイド投与後のsepsis bundleの治療項目のうち、両群間に有意差を認めたものはなかった。

なお、ACTH刺激試験でコルチゾールが増加しない患者は増加した患者に比べてステロイドの高い有効性が示唆されていたが、その後の検討でACTH刺激試験結果とステロイドの有効性の間に統計学的に有意な関連性は認められず^{1),6)}、最近の多施設RCTでもエビデンスは得られていない⁹⁾。コルチゾールのイムノアッセイは総コルチゾール濃度(蛋白結合体と非結合体の合計)を測定しているが、重症患者では結合体/非結合体の割合が一定せず、活性部分である非結合体コルチゾール濃度を測定できない⁹⁾。メタ解析でもACTH試験の結果如何によるステロイドの効果に差はなく、また上述した如くコルチゾール測定法にも問題があることから^{10),11)}、ステロイド投与の適応決定にACTH刺激試験は推奨されない^{6),9)}。

副作用に関して、少量・長期のステロイド投与でも高血糖、高Na血症の他、新しい敗血症や敗血症性

ショックなど重感染の発生率が有意に増加することが指摘されているので、注意が必要である⁴⁾。なお、筋力の低下は稀に発生する。

現時点で、敗血症性ショックに対する少量・長期ステロイド投与にはショックの早期離脱効果はあるが、予後改善効果は否定的であり、副作用である高血糖や高Na血症、重感染を考慮した上で慎重に使用すべきである^{5),6),9)}。

文 献

- 1) Annane D, Sèbille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- 2) Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
- 3) Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
- 4) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- 5) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
- 6) Moran JL, Graham PL, Rockliff S, et al. Updating the evidence for the role of corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a Bayesian meta-analytic perspective. *Crit Care* 2010;14: R134.
- 7) Sherwin RL, Garcia AJ, Bilkovski R. Do low-dose corticosteroids improve mortality or shock reversal in patients with septic shock? A systematic review and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J Emerg Med* 2012;43:7-12.
- 8) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会. 第1回Sepsis Registry調査(2007年10月~12月).
- 9) Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937-49.
- 10) Briegel J, Sprung CL, Annane D, et al. Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009;35:2151-6.
- 11) Allolio B, Dörr H, Stuttmann R, et al. Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormone and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:281-6.

CQ2: ステロイドの投与開始時期は?

A2: ショック発症早期に投与する(2C)。

解説: ステロイド投与開始時間とショック離脱率または28日後死亡率を直接検討したRCTは報告されていない。初期輸液蘇生と循環作動薬に反応しない成人敗

血症性ショック患者がステロイド投与の適応となるが、ショック発症後8時間以内にステロイドを投与したフランスのRCT¹⁾の方が、ショック発症72時間以内に投与したCORTICUS研究²⁾に比べ、ショックからの早期離脱率のみならず28日死亡率も改善しており、ステロイドの早期投与の有用性が示唆される。

文 献

- 1) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisones on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- 2) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.

CQ3：ステロイドの投与方法と投与期間は？

A3：

- ・ハイドロコルチゾンで300 mg/day以下、5日以上少量・長期投与が推奨される(1A)。
- ・ハイドロコルチゾン換算量で200 mg/dayを4分割、または100 mgボラス投与後に10 mg/hrの持続投与(240 mg/day)を行う(2B)。

解説：重症敗血症あるいは敗血症性ショックの治療目的で高用量ステロイドを投与することは、2つのRCTと1つのメタ解析から無効または有害であると結論づけられた^{1),2)}。Annaneら³⁾、Sprungら⁴⁾の敗血症性ショックに対する大規模RCTにおけるステロイドの投与量は、ハイドロコルチゾン200 mg/day、4分割投与の少量ステロイドであり、ともにショックからの早期離脱が得られ、前者では28日死亡率が有意に低下したが、後者では有意差はみられなかった。Annaneらのメタ解析⁵⁾では、ステロイドの投与量と投与期間によって4つに分類している。ステロイドの投与量はハイドロコルチゾン300 mg/dayを境に大量、少量投与に分類、投与期間は5日間を境に長期、短期投与に分類し、17のRCTを検討したところ、少量・長期投与群では、ショック離脱率の改善に加え、28日死亡率の低下を認めた。Moranらのメタ解析⁶⁾では、ハイドロコルチゾン1,000 mg/dayを境に少量、大量投与に分類し、少量投与群ではショック離脱率の改善を認めている。

以上から、死亡率改善効果は未だ十分明らかになっていないが、ショックからの早期離脱を得るにはハイドロコルチゾン300 mg/day以下、5日間以上の少量・長期投与が有効と考えられる。

文 献

- 1) Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-8.
- 2) The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis. *N Engl J Med* 1987;317:659-65.
- 3) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisones on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- 4) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- 5) Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009;301:2362-75.
- 6) Moran JL, Graham PL, Rockliff S, et al. Updating the evidence for the role of corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a Bayesian meta-analytic perspective. *Crit Care* 2010;14: R134.

CQ4：ステロイドは何を用いるか？

A4：ハイドロコルチゾンを使用する(1A)。代替としてメチルプレドニゾロンも使用できる(2C)。なお、デキサメサゾンやフルドロコルチゾンは投与すべきではない(2B)。

解説：通常、敗血症性ショック患者に対しては内因性ステロイドであるハイドロコルチゾンが好んで用いられてきているが、ステロイドの効果と副作用を種類別に比較検討した報告はみられない。Meduriらは、ARDSと同様に、敗血症性ショック患者に対して、ミネラルコルチコイド作用がなく電解質代謝の副作用をほとんど起こすことのないメチルプレドニゾロンを1 mg/kg投与後に1 mg/kg/dayを14日間投与している¹⁾。メチルプレドニゾロンのグルココルチコイドの力価はハイドロコルチゾンの5倍、半減期は1.3倍であるが、実際の投与量はハイドロコルチゾンの約1/2量が用いられている²⁾。デキサメサゾンはACTH刺激試験が導入されるまでしばしば用いられてきたが、力価が強半減期も長いため、即時的かつ遷延性に視床下部-脳下垂体-副腎系を抑制するため^{3),4)}、投与すべきでない。またフルドロコルチゾンの追加投与は単独投与に比べ、尿路感染などの感染症を有意に増加させるため、投与すべきでない⁵⁾。

文 献

- 1) Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954-63.

- 2) Moran JL, Graham PL, Rockliff S, et al. Updating the evidence for the role of corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a Bayesian meta-analytic perspective. *Crit Care* 2010;14:R134.
- 3) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisones on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- 4) Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
- 5) The CORTICUS Study Investigators. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:341-8.

CQ5：ステロイドはいつまで投与するか？

A5：循環作動薬の投与が必要なくなれば、徐々に中止する(2D)。

解説：ステロイドの投与方法に関して、投与期間中は同じ投与量を維持する場合と、臨床経過に基づき投与量を変更する場合を比較した研究や、投与中止方法として漸減法と突然断薬を比較した研究はみられない。3つのRCT^{1)~3)}が投与期間プロトコルを採用し、2つのRCT⁴⁾⁵⁾はショック後に投与量を減じ、4つのRCT^{2)~5)}では2~5日投与後に2~14日間かけて投与量を漸減、2つのRCT¹⁾⁶⁾は7、10日投与後に突然断薬していた。一つのクロスオーバー試験で、ステロイドの突然断薬後に血行動態や免疫能にリバウンド現象を認めているが⁷⁾、ステロイドの漸減法が治療結果に影響を与えたかどうかは明らかではない。

文 献

- 1) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisones on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- 2) Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
- 3) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- 4) Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
- 5) Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2457-64.
- 6) Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al. Physiologic-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care* 2002;6:251-9.
- 7) Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock, a double-blind, randomized, placebo controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med*

2003;167:512-20.

10. DIC対策

CQ1：敗血症に合併する播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC)は治療すべきか？

A1：敗血症におけるDICは、臓器不全発症の一因であり治療の対象となりうる(1C*)。

解説：DICの原因病態の内、約50%弱が敗血症であると言われている¹⁾。しかし、SSCGには、severe sepsisにおける抗凝固剤投与の入院28日後の死亡率に関する成績が報告されているが、敗血症に起因するDIC (septic DIC) に対する治療の評価がない²⁾。敗血症におけるDICの意義は、臓器不全発症の一因になりうることである。感染などを契機に単球をはじめとする免疫担当細胞や血管内皮細胞から様々なサイトカインが放出され、血管内凝固活性が起こり、血管内でトロンビンが産生される。その結果フィブリノゲンがフィブリンとなり、凝固第13因子によりフィブリンポリマーとなる。その後血小板や赤血球などが粘着し、血管内血栓を形成する。その結果、その血栓が各臓器の血流を障害し多臓器不全を招来する³⁾⁴⁾。また、その形成された血栓の線溶を阻止するPAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1)が増加しており、血栓形成をさらに助長する⁵⁾。以上のような敗血症における凝固系の特徴が、抗凝固療法の理論的背景である。

文 献

- 1) Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145:24-33.
- 2) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 3) Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
- 4) 日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC部会. 科学的根拠に基づいた感染症に伴うDIC治療のエキスパートコンセンサス. *日血栓止血誌* 2009;20:77-113.
- 5) Madoiwa S, Nunomiya S, Ono T, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2006;84:398-405.

CQ2：敗血症性DICの診断は？

A2：急性期DIC診断基準は最も感度が高く、敗血症に伴うDICの早期診断に推奨される(1B*)。

解説：急性期DIC診断基準は厚生労働省DIC診断基準の欠点を補い、特に、感染、外傷、熱傷などの救急疾患に起因するDICに、より適した診断基準として2005年に日本救急医学会DIC特別委員会で作成され発表された^{1)~3)}。多くの施設で時間外でも測定できる限られた項目で、かつ感度を上げて、DICの早期の段階で診断可能であることが特徴である。この基準でDICと診断された症例の死亡率は約20~21%と報告されているが^{1),2),4)}、DICの原因が敗血症の場合には34.7% (34/98例)、外傷、熱傷、手術では14.8% (19/128例)と、DICの原疾患によって死亡率に相違があることも指摘されている⁴⁾。

第1回Sepsis Registry調査⁵⁾では、登録された重症敗血症/敗血症性ショック266例中234例(88.0%)に急性期DIC診断基準によるDICを合併しており、うち187例(DIC合併例の79.9%)で何らかのDIC治療が行われていた。

文 献

- 1) 丸藤 哲, 射場敏明, 江口 豊, 他. 急性期DIC診断基準多施設共同前向き試験結果報告. 日救急医学会誌 2005;16:188-202.
- 2) Gando S, Wada H, Asakura H, et al; Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. Clin Appl Thromb Hemost 2005;11:71-6.
- 3) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. Crit Care Med 2006;34:625-31.
- 4) Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al; Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: results of a multicenter, prospective survey. Crit Care Med 2008;36:145-50.
- 5) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会. 第1回Sepsis Registry調査(2007年10月~12月).

CQ3：DICの治療はどの時点で開始するか？

A3：急性期DIC診断基準でDICと診断された時点でDICの治療を開始することが望ましい(2C*)。

解説：急性期DIC診断基準が策定される以前は、厚生労働省のDIC診断基準が主に使用されていたが、臨床現場では7点のDIC診断基準を満たす以前から治療が開始されていることが明らかになってきた¹⁾。また、後ろ向き研究²⁾では、治療開始時のDICスコアが増加

するに従いDICの改善率は低下し、悪化率は増加したと報告されている。このように進行したDIC症例は予後不良であり、DIC患者の転帰を改善するためには早期からの治療開始が必要と考えられている。しかし、これは質の高い研究で実証されている訳ではない。

そのような理由で、現時点ではDIC早期の段階で診断を確定し、診断とともに治療を開始することが予後の改善に寄与すると考えられており、早期の段階でDICの診断が可能な急性期DIC診断基準を用い、診断とともに治療を開始することが望ましいと考えられる。ただし、DICと類似した病態を示す他疾患を除外することが必要である。

文 献

- 1) 中川 克, 辻 肇. DIC診断の現状 —アンケート調査結果報告—. 臨血 1999;40:362-4.
- 2) Wada H, Wakita Y, Nakase T, et al. Outcome of disseminated intravascular coagulation in relation to the score when treatment was begun. Thromb Haemost 1995;74:848-52.

CQ4：敗血症性DICの治療薬は？

A4：未分画ヘパリン(2D*), 低分子ヘパリン(2C*), ダナパロイドナトリウム(2D*), アンチトロンビン(ATⅢ)製剤(2C), ヒトリコンビナント・トロンボモジュリン(rh-TM)(2C*)などがある。

解説：敗血症性DICの治療も、まず原因となっている病態を治療する事が最優先される。それと平行して、抗凝固療法が重要である。その抗凝固薬として以下のものがある¹⁾。ヘパリン/ヘパリノイド類(未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ダナパロイドナトリウム)は、それ自身では抗凝固作用を発揮しないが、アンチトロンビンの抗トロンビン作用を増強させることにより、DICを改善する可能性がある。しかし、出血のある患者や、肝腎機能低下患者の場合は、ヘパリン使用は推奨されない。一方、低分子ヘパリンやダナパロイドナトリウムは、未分画ヘパリンと比較すると、抗活性化X因子作用が、抗トロンビン作用に比べて強いと言われている¹⁾。

1) 未分画ヘパリン(unfractionated heparin, UFH)

本剤のDICに対する効果を検証したRCTは見出せない。ヒトリコンビナント・トロンボモジュリン(rh-TM)²⁾などの対照薬として、その劣性効果が報告されているのみである。また、KyberSept studyで、高用量のアンチトロンビン(ATⅢ)製剤との併用で、敗血症患者における出血を助長させたとの報告がある³⁾。いずれにしても推奨レベルは低いが、現状からするとUFHはDICに使用してもかまわない。また、

血栓を合併した場合は、出血に留意して使用してもかまわない。

2) 低分子ヘパリン (low molecular weight heparin, LMWH)

Dalteparinが本邦では唯一承認されている。DIC症例に対する多施設二重盲検試験で、未分画ヘパリンに比し、Dalteparinが臓器不全を減少させ、出血症状を軽減し、安全性も高いことが報告された⁴⁾。

3) ダナパロイドナトリウム (danaparoid sodium, DS)

多施設共同無作為研究の結果、DICに対する効果・安全性ともに、未分画ヘパリンと有意差は認められなかった⁵⁾。

4) アンチトロンビン製剤 (antithrombin, AT)

SSCG2008では、重症敗血症および敗血症性ショックの治療にATを投与しないよう推奨するとしている。その根拠として、2001年に発表された成人の重症敗血症および敗血症性ショックを対象にした高用量ATの臨床試験 (KyberSept study) で、ATは28日全死因死亡率に有益な結果をもたらさず、ヘパリンの併用により出血リスクが増大したとの報告³⁾が挙げられる。しかし、2006年のサブグループ解析で、ヘパリンが併用されていない症例では、ATが敗血症患者の死亡率を低減したと報告され⁶⁾、また、DICを合併した重症敗血症例では、ATが90日後の予後を改善することも報告されている⁷⁾。本邦では、エキスパートコンセンサスとして、上記の報告⁶⁾⁷⁾などを踏まえ、DICを合併した敗血症患者において、ヘパリンを併用しないATの単独使用を、弱いながらも推奨している¹⁾。しかし、KyberSept StudyのATの投与量が、現在本邦で使用されている量に比し、極めて高用量であり、そのサブグループ解析の結果も解釈には注意が必要である。

5) トロンボモジュリン (thrombomodulin, TM)

トロンボモジュリン (TM) は、生体内でトロンビン・トロンボモジュリン複合体によってプロテインCを活性化し、活性化プロテインC (activated protein C, APC) の作用を増強する⁸⁾。ヒトリコンビナント・トロンボモジュリン (rh-TM) は、TMの活性化に必要細胞外部分を含む可溶性タンパク質として開発された薬剤である。rh-TMは、可逆的にトロンビンと結合し、この複合体がプロテインCの活性化を促進し、活性化プロテインCは、プロテインSと協力し凝固因子である活性化第V因子、活性化第VIII因子を不活化させ、その結果として、新たなトロンビンの生成を抑える²⁾⁸⁾。TMは、抗凝固作用のほかに、血栓溶解阻害因子 (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)

の活性化を介した抗線溶作用を有する⁹⁾。さらにrh-TMは、HMGB1を吸着し、それを中和・分解することで、HMGB1によるRAGE (receptor for advanced glycation endproducts) を介した炎症反応を抑制するほか、LPS (lipopolysaccharide) への結合作用が報告されており、敗血症性DICの治療薬としては合目的な薬理作用を持っている¹⁰⁾。DIC症例234例を対象に、多施設二重盲検試験として、rh-TM群とヘパリン群での比較試験が行われた。その結果、DIC離脱率はrh-TM群で66.1%、ヘパリン群で49.9%であった。また、出血の臨床症状も改善が見られており、ヘパリン群と比較してDICを改善させたとしている²⁾。また、人工呼吸器装着のDIC合併敗血症患者において、rh-TM投与群では歴史的対照群に比し、入院後28日の死亡率が有意に低値であったと報告されている¹¹⁾。

文 献

- 1) Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2010;125:6-11.
- 2) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:31-41.
- 3) Warren BL, Eid A, Singer P, et al; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-78.
- 4) Sakuragawa N, Hasegawa H, Maki M, et al. Clinical evaluation of low-molecular-weight heparin (FR-860) on disseminated intravascular coagulation (DIC)--a multicenter co-operative double-blind trial in comparison with heparin. *Thromb Res* 1993;72:475-500.
- 5) Yasunaga K, Ogawa N, Mori K, et al. Evaluation of Clinical effect of danaparoid sodium (KB-101) on disseminated intravascular coagulation (DIC) double blind comparative study. *Jpn Pharmacol Ther* 1995;23:2815-34.
- 6) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation.
- 7) Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al; KyberSept Investigators. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006;34:285-92.
- 8) Van de Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1374-83.
- 9) Higuchi T, Nakamura T, Kakutani H, et al. Thrombomodulin suppresses invasiveness of HT1080 tumor cells by reducing plasminogen activation on the cell surface through activation of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Biol Pharm Bull* 2009;32:179-85.
- 10) Ito T, Kawahara K, Okamoto K, et al. Proteolytic

cleavage of high mobility group box 1 protein by thrombin-thrombomodulin complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1825-30.

- 11) Yamakawa K, Fujimi S, Mohri T, et al. Treatment effects of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with severe sepsis: a historical control study. *Crit Care* 2011;15: R123.

CQ5：敗血症性DICにタンパク分解酵素阻害薬は有用か？

A5：メシル酸ガベキサート (gabexate mesilate, GM) やメシル酸ナファモスタット (nafamostat mesilate, NM) などの合成タンパク分解酵素阻害薬 (synthetic protease inhibitor, SPI) は、未分画ヘパリンと同等の有用性が証明されており (2D*)、特に活動性の出血や出血性合併症が危惧される場合に使用することができる (2D*)。

解説：SPI はATの非存在下でも作用を発揮することから、AT活性の低下したDIC症例でも使用することができる。SPIはDICに対して保険適応があり、ヘパリンやヘパリンノイド類と比較して出血性合併症の生じる頻度が少ないことから、日常臨床でよく使用されてきた。

1) メシル酸ガベキサート (GM)

GMのDICに対する単施設RCTは2文献で¹⁾²⁾、血液疾患、産科疾患を除く成人DIC患者を対象としたものと、腹部手術後に感染症からDICを発症したICU患者を対象としたRCTで、死亡率はGM群と生食群で有意差はなかった¹⁾²⁾。

国内における多施設共同RCT³⁾は、自家作製のDIC診断基準で診断された症例を対象とした非盲検化RCTで、登録症例は211例、解析症例は203例 (GM群109例、UFH群94例)であった³⁾。全体の生存率は両群間に有意差は認められなかった。DICに起因する死亡は、GM群がUFH群に比較して有意に少なかった (GM群10/109、UFH群19/94) ($P=0.028$)。出血症状に対する改善に関しては両群に差はなく、悪化例はUFH群で有意に多かった ($P<0.01$)。

2) メシル酸ナファモスタット (NM)

NMの研究開発段階で、国内57施設を含む多施設共同RCTが行われた⁴⁾。このRCTは、旧厚生省DIC診断基準によりDICまたはDICの疑いと診断された163例 (NM群82例、UFH群81例)を対象とした非盲検化RCTで、各群にはNM 0.2 mg/kg/hrあるいはUFH 10 IU/kg/hrが投与された。その結果、NM群ではUFH群に比べて、臓器症状 (最終日主治医判定 $P<0.05$)、AT活性 ($P<0.01$)において改善が認められたが、DICスコアでは差は認められなかった。本研究は、

対象症例の大部分が白血病や悪性腫瘍で、感染症に起因したDICは6例しかなかった。

以上、文献を検討した結果、これら2種のSPIは、予後、合併症、ならびに凝血学的指標などにおいて、UFHと同等の効果が得られる可能性があるが、UFH自体の敗血症性DICに対するRCTが存在しないため、その使用推奨は限定的と言わざるを得ない。

文 献

- 1) Nishiyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Is protease inhibitor a choice for the treatment of pre- or mild disseminated intravascular coagulation? *Crit Care Med* 2000;28:1419-22.
- 2) Hsu JT, Chen HM, Chiu DF, et al. Efficacy of gabexate mesilate on disseminated intravascular coagulation as a complication of infection developing after abdominal surgery. *J Formos Med Assoc* 2004;103:678-84.
- 3) 神前五郎, 上林純一, 平山亮夫, 他. DICに対するFOYの治療効果に関する研究—多施設比較臨床試験—. 医のあゆみ 1983;124:144-54.
- 4) 柴田 昭, 高橋芳右, 青木延雄, 他. DICに対するFUT-175注の治療効果—多施設比較臨床試験による検討—. 臨と研 1988;65:921-40.

CQ6：敗血症性DICに対する輸血は？

A6：通常、推奨されない。ただし、それぞれの血液成分の減少などによって出血傾向がある場合は、抗凝固剤の投与下に使用する (1D*)。

解説：

1) 新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, FFP)

著明な出血傾向のある症例で、APTTが正常の倍以上、あるいはPT-INRが2倍以上に延長している場合に適応となる。

2) 濃厚血小板 (platelet concentrates, PC)

著明な出血傾向があり、血小板数が $50,000 / \mu l$ 以下の場合で、手術や血管穿刺が必要な場合に慎重に投与する¹⁾。特にseptic DICの場合は、rTM製剤やATⅢ製剤などの適切な抗凝固療法がなされていないと、臓器障害が悪化する可能性があり注意が必要である。また、heparin-induced thrombocytopenia (HIT)の場合は禁忌であるし、ADAMTS-13が3%以下と著明に低下しているthrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)の場合も、血小板輸血は極めて慎重であるべきである¹⁾。

文 献

- 1) Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al; Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2010;125:6-11.

11. 急性血液浄化療法

CQ1：敗血症性急性腎傷害に対する腎代替療法 (renal replacement therapy, RRT) の開始時期は？

A1：

- ・血中尿素窒素，クレアチニンなどの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よい(1C*)。

解説：2000年以降に報告されたlevel B以上のRCT2報^{1),2)}，前向き観察的研究3報^{3)~5)}を取り上げた。このうち敗血症のみを対象にした研究はない。RRTの開始時期の決定に血中尿素窒素，クレアチニン，尿量を用いる根拠をみいだすには至らなかった。2009年Bagshawらは国際多施設観察研究(BEST kidney study)にて，急性腎傷害(acute kidney injury, AKI)に対して入室から2日以内にRRTを開始した群の死亡率(crude mortality)は58.9%，2~5日では62.1%，5日以上では72.8%と，RRTの早期導入で死亡率は有意に低かったと報告した⁴⁾。同様に，Payenらも，SOAP studyの解析報告として，ICU入室2日以内にRRTを開始した早期開始群とそれ以降に開始した後期開始群を比較している。早期開始群では有意に重症度が高かったにもかかわらず，ICU死亡率，60日死亡率とも有意に低かったと報告している。なお，クレアチニンは早期開始群でむしろ高い傾向にあった($P = 0.06$)⁵⁾。

2008年Seabraら⁶⁾，2011年Karvellasら⁷⁾はメタ解析により急性腎不全への早期RRT導入による救命率の向上は認められず，有用性を示唆するに留ると報告した。しかしながら，これらは主に急性腎不全全般に対し，血中尿素窒素，クレアチニンを基準とした開始基準を用いた評価であり，敗血症症例を対象にしたものではない。急性腎不全を伴う敗血症では全身炎症を伴うため，極度の代謝異常や生命に危機をおよぼす合併症が進展する前に，RRTの早期開始を考慮してもよいと考えられる。実際に既出のBagshawらの報告の対象患者の48% (1,238例中594例)は敗血症性ショックによる急性腎不全であった。また，2009年にNew England Journal of Medicineに報告されたRENAL studyの90日生存率は55.3%，生存患者の腎機能回復率は94%と，過去の試験より良好な成績を示した。その理由として，本研究ではすべての症例が持続腎代替療法(continuous renal replacement therapy, CRRT)で治療を開始されたことと，開始時間がICU入室後50

時間以内と，過去の研究に比し早期であったことが挙げられている⁸⁾。これらの点から，早期のCRRTの導入が良好な生存率，腎機能回復率に寄与する可能性が示唆されている⁹⁾。

文 献

- 1) Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tjissen JG, et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30:2205-11.
- 2) Sugahara S, Suzuki H. Early start on continuous hemodialysis therapy improves survival rate in patients with acute renal failure following coronary bypass surgery. *Hemodial Int* 2004;8:320-5.
- 3) Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:915-9.
- 4) Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care* 2009;24:129-40.
- 5) Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74.
- 6) Seabra VF, Balk EM, Liangos O, et al. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:272-84.
- 7) Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15:R72.
- 8) RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627-38.
- 9) Palevsky PM. Renal support in acute kidney injury-how much is enough? *N Engl J Med* 2009;361:1699-701.

CQ2：敗血症性急性腎傷害に対するRRTは，持続的血液濾過透析(CRRT)，間歇的腎代替療法(intermittent renal replacement therapy, IRRT)のどちらを用いるべきか？

A2：

- ・CRRTはIRRTに比較して予後を改善するとのエビデンスは得られていない(2A*)。
- ・しかしながら，循環動態が不安定な患者には体液バランス管理の点からもIRRTではなくCRRTまたはsustained low-efficiency daily dialysis(SLED)を推奨する(1C*)。

解説：2000年以降に報告されたレベルAのRCT 2報^{1),2)}，レベルBのRCT 5報^{3)~7)}，およびレベルBの観察研究2報^{8),9)}を抽出した。このうち敗血症を対象にした研究は，Johnらの報告⁷⁾のみである。これら7

報のRCTのうち、Mehtaらの報告ではCRRTがIRRTより有意に死亡率が高く³⁾、他の6報ではCRRTとIRRTでは死亡率に差はなかった。この6報のうち2006年にVinsonneauらによりLancetに報告されたHemodiafe study (フランス21施設, 359例)では28日, 60日, 90日生存率, 継続透析必要率とも両群で差がなかった¹⁾。ただし, この試験ではIRRT群での生体適合性に優れたdialyzerの使用が影響していると同誌で指摘されている¹⁰⁾。2009年にLinsらはSHARF study (ベルギー9施設, 316例)で院内死亡率, 腎機能回復率, ICU入室期間にも両群で差はなかったと報告した²⁾。ただし, 循環動態の不安定な患者を除外している。Bagshawら¹¹⁾, Pannuら¹²⁾のメタ解析の結果でもCRRTとIRRTの予後に優劣は認められなかった。以上のようにCRRTはIRRTに比較して予後を改善するとのエビデンスは得られていない。

しかしながら, SSCG2004, 2008では, 循環動態が不安定な患者にはIRRTではなくCRRTが推奨されている。実際, 後述のATN studyにおいても, 循環動態の不安定な症例に対してはCRRTを選択するプロトコルとなっている。また, 重症患者ではfluid overload群で死亡率が高いとの報告が多く, 体液バランス管理が容易なCRRTが重症患者管理には有用と考えられている¹³⁾。SLEDに関しては, 循環動態への影響はCRRTと同等であると報告されており, 循環動態の不安定な患者に対しては考慮に入れてよい治療様式といえる¹⁴⁾。本邦では, 急性腎不全に対してはほとんどの場合はCHDFとして施行されている¹⁵⁾。一方, 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会第1回調査結果¹⁶⁾では, 調査対象266例中104例で持続的濾過透析または間歇的な透析が施行されており, modalityはCHDF 68% (104例中71例), CHD 7% (7例), CHF 5% (5例), IHDは10% (10例), その他high flow-volume HDFなどの高効率血液浄化法11% (11例)であり, 80%が持続的血液浄化法として施行されていた。これらの血液浄化施行群はAPACHE IIスコア (23.3), 28日死亡率 (54.8%)とも非施行群に比較して有意に高かった。

文 献

- 1) Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2006;368:379-85.
- 2) Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial.

Nephrol Dial Transplant 2009;24:512-8.

- 3) Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154-63.
- 4) Gasparović V, Filipović-Grcić I, Merkler M, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD) – what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003;25:855-62.
- 5) Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1630-7.
- 6) Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1000-7.
- 7) John S, Griesbach D, Baumgärtel M, et al. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:320-7.
- 8) Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, et al. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007;30:281-92.
- 9) Bell M, Granath F, Schön S, et al. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007;33:773-80.
- 10) Chanard J, Wynckel A, Rieu P. Renal replacement therapy in acute renal failure. *Lancet* 2006;368:1491.
- 11) Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008;36:610-7.
- 12) Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008;299:793-805.
- 13) Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-7.
- 14) Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE, et al. The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2010;11:32.
- 15) Kaizu K, Inada Y, Kawamura A, et al. Current status of blood purification in critical care in Japan. *Contrib Nephrol* 2010;166:4-10.
- 16) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会. 第1回Sepsis Registry調査 (2007年10月~12月).

CQ3：敗血症性急性腎傷害に対するRRTの至適血液浄化量は？

A3：予後と浄化量（透析液流量と濾過液流量の総和）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*)。解説：2000年以降に報告されたレベルAのRCT 6報^{1)~6)}, レベルBのRCT 3報^{7)~9)}と, 4報のメタ解析論文^{10)~13)}を抽出した。このうち敗血症を対象にした研究は, Zhangらの報告⁶⁾のみである。2000年に

Lancetに報告されたRoncoらのRCTでは、CHFの血液濾過量20 ml/kg/hr群と比較して35, 45 ml/kg/hr群では15日生存率が有意に高く、敗血症患者を対象にサブ解析した結果、45 ml/kg/hr群で有意な生存率の改善が認められ、血液濾過量の増加が有用と結論した¹⁾。2006年Saudanらは25 ml/kg/hrのCHF群に対して、CHF群に18 ml/kg/hrの透析液流量を付加したCHDF群で28日生存率が有意に高いことを報告し、血液浄化量増加の有用性を示した²⁾。一方で、2008年にTolwaniらは20 ml/kg/hrと35 ml/kg/hrのCHDFを比較し、30日生存率、ICU生存率、院内生存率で有意差がないと報告した³⁾。この結果を受け大規模のRCTが必要とされATN studyおよびRENAL studyが計画された。2008年にNew England Journal of Medicineに報告されたATN study (1,124例のAKI対象)では、血液浄化量強化群(週6回IHD, または35 ml/kg/hrのCRRT)と非強化群(週3回IHD, または20 ml/kg/hrのCRRT)の60日死亡率は、それぞれ53.6%, 51.5%と有意差はみられなかった⁴⁾。2009年には同じくNew England Journal of MedicineにRENAL study (1,464例のAKI対象)が報告され、血液浄化量強化群(40ml/kg/hr)と非強化群(25ml/kg/hr)の90日死亡率は両群とも44.7%と有意差は認められなかった⁵⁾。この結果を受けてATSら5学会合同のICUでの急性腎不全の予防と管理に関するstatement¹⁴⁾では、少なくとも20 ml/kg/hrの血液浄化量を推奨しているが、20 ml/kg/hrを推奨できる根拠となる報告や、40 ml/kg/hr以上を推奨できない根拠は見いだせなかった。

文 献

- 1) Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30.
- 2) Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312-7.
- 3) Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1233-8.
- 4) VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
- 5) RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, et al. Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627-38.
- 6) Zhang P, Yang Y, Lv R, et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center

randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:967-73.

- 7) Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10.
- 8) Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tjissen JG, et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30:2205-11.
- 9) Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2179-86.
- 10) Van Wert R, Friedrich JO, Scales DC, et al. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1360-9.
- 11) Jun M, Heerspink HJ, Ninomiya T, et al. Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:956-63.
- 12) Zhang H, Xu X, Zhu H, et al. Intensive- vs less-intensive-dose continuous renal replacement therapy for the intensive care unit-related acute kidney injury: a meta-analysis and systematic review. *J Crit Care* 2010;25:595-600.
- 13) Latour-Pérez J, Palencia-Herrejón E, Gómez-Tello V, et al. Intensity of continuous renal replacement therapies in patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2011;39:373-83.
- 14) Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/ SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1128-55.

CQ4：重症敗血症に対して(持続的)血液濾過(透析)は有効か？

A4：

- ・ 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)。
- ・ しかしながら生命予後を改善するというエビデンスはない(2C)。

解説：2000年以降に報告されたレベルB以上のRCT 7報、cross over試験1報を抽出した。重症敗血症そのものに対する血液浄化療法としては、血液浄化量を増加させる、吸着特性のある膜素材を用いた浄化器を用いる、または、大孔径膜素材の浄化器を用いるなどの方法が臨床で行われている。

まず浄化量を増やす試みとしては、敗血症性ショックに対して大量濾過流量(4~6 l/hr)と通常濾過流量(1~2 l/hr)を比較した研究が3報^{1)~3)}ある。大量濾過流量群において循環動態の改善、ノルアドレナリンの減量^{2),3)}や、血中サイトカイン濃度の有意な低下^{1),3)}が報告されている。

次に吸着の原理を用いた方法としては、サイトカイン吸着能力が高いとされるAN69 hemofilterを使用し、敗血症に対してCH(D) F群と保存治療群を比較したRCTは4報^{4)~7)}あるが、うち3報^{5)~7)}が、有意な血中サイトカイン濃度の低下を報告している。2010年にPengらはAN69 hemofilterを使用したCHF群で炎症性のみならず抗炎症性サイトカインの血中濃度の有意な低下と、単球上のhuman leucocyte antigen (HLA)-DR発現割合の有意な増加を示した⁵⁾。一方で、Payenらは、AN69 hemofilterではなく、PS hemofilterを用いたCHFを重症敗血症の早期患者に96時間施行し、保存治療群と比較するRCTを行っている。結果、転帰の悪化と、人工呼吸、カテコラミンなどの臓器補助使用期間の遷延を招いた⁸⁾。これに対して、de Pontは同誌のeditorialで、濾過液流量が2 l/hrと低流量であること、敗血症の病態にはサイトカインが深く関わっておりAN69 hemofilterを使用すべきであったことを指摘している⁹⁾。海外ではこの他にもサイトカイン除去目的で、膜孔径が非常に大きなhigh cut-off filterが臨床応用されている¹⁰⁾。

しかし、前出のATSらによるstatementでは、腎不全を伴わない重症敗血症や敗血症性ショックに対する高流量濾過に反対の立場をとっている¹¹⁾。日本では、濾過液流量に保険上の制限もあり、Odaらが提唱しているようにcytokine-absorbing hemofilter (PMMA膜hemofilter)を使用するのが実践的であり¹²⁾、海外からも吸着の原理を用いる考え方が提唱されている¹³⁾。日本でもAN69を改良したAN69ST膜hemofilterを用いた浄化器の臨床治験が終了している。既出のRENAL studyでは全例がAN69 hemofilter (AN69STを含む)で治療されており、過去の同程度の重症度の患者を対象としたstudyより高い救命率を示している。しかしながら、予後を改善するかどうかについての結論を出すには、エビデンスは不十分である。日本の現状について追記すると、現在のところ、重症敗血症そのものに対する治療としてのCH(D) Fなどは保険診療上は認められていないが、先のSepsis Registry委員会での調査結果¹⁴⁾では、記載のあった100例中66例(66%)がrenal indication, 34例(34%)がnon-renal indicationの適用で使用開始されていた。

文 献

- 1) Ghani RA, Zainudin S, Ctkong N, et al. Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:386-93.
- 2) Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:1646-53.
- 3) Cole L, Bellomo R, Journois D, et al. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:978-86.
- 4) Cole L, Bellomo R, Hart G, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* 2002;30:100-6.
- 5) Peng Z, Pai P, Hong-Bao L, et al. The impacts of continuous veno-venous hemofiltration on plasma cytokines and monocyte human leukocyte antigen-DR expression in septic patients. *Cytokine* 2010;50:186-91.
- 6) Peng Y, Yuan Z, Li H. Removal of inflammatory cytokines and endotoxin by veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with sepsis. *Burns* 2005;31:623-8.
- 7) Peng Z, Pai P, Han-Min W, et al. Evaluation of the effects of pulse high-volume hemofiltration in patients with severe sepsis: a preliminary study. *Int J Artif Organs* 2010;33:505-11.
- 8) Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009;37:803-10.
- 9) de Pont AC. Hemofiltration in the early phase of sepsis: friend or foe? *Crit Care Med* 2009;37:1125-6.
- 10) Haase M, Bellomo R, Baldwin I, et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase I randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007;50:296-304.
- 11) Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. An official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1128-55.
- 12) Oda S, Sadahiro T, Hirayama Y, et al. Non-renal indications for continuous renal replacement therapy: current status in Japan. *Contrib Nephrol* 2010;166:47-53.
- 13) Joannes-Boyau O, Honore PM, Boer W, et al. Are the synergistic effects of high-volume haemofiltration and enhanced adsorption the missing key in sepsis modulation? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:354-7.
- 14) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 第1回 Sepsis Registry 調査 (2007年10月~12月).

CQ5：敗血症性ショックに対してPMX-DHPは有効か？

A5：

- ・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の結論を出すには根拠が

不十分である(2C)。

解説:2000年以降に報告されたレベルBのRCT 2報¹⁾²⁾を抽出した。2005年に報告された欧州6施設のICUで施行された術後または腹腔内感染による敗血症性ショック患者に対する探索的試験では、PMX-DHP治療と標準治療の両群間で、救命率、エンドトキシン値、IL-6、SOFAスコアの改善に有意差は認められなかった¹⁾。ただし、心係数、左室一回仕事量係数、酸素運搬量係数が有意に改善した。2007年に報告されたsystematic reviewでは、腹部感染症以外の感染症、グラム陰性菌以外の感染症なども含めたPMX-DHP治療群978例、従来治療群447例と比較し、平均動脈圧上昇、カテコラミン投与量減少、PaO₂/F_IO₂ ratio上昇に有効性が認められている³⁾。しかしながら、対象28論文はほとんどが日本からの症例報告で、かつ同一施設からの症例を重複して数えているため信頼性には欠ける。

2009年にThe Journal of American Medical Associationに発表されたEUPHAS trialは、緊急手術を要する腹腔内感染症による重症敗血症、敗血症性ショックを対象として、PMX-DHPによる循環動態改善効果とともに、呼吸機能、SOFAスコア、28日死亡率などの有意な改善を示した。また、28日死亡率の改善が中間解析による治験中止基準を満たしたため、64例の組み入れで中止された²⁾。しかしながら、letter to the editorにて救命率に統計学的に有意な差はないとのVincentらからの指摘や⁴⁾、両群間における起炎菌の分布に懸念を抱いているとの指摘があり、予後を改善するか否かについては依然として明らかではない。日本からはEUPHAS trialと同様の適用である緊急手術を施行した下部消化管疾患による敗血症性ショック患者に対しては、PMX-DHPを施行しなくてもAPACHE IIスコアから算出した予測死亡率63.3%と比較して院内死亡率は17.9%であったとの報告がある⁵⁾。PMX-DHPの臨床効果発現機序については、エンドトキシン吸着以外の機序についても報告されている⁶⁾が、その中心は血中からのエンドトキシン除去である。敗血症性ショックの病態に立脚すれば、エンドトキシンは敗血症性炎症反応を惹起する種々の病原体関連分子パターンの1つに過ぎず、エンドトキシンのみを除去する治療法がそもそも有効であるのかという指摘もされている⁷⁾。

前述のSepsis Registry委員会の調査結果⁸⁾では、調査対象266例中43例(16%)でPMX-DHPが施行されていた。PMX-DHP施行群はAPACHE IIスコア(23.1)、28日死亡率(44.2%)とも非施行群と比較して

有意に高かった。この2群は重症度が異なるため、年齢や性別、APACHE IIスコア、SOFAスコアの計4つの背景因子と、乳酸値測定や抗菌薬投与前の血液培養、ICU入室1時間以内の抗菌薬投与の有無、EGDT施行の有無など、PMX開始前検査・治療の8項目に対してpropensityスコアを用い、マッチングした各群37例の予後を検討した。その結果、PMX-DHPが施行されていた37症例の28日死亡率(37.8%)は、施行されていない37症例の28日死亡率(67.6%)より有意に($P=0.019$)低かった。なお、PMX施行後のsepsis bundleの治療項目のうち、強化インスリン療法施行率が、PMX-DHP施行群で有意に高かった。

文 献

- 1) Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 2005;23:400-5.
- 2) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445-52.
- 3) Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007;11:R47.
- 4) Vincent JL, Amaral AC, Kida Y, et al. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA* 2009;302:1968-70.
- 5) 岩崎衣津, 時岡宏明, 福島臣啓, 他. エンドトキシン吸着療法を用いない敗血症性ショック患者の治療成績. *日救急医学会誌* 2012;23:92-100.
- 6) Tsujimoto H, Ono S, Hiraki S, et al. Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16 + CD14 + monocytes in patients with septic shock. *J Endotoxin Res* 2004;10:229-37.
- 7) Hirasawa H. Indications for blood purification in critical care. *Contrib Nephrol* 2010;166:21-30.
- 8) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会. 第1回Sepsis Registry調査(2007年10月~12月).

略語

RRT, renal replacement therapy
 CRRT, continuous renal replacement therapy
 IRRT, intermittent renal replacement therapy
 IHD, intermittent hemodialysis
 HDF, hemodiafiltration
 CHF, continuous hemofiltration
 CHD, continuous hemodialysis
 CHDF, continuous hemodiafiltration
 SLED, sustained low efficiency dialysis
 AKI, acute kidney injury
 PMMA, polymethylmethacrylate
 PMX-DHP, polymyxin B immobilized direct fiber hemoperfusion
 PS, polysulfone

12. 免疫グロブリン

CQ1：敗血症患者における免疫グロブリン投与の適応は？

A1：成人敗血症患者への免疫グロブリン投与による予後改善効果は、現時点でも根拠は不十分である(2B)。しかし、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よい(2C)。

解説：ガンマグロブリンには、種々の細菌や毒素、ウイルスに対する特異抗体が含まれ、抗原と結合するとオプソニン効果や補体の活性化、毒素・ウイルスの中和作用、炎症性サイトカイン抑制作用、抗体依存性の細胞障害作用促進の他、病原微生物の細胞壁に直接作用して、抗菌薬への感受性を増加させるなど¹⁾²⁾、感染症の補助療法として用いられている。敗血症性ショック発症早期のガンマグロブリン血中濃度は産生抑制や漏出、消耗などにより異常低値となる³⁾。ガンマグロブリン低値群の敗血症患者ではショック発症率や死亡率が有意に高いが⁴⁾、初期の抗菌薬投与が適切で、加えて免疫グロブリンが投与されると死亡率が改善する⁵⁾。しかし、最初の抗菌薬が不適切な場合には、免疫グロブリン投与だけでは予後は改善しない⁵⁾。

敗血症/敗血症性ショック患者に対する免疫グロブリン投与に関するRCTは2000年以降4編^{5)~8)}、そのうち各群100例以上の大規模RCTは2編⁷⁾⁹⁾報告されている。血液疾患に合併した難治性感染症患者を対象にした非盲検RCTを行ったMasaokaら⁶⁾は、免疫グロブリン投与(5 g×3日間)による解熱効果、予後改善効果を認めた。一方、2007年にWerdanら⁸⁾は、免疫グロブリン投与(1日目：0.6 g/kg、2日目：0.3 g/kgの2日間投与)により、28日死亡率は改善しなかったが、APACHE IIスコア、ICU生存率の有意な改善と人工呼吸期間の有意な短縮を認めたことを報告している。両者の相違は、Werdanらの対象患者がより重症(ショック合併率が約75%、平均APACHE IIスコアが28)であったこと、投与前のIgG値が正常範囲内であったことが、28日死亡率を改善できなかった一因かもしれない。

2010年にAlejandriaら¹⁵⁾は、それまでに発表されていた6編^{10)~14)}のメタ解析に続き、コクランレビュー、MEDLINE、EMBASEの3つのデータベースを基に、細菌性敗血症/敗血症性ショック患者に対する免疫グロブリン投与群と対照群(プラセボ群/非投与群)とを比較した42のRCT論文(成人敗血症患者は10論文)をメタ解析したところ、投与群の30日死亡率

が有意に低下した。しかし、バイアスリスクの低い論文に限定した検討では有意な改善はみられなかった。

しかしWerdanらの論文も1991~1995年に行った研究を12年後の2007年に発表したように、主要論文が2004年のSSCG発表前に行われたもので、敗血症の定義や重症度スコアに加え、抗菌薬の早期投与やEGDTの達成など、治療内容も現在行われているSSCGの内容と異なる。

そこで2007年に日本集中治療医学会で行なった第1回Sepsis Registry調査の敗血症患者246例を、免疫グロブリン投与の有無により2群に分類、propensityスコアを用い、年齢や性別、APACHE IIスコア、SOFAスコアの計4つの背景因子と、免疫グロブリン投与前の検査・治療である乳酸値測定、抗菌薬投与前の血液培養、ICU入室1時間以内の抗菌薬投与の有無の計7因子をマッチングした各群70例で(平均APACHE IIスコア=19~20、SOFAスコア=8)予後を検討した。投与量は最大でも15 g/3日間と少量ながら、免疫グロブリン投与群で28日死亡率、ICU死亡率、院内死亡率の有意な改善がみられた¹⁶⁾。なお、免疫グロブリン投与後のsepsis bundleの治療項目のうち、ステロイド投与率が、免疫グロブリン投与群で有意に高かった。

免疫グロブリン療法は感染症治療の補助療法である。したがって、SSCGにより敗血症治療の幹となるEGDTなどによる組織酸素代謝の改善や、血液培養の徹底、抗菌薬の早期投与など感染症治療が徹底されることにより、免疫グロブリン療法がより効果的に働く可能性がある。大規模なRCTにより免疫グロブリン投与の有効性に関する再検討が望まれる。

文 献

- 1) Negi VS, Elluru S, Sibérl S, et al. Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *J Clin Immunol* 2007;27:233-45.
- 2) Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol* 2008;26:513-33.
- 3) Venet F, Gebeile R, Bancel J, et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. *Int Immunopharmacol* 2011;11:2086-90.
- 4) Taccone FS, Stordeur P, De Becker D, et al. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock* 2009;32:379-85.
- 5) Rodríguez A, Rello J, Neira J, et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005;23:298-304.
- 6) Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al; StreptIg Study Group. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*

2003;37:333-40.

- 7) Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al. IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med* 2006;34:1319-25.
- 8) Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-701.
- 9) Masaoka T, Hasegawa H, Takaku F, et al. The efficacy of intravenous immunoglobulin in combination therapy with antibiotics for severe infections. *Jpn J Chemother* 2000;48:199-217.
- 10) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001090.
- 11) Pildal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004;39:38-46.
- 12) Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Int Med* 2007;146:193-203.
- 13) Kreyman KG, de Heer G, Nierhaus A, et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2677-85.
- 14) Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35:2686-92.
- 15) Alejandria MM, Larsang MAD, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock (Review). *The Cochrane Library*, 2010, issue 2. Published Online, DOI: 10.1002/14651858.CD001090.
- 16) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 第1回 Sepsis Registry 調査 (2007年10月～12月).

CQ2：免疫グロブリンをいつ投与するか？

A2：敗血症発症早期に免疫グロブリンの投与を考慮してもよい(2C)。

解説：敗血症患者に対する免疫グロブリン投与開始時期を直接検討したRCTはみられない。しかし、Berilotら¹⁾は、2004年7月～2009年10月までの間、ICUに入室し免疫グロブリンを投与された重症敗血症、敗血症性ショック患者129例を対象に、後方視的に免疫グロブリンの投与開始時期と予後を検討したところ、生存群は死亡群に比べて明らかに早期に投与されていた(23時間 vs 63時間)。Turgeonら²⁾は成人敗血症患者を対象とした免疫グロブリン投与に関する20のRCT論文を2007年にメタ解析し、30日死亡率の有意な改善を報告している。その中で免疫グロブリンの投与時期をみると、敗血症診断当日が18論文、翌日が1論文、残りの1論文も敗血症診断3日目であった。「敗血症発症3日後の投与開始」とは、抗菌薬を3日間使用しても反応のない難治性重症感染症症例を対象としたMasaokaらの論文³⁾である。投与開始時期が当日開始群[18論文：relative risk (RR) 0.75]でも、3

日目開始群(20論文：RR 0.74)でも、30日死亡率の有意な改善を認めている。したがって、免疫グロブリンは発症早期に投与すべきである。

文献

- 1) Berlot G, Vassallo MC, Busetto N, et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: a retrospective analysis. *J Crit Care* 2012;27:167-71.
- 2) Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al. Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Int Med* 2007;146:193-203.
- 3) Masaoka T, Hasegawa H, Takaku F, et al. The efficacy of intravenous immunoglobulin in combination therapy with antibiotics for severe infections. *Jpn J Chemother* 2000;48:199-217.

CQ3：免疫グロブリンの投与量と投与期間は？

A3：免疫グロブリンの総投与量は0.2 g/kg以上、投与期間は3日間以上行う(2C)。

解説：敗血症患者に対する免疫グロブリン投与量にdose dependentな効果があるのか否かを比較検討したRCTはみられない。Turgeonら¹⁾は成人敗血症患者に対する免疫グロブリン投与に関する20のRCT論文を2007年にメタ解析し、総投与量と投与期間の検討を行った。総投与量は0.2～1.75 g/kg(体重75 kg換算、平均0.90 ± 0.46 g/kg)で、投与期間は2～5日間(平均3.0 ± 0.97日間)であった。総投与量を1 g/kg以上群と1 g/kg未満群に分けて30日死亡率を検討したところ、両群とも死亡率の低下を認めたが、1 g/kg以上群の方がよりRRが小さく、有意であった。投与期間を3日以上群と2日以下群に分けて30日後死亡率を検討したところ、3日以上群でのみ死亡率の低下を認めた。

なお、日本の保険医療制度下では、免疫グロブリン療法の感染症に対する適応は、敗血症ではなく重症感染症、ウイルス感染症、無または低ガンマグロブリン血症であり、通常、1日5 g、3日間投与(体重75 kgで15 g/75 kg = 0.2 g/kg)であり、厚生労働省からの再評価で多施設非盲検RCTを行ったMasaokaら²⁾の使用量と合致する。

日本集中治療医学会で2007年に行った第1回 Sepsis Registry 調査において、propensityスコアを用いて年齢や性別、APACHE IIスコア、SOFAスコアの計4つの背景因子と、免疫グロブリン投与前の検査・治療である乳酸値測定、抗菌薬投与前の血液培養、ICU入室1時間以内の抗菌薬投与の有無の計7因子をマッチングした各群70例で(平均APACHE IIスコア = 19～20、SOFAスコア = 8)予後を検討した。免疫グロブリン

ンの投与量は15 g/3日間(0.2 g/kg程度)と欧米の報告と比べると少量であったが、28日死亡率、院内死亡率の有意な改善がみられた¹⁶⁾。なお、免疫グロブリン投与後のsepsis bundleの治療項目のうちステロイド投与率が、免疫グロブリン投与群に有意に多かった。

以上から、免疫グロブリンの総投与量は0.2 g/kg以上、できれば1 g/kg以上、3日間以上の投与が推奨される。

文 献

- 1) Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al. Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Int Med* 2007;146:193-203.
- 2) Masaoka T, Hasegawa H, Takaku F, et al. The efficacy of intravenous immunoglobulin in combination therapy with antibiotics for severe infections. *Jpn J Chemother* 2000;48:199-217.
- 3) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会. 第1回Sepsis Registry調査(2007年10月～12月).

CQ4：免疫グロブリン製剤の選択の注意点は？

A4：完全分子型製剤を使用する(2C)。

解説：不完全分子型免疫グロブリン製剤ではFc部分が欠損し、オプソニン効果がないほか、血中半減期が短縮する。したがって、正常の抗体構造を破壊せず、Fc部分の機能を維持している完全分子型免疫グロブリン製剤を用いた方がよい。また、海外ではIgM豊富なポリクロナールな免疫グロブリンが30日後死亡率を改善することが注目されていたが、最近のRCT¹⁾で否定された。

一般的に免疫グロブリンの副作用の頻度は5～10%であるが、特にIgA欠損症や抗IgA抗体を持つ患者ではアナフィラキシーを生じやすい²⁾。IgA欠損症患者にIgAを含んだ血液製剤を投与すると、抗IgA抗体が産生され致命的なアナフィラキシーショックとなる。なお、日本人の血清IgAが5 mg/dl以下の割合は、0.03～0.05%である。副作用の発生は、注入開始後1時間以内に起こることが多い。副作用として、皮膚反応(アレルギー、発赤、発疹、掻痒)、腎障害、無菌性髄膜炎、アナフィラキシー、血栓塞栓症、ウイルス感染などが報告されている^{2),3)}が、重篤な副作用は極めて稀であり、直接死亡に結びついた症例は少ない。

文 献

- 1) Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al. IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: a randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med* 2006;34:1319-25.
- 2) Hartung HP. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. *J Neurol* 2008;255 Suppl 3:3-6.

- 3) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001090.

13. タンパク分解酵素阻害薬

CQ1：タンパク分解酵素阻害薬の敗血症への適応は？

A1：

- ・ウリナスタチン：敗血症性ショックに対する有効性の根拠は不十分である(2D)。
- ・シベレスタットナトリウム：ALI/ARDSに対して考慮してもよい(2C*)。

解説：タンパク分解酵素阻害薬は敗血症自体には保険適応がないが、敗血症が引き起こす様々な病態(循環不全、呼吸不全、DICなど)に対する効果に関して多くの文献報告がされている。今回は敗血症関連の文献を収集した。また、今回のガイドラインの検討では海外文献は2000年以降、国内においても1991年以降となっているが、ほぼ日本のみで開発され長年使用されてきている歴史的背景も踏まえ、それ以前までさかのぼって文献を検索した。

以下にウリナスタチン(ulinastatin, UTI)、シベレスタットナトリウム(sivelestat)について、それぞれ敗血症における適応について解説する。

1) UTI

適応は急性循環不全(細菌性・出血性・外傷性・熱傷性のショック)および急性膵炎であり、古くから使用されている。

心原性ショック以外のショックを対象とした40施設の二重盲検試験¹⁾では、血圧、脈拍数、BE、尿量、意識状態で評価するショックスコアの有意な改善を認めており、低用量群より高用量群の方が、またショックの中でも細菌性ショックでショック離脱率の有意な改善を認めた。6施設で行った二重盲検試験²⁾では、UTIは循環動態に対する直接作用がないため、UTIがタンパク分解酵素の遊離抑制および活性を阻止した結果、循環動態が改善した可能性を示唆している。また、UTIはフリーラジカル消去作用を有していることも分かっている³⁾。最近中国で行われた敗血症を対象としたRCT^{4)~7)}では、重症度スコアや生体恒常性の改善および生存率の改善が報告されているが、UTIの使用量およびThymosin α 1を併用するなど、日本とは投与方法が異なる。

2) Sivelestat

好中球エラスターゼ阻害薬であるsivelestatの適応は、SIRSに伴う急性肺損傷である。敗血症患者の多

くはALI/ARDSを合併するが、その原因の一つに好中球が肺に集積しエラスターゼを放出することによる傷害が挙げられる。

海外で行われた多施設RCTである、主にARDSを対象としたSTRIVE studyでは、sivelestatの有用性は認められず、かえって死亡率が高くなった⁸⁾。しかし、sivelestat投与により死亡率の改善は認められなかったものの、有意に肺血管透過性亢進を抑制しPaO₂/F_IO₂ ratioのみならずDIC scoreも改善し、ICU入室期間を短縮したことも報告されている^{9)~11)}。

重症ARDSでは早期に炎症が完成されていることが予想されるが、sivelestatは肺損傷発現から早い段階からの投与で効果が認められやすいという報告がある¹²⁾。

日本のstudyである2011年に報告されたAikawaらの581例の多施設調査において、人工呼吸器の離脱率、ICU入室期間短縮および生存率の有意な改善を認めたことが報告されており¹³⁾、STRIVE studyでは投与のタイミングが遅れたことで効果が薄れた可能性も否定できない。今後も検討する必要がある。

文 献

- 1) 玉熊正悦, 小関一英, 大塚敏文. 各種ショック患者に対するMR-20の臨床的研究. 救急医. 1984;8:619-24.
- 2) 山村秀夫, 玉熊正悦, 中島光好. 各種ショックに対するMR-20の臨床評価: アプロチニンを対照薬とした多施設二重盲検試験. 医のあゆみ 1984;129:730-8.
- 3) 吉田憲正, 吉川敏一, 谷川 徹, 他. ヒト多形核白血球ウミホタルシフェリン誘導体—依存性化学発光に対するプロテアーゼインヒビターの影響. 医のあゆみ. 1987;140:765-6.
- 4) Chen H, He MY, Li YM. Treatment of patients with severe sepsis using ulinastatin and thymosin alpha 1: a prospective, randomized, controlled pilot study. Chin Med J(Engl) 2009;122:883-8.
- 5) Huang SW, Chen J, Ouyang B, et al. Immunotherapy improves immune homeostasis and increases survival rate of septic patients. Chin J Traumatol 2009;12:344-9.
- 6) Li Yumin, Chen Hao, Li Xun, et al. A new immunomodulatory therapy for severe sepsis: Ulinastatin Plus Thymosin [alpha] 1. J Intensive Care Med 2009;24:47-53.
- 7) Zhang Y, Chen H, Li YM, et al. Thymosin alpha-1 and ulinastatin-based immunomodulatory strategy for sepsis arising from intra-abdominal infection due to carbapenem-resistant bacteria. J Infect Dis 2008;198:723-30.
- 8) Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. Crit Care Med 2004;32:1695-702.
- 9) Hayakawa M, Katabami K, Wada T, et al. Sivelestat (selective neutrophil elastase inhibitor) improves the mortality rate of sepsis associated with both acute respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation patients. Shock 2010;33:14-8.
- 10) 林下浩士, 吉本 昭, 松浦康司, 他. 血管の透過性からみた敗血症に続発したALI/ARDS症例に対する好中球エラスターゼ阻害薬の効果. 日救急医学会誌 2007;18:283-90.

- 11) 佐藤信博, 今井聡子, 八重樫泰法, 他. 敗血症性acute lung injury (ALI)に対するエラスターゼ投与効果の検討. Progress in Medicine 2003;23:915-9.
- 12) 玉熊正悦, 柴 忠明, 平澤博之, 他. 好中球エラスターゼ阻害剤ONO-5046・Naの全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する有効性と安全性の検討—第Ⅲ相二重盲検比較試験. 臨医薬 1998;14:289-318.
- 13) Aikawa N, Ishizaka A, Hirasawa H, et al. Reevaluation of the efficacy and safety of the neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat, for the treatment of acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome; a phase IV study. Pulm Pharmacol Ther 2011;24:549-54.

V. おわりに

本ガイドラインのドラフト版は、2012年3月1日第39回日本集中治療医学会学術集会のSepsis Registry委員会報告で公表され、同年5月1日に日本集中治療医学会ホームページでWeb公開された。そして1か月間のパブリックコメント募集(記名式)を経て、2012年8月11日に開催されたSepsis Registry委員会最終案が決定された。

本ガイドラインでは、SSCGのように敗血症の診断・治療に関するあらゆる項目を網羅するのではなく、主に欧米のガイドラインで取り上げられていない日本独自の治療法や、日本と欧米で見解が異なる事項を取り上げた。SSCGは、エビデンスに基づいて作成された世界初の敗血症診療ガイドラインであり、敗血症治療に時間の概念を導入した点や、様々な治療をエビデンスに基づいて標準化しようとした点で優れており、決してこれを否定するものではない。しかし、一方で日本の医療制度は欧米と異なることや、日本における敗血症治療の成績は決して欧米に劣るものではなく、日本独自の治療法にも根拠があるから行われてきたものと考えられる。また、本ガイドライン作成にあたっては会員からの意見に従って、わかりやすく実際に臨床で利用しやすい、具体的な内容を盛り込んだものになるよう心掛けた。

本ガイドラインは、日本での標準的な敗血症診療について記載したものであるが、決してこれを強制するものではない。実際の臨床現場では、医師の判断により個々の患者の状態に応じた最良の治療法が選択されるべきである。

最後に、本ガイドライン作成にあたり、日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会が行った2回の調査にご協力いただいたすべての施設に感謝するとともに、本ガイドライン策定に関与したすべての方に深謝いたします。

利益相反の開示

遠藤重厚：協和発酵キリン株式会社, 小野薬品工業株式会社
野口隆之：株式会社ユフリサーチ
松田直之：小野薬品工業株式会社, ファイザー株式会社,
旭化成ファーマ株式会社, 大日本住友製薬株式会社
林 淑朗：Royal Brisbane and Women's Hospital

Foundation Research Project Grant

本ガイドラインの策定にあたり, 上記以外に開示すべき利益相反はない。

著作権

本ガイドラインの著作権は一般社団法人日本集中治療医学会に帰属する。