

敗血症関連脳症（Sepsis Associated Encephalopathy）の“今”を理解する

近藤 豊

日本集中治療医学会 神経集中治療委員会
順天堂大学医学部附属浦安病院 救急診療科

患者様の社会復帰がゴールとなった現代の ICU において、神経集中治療はもはや全ての集中治療医が知っておくべき重要な分野の一つである。本項では、神経集中治療のホットなトピックスの一つである「敗血症関連脳症」を紹介する。

【はじめに】

敗血症は集中治療室における予後不良な疾患の一つであるが、直接的な脳の障害がないにも関わらず、患者に意識の変容や神経学的異常所見を伴うことを経験する。近年、敗血症関連脳症（Sepsis Associated Encephalopathy、以下 SAE）が注目され、その病態の理解が必要である。敗血症に SAE を合併するとその予後は悪化し、さらに医療費の負担増加や入院期間の延長とも関連している¹。

【定義・診断基準】

現在のところ明確な診断基準はない。敗血症に伴う急性精神症候であるせん妄や意識障害を呈するものが SAE と診断されるが、他の疾患を除外することが必要である。つまり敗血症の診断となった患者のうち、脳出血・脳梗塞・クモ膜下出血などの中枢神経系の器質的異常や直接的な脳神経感染症でないものが“今”の SAE である¹。

【病態】

SAE では敗血症による脳への影響が挙げられており、主に炎症性メディエーターが血液脳関門（Blood Brain Barrier）の一部を破綻させ、通過することで起こす脳障害が原因として考えられている（一次性脳障害）。その他、脱水・血糖異常・敗血症では低酸素血症なども敗血症では起こり、さらに敗血症性ショックになると臓器血流低下や脳内の血管においても血管内細胞障害が起こるが、それらの影響でも脳組織での微小循環障害による敗血症性脳症を引き起こす可能性が考えられる（二次性脳障害）。その他にも脳のミトコンドリア障害や神経伝達物質の異常なども言われており、単一ではなく複合的な要因により、敗血症性脳症を引き起こすと考えられている。そのなかで、特に制御不可能な脳内炎症と虚血性変化が SAE の発症に重要な働きをしている²。

脳内炎症には TNFα や HMGB-1 などの炎症性サイトカインが関わりとされる。動物実験において、TNF 受容体のノックアウトマウスでは脳組織への好中球浸潤が少なく、またアポトー

シスが抑制されていた^{3,4}。また別の動物実験ではデクスメトミジンが SAE の予防/治療に有用な可能性が報告されているが、臨床におけるその有効性は未だ明らかではない⁵。

【特徴・疫学】

SAE は感染症を伴う集中治療患者の 70%程度に見られるとされている⁶。また症状はせん妄から昏睡までさまざまであるが、軽症では一時的なせん妄や軽度の意識障害程度である。しかしながら重症例の SAE ではその死亡率は 70%程度と予後不良であり、死亡の原因の多くは脳の障害よりも多臓器不全である⁶。さらに、SAE のその多くは可逆性であるものの、長期的な脳機能障害を引き起こすこともある。2013 年に欧州から報告された研究によると、集中治療室に入室した敗血症患者は、集中治療室に入室した敗血症以外の患者と比べて、2 年経過しても言語習得や記憶に関する認知機能の低下が認められ、左海馬の萎縮を認めていた⁷。なお SAE が長期化した場合、集中治療後症候群 (Post Intensive Care Syndrome: PICS)でも身体障害に加えて、認知機能障害、精神機能障害を呈するため、SAE と区別することは困難である。

【検査・鑑別疾患・治療】

鑑別疾患と検査であるが、日本版敗血症診療ガイドライン 2020 によれば、「脳障害の原因が複合していることも想定し、まず頭蓋内病変 (脳卒中など) および潜在的原因 (代謝異常など) を鑑別する。検査には、頭部画像検査、持続脳波モニタリング、生化学検査、原因となる薬剤の確認、そして必要に応じて髄液検査がある。中でも巣症状が認められれば、頭部画像検査が優先される」とされている⁸。その他、病態に合わせて鑑別すべき疾患を考慮し、適宜検査を追加する。なお SAE の多くに非特異的な脳波異常が認められたという報告がある^{1,7}。また検査の結果、SAE と診断したとしても、現時点では SAE に特異的な治療方法ない。そのため鎮静薬などを用いて症状に合わせた対症療法を行うが、敗血症治療そのものが SAE の治療へつながる。平均動脈圧を 65mmHg 以上に保ちながら脳や各臓器の血流低下を防ぎ、また全身状態を改善させることで体内の炎症性サイトカインの産生を軽減させ、敗血症患者の脳への障害を軽減する。

なお SAE と鑑別すべき疾患として、抗菌薬関連脳症 (Antibiotic-Associated Encephalopathy ; AAE) がある。ほとんどの敗血症患者に抗菌薬が投与されているため、しばしば SAE と誤って診断される。AAE を起こしやすいものに第四世代セファロスポリン系抗菌薬であるセフェピム (CFPM)が挙げられる。CFPM は GABA 受容体への神経伝達を阻害することにより AAE を引き起こすが、その頻度は 15%程度と比較的高い⁹。AAE の場合には抗菌薬の中止が必要となり、抗菌薬投与により状態の改善を図ろうとする SAE とは正反対の治療となるため集中治療医は十分知っておく必要がある。

【まとめ】

神経集中治療では、疾患の種類にかかわらず二次性脳障害を起こしうる全ての病態に対し

て脳指向型管理を実践することが求められる。そのため敗血症においても脳指向型の集中治療管理は必要不可欠であり、集中治療医は SAE とその鑑別疾患を念頭においた敗血症診療が求められる。同時に本原稿を読まれた皆様から、世界へ向けて、SAE の新たなエビデンスを発信して頂きたい。

参考文献

1. Ren C, Yao RQ, Zhang H, et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression. *J Neuroinflammation*. 2020 Jan 10;17(1):14.
2. Adam N, Kandelman S, Mantz J, et al. Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:211-21.
3. Alexander JJ, Jacob A, Cunningham P, et al. TNF is a key mediator of septic encephalopathy acting through its receptor, TNF receptor-1. *Neurochem Int*. 2008;52:447-56.
4. Ren C, Tong YL, Li JC, et al. Early antagonism of cerebral high mobility group box-1 protein is benefit for sepsis induced brain injury. *Oncotarget*. 2017;8:92578-88.
5. Mei B, Li J, Zuo Z. Dexmedetomidine attenuates sepsis-associated inflammation and encephalopathy via central α 2A adrenoceptor. *Brain Behav Immun*. 2021 Jan;91:296-314.
6. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012 Oct;8(10):557-66.
7. Semmler A, Widmann CN, Okulla T, et al. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jan;84(1):62-9.
8. Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. 2021 Aug 25;9(1):53.
9. Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Crit Care*. 2017 Nov 14;21(1):276.