

日本版敗血症診療ガイドライン

The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis

日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会

日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会

委員長:

織田成人(千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学)

委員:

相引眞幸(愛媛大学大学院医学系研究科救急侵襲制御医学)
池田寿昭(東京医科大学八王子医療センター特定集中治療部)
今泉 均(札幌医科大学医学部救急・集中治療医学講座)
遠藤重厚(岩手医科大学医学部救急医学)
落合亮一(東邦大学医学部麻酔科学第一講座)
小谷穰治(兵庫医科大学救急・災害医学講座)
志馬伸朗(京都府立医科大学附属病院集中治療部)
西田 修(藤田保健衛生大学医学部麻酔・侵襲制御医学)
野口隆之(大分大学医学部麻酔科学教室)
松田直之(名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学分野)

アドバイザー:

平澤博之(千葉大学名誉教授)

ガイドライン作成ワーキンググループメンバー

秋富慎司(岩手医科大学医学部救急医学)
安宅一晃(大阪市立総合医療センター集中治療部)
井上茂亮(東海大学医学部外科学系救命救急医学)
氏家良人(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科救急医学)
江木盛時(岡山大学病院集中治療部)
垣花泰之(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科救急・集中治療医学分野)
後藤孝治(大分大学医学部麻酔科学講座・集中治療部)
坂本照夫(久留米大学医学部救急医学)
佐々木淳一(慶応義塾大学医学部救急医学)
貞広智仁(千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学)
佐藤格夫(京都大学医学部初期診療・救急医学)
柴田純平(藤田保健衛生大学医学部麻酔・侵襲制御医学)
鈴木 泰(岩手医科大学医学部救急医学)
巽 博臣(札幌医科大学医学部救急・集中治療医学講座)
中永士師明(秋田大学医学部救急医学)
中村智之(藤田保健衛生大学医学部麻酔・侵襲制御医学)
仲村将高(千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学)
布宮 伸(自治医科大学大学院医学研究科集中治療医学)
長谷川 隆一(公立陶生病院救急部)
林 淑朗(Royal Brisbane and Women's Hospital, Department of Intensive Care Medicine The University of Queensland, UQ Centre for Clinical Research)
藤島清太郎(慶応義塾大学医学部救急医学)
升田好樹(札幌医科大学医学部救急・集中治療医学講座)

松田兼一(山梨大学医学部救急集中治療医学)
真弓俊彦(一宮市立市民病院救命救急センター)
山 直也(札幌医科大学放射線医学講座)

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

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。
(日本集中治療医学会「集中治療領域の研究における利益相反(COI)マネージメント
に関する指針」<http://www.jsicm.org/pdf/COI..pdf>による)

発行日

2012年11月6日

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。

目 次

はじめに	4
方法	6
診断と感染症に対する治療	
1. 敗血症の定義と診断	9
2. 感染症の診断	14
3. 抗菌薬治療	17
4. 画像診断	36
全身管理と補助療法	
5. 初期蘇生と循環作動薬	39
6. 人工呼吸管理	48
7. 血糖コントロール	56
8. 栄養管理	60
9. ステロイド	72
10. DIC 対策	79
11. 急性血液浄化療法	88
12. 免疫グロブリン	100
13. タンパク分解酵素阻害薬	106
おわりに	109

はじめに

Surviving Sepsis Campaign guidelines (SSCG)は critical care 領域で最も注目を集め、また最も頻り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化比較試験 (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 を全く無非難に本邦に受け入れ、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、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」と呼称するのが良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。

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: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.

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 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), Cochran 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 のメタアナリシス、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ション(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、表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。

表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(無作為化比較対象試験)
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	対象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

1群100例以上の大規模RCT, 1000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、暴露群と非暴露群とで同一の（盲検化が望ましい）客観的方法を用いて暴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(表 2)を示すもので、推奨する強さを示すものではない。

表 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

推奨の強さの表現

ガイドラインの推奨の強さは表3の2段階で記述し、推奨する事項の推奨度に表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。

表 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。

表 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

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。

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. 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.

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 $>38^{\circ}\text{C}$ または $<36^{\circ}\text{C}$
 - 2) 心拍数 >90 回/分
 - 3) 呼吸数 >20 回/分または $\text{PaCO}_2 < 32\text{Torr}$
 - 4) 末梢血白血球数 $> 12,000\text{mm}^3$ または $< 4,000\text{mm}^3$, あるいは未熟型顆粒球 (band) $> 10\%$
- 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。この判断には表に示す補助的指標を参考にする(1C)。

表. 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 /分, または年齢の基準値よりも $>2\text{SD}$: 標準偏差)
頻呼吸	(>20 回/分)
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	($\text{WBC} > 12000/\mu\text{L}$)
白血球減少	($\text{WBC} < 4000/\mu\text{L}$)
白血球数正常で未熟型白血球 $> 10\%$	
CRP	($>2.0\text{mg/dL}^*$)
プロカルシトニン	($>0.5\text{ng/mL}$, 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 40mmHg 以上の低下, 小児では年齢基準値よりも 2SD 以上の低下)	

臓器障害の指標	
低酸素血症	($\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 300$)
急な尿量減少	(尿量 $< 0.5\text{mL}/\text{kg}/\text{hr}$)
Cre の上昇	($> 0.5\text{mg}/\text{dL}$)
凝固異常	($\text{PT-INR} > 1.5$ または $\text{aPTT} > 60$ 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	($\text{T-Bil} > 4\text{mg}/\text{dL}$)
臓器灌流の指標	
高乳酸血症	($> 2\text{mmol}/\text{L}$)
毛細血管再充満時間の延長, またはまだらな皮膚	

* 参考値:測定法により異なる

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 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等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。

1. Bone RC, Fisher Jr CJ, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. 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, Taenzer M, et al. Different patient case mix by applying the 2003SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS sepsis definitions instead of the 1992ACCP/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, for the 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、意識混濁などがふくまれる。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<90mmHg または通常よりも>40mmHg 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、低血圧でなくても良い(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 therapy[5]、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。

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 MdeA, 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, Sebille 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.

CGQ3:敗血症の診断に有用なバイオマーカーは？

A3:CRP, IL-6, プロカルシトニン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(10)。

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(インターロイキン-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プロカルシトニンが挙げられ, 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]。先に示した表「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 FDA の承認を受けた endotoxin activity assay (EAA)がそれぞれエンド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難い。しかし今後いくつかのバイオマーカーを組み合わせて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。

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. *Critical 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

SCCM: Society of Critical Care Medicine

ACCP: American College of Chest Physicians

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胞洗浄液 (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、通常の気道分泌物検体による評価でも良い[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に留意する。

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、施行しても良い。

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ロヘキシジン、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 20ml 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、等の前提で使用しても良い。

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20ml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。

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. Mimoz O, Karim A, Mercat A, et al. Chlorhexidine compared with povidoneiodine 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]。

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al for 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 and the 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 for the International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The International Sepsis Forum consensus conference on definition 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, 及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]。

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, Gozel 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-Martin 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)(表 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)。表 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、患者重症度調整をおこなった上で、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]。従って、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(表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(TAZ/PIPC, CFPM, MEPM, DRPM, IPM/GS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]。但し、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、メーリングリスト等電子媒体を用いたコミュニケーションも活用する。

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, Kariv G, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy. *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, multicentre 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、表 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メロペネムとメロペネム+モキシフロキサシン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的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。

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: 表 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する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 のバンコマイシン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]、リネゾリドは皮膚・軟部組織感染症や肺炎の治療において [7-13], バンコマイシンに非劣性であるとの知見が近年複数報告されている。従って, 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。但し, 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効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。

表 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うるものと考えられる。

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 μ g/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, Martinez 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 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:PK/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: Pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (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パラメータを表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。表5にICUで用いら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。

1. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria. *New Engl J Med* 2010;362:1804-13.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009;37:840-51
6. 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。従って、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[4,5,6]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($<1,000/\text{mm}^3$)などの重篤な免疫不全がない。

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 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. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, 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, Jospe 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. Kartali-Ktenidou S, Manolas K. 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(表 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値の利用を考慮しても良い(2A*)。

解説: 表 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。プロカルシトニン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プロカルシトニン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。

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 C-E, 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.

表 1. 疑わしい感染症別の経験的治療薬 注 1, 2, 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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, 緑膿菌等の病院型グラム陰性桿菌 	<ul style="list-style-type: none"> ● 緑膿菌リスク注 4 無し CTR(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 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 	<ul style="list-style-type: none"> ● 緑膿菌リスク注 6 無し CTR(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 ± VCM または LZD ± AMK 注 7 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ 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 8。 ◆ アミノグリコシドの併用には議論もあり。特にバンコマイシン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 CTR(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・淡水への暴露 <i>Aeromonashydrophila</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，緑膿菌等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・淡水への暴露 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
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 CTX2g 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等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 CTX2g 4時間毎) + 高用量 VCM (20mg/kg12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	緑膿菌等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暴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，*A. 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等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) 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8) 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。

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.

表 2. 原因菌別の標的治療薬 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
グラム陽性球菌			
<i>Enterococcus</i> spp.	・ABPC(2g 4時間毎) ・VCM(ABPC耐性の場合)		GMのMICが<500mg/Lであれば, GM(1mg/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(2g 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 streptococci	・PCG, ABPC	・CEZ ・CLDM	
Viridans streptococci	・PCG, ABPC	・CTRX(CTX)	
グラム陽性桿菌			
<i>Bacillus anthracis</i>	・PCG, ABPC	・CPFX	
<i>Corynebacterium</i>	・VCM	・LZD	

<i>jeikeium</i>			
<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(3g 6時間毎) ・CPFX(400mg 8時間毎)	病院内の細菌 検査部門で <i>A.</i> <i>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		
<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	・CPFX	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	・高用量 PIPC (4g 4~6時間 毎) ・TAZ/PIPC ・高用量 CAZ	・MEPM(DRPM, IPM/CS) ・CPFX	緑膿菌に対し ては, TAZ/PIPCと PIPCの効果は 同等

	(2g 8時間毎) ・CFPM		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)	・CPFX	
<i>Serratia marcescens</i>	・CFPM	・CPFX ・MEPM(DRPM, IPM/CS)	
<i>Shigella</i> spp.	・CPFX	・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>	・CPFX	・ST	
<i>Vibrio vulnificus</i>	・MINO+CAZ		
嫌気性菌			
<i>Actinomyces</i> spp.	・ABPC	・CLDM	
<i>Bacteroides fragirlis</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 nuclearum</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, CPFX, 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 lusitaniae</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) 耐性菌の治療は Q4 を参照。AMPH-B にはリポ化製剤を含む。

表 3. 高度薬剤耐性菌，多剤耐性菌の標的治療薬

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 15-20mg/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
バンコマイシン耐性 <i>E. 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
バンコマイシン耐性 <i>E. 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 (2g 4時間毎) ・高用量 CTRX (2g 12時間毎) ・高用量 CTX (2g 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 (2g 12時間毎) ・高用量 CTX (2g 4時間毎)		
ペニシリン耐性肺炎球菌 (髄膜炎)	・高用量 VCM (20mg/kg 12時間毎) + 高用量 CTRX (2g 12時間毎) または高用量 CTX (2g 4時間毎) ± 経胃管 RFP		VCM は 30mg/kg のローディングの後，8時間後に 20mg/kg 投与。以後，血中トラフ濃度 20mg/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>H. influenzae</i> (BLNAR) (非髄膜炎)	・CTRX (1g 12時間毎) ・CTX (1g 6時間毎)		
βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 <i>H. influenzae</i> (BLNAR) (髄膜炎)	・高用量 CTRX (2g 12時間毎) ・高用量 CTX (2g 4時間毎)	・高用量 MEPM (2g 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, 15mg/kg 1日1回) ・CPFX(感受性あれば, 400mg 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, 400mg 8時間毎) ・高用量 MEPM extended infusion ・colistin 注 1	・AMK(感受性あれば尿路感染症のみ, 15mg/kg 1日1回) ・CPFX(感受性あれば, 400mg 8時間毎)	高用量 MEPM extended infusion: 1回 2g の MEPM を 8 時間毎に 3 時間かけて静注
カルバペネム耐性腸内細菌属	・colistin 注 1	・AMK(感受性あれば尿路感染症のみ, 15mg/kg 1日1回) ・CPFX(感受性あれば, 400mg 8時間毎)	Colistin は colistin base 2.5-5.0 mg/kg/day (colistimethate sodium 6.67~13.3mg/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 1	・AMK(感受性あれば尿路感染症のみ, 15mg/kg 1日1回)	Colistin は colistin base 2.5~5.0 mg/kg/day (colistimethate sodium 6.67~13.3mg/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>A. baumannii</i>	・高用量 SBT/ABPC(感受性あれば, 3~4.5g 6時間毎) ・高用量 MEPM extended infusion ・colistin 注 1	・CPFX(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, 15mg/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>A. baumannii</i>	・高用量 SBT/ABPC(感受性あれば)(3~4.5g 6時間毎) ・colistin 注 1	・AMK(感受性あれば尿路感染症のみ, 15mg/kg 1日1回) ・CPFX(感受性あれば, 400mg 8時間毎)	Colistin は colistin base 2.5~5.0 mg/kg/day (colistimethate sodium 6.67~13.3mg/kg/day) を 2~4 回に分割して静注。

注 1) colistin は現時点で日本では販売されていない。

注 2) 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。

表 4. 治療効果と関連する主要抗菌薬の 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

表 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)	2g 8 時間間隔
セフォタキシム	1g 6 時間間隔	2g 4 時間間隔
セフトリアキソン	1g 12 時間間隔	1g 12 時間間隔
セフトジジム	2g 12 時間間隔	2g 8 時間間隔
セフェピム	2g 12 時間間隔	2g 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	2g 12 時間間隔	1g 6 時間間隔
スルバクタム/アンピシリン	3g 6 時間間隔	1.5g 6 時間間隔
ピペラシリン	1 日最大 8g まで(分割投与)	4g 4~6 時間間隔
タゾバクタム/ピペラシリン	4.5g 6 時間間隔	4.5g 6~8 時間間隔
イミペネム	0.5g 6 時間間隔	1g 8 時間間隔
メロペネム	1g 8 時間間隔	1g 8 時間間隔
ドリペネム	1g 8 時間間隔	500mg 8 時間間隔
ゲンタマイシン	60mg 12 時間間隔	7mg/kg 1 日 1 回
アミカシン	200mg 12 時間間隔	15mg/kg 1 日 1 回
シプロフロキサシン	300mg 12 時間間隔	400mg 8 時間間隔
レボフロキサシン	500mg 1 日 1 回	500~750mg 1 日 1 回
バンコマイシン	1g 12 時間間隔	25~30mg/kg のローディングの後、8~12 時間間隔で 15~20mg/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>50ml/min, 抗緑膿菌薬では緑膿菌カバーを前提とした。髄膜炎の場合は考慮していない。

表 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>Staphylococcusepidermidis</i>	5~7
<i>Staphylococcus aureus</i>	最低14
<i>Enterococcus spp.</i>	7~14
グラム陰性桿菌	7~14
<i>Candida spp.</i>	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]。

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, Ronaldo 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):A158,564

CQ2: 感染巣の診断のために必要な画像診断は？

A2: ベット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す、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表に示した。

表

	単純 X 線	超音波検査	CT 検査	MRI 検査
髄膜脳炎	○		◎	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

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. Boiselle PM, Crans CA Jr, Kaplan MA. The changing face of *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. AJR Am J Roentgenol 1999;172:1301-9.

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]。

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. Munoz 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.

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られた場合に，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，感染症に起因した全身性炎症反応症候群[1]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併発した状態であり，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Society of Critical Care Medicine (SCCM)/European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS)/Surgical Infection Society (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($ScvO_2$)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]，中心静脈血酸素飽和度低下[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。

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. 2001SCCM/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/時, 中心静脈血酸素飽和度 (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/時, 中心静脈酸素飽和度($ScvO_2$) > 70%が達成されるかどうかを評価する。この EGDT[1]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]。

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. 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 Sep 19/doi: 10.1097.
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 echocardiography. *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, Ahmadie 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. Griffee 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 early goal-directed therapy (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例を, 図に示した。Early

goal-directed therapy (EGDT) [1]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良いが、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 g/dL を維持するように輸血を行うことを推奨する[4,5]。

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. 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. 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. Hebert 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 ($0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ～)を第 1 選択とする(1A)。
- ・ ノルアドレナリンへの反応性が低下している場合には、ノルアドレナリン ($0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ～)に加えて、バソプレシン (0.03 単位/分)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 等[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 β 1受容体を介した細胞内情報伝達が障害を受けると、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エピネフリンを比較した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。

1. Vasopressin and Septic Shock Trial Investigators. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
2. 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.

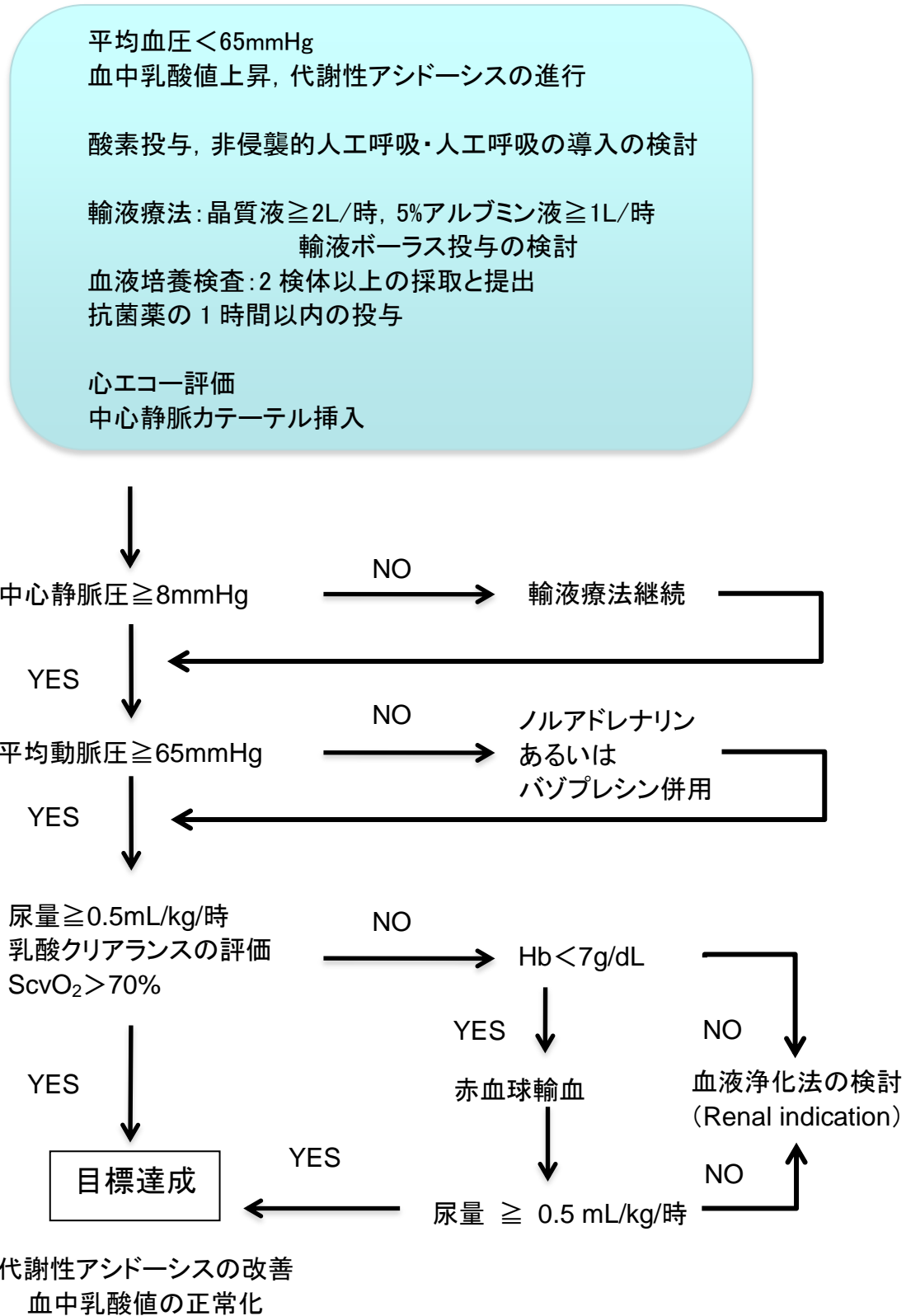
CQ5: 初期蘇生の目標は？

A5: 平均血圧 > 65mmHg, 尿量 > 0.5mL/kg/時, 中心静脈血酸素飽和度 (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, early goal-directed therapy (EGDT)[1]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, 肝内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 > 0.5mL/kg/時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 80mmHg 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。

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. 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.

図. 敗血症の初期蘇生の例



6. 人工呼吸管理

はじめに: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。

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, Thompson BT, 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 30cmH₂O 以上としない条件で 6ml/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, 適正な一回換気量を確保し 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一回換気量, 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) を来すことが 1980 年代後半から指摘されている。

1990 年代に, 一回換気量が ALI/ARDS の予後に及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 つの研究では一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], 一回換気量 6ml/kg 前後で肺胞内圧は 30cmH₂O を超えない設定と, 一回換気量 12ml/kg 前後で肺胞内圧 50cmH₂O 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(表を参照)。

ARDS ネットワークの研究を含め各種 RCT の結果の違いは, 一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。適切な一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。

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%*

表の解説:一回換気量が 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, 実際の一回換気量(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。なお, カッコ内は 1SD である。

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. *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. *N Engl J Med* 1998;338:355-6.
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 30cmH₂O を超えない管理が推奨されてきた。近年のメタ解析では、プラトー圧が 1cmH₂O 上昇すると死亡率に対する odds が 1.03 倍(95%CI, 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→20cmH₂O となると 1.17 倍, 20→30cmH₂O となると 1.37 倍, 30→50cmH₂O となると 1.87 倍に死亡率が上昇する[1]。従って、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 6ml/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]、一回換気量と 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。

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%*

表の解説: CQ 1 に対する A1 でも用いた表. プラトー圧の違いに注目。なお、カッコ内は 1SD。

1. Checkley W, Brower R, Korpak A, et al. Effect of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respr 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 Respr 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

において、理論的には適切な PEEP を付加することにより、虚脱肺胞の膨張が得られ、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 15cmH₂O 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タ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、エラスタンス(コンプライアンス)等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。

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, Vielle 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 FiO_2 criteria in the definition of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2011;39:2025-30.

CG4:人工呼吸管理中の適切な体位は？

A4: 重度低酸素症 ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 100$) 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 ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 100$) 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

認められないものの、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、 manpower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]。

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 (French). *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19:156–63.
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 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, Fernandez 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: metaanalysis 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:

- ・ 180mg/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 144-180mg/dL とし(2A*), 血糖値を 80-110mg/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 80-110mg/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]。引き続いて、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]。

SSCG2008[3]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 40mg/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 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 180mg/dL 以上でインスリンプロトコルを開始することや 144-180mg/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で有意差はなかった(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]。従って、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、144-180mg/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、144–180mg/dL よりやや高めめの 198 mg/dL 未満を目標としても良い。

海外では血糖値の単位として、mmol/L を用いる国がある。1mmol/L=18mg/dL であり、上記の 144, 180, 198mg/dL は、8, 10, 11mmol/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ため、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、人工膵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、人工膵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。

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. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–97.
6. Annane D, Cariou A, Maxime V, 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. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care* 2010;33:S11-61.
11. Malmberg K, Ryden 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. Krinsley 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 72mg/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。

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. Ghys 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: 経腸栄養は経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経静脈栄養よりも優先的に行うことを強く推奨する。

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* 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(25kcal/kg/日)、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, 最適な計算法はわかっていない。簡便な体重換算式(25kcal/kg/日)、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。

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.

CQ.3: 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晩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 60mmHg 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, まれに虚血性腸炎の誘因となり得ることにも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], 10-15ml/h 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。

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* 2003;27:355–73.
9. Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care* 2003;7:R46–51.
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* 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経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経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経静脈栄養を 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, 補足的経静脈栄養を第 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 subgroup 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良い。8 日目以降は経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。

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).
- ・ EPA、DHA、γリノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤の使用を考慮してもよい(2B)。

解説:

免疫栄養剤

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。

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. Pharmacconutrition: 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。Scheider 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/日)とともにグルタミン(20.2g/日)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(30g/日)と経静脈投与(0.35 mg/kg/日)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2x2の臨床研究(REDOS; 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だすには不十分である。

1. Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmacological nutrients 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 REDOS 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。Galban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。

1. Galban 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.
2. 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.
3. Kieft H, Roos A, Bindels A, et al. Clinical outcome of an immune enhancing diet in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Medicine* 2005;31:524-31.
4. 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* 2001;25:299-308.
5. 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.
6. Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmacconutrients 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 subgroup 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。

1. Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD, et al. 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.
2. Pontes-Arruda A, Martins L, Isola A, et al. Enteral feeding with EPA, GLA and antioxidants (EPA/GLA) in patients with early sepsis without organ dysfunctions: a prospective, randomized, double-blinded multicenter trial (INTERSEPT Study). Critical Care 2011;15:R144.
3. Grau-Carmona T, Moran-Garcia V, Garcia-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.

4. Pontess-Arruda A, Hirasawa H. The effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidant vitamins on mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective analysis of Japanese-descendant patients. 日集中医誌 2011;18:207-13.
5. 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 (SDD: selective digestive decontamination) や選択的口腔咽頭除菌 (SOD: selective oropharynx decontamination) 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: selective digestive decontamination) 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: selective oropharynx decontamination) と共に多くの 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 5939 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る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), 耐性コアグラマーゼ陰性ブドウ球菌の検出率も有意に増加することが1施設の無作為比較試験で報告されている(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。

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. 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研究)[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研究共に、ハイドロコルチゾン200mg/日を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研究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・長期のハイドロコルチゾン投与(300mg/日以下、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APACHE II、EGDT達成の有無など13因子をマッチングさせて(平均APACHE II:21, 平均SOFA:9)、各群40例で比較検討した

ところ、両群間に院内死亡率や 28 日死亡率の有意な低下はみられなかった[8]。

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]。

1. Annane D, Sebille 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. 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. 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. *Critical 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 systemic 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, Vogeser M, 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, Dorr 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RCT[1]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。

1. Annane D, Sebille 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300mg/日以下, 5日以上の少量・長期投与が推奨される(1A)。
- ・ ハイドロコルチゾン換算量で200mg/日を4分割, または100mgボース投与後に10mg/hrの持続投与(240mg/日)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200mg/日, 4分割投与の少量ステロイドであり, 共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300mg/日を境に大量, 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1000mg/日を境に少量, 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300mg/day以下, 5日間以上の少量・長期投与が有効と考えられる。

1. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP. A controlled clinical trial of high-dose methylpredonisolone

- 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 on high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis. *N Engl J Med* 1987;317:659-65.
 3. Annane D, Sebille 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.
 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. *Critical 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1mg/kg投与後に1mg/kg/日を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、力価が強く半減期も長いため、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]。

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. *Critical Care* 2010;14:R134.
3. Annane D, Sebille 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ールを採用し、2つのRCT[4,5]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RCT[1,6]は7, 10日投与後に突然断薬していた。一つのカ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。

1. Annane D, Sebille 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

CG1:敗血症に合併する 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(disseminated intravascular coagulation; 播種性血管内凝固症候群)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等が粘着し、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。

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. Crit Care Med 2008;36:296-327.
3. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Thromb Haemost 2001;86:1327-30.
4. Maruyama I, Sakata Y, Wada H, et al. Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC

subcommittee: Expert consensus based evidence for the treatment of disseminated intravascular coagulation due to infection. Jap J Thromb Hemost 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 診断基準は厚労省 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 12.8% (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(87.9%)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。

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 Car 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, 厚労省の 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いた[1]. また, レトロスペクティブスタディ[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.

1. 中川克, 辻肇. DIC 診断の現状—アンケート調査結果報告—. 臨床血液 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(2D*), アンチトロンビン製剤(2C), ヒトリコンビナント・トロンボモジュリン(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)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(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(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の活性発現に必要な細胞外部分を含有する可溶性たんぱく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、HMGB-1を吸着し、それを中和・分解することで、HMGB-1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]。

1. Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC

- subcommittee. *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 and 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 patient with and without disseminated intravascular coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2006;4:90–7.
 7. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al and 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 に蛋白分解酵素阻害薬は有用か？

A5:メシル酸ガベキサート(GM)やメシル酸ナファモスタット(NM)などの合成蛋白分解酵素阻害薬(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(gabexate mesilate: 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RCT[3]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(nafamostat mesilate: 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NM0.2mg/kg/hrあるいはUFH10IU/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。

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—. 臨床と研究 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 $50,000/\text{mm}^3$ 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]。とくに 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]。

1. Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. *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(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 RCT 報[1,2], 前向き観察的研究 3 報[3,4,5]を採り上げた。このうち敗血症のみを対象にした研究はない。腎代替療法 (renal replacement therapy: 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いたらなかった。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 meta-analysis 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%(1238 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 N Engl J Med 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]。

1. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen 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、CRRT、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 SLED を推奨する(1C*).

解説:2000年以降に報告されたレベルAのRCT2報[1,2], レベルBのRCT5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(intermittent renal replacement therapy; 間歇的腎代替療法)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The 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[11], Pannu[12]らのmeta-analysis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ールとなっている。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(sustained low-efficiency daily dialysis)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(continuous hemodiafiltration; 持続的血液濾過透析)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),

CHD7%(7例), CHF5%(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。

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, Merkle 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 meta-analysis 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 (continuous hemofiltration; 持続的血液濾過)の血液濾過量 20mL/kg/hr 群と比較して 35, 45mL/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, 45mL/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 25mL/kg/hr の CHF 群に対して, CHF 群に 18mL/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 20mL/kg/hr と 35mL/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 N Engl J Med に報告された ATN study (1124 例の AKI 対象) では、血液浄化量強化群 (週 6 回 IHD, または 35mL/kg/hr の CRRT) と非強化群 (週 3 回 IHD, または 20mL/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 N Engl J Med 誌に RENAL study (1464 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 American Thoracic Society 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 statement[14] では、少なくとも 20mL/kg/hr の血液浄化量を推奨しているが、20mL/kg/hr を推奨できる根拠となる報告や、40mL/kg/hr 以上を推奨できない根拠は見いだせなかった。

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. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. 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. Schiffl 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, Tijssen 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 HJL, 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. Zhongheng Z, Xiao X, Hongyang Z, 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:

- ・ サイトカイン等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(4~6L/hr)と通常濾過流量(1~2L/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 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, カテコラミン等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 らは同誌の editorial で, 濾過液流量が2L/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]。海外ではこのほか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 American Thoracic Society 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, 平澤, 織田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 等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。

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* 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, Cavallion 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 1 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, Honoré 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 score 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 例で比較し、平均動脈圧上昇、カテコラミン投与量減少、 $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ 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 論文は殆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 JAMA 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 score、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 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 から算出した予測死亡率 63.3%に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一つに過ぎず、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%)とも非施行群に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、性別、APACHE II スコア等の背景因子および 1 時間以内の抗菌薬投与、経腸栄養、CRRT の有無等の生命予後に影響を与える治療介入項目を propensity スコアによる matching 方法により解析した。その結果、PMX-DHP が施行されていた 34 症例の 28 日死亡率(26.7%)は、施行されていない 34 症例の 28 日死亡率(48.3%)より有意に($p=0.028$)低かった。

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

略語	Spell out	日本語
RRT	renal replacement therapy	腎機能代替療法
CRRT	continuous renal replacement therapy	持続的腎機能代替療法
IRRT	intermittent renal replacement therapy	間歇的腎機能代替療法
IHD	intermittent hemodialysis	間歇的血液透析
HDF	hemodiafiltration	血液濾過透析
CHF	continuous hemofiltration	持続的血液濾過
CHD	continuous hemodialysis	持続的血液透析
CHDF	continuous hemodiafiltration	持続的血液濾過透析
PMX-DHP	PMX direct hemoperfusion	ポリミキシン B 固定化カラム による直接血液灌流法
SLED	sustained low efficiency dialysis	低効率血液透析
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較試験
AKI	acute kidney injury	急性腎傷害
SSC guidelines	surviving sepsis campaign guidelines	
AN69		アクリルニトリルとメチルスル フォン酸ナトリウムとの共重 合ポリマー
PMMA	polymethylmethacrylate	ポリメチルメタクリレート
PS	polysulfone	ポリスルフォン
BEST kidney study	the B eginning and E nding S upportive T herapy for the Kidney study	
RENAL study	The R andomized E valuation of N ormal versus A ugmented L evel of renal replacement study	
ATN study	A cute Renal Failure T rial N etwork study	
EUPHAS trial	E arly U se of P olymyxin B H emoperfusion in A bdominal S epsis trial	

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、消耗等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(5g、×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:0.6g/kg、2 日目:0.3g/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、それ迄に発表されていた 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 APACHE II スコアなどの背景因子や、EGDT 達成の有無などの治療介入因子、計 13 因子をマッチングした各群 60 例で比較検討したところ（平均 APACHE II スコア=20, SOFA スコア=8）、投与量は 15g/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、院内死亡率の有意な改善がみられた[16]。

免疫グロブリン療法は感染症治療の補助療法である。従って、SSCG により敗血症治療の幹となる EGDT 等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。

1. Negi VS, Elluru S, Siberil 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. *Ann Rev Immunol* 2008;26:512–33.
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. Rodriguez 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;23:296–304.
6. Darenberg J, Ihendyane N, Sjolín 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. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:77-85.
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, Lansang MAD, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *The Cochrane Library* 2010;Issue 2.
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: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。

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 0.2g/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 0.2~1.75g/kg(体重 75kg 換算, 平均 0.90±0.46g/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 1g/kg 以上群と 1g/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したが、1g/kg 以上群の方がより Relative Risk (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5g、3日間投与(体重75kgで15g/75kg=0.2g/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APACHE IIスコア、EGDT達成の有無など13因子をマッチングし、免疫グロブリン投与の有無により各群60例を2群間で比較したところ[3]、免疫グロブリンの投与量は15g/3日間(0.2g/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。

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

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 γ R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 γ R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RCT[1]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抗体が産生され致死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5mg/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。

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;255Suppl 3:3-6.
3. Alejandria MM, Lansang MAD, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *The Cochrane Library* 2010; Issue 2.

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良い(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等)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(以下UTI)、シベレスタットナトリウム(以下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、base excess、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、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、全身性炎症反応症候群に

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 年に報告された相川らの 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。

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. 救急医学. 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 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 Y, Chen H, Li X, 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. Critl 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)に対するエラスポール投与効果の検討. *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. *臨床医薬* 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.

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 委員会で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。