

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

本ガイドラインの策定にあたり、上記委員、メンバーに開示すべき利益相反はない。

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	8
2. 感染症の診断	13
3. 抗菌薬治療	16
4. 画像診断	40
全身管理と補助療法	
5. 初期蘇生と循環作動薬	43
6. 人工呼吸管理	51
7. 血糖コントロール	57
8. 栄養管理	61
9. ステロイド	73
10. DIC 対策	80
11. 急性血液浄化療法	90
12. ガンマグロブリン	102
13. タンパク分解酵素阻害薬	108
おわりに	114

はじめに

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

いうまでもなく SSCG は欧米で行われた 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。とはいうものの本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、有効性を確認した診断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も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が浮き上がってきた。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

EBMの概念を中核とし、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、より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。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。

文献検索法

原則的に2000年以降の文献を対象に系統網羅的にエビデンスを検索した。

①PubMed 116,008件(~2011年)

キーワード: sepsis, severe sepsis, septic shock

②Medline(Ovid) 91,318件(~2011年)

MeSH (Medical Subject Heading) = sepsis, severe sepsis, septic shock

Limit: human, English

③Cochran Database of Systematic Reviews 81件(~2011年)

Cochrane Control Register of Controlled Trial 3,088件(~2011年)

キーワード: sepsis, severe sepsis, septic shock

④医中誌 Web(~2011年)

キーワード: 敗血症, 重症敗血症, 敗血症性ショック:26,480件

Limit: 人

①~④で検索した文献に13項目について作られた各クリニカルクエスチョン(CQ)のキーワードを掛け合わせたものを検索した。これで検索された文献から表題、アブストラクトを各項目3-5名の委員が評価検討した。

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について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を基にしたGRADE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。

文献レベル

SSCG2008[1]でも用いられたGRADEシステム[2]を用いた。

表1.

A	RCT(無作為化比較対象試験)
B	質の低いRCTまたは質の高い観察研究, コホート研究
C	対象と比較した観察研究, コホート研究
D	症例集積研究または専門家の意見

原則としてRCT, メタアナリシスを参考とするが、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。

大規模RCTは1群100例以上, コホート研究は1000例以上の症例を集積したもの

を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。

推奨度

SSCG2008[1]でも用いられた GRADE システム[2]を用いた。

表 2.

推奨度 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。
推奨度 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。

これら 2 段階の推奨度に, 文献レベルを付記した。

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

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. 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; 129:174–181.

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(1B)。

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(エンドキシン血症など) 必要はない(1B)。

・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	($>$ 基準値の 2SD)
プロカルシトニン	($>$ 基準値の 2SD)
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	($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 300$)
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	($> 2\text{mmol}/\text{L}$)
毛細血管リフィリング時間の延長またはまだらな皮膚	

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; 20:864-874.

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(1B)。
- ・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(1B)。
- ・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(1B)。

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.

CQ3: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(1C)。

解説:敗血症においてはすでに 170 を超えるバイオマーカーの検討が行われている[1]。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[2,3]。

現在最も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[4]。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[5]。エンドトキシンは理論上, グラム陰性菌感染症の診断に有用であるはずだが, これを正確に検出する測定系は未だ確立されていない。現在本邦では主に比濁時間分析法が, 欧米ではFDAの承認を受け endotoxin activity assay (EAA)がそれぞれエンドトキシン測定法として用いられている。これらの測定結果は敗血症患者の重症度などと相関が見られるものの[6], 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で検討することにより, その有用性が見出される可能性はある。

1. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. Crit Care 2010; 14:R15.

2. 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.
3. Herzum I, Renz H. Inflammatory Markers in SIRS, Sepsis and Septic Shock. *Curr Med Chem* 2008; 15:581–7.
4. 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.
5. 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.
6. 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: 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[1]。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[2,3]。中心静脈カテーテル関連菌血症を疑う場合、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微生物検査に提出する[4]。

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. 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.
2. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355:2619-30.
3. 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.
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.

CQ2: 血液培養の正しい取り方は？

A2:

- ・穿刺部の皮膚を、アルコール含有クロルヘキシジン、アルコール含有 10%ポビドンヨードあるいはアルコール前清拭後水溶性 10%ポビドンヨードで消毒する(1B)。
- ・血管経皮穿刺により、1セットあたり 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:重症敗血症/敗血症性ショックを疑うすべての症例において,血液培養を採取する。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[1,2]。採血量は1セットあたり20mlとし[3],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。

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[4-6],クロルヘキシジン製剤の使用が推奨される[2]。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[4],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。

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. 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.
2. 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.
3. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993;119:270-2
4. 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.
5. 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.
6. 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.

Q3: 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，エンテロバクタ属などが多い(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 study)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)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)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(1D)。

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(a 診断・Q3 参照)。表1は重症敗血症/敗血症性ショックの状態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、*P.aeruginosa* が4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。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[4]。

薬剤耐性菌の出現[5]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処方の妥当性が求められる。よって、カルバペネム系抗生物質の処方は必要な場合に限定する(表1)。

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(PIPC/TAZ, CFPM, IPM/CS, MEPM, DRPM 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[6]。

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[7]。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。

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. Paul M, Kariv G, Goldberg E, Raskin M, et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:2658–65.
5. Miyakis S, Pefanis A, Tsakris A. The challenges of antimicrobial drug resistance

in Greece. Clin Infect Dis 2011; 53:177-84.

6. 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.
7. 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、標的治療薬に抗菌薬を変更する(1D)。
- ・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、その起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]。標的治療薬は、単剤を基本とする(表 2)。

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.

CQ4: 高度薬剤耐性菌、多剤耐性菌への対処は？

A4: 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(表 3)[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、リネゾリドは皮膚・軟部組織感染症や肺炎、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治療においてバンコマイシンに非劣性であるとの報告もある [2-9]。しかし第一選択とするには経験や知見は十分ではなく、使用に当たっては

感染症専門医へのコンサルトが望ましい。

表3の推奨の多くが日本国内における一般的な保険診療の枠を逸脱するものであるが、現在の集中治療医学および臨床感染症学の知見からすれば、患者の生命の救済のためには十分正当化されるものと考えられる。

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。

1. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-ACQUIRED Infections Due to Gram-Negative Bacteria. N Engl Jf Med 2010; 362:1804-13.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

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 (1B*)。

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ン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.

CG6: 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、起炎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]。人工呼吸器関連肺炎患者を

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]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[6]。
- 2)臨床的に臓器障害、重症度などの改善がある。
- 3)同定された起炎菌が、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. 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を参考に治療期間を決定する(1C)。
- ・抗菌薬中止判断にプロカルシトニン値の利用を考慮して良い(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 RCT 1 つのみである[4]。以上より、抗菌薬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の推奨^{注 1,2}

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	<p>● 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</p> <p>● 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</p>	<p>● 緑膿菌リスク^{注 4}無し CTR_X(CTX) または ABPC/SBT + AZM</p> <p>● 緑膿菌リスク^{注 4}有り CFPM ， PIPC/TAZ ， IPM/CS ， MEPM または DRPM + AZM</p>	<p>◆ 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</p> <p>◆ 市中型 MRSA の可能性があれば VCM+CLDM または LZD を併用</p>
人 工 呼 吸 器 関 連 肺 炎 ， 院 内 肺 炎 ， 医 療 行 為	<p>● 緑膿菌リスク無し 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</p> <p>● 緑膿菌リスク有り 上記に加えて，緑膿菌を含む病院型のグラム陰性桿菌，MRSA</p>	<p>● 緑膿菌リスク無し CTR_X(CTX) または ABPC/SBT</p> <p>● 緑膿菌リスク有り CFPM ， PIPC/TAZ ， IPM/CS ， MEPM</p>	

関連肺炎		または DRPM ± VCM ± AMK	
市中尿路感染症	主に大腸菌	ABPC+GM または CTRX(CTX)	
カテーテルや医療行為関連尿路感染症	大腸菌，緑膿菌，腸球菌	PIPC/TAZ ， IPM/CS, MEPM, DRPM または CPIX ± 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 ， PIPC/TAZ ， IPM/CS, MEPM または DRPM ± GM または AMK ± FLCZ または MCFG	
市中発症	バクテロイデス等の嫌気性菌，大腸菌等の感受性	APBC/SBT	

腹腔内感染症	のグラム陰性桿菌		
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	PIPC/TAZ , IPM/CS, MEPM または DRPM ± 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 IPM/CS, MEPM または DRPM + CPFX ●糖尿病壊疽, 虚血肢, 医療行為関連 PIPC/TAZ , IPM/CS, MEPM または DRPM ± 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	◆50歳以上, 免疫不全, アルコール依存のあ

炎		4 時間 毎) + 高 用 量 VCM (20mg/kg 12 時 間 毎) + アシクロビル	る 場 合 , <i>Listeria</i> <i>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 ソ 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 (2 g 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 , PIPC/TAZ , IPM/CS, MEPM ま た は DRPM + VCM ± GM ま た は AMK	
市 中 発 症 で フォ ー カ	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 は 確 実 に カ バ ー す べ き で あ る 。	● 細 菌 性 髄 膜 炎 が 否 定 で き な い 高 用 量 CTRX (2g 12 時 間 毎)	◆ 感 染 症 科 コ ン サ ル ト ◆ 50 歳 以 上 , 免 疫 不 全 , ア ル

<p>ス が 不 明</p>		<p>(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 CTR(CTX) + GM (7mg/kg 1 回 のみ)</p>	<p>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</p>
<p>院 内 発 症 (また は 医 療 行 為 関 連) で フォ ー カ ス が 不 明</p>	<p>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</p>	<p>CFPM , PIPC/TAZ , IPM/CS , MEPM または DRPM + VCM ± AMK</p>	<p>◆ 感染症科コ ンサルト</p>

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医学会用語集に準拠した。

注 3) 市中感染症における緑膿菌リスク: 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4) 原則，カルバペネム系抗菌薬（IMP/CS，MEPM，DRPM）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PIPC/TAZ（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。これ以外の状況下ではカルバペネム系薬剤を温存することを考慮する。

注5) 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）を併用することは十分受け入れられるプラクティスである。しかし，AMKの使用は，原則，単回投与もしくは最長でも3日間に留めるべきである。

注6) 院内感染症における緑膿菌リスク：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。

表 2. 原因菌別の標的治療に用いる薬剤^{注)}

原因菌	薬剤	その他の選択薬	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>	・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 jeikeium</i>	・VCM	・LZD	
<i>Listeria monocytogenes</i>	・ABPC		
<i>Nocardia</i> spp.	・ST		感染症専門医コンサルト

			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 ABPC/SBT(3g 6時間毎) ・CPFX(400mg 8 時間毎)	病院内の細菌検査部門で <i>A. baumannii</i> を正確に同定するのは困難
<i>Burkholderia cepacia</i>	・ST		感染症専門医コンサルト
<i>Campylobacter jejuni</i>	・CPFX		
<i>Citrobacter spp.</i>	・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) ・ABPC/SBT		
<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) ・PIPC/TAZ ・高用量 CAZ (2g 8 時 間 毎) ・CFPM	・MEPM, DRPM, IPM/CS ・CPFX	緑膿菌に対 しては, PIPC/TAZ と PIPC の効 果は同等 IPM, MEPM, DRPM 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 fragilis</i> group	・ABPC/SBT ・PIPC/TAZ	・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>	・ABPC/SBT ・CLDM		
<i>Peptococcus</i> spp.	・PCG, ABPC		
<i>Peptostreptococcus</i>	・PCG, ABPC		

spp.			
<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 lusitanae</i>	・MCFG	・AMPH-B VRCZ	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	・VRCZ	・AMPH-B	
<i>Aspergillus flavus</i>	・VRCZ		
<i>Aspergillus terreus</i>	・VRCZ		

注)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，多剤耐性菌の最適治療薬

起因菌	推奨薬	その他の選択肢	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
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.</i>	・高用量 ABPC (感受性あれ		QPR/DPR には通常耐 性

<i>faecalis</i>	ば) ・TEIC(感受性 あれば) ・LZD		
バンコマイシン 耐性 <i>E.</i> <i>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/kg12 時間毎) + 高用量 CTRX(2g 12 時間毎) または高用 量 CTX(2g 4		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

	時間毎) ± 経胃管 RFP		
βラクタマーゼ 非産生アンピ シリン耐性 <i>H.</i> <i>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.</i> <i>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	・IPM, MEPM, DRPM	・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	・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: 1 回 2g の MEPM を 8 時間 毎に 3 時間かけて静注

	infusion ·colistin		
カルバペネム 耐性腸内細菌 菌属	·colistin	·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 sodium6.67 ~ 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	·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 sodium6.67~13.3mg/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 ABPC/SBT (感受性あれば, 3~4.5g 6時間毎) ·高用量 MEPM extended infusion ·colistin	·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	·高用量	·AMK(感受	Colistin は colistin

耐性 <i>A. baumannii</i>	ABPC/SBT (感受性あれば)(3~4.5g 6時間毎) ・colistin	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)	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) colistin は我が国では販売されていない

表 4. 治療効果と相関する主要抗菌薬の PD パラメータ

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

表 5. ICU で使用される代表的な抗菌薬の保険適用量と PK/PD に基づく推奨量の比較^{注)}

抗菌薬	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
セフトアジジム	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
アンピシリン・スルバクタム	3g 12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
ピペラシリン・タゾバクタム	4.5g 6時間間隔	4.5g 6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 $C_{cr} > 50$, 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. 代表的な感染症とその標準的治療期間

感染症の種類	標準的治療期間(日数)
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	
ブドウ糖非発酵菌	7 14
複雑性尿路感染症	14
細菌性髄膜炎	
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10~14
グラム陰性桿菌	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	21
腹腔内感染症	感染源コントロールから 4~7
菌血症(カテーテル関連血流感染を含む)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	5~7
<i>Enterococcus spp.</i>	最低14

グラム陰性桿菌 <i>Candida</i> spp.	7～14 7～14 血液培養陰性化から14
------------------------------------	-------------------------------------

略語

AUC; area under the plasma concentration time curve

C_{max}; 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 (1C)[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]。Septic shock 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写真や超音波検査に加えて、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下表に示した。

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 IR, 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 検査や核医学検査を検討する。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ただ場合に、初期蘇生を開始する(1A)。

解説: 敗血症は、sepsis の診断に準じて、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合併した状態であり、ショックの進行に伴って、代謝性アシドーシスが進行しやすく、さらに血中乳酸値の上昇が持続する。

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、敗血症における組織灌流障害の指標としては、高乳酸血症(> 1mmol/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の低下で評価することを推奨している。これらの現在の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[8,9], 代謝性アシドーシス[10]が、敗血症性ショックの進行の指標となると評価した。

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM

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

CQ2: 初期蘇生のモニタリングはどのように行うか？

A2:

- ・観血的動脈圧測定を行い，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 >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評価する(1A)。
- ・さらに，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 >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，いくつかの追試[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，代謝性アシドーシスの改善と乳酸クリアランスをショック改善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で，輸液反応性と輸液適正量を評価することができる[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, Ahmadi R, et al. The utility of tissue Doppler imaging for the noninvasive determination of left ventricular filling pressures in patients with septic shock. *J Intensive Care Med* 2010; 25:163–7.
15. Griffiee 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 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(1B)。

解説: 本ガイドラインが推奨する敗血症性ショックの初期蘇生を, 図に示した。これは, early goal-directed therapy[1]を改変したものである。輸液に関しては, SAFE study[2,3]の結果より, 敗血症病態の改善には晶質液のみではなくアルブミン液を用いることを推奨する。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が推奨される[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 μ g/kg/分 \sim)(1A)か、少量ノルアドレナリン(0.05 μ g/kg/分 \sim) + バソプレシン(0.03 単位/分 \sim)(1B)を第1選択とする。

・心機能が低下した敗血症性ショックの治療では、ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬やカルシウム感受性増強薬の併用を考慮する(2D)。

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]の報告ではノルアドレナリンに比較して約2倍に心房細動などの不整脈発生率を高める結果となっている。現在、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心機能が低下するが、アドレナリン作動性 β 受容体刺激では心機能を改善しにくいことが知られている[8,9]。このため、心機能低下例ではドパミンやドブタミンではなく、腎機能に合わせ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[12,13]の併用が推奨される。これらの使用においては、エコーなどによる心機能評価が必要である。

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, Townsend RN. 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. Yang JJ, Wang X, Ji MH, et al. Combined arginine vasopressin and levosimendan: a promising therapy for septic shock. *Crit Care Med* 2011; 39:921–2
13. 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.

CQ5: 初期蘇生の目標は？

A5: 平均血圧 > 65 mmHg, 尿量 > 0.5 mL/kg/時, 中心静脈血酸素飽和度 > 70%, 血中乳酸値低下, 代謝性アシドーシスの改善を目標とする(1A)。

解説: 敗血症性ショックの蘇生の最終目標は, 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[1]に準じたものである。腎機能が低下している場合には, 利尿が期待できない可能性があり, 血液浄化法の併用を検討する。

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.

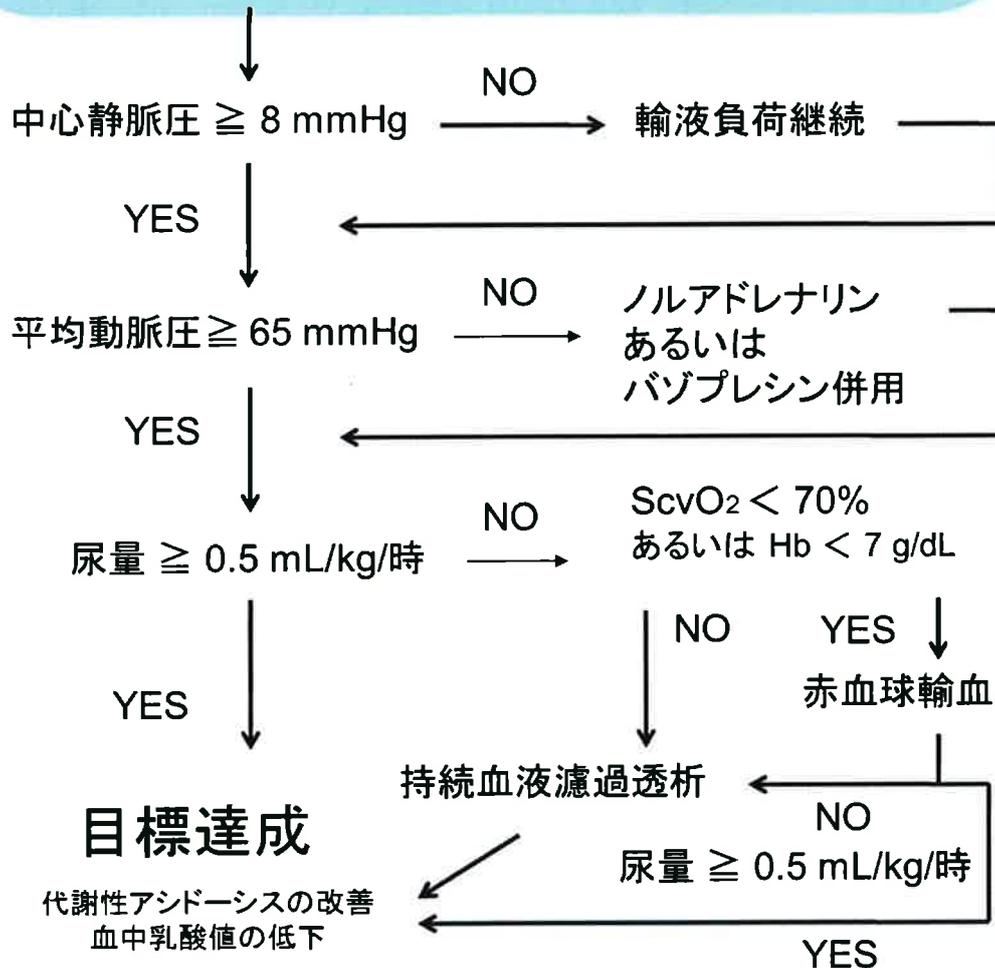
敗血症性ショックへの対応

平均血圧 < 65 mmHg
血中乳酸値上昇, 代謝性アシドーシスの進行

酸素投与, 非侵襲的人工呼吸・人工呼吸の考慮

輸液療法: 晶質液 $\geq 2\text{L/時}$, 5%アルブミン液 $\geq 1\text{L/時}$
血液培養検査 2検体以上の採取と提出
抗菌薬の1時間以内の投与

心エコー評価
中心静脈カテーテル挿入



6. 人工呼吸管理

CQ1: 1回換気量の目標は？

A1: 1回換気量は 6ml/kg(予測標準体重)を目標とする(1A*).

解説: 敗血症のみを対象にした研究は存在しないが, ARDS や ALI では肺胞の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全肺は少なく 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, また過大な肺胞内圧で換気を行うと, 健全肺が過剰な換気量や圧により傷害され, また, 炎症で無期肺に陥っている肺胞が開放と虚脱を繰り返す shear stress を来し, 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はじめた。

1990 年代に ARDS/ALI の予後に対する換気量の影響を検討した 4 つの中規模 RCT が行われた[1-4]。それらの結果は, 3 つの研究で一回換気量が大きなこと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 で肺胞内圧は 30cmH₂O を超えない設定と一回換気量 12ml/kg 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 6ml/kg 群の死亡率は 31%で 12ml/kg 群に比較して 9%良好であった。

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, PEEP の設定が異なることに基づくもの考えられている。一回換気量の目標を 6ml/kg(肺胞内圧は 30cmH₂O を超えない設定)とすることは現在の世界のコンセンサスである。

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; 338:355-61.
5. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000; 342:1301-8.

CQ2: 吸気プラトー圧の目標は？

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

解説: 敗血症のみを対象にした研究は存在しないが、吸気プラトー圧は以前より 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予後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障害度を反映し、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。

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、虚脱肺胞の拡張が得られ、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、個々の肺損傷程度により至適レベルは異なると考えられるため、普遍的に適切な値を決めることは困難である。

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, Houtchens J, 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.

CQ4: 人工呼吸管理中の適切な体位は？

A4: 重度低酸素症 ($\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 100$) においては, 腹臥位を考慮する(2B*).

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、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における臨床的意義については、最近まで確認がなされていなかった。実際、重力によって虚脱する肺胞については、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]低酸素性急性呼吸不全の全体について、死亡率の改善は認められなかった。サブグループ解析によって、重篤な低酸素血症を示すグループにおいては、腹臥位の優位性が示唆されてきたが、統計学的な問題が解決されはしなかった。

そこで、2010年になり、10のRCTを抽出し、バイアスの少ない検討がSudらによって発表された[14]。本レビューでは、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($\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2 < 100$)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、重症度を問わない症例全体では、死亡のリスク比は0.97 (95% CI 0.88-1.07) $p=0.54$ で体位による予後の改善は確認されないものの、重度低酸素症群では、死亡のリスク比が0.84 (95% CI 0.74-0.96) $p=0.01$ を示し、腹臥位が有利という結論が出されている。

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 144-180 mg/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 での単独施設無作為化比較試験は、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無作為化比較試験が行われたが、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無作為化比較試験[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無作為化比較試験のうち、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 とする声明を報告している[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無作為化比較試験である[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

奨めない(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に測定できる[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前向き無作為化研究で、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感染症発生率が低下し[3,4]、入院日数が減少し[4]、死亡率が低下することが示されている[3]。

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; discussion 11-3.
2. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355-73.
3. Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005; 31:12-23.

4. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. Crit Care Med 2005; 33:213-20; discussion 60-1.
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[2,3,4]、人工呼吸器装着日数の低下[2,5]、ICU 滞在日数[2,5]の低下が示されている。

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

複数の循環作動薬が投与されている患者を対象とした観察研究で、人工呼吸器装着後 48 時間以内の経腸栄養の開始が死亡率低下と関連することが示されており[10]、循環作動薬を使用していること自体が、経腸栄養開始の禁忌とはなりえない。しかし、低血圧が存在する(平均動脈圧が 60 mmHg 以下)あるいは循環作動薬を増量しなければならない状況での経腸栄養は、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、死亡率には差がなかったが[12] [13, 14]、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。少量の経腸栄養投与量から開始し、経腸栄養逆流・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 J Parenter Enteral Nutr* 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 J Parenter Enteral Nutr 2002; 26:174-81.
13. Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. Crit Care Med 2011; 39:967-74.
14. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. Crit Care Med 1999; 27:2525-31.

CQ4: 経腸栄養施行時の補足的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(1A*).

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前向き無作為化研究が報告された。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, 透析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剤全体としてのメタアナリシスでは有効性が認められていない[1,2]。また、敗血症患者のみを対象にしたそれぞれの栄養素に焦点をあてた研究もほとんどない。

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. Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Curr Opin*

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 名を対象として、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なかった。Schneider らは、重症患者 58 名(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(REDOX5; www.clinicaltrials.gov/ NUT00133978)が行われている[5]。1200 名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 pharmacognutrients improves sequential organ failure assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized controlled double-blind trial. Crit Care Med. 2008; 36:131-44.
2. Schneider A, Markowski A, Momma M, et al. Tolerability and efficacy of a low volume enteral supplement containing key nutrients in the critically ill. Clin Nutr. 2011; 30:599-603.
3. Avenell A. Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials

on the use of glutamine in critically-ill patients undergoing surgery. Proc Nutr Soc. 2009; 68:261-8.

4. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, et al. Randomised trial of glutamine and selenium supplemented parenteral nutrition for critically ill patients. Protocol Version 9, 19 February 2007 known as SIGNET (Scottish Intensive care Glutamine or seleNium Evaluative Trial). Trials. 2007; 8:25.
5. Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, et al. REducing Deaths due to OXidative Stress (The REDOXS Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. Proc Nutr Soc 2006; 65:250-63.

2) アルギニン

アルギニンは免疫機能改善や蛋白合成の亢進, 創傷治癒を促進する作用があり, 微小循環調整に大切な一酸化窒素(NO)の基質である。一方で, 過剰な一酸化窒素の産生により, 末梢血管の過度な拡張や循環動態への悪影響が危惧されている。Galban らは敗血症患者 176 名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 名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 名に対し, 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 Heterogenous 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. *J Parenter Enteral Nutr.* 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 pharmaconutrients 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

EPA, DHA, γ リノレン酸, 抗酸化物質を強化した脂質 55%の市販の栄養剤を使用した敗血症患者へのRCTは3報ある[1-3]。Pontes-Arrudaらは, ALI/ARDSを伴う重症敗血症患者 165 名を対象として, EPA, DHA, γ リノレン酸, 抗酸化物質を強化した脂質成分が 55%の栄養剤と, 強化していない脂質成分はほぼ同量の栄養剤とを用いて比較し, 強化した栄養剤の使用により肺酸素化能, 臓器障害の発生率, 生存率, 人工呼吸管理日数および ICU 在室日数が有意に減少したと報告している[1]。[1]の論文に対し, 本邦の人種を考慮した後ろ向き検討では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 名を対象に, 脂質成分が 29%の通常栄養剤をコントロールとして, 同じ強化栄養剤の効果を検討した[2]。強化した栄養剤により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, 病院滞在日数に有意な減少を認めしたが, 死亡率には有意差を認めなかった。Grau-Carmona らは敗血症患者 133 名を対象として, 同様の強化した脂質成分が 55%の栄養剤と脂質成分が 30%の通常栄養剤とを用いて比較した[3]。

強化した栄養剤の使用により死亡率, 肺酸素化能, 感染症発生率, 臓器障害発生率に有意差を認めなかったが, ICU 滞在日数(16 日 vs 18 日)の有意な短縮を認めた。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や抗炎症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. Pontes-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.

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 名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]。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)。

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]。

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), 耐性コアグラウ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の、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)。

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ランダム化比較試験(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 $9\mu\text{g/dl}$ 未満の患者と定義)へのステロイド投与は、ショックの早期離脱率の増加と28日後死亡率の有意の低下を認め、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期間は有意に短縮したが、28日後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遅れ(前者:ショック発症8時間以内対後: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『ショックの早期離脱効果は認められるが、28日後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日後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用性の間に統計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問題もあることから[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、長期ステロイド投与でも高血糖、高Na血症の発生率が有意に増加することが指摘されている。一方、発生率の有意な増加はないものの、重複感染や筋力低下などの副作用にも注意が必要である。

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; Jan 3. [Epub ahead of print]
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:ショック発生早期に投与する(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研究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、ショック早期離脱率のみならず28日後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 fludrocortisone 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(240mg/日)の持続投与を行う(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の高用量ステロイド投与は, 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, 共にショックの早期離脱が得られ, 前者では28日後死亡率が有意に改善したが, 後者ではみられなかった。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り4つに分類している。つまり, 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, ショック離脱率に加え, 28日後死亡率の改善を認めた。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, ショック改善効果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, 長期投与が必要と思われる。

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

methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 1987; 317:653-8.

2. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect 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 fludrocortisones on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862-71.
4. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008; 358:1117-24.
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(2B)やフルド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(1A), 敗血症性ショックに対する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(2C)[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、最強の力価を有し半減期も長いため、即時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: Methylpredonizolone 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。一つのクロスオーバー試験で、ステロイドの突然断薬後に血行動態

や免疫機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 fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.
2. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645-50.
3. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111-24.
4. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723-32.
5. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457-64.
6. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al. Physiologic-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care* 2002; 6:251-9.
7. Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: A double-blind, randomized, placebo controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512-20.

10. DIC 対策

CQ1:敗血症に合併する DIC は治療すべきか？

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

解説: DIC の原因病態の内、約 50%弱が敗血症であると言われている[1]。しかし、Surviving Sepsis Campaign の国際ガイドラインには、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/DOC 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. *日救急医学会誌* 2005; 16:188-202.
2. Gando S, Wada H, Asakura H, et al. Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11:71-6.

3. Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group: A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. Crit Care Med 2006; 34:625-31.
4. Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group: Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: Results of a multicenter, prospective survey. Crit Care Med 2008; 36:145-50.
5. 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会. 第 1 回 Sepsis Registry 調査(2007 年 10 月～12 月).

CQ3: DIC の治療はどの時点で開始するか？

A3: 急性期 DIC 診断基準で DIC と診断された時点で DIC の治療を開始することが望ましい(1C*).

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 患者の予後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(2B*), アンチトロンビン製剤(2A), ヒトリコンビナント・トロンボモジュリン(2B*)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、未分化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) (2D*)

本剤の DIC に対する効果を検証した RCT や meta-analysis は見いだせない。APC[2]や rTM[3]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 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[4]。いずれにしても推奨レベルは低い。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) (2C*)

Dalteparin が本邦では唯一承認されている。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[5]。

3)ダナパロイド(Danaparoid sodium:DS) (2B*)

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[6]。

4) アンチトロンビン製剤(Antithrombin:AT) (2A)

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[4]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[7]、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[8]。そのような報告にもかかわらず、SSCG2008 では、今後さらなる臨床試験が実施されるまでは現時点でアンチトロンビン使用を推奨することはできないとしている。日本では、エクスパートコンセンサスとして、上記の報告[7,8]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]。

5) 活性化プロテインC(Activated protein C: APC) (国内未承認)

組み換え型 APC (drotrecogin alpha [activated]) は、重症敗血症を対象とした PROWESS trial で、28 日後の死亡率を有意に減少させた[9]ことから、唯一重症敗血症の治療薬として欧米で市販されている薬剤である。しかし、小児や致死率の低い症例では、APC による有益な結果を見出せず、逆に出血性合併症の発症頻度は有意に高いことが報告された (ADDRESS trial) [10]。また、2011 年 10 月 PROWESS-SHOCK study でも敗血症性ショック症例の 28 日後生存率に何ら有益性が見いだせず、2011 年 10 月に本剤の製造元である Eli-Lilly 社が製造を中止すると発表した。

6) トロンボモジュリン(Thrombomodulin: TM) (2B*)

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[7]。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む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、この複合体はプロテイン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 5 因子、活性化第 7 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[3,11]。TM は、抗凝固作用のほかに、血栓溶解阻害因子(TAFI: Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor)の活性化を介した抗線溶作用を有する[12]。さらに rh-TM は、HMGB-1 (High Mobility Group Box-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[13]。DIC 症例 234 名を対象に、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明らかに DIC を改善させたとしている[3]。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[14]。

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. Aoki N, Matsuda T, Saito H, et al. CTC-111-IM Clinical Research Group. A comparative double-blind randomized trial of activated protein C and unfractionated heparin in the treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 2002; 75:540-7.
3. 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.
4. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, et al. KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-78.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al. High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: efficacy and safety. KyberSept Investigators. *Crit Care Med* 2006; 34:285-92.
9. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
10. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. *N Engl J Med* 2005; 353:1332-41.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

Q5:敗血症性 DIC に蛋白分解酵素阻害薬は有用か？

A5:FOY や FUT などの合成プロテアーゼ阻害薬(Synthesized 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(2B*)、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(2D*)。

解説:SPI はアンチトロンビン(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 症例でも効果が期待できる。SPI は DIC に対して保険適応があり、ヘパリン、ヘパリン類に比較して出血性合併症の生じる頻度が少ないことから、日常臨床でよく使用されてきた。

1) メシル酸ガベキサート(GM)

DIC に対する SPI 療法の RCT は GM に関する 2 文献のみであった[1,2]。これらのうちの一つは日本からの報告で、血液疾患、産科疾患を除く厚生労働省 DIC 診断基準で 6~8 点の pre- or mild DIC の成人 ICU 患者を対象とした、GM 群(2 mg/kg/時)20 例と生食群 20 例で薬剤を 7 日間投与した RCT である[1]。その結果、7 日以内の死亡は GM 群で 2 例、生食群で 4 例、30 日後の死亡率は GM 群 40% (8/20)、生食群 35% (7/20)であった。3 日目の D-dimer (GM 群で高値)以外の凝固線溶系検査では両群間に有意差はなく、D-dimer、DIC スコアは生食群で早期に低下した。

もう一つの RCT は、腹部手術後に感染症から DIC を発症した ICU 患者(厚生労働省 DIC 基準 7 点以上)を対象としたもので、GM 群では 5 日間以上 GM (1 mg/kg/時)を投与し、治療薬のない対照群と比較した[2]。各群には 25 例ずつエントリーされ、TNF- α 、IL-6、生存率、術後 7 日目までの DIC score、APACHE II スコアを評価した。その結果、両群の死亡率は GM 群 24% (6/25)、対照群 36% (9/25)で有意差はなく、TNF- α 、IL-6 も群間に差は認められなかったが、GM 群で DIC score、APACHE II が早期に減少した。上記 2 つの RCT は症例数が少ないために有意差を証明できなかった可能性もある。

国内における大規模な多施設共同 RCT[3]は、厚生労働省 DIC 診断基準が作成される以前、GM の研究開発段階に行われた。この研究は、自家製 DIC 診断基準により DIC または DIC 準備状態と診断された症例を対象とした無盲検化 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]。GM は 1-2mg/kg/時、UFH は 1 万-2 万 IU/日 or 100IU/kg/日で 3 日以上投与し、平均する

と GM 群では $16.1 \pm 16.0(3-83)$ 日間, UFH 群では $16.0 \pm 16.9(3-111)$ 日間投与された。DIC 病態に対する両薬剤の効果を, 主治医判定による臨床所見・検査所見・総合効果・有用性の各項目において 5 段階で評価し, 薬剤の優劣比較(独自の効果判定基準による委員会判定), 最終転帰(生死), DIC に起因する転帰(生死)も調べた。その結果, 調査期間は不明であるが, 全体の生存率は GM 群 57%, UFH 群 63%で, 両群間に有意差は認められなかった(95%CI 不明)。DIC に起因する死亡に関しては, 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) ($p=0.028$)が, 基礎疾患等に起因する死亡では逆に有意に多かった(GM 群 37/109, UFH 群 16/94)($p=0.0066$)。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($p<0.01$)。自家製 DIC 診断基準の値の変動で比較すると両群に差はなく(改善 GM 群 63%, UFH 群 62%), 担当医による効果判定の結果は GM 群 45%, UFH 群 38%であった。

2) メシル酸ナファモスタット(NM)

NM の研究開発段階で国内 57 施設を含む大規模な多施設共同 RCT が行われた [4]。これは, 厚生労働省 DIC 診断基準により DIC または DIC の疑いと診断された 163 例(NM 群 82 例, UFH 群 81 例)を対象とした非盲検化 RCT で, 各群には NM 0.2mg/kg/時あるいは UFH 10 IU/kg/時が投与された。評価は, 主治医判定(臨床所見, 安全性, 有用性, 臨床所見と検査成績から評価した有効性), ならびに委員会判定(臨床所見と凝血学的検査スコアの変動から見た有用性)で決定された。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。主治医判定による有効率は, 7 日目までの判定で NM 群 41.7%, UFH 群 42.1%, 最終日判定で NM 群 56.7%, UFH 群 47.4%で, 委員会判定でも有意差はなかった。本研究は, 我が国の薬剤治験法に則った, 基礎疾患別にブロック化した RCT であったが, 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臨床的に意義のある評価項目において, UFH と同等あるいはそれ以上の効果を発揮する可能性が示唆された。

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 (FFP: Fresh Frozen Plasma)

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) PC (Platelet Concentrates)

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 Thrombocytopenic Thrombotic 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:急性腎不全を伴う敗血症に対する 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(1B)。
- ・しかしながら, 重症敗血症, 敗血症性ショックでは, 早期開始を推奨する(1B)。

解説:2000 年以降に報告された level C 以上の RCT2 報[1,2], 前向き観察的研究 2 報[3,4]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。RRT の開始時期の指標を血中尿素窒素, クレアチニン[1,3], 尿量[2]とした場合は開始時期を決定するには不十分であった。2009 年 Bagshaw らは国際多施設観察的研究(BEST kidney study)にて, RRT 開始時期の指標を血中尿素窒素, クレアチニンとしても予後とは関係しないが, 入室から2日以内にRRTを開始した群の死亡率は59%, 2~5日では62%, 5日以上では73%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]。2008 年 Seabraら[5], 2011 年 Karvellasら[6]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。こと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 名中 594 名)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 RENALstudy の生存率は 44.7%, 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[7]。この点に関しては, 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[8]。

1. Bouman CS, Oudemans-Van-Straaten HM, Tijssen JG, et al. Effects of early high-volume continuous veno-venous 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 late in patients with acute renal failure following coronary artery bypass surgery. Hemodialysis Int 2004; 8:320–5.
3. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini EP, 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. 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.
6. 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. (doi:10.1186/cc10061)
7. 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.
8. Palevsky PM. Renal support in acute kidney injury—How much is enough? N Engl J Med 2009; 361:1699–701.

CQ2: 急性腎不全を伴う敗血症に対する 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 level A の RCT2 報[1,2], level B の RCT4 報[3-6],

level C の RCT1 報[7], および level B の観察的研究 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 Sらの報告[7]のみである。これら, 7 報の RCT のうち Mehta らの報告では CRRT が IRRT より有意に死亡率が高く[3], 他の 6 報では CRRT と IRRT では死亡率に差はなかった。この 6 報のうち 2006 年に Vinsonneau らにより Lancet に報告された Hemodiafe study(フランス 21 施設, 359 症例)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]。但し, この試験では IRRT 群での生体適合性の優れた 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 症例)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いと報告(level A)した[2]。但し, 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。2012 年の改訂版でも同様の推奨がされている。実際 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。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 として施行されている[15]。一方, 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会第一回調査(2007 年 10 月 1 日~12 月 31 日)の調査結果[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 APACHEII(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, Filipovic–Grcic I, Merkler M, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)—what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003; 25:855–62.
5. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1630–7.
6. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1000–7.
7. John S, Griesbach D, Baumgartel 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, Schon 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. Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E, et al. Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. J Am Soc Nephrol. 2006; 17:3132–8.
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: 急性腎不全を伴う敗血症に対する RRT における至適血液浄化量は?

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 level A の RCT 6 報[1–6], level 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 P らの報告[6]のみである。2000 年に Lancet に報告された Ronco らの RCT では、CHF の血液濾過量 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(1123 症例の 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)の死亡率は、それぞれ 53.6%, 51.5%と有意差は得られなかった

[4]。2009年には同じく N Engl J Med 誌に RENAL study(1464 症例の 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 hemofiltration. *Lancet* 2000; 356:26-30.
2. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increase 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: single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011; First published online: September 2, 2011
7. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346:305-10.
8. Bouman CS, Oudemans-Van-Straaten HM, Tijssen JG, et al. Effects of early high-volume continuous veno-venous 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-Tellot 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: 急性腎不全を伴わない敗血症に対して(持続)血液濾過(透析)は有効か？

A4:

- ・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ことによりサイトカイン等のメディエータは除去されうる(1C)。
- ・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高い(1B)。
- ・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(2B)。

解説: 2000年以降に報告された level B 以上の RCT 7 報, cross over 試験 1 報を抽出した。敗血症に対して高濾過流量(6l/hr)と通常濾過流量(1~2l/hr)を比較した 3 論文

(RCT2 報[1,2], cross over 試験 1 報[3])とも、高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、血中サイトカイン濃度の有意な低下を報告している。敗血症に対して CH(D)F 群と保存治療群を比較した RCT である 5 論文[4-8]のうち 4 報は AN69 hemofilter を使用し血中サイトカイン濃度の推移を比較している。Cole ら[4]の報告では血中サイトカイン濃度の低下は認められなかったが、その他の 3 報[5-7]は、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 72 時間の CHF と保存治療を比較し、CHF 群で IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 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]。残る 1 報は Payen らにより敗血症に対する CHDF の早期導入が有害であることを示したものである。彼らは重症敗血症の早期患者に PS hemofilter を使用した CHF を 96 時間施行し、保存治療群と比較した。CHF の早期導入は、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、濾過液流量は 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]。

海外ではサイトカイン除去目的で濾過液流量の増加、high cut-off filter [10], AN69 hemofilter の選択使用等の方法で臨床試験が行われているが、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濾過液流量濾過に反対の立場をとっている[11]。日本では、濾過液流量に制限もあり、平澤、織田らが提唱しているように cytokine-absorbing hemofilter (PMMA,AN69) を使用するのが実践的であり[12]、海外からも同様の考え方が提唱されている[13]。既出の RENAL study では全例が AN69(AN69ST 含む) hemofilter 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、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, Otkong 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 MJ, 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 Disease* 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* 2008 (doi:10.1093/ndt/gfn 666)
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(1B)。
- ・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(1C)。

解説:2000 年以降に報告された level B の RCT2 報[1,2]を抽出した。2005 年に報告された欧州 6 施設の ICU にて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、IL-6、SOFA score の改善に有意差は認められなかった[1]。但し、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、 PaO_2/FiO_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 論文は殆どが日本の症例報告で、かつ同一施設からの症例を重複して数えられ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[5]。しかしながら、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[6]。前述の Sepsis Registry 委員会の調査結果[7]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 APACHEII(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。

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. 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. Critical Care 2007; 11:R47 (doi:10.1186/cc5780)
4. Vincent JL, Amaral AC, Kida Y, et al. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. JAMA 2009; 302:1968-70.
5. 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.
6. Hirasawa H. Indications for blood purification in critical care. Contrib Nephrol 2010; 166:21-30.
7. 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).

略語一覧

略語	Spell out	日本語
RRT	renal replacement therapy	腎代替療法
CRRT	continuous renal replacement therapy	持続的腎代替療法

IRRT	intermittent renal replacement therapy	間歇的腎代替療法
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	トレミキシンを用いた直接血液灌流法
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	—	acrylonitrile と sodium methylsulfonate との共重合ポリマー
PMMA	polymethylmethacrylate	
PS	polysulfone	
BEST kidney study	the Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney study	
RENAL study	The Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level of renal replacement study	
ATN study	Acute Renal Failure Trial Network study	
EUPHAS trial	Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Sepsis trial	

12. ガンマグロブリン

CQ1:敗血症におけるガンマグロブリン投与の適応は？

A1:成人敗血症へのガンマ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、ガンマグロブリンの投与を考慮してもよい(2B)

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、加えてガンマグロブリンが投与されると死亡率が改善するが[5]、最初の抗菌薬が不適切な場合には、ガンマグロブリン投与だけでは予後は改善しない[5]。

敗血症/敗血症性ショックに対するガンマグロブリン投与に関する無作為化比較試験(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症例を対象にした非盲検RCTを行ったMasaokaら[6]は、ガンマグロブリン投与(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、ガンマグロブリン投与(1日目:0.6g/kg,2日目:0.3g/kgの2日間投与)により、28日後死亡率は改善しなかったが、APACHE IIとICU生存率の有意な改善や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で(ショック合併率が約75%,平均APACHE IIが28)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日後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ガンマ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(成人敗血症は 10 論文)をメタ解析したところ、投与群の 30 日後死亡率が有意に低下したが、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 年に発表したものであるなど、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、抗生剤の早期投与や 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。

そこで日本集中治療医学会で 2007 年に行なった第 1 回 Sepsis Registry 調査の敗血症 246 例を、ガンマ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, EGDT 達成の有無など 13 因子をマッチングし各群 60 例で比較検討したところ(平均 APACHE II :20, SOFA:8), 投与量は 15g/3 日間と少量ながら、ガンマ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]。

ガンマグロブリン療法は感染症治療の補助療法である。SSCG により、敗血症治療の幹となる EGDT に代表される全身管理や、血液培養の徹底、抗生剤の早期投与など感染症治療が徹底されつつある今日、大規模な RCT によりガンマグロブリン投与の有効性に関して再検討する必要がある。

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. Streptlg 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 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. Japanese Journal of Chemotherapy 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; 35:2677-85.
 14. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2007; 35:2686-92.
 15. Alejandria MM, 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: ガンマグロブリンをいつ投与するか？

A2: 敗血症発症早期にガンマグロブリンの投与を考慮してもよい(2B)。

解説:敗血症患者に対するガンマグロブリン投与開始時期を直接検討した RCT 研究はみられない。しかし, Berilotら[1]は, 2004年7月~2009年10月までの間, ICUに入室しガンマグロブリンが投与された重症敗血症, 敗血症性ショック129例を対象に, 後方視的に予後とガンマグロブリンの投与開始時期を検討したところ, 生存群は死亡群に比べて有意に早期投与が行われていた(23時間 vs 63時間)。Turgeonら[2]は成人敗血症を対象としたガンマ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日後死亡率の有意な改善を報告している。その中でガンマ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, ガンマグロブリンは, 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* 2011; Jul 5 [Epub ahead of print]
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. *Japanese Journal of Chemotherapy*. 2000; 48:199-217.

CQ3:ガンマグロブリンの投与量と投与期間は?

A3:ガンマ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(2B)。

解説:敗血症患者に対するガンマ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]は成人敗血症に対するガンマ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、ガンマグロブリン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 日後死亡率を検討したところ, 両群とも死亡率の低下を認めたが, 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, ガンマ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る。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, EGDT 達成の有無など 13 因子をマッチングし, ガンマ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], ガンマグロブリンの投与量は 15g/3 日間(0.2g/kg 程度)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, ガンマ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. *Japanese Journal of Chemotherapy*. 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: ガンマ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: 不完全分子型ガンマグロブリン製剤では $Fc\gamma R$ 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、 $Fc\gamma R$ 部分の機能を維持している完全分子型ガンマ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ガンマグロブリンが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。

一般的にガンマ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, 255 Suppl 2008; 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

Q1:敗血症におけるタンパク分解酵素阻害薬の役割は？

A1:プロテアーゼの異常な活性化は敗血症の病態を増悪させ、合併するショック、DIC、急性肺損傷などの一因となることから、臓器障害の予防あるいは治療目的で投与する(2C*)。

解説:タンパク分解酵素阻害薬(プロテアーゼ・インヒビター)は、タンパク分解酵素(プロテアーゼ)の活性を阻害する物質の総称のことである。多くの薬剤は日本のみで開発・使用されていることもあり、エビデンスは少ないものの様々な病態に対してその効果を期待され、長年使用されている。

プロテアーゼは生体防御機構の一つとして必要不可欠な物質であるが、敗血症・重症急性膵炎・急性呼吸不全・ARDSなどの重症病態では、プロテアーゼの異常な活性化を生じる。そのため止血と炎症に関与する4つの重要な酵素系(補体系・凝固系・線溶系・カリクレイン-キニン系)やサイトカインなどの活性化が起こり、過度あるいは不適切な状態になり病態が悪化する。タンパク分解酵素阻害薬はこれら4つの酵素系に対して阻害的に作用する。

動物実験や *invitro* でも核内転写因子である NF- κ b の結合活性を抑え、炎症性サイトカインである IL-6, IL-8 や TNF α , および敗血症の後期致命的メディエータとされる HMGB1を含め、敗血症時に悪影響を与えるサイトカイン等を抑制し、循環動態や肺酸素化能の改善を示唆する論文が数多く報告されている(メシル酸ナファモスタット:NM[1], メシル酸ガベキセート:GM[2], ウリナスタチン:UTI[3,4], シベレスタットナトリウム:sivelestat[5,6])。

敗血症では生体の恒常性が破綻し臓器障害が引き起こされる。タンパク分解酵素阻害薬は、その作用機序から敗血症に合併する臓器障害を予防し、生体の恒常性を維持する可能性がある。一方では、敗血症の治療が遅れ微小循環障害による臓器不全を起こしてから投与しても、期待されるほどの効果がみられない可能性がある。また、原疾患となる感染に対する治療や補助療法などが適切に行われることが前提であり、これらによってタンパク分解酵素阻害薬の効果が左右される可能性は大きい。したがって、敗血症の病態を的確に把握し時期を逸することなく使用することが望ま

れる。近年、タンパク分解酵素阻害薬の評価が見直されているものの、投与量を含め投与開始時期や投与対象症例の再検討が必要であり、今後は大規模なスタディーによる再評価が待たれる。

1. Hagiwara S, Iwasaka H, Matumoto S, et al. Nafamostat mesilate inhibits high-mobility group box 1 by lipopolysaccharide stimulation in murine macrophage RAW 264.7. *Shock* 2007; 27:429–35.
2. Murakami K, Okajima K, Uchiba M, et al. Gabexate mesilate, a synthetic protease inhibitor, attenuates endotoxin-induced pulmonary vascular injury by inhibiting tumor necrosis factor production by monocytes. *Crit Care Med* 1996; 24:1047–53.
3. Tanaka R, Fujita M, Tsuruta R, et al. Urinary trypsin inhibitor suppresses excessive generation of superoxide anion radical, systemic inflammation, oxidative stress, and endothelial injury in endotoxemic rats. *Inflamm Res* 2010; 59:597–606.
4. Endo S, Inada K, Yamashita H, et al. The inhibitory actions of protease inhibitors on the production of polymorphonuclear leukocyte elastase and interleukin 8. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993; 82:27–34.
5. Suda K, Takeuchi H, Hagiwara T, et al. Neutrophil elastase inhibitor improves survival of rats with clinically relevant sepsis. *Shock* 2010; 33:526–31.
6. Shibata S, Takahashi G, Shioya N, et al. Suppressive effects of sivelestat on interleukin 8 and TNF- α production from LPS-stimulated granulocytes in whole blood culture. *J Anesth.* 2010; 24:901–7.

CQ2:タンパク分解酵素阻害薬の敗血症への適応は？

A2:

- ・ ウリナスタチン:敗血症性ショックに対して(2C*).
- ・ メシル酸ガベキセート, メシル酸ナファモスタット:敗血症 DIC に対して(2B*).
- ・ シベレスタットナトリウム:ALI/ARDS に対して(2B*).

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。しかし、敗血症のみを対象とした研究が少ないため、他の病態を対象に行われた研究を評価して推奨の参考とした。

以下にウリナスタチン(以下 UTI), メシル酸ガベキサート(以下 GM), メシル酸ナフアモスタット(以下 NM), シベレスタットナトリウム(以下 sivelestat)について、それぞれの適応と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は酸素ラジカル消去作用を有している[3]。最近中国で行われたRCT[4-7]では、UTIの使用量やThyomycin α 1を併用するなど、日本とは投与方法が異なるが、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。

2) GM 及び NM

GMの適応は、タンパク分解酵素(トリプシン、カリクレイン、プラスミン等)逸脱を伴う急性膵炎、慢性再発性膵炎の急性増悪期、術後の急性膵炎と、汎発性血管内血液凝固症(DIC)である。タンパク分解酵素異常が様々な病態の悪化に関与しているため、敗血症に合併する種々の病態に効果がある可能性がある。敗血症に合併したDIC症例における治療では、その抗凝固作用はAT-Ⅲの影響を受けないため、AT-Ⅲが低い症例でもその効果を期待でき[8]、急性膵炎においてその合併症やコストの減少を認めることが報告されている[9]。

また NM の適応は、肺炎の急性症状の改善、DIC、血液透析の灌流血液の凝固防止であるが、SIRS に合併した DIC において有意に合併症を減少させたとする報告がある[10]。敗血症性 DIC に対する推奨については DIC の項を参照されたい。

3) 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 および 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なかった[11]。しかしながら、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改善して $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ ratio のみならず、DIC score も改善し ICU 入室期間が短縮したことが報告されている [12-14]。

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もある[15]。2011 年に報告された相川らの 581 例の多施設調査においては、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[16]、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 alpha1: 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 alpha1- 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. Taenaka N, Shimada Y, Hirata T, et al. Gabexate mesilate (FOY) therapy of disseminated intravascular coagulation due to sepsis. *Crit Care Med* 1983; 11:735-8.
9. Pederzoli P, Bassi C, Falconi M, et al. Gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis. *Ann Ital Chir* 1995; 66:191-5.
10. 丸藤哲, 亀上隆, 南崎哲史, 他. Systemic inflammatory response syndrome(SIRS)に合併したDICに対するnafamostat mesilate の効果. *日救急医学会誌* 1996; 7:120-7.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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. *Prog Med* 2003; 23:915-9.
15. 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.

16. 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、エビデンスに基づき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。