

特集
①

敗血症性ショックの初期循環・酸素代謝管理

志馬伸朗 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門救急医学教授)

Point

- ▶敗血症性ショックの認識早期に、循環・酸素代謝蘇生を行うことは重要である
- ▶国内外の敗血症診療ガイドラインでは、早期目標指向型治療のアルゴリズムに基づく蘇生バンドルが提唱されてきた
- ▶平均動脈圧と乳酸値を主な治療目標とする
- ▶リンゲル液などの等張晶質液を初期1時間で30mL/kgをめどに急速投与する
- ▶循環作動薬としては、ノルアドレナリンなどの血管収縮薬を使用する
- ▶輸液製剤の種類と量、中心静脈圧や中心静脈血酸素飽和度、アルゴリズムの有用性などの議論が続いている

1. 敗血症を取り巻く国内外の動向

敗血症(sepsis)は、感染を原因として急性臓器不全やショックが惹起された病態を指し、集中治療室における最頻の死亡原因である。敗血症の中で急性臓器不全を伴うものを重症敗血症(severe sepsis)、ショックを伴うものを敗血症性ショック(septic shock)と呼ぶ(ただし、この重症敗血症という呼称は今後撤廃され、“敗血症”に統一される可能性がある)。

2001年の米国での大規模疫学調査では、敗血症患者は年間75万人発生し、死亡率は29%にも及んだ¹⁾。高齢化、過大侵襲や人為的免疫抑制を伴う新しい治療介入により、その発生率は年間1.5%ずつ増加し、総人口増加率を凌駕する患者数発生が見込まれる¹⁾。したがって、敗血症に対する治療戦略の確立は、救急・集中治療あるいは感染症診療に携わる医療従事者にとって最重要課題である。

2002年、欧州と北米の研究者による合同カンファレンスにおいて、敗血症の死亡率を5年間で25%低下させることを目標に、エビデンスに基づいた敗血症の国際的診療ガイドライン(Surviving Sepsis Campaign Guidelines:SSCG)が作成された。本ガイドラインは2008年に改訂、2012年に再改訂されるとともに²⁾、日本集中治療医学会からは「日本版敗血症診療ガイドライン」(The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis)も公表された³⁾。これらは、敗血症、中でも重症敗血症/敗血症性ショックに対する標準的治療を提案・推奨することにより、予後改善をめざしている。とりわけ、認識早期の迅速な対応を、バンドル(bundle、束)として適応することを勧めている。

表1 敗血症蘇生バンドル

項目	内容
3時間バンドル	①血液培養 ②乳酸値の測定 ③適切な抗菌薬を投与 ④30mL/kgの等張晶質液急速負荷
6時間バンドル	①MAP ≥ 65mmHgとなるように血管収縮薬投与 ②CVPあるいはScvO ₂ 測定 ③乳酸値の再測定

MAP: mean arterial pressure, CVP: central venous pressure,
ScvO₂: central venous oxygen saturation (文献3より作成)

2. 敗血症バンドル

有効とされる介入を限られた時間の中で、バンドル(束)として適応するのがバンドルアプローチである。2008年の重症敗血症のバンドルには、①初期の6時間以内における循環・酸素代謝蘇生を指向した蘇生バンドル、②ICUにおける補助療法に関する管理バンドル、があった。蘇生バンドルには、初期の6時間以内における循環・酸素代謝蘇生を指向した早期目標指向型治療 (early goal-directed therapy: EGDT)と、感染症の診断と抗菌療法が含まれた。2012年のSSCG改訂版では、管理バンドルが削除され、時間により2種類の蘇生バンドルが提唱された(表1)³⁾。

3. 早期目標指向型治療 (EGDT) とは?

敗血症性ショック患者での循環・酸素代謝障害は、全身性炎症反応に伴う各種メディエータを介した血管系の反応、すなわち、静脈系拡張に伴う心臓前負荷の低下、動脈系拡張による後負荷の低下、組織灌流に有効に寄与しない、いわゆるシャント血流の増大、毛細血管拡張による間質への水分漏出、および炎症に伴う心機能障害(収縮障害および拡張障害)に基づく組織循環不全(血流分布異常性ショック)である。対応としては、絶対的あるいは相対的循環血液量不足に対する大量輸液と、過剰な血管拡張に対する血管収縮薬の投与が理にかなっている。ショックが悪化すれば急速に心肺停止に陥るし、酸素代謝異常から全身の多臓器障害・不全をきたし、併せて不良な転帰に関連する。したがって、早期にこれを改善することが重要である。

2001年にRiversら⁴⁾は、救急外来で発生した敗血症性ショック症例を対象として、図1のアルゴリズムで6時間以内の目標達成をめざした場合、そうでない場合に比べて有意に生命予後が改善する、と報告した(在院死亡率が46.5%から30.5%)。アルゴリズムの骨子

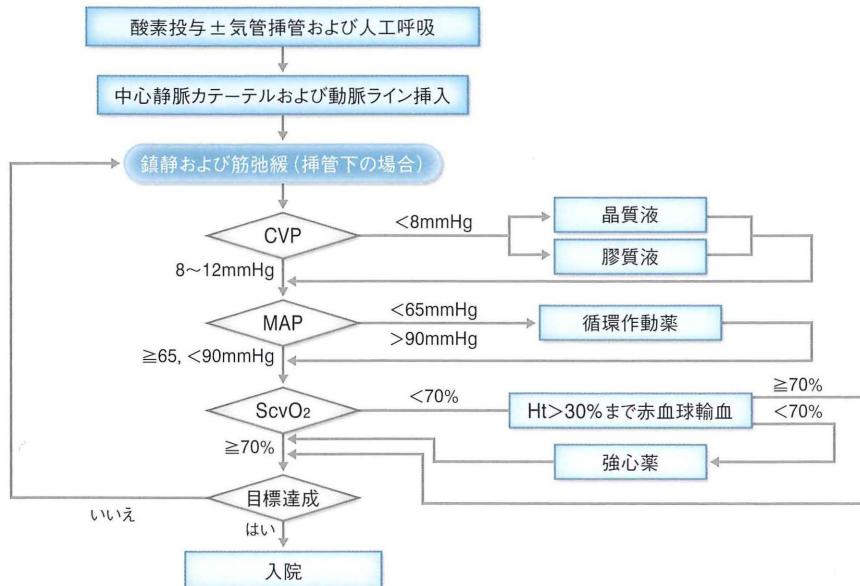


図1 オリジナルのEGDTアルゴリズム

(文献4より作成)

は、中心静脈圧 (central venous pressure : CVP) 8~12mmHg をめざした急速大量輸液、平均動脈圧 (mean arterial pressure : MAP) $\geq 65\text{mmHg}$ をめざした血管収縮薬の投与、そして、中心静脈血酸素飽和度 (central venous oxygen saturation : ScvO₂) $\geq 70\%$ をめざした赤血球輸血の組み合わせである(図1)。本研究の重要な点は、前述のごとくショック時の循環・酸素代謝蘇生介入において、具体的数値目標とともに時間の概念を取り入れたことである。

Riversらの研究を含む13研究を対象にEGDTの有効性を評価したメタ解析⁵⁾では、6時間以内のEGDTを行った7研究においてのみ、死亡の相対リスクが有意に低下していた(RR: 0.77, 95% CI: 0.67~0.89)。これらの知見をもとに、国内外の敗血症診療ガイドラインでは、EGDT概念を取り入れた蘇生バンドルが強く推奨された。

4. EGDTアルゴリズムの再検証

しかし、前述したRiversらの古典的EGDTアルゴリズムについては、画一的なアルゴリズムをすべての症例に適応することへの批判に加え、アルゴリズムに含まれる種々の指標に関する信頼性について再考の余地があった。Riversらの報告における対照群の死亡率がきわめて高いことの問題点や、EGDTを行わなくともより高い生存率が得られるとの指摘もあった⁶⁾。

2014年には、EGDTアルゴリズムの意義を再評価する3つの大規模ランダム化比較試験

(randomized controlled trial : RCT) が報告された。米国の ProCESS 研究⁷⁾は、成人敗血症性ショック患者 1341 名を対象に、患者を EGDT プロトコール群、中心静脈カテーテル留置を必須とせず、収縮期血圧 (100 mmHg)、ショックインデックス (0.8)、尿量を指標とした標準治療プロトコール群、プロトコールも用いない通常治療群の 3 群にわけ比較したが、60 日死亡率は EGDT 群 21.0%、標準治療群 18.2%、通常治療群 18.9% で同等であった。

オーストラリア/ニュージーランドの ARISE 研究⁸⁾は、成人敗血症性ショック患者 1588 名を対象とし EGDT 群と通常治療群で比較したが、90 日死亡率は EGDT 群 18.6%、通常治療群 18.8% で同等であった。治療開始から 6 時間以内の輸液量、血管収縮薬投与量、赤血球輸血量、ドバタミン使用量は EGDT 群で有意に多かった。

英国の ProMISe 研究⁹⁾は 1260 名を対象とし、90 日死亡率は EGDT 群 29.5%、通常治療群 29.2% で、やはり同等であった。以上を統合したメタ解析でも、EGDT アルゴリズムの使用は生命予後を改善させず、ICU 入室率を増加させる結果となった¹⁰⁾。

アルゴリズムに示される指標の中で、中心静脈カテーテルの挿入を必要とする CVP あるいは ScvO₂ の利用が問題となる。CVP という圧指標は、適正な循環血液量ひいては心臓前負荷、あるいは輸液反応性の指標になりえないと考えられており¹¹⁾、また、8~12 mmHg の目標値が絶対的指標かどうかとも不明である。観察研究の知見ではあるが、敗血症患者においては CVP 値が高いほど、急性腎傷害 (acute kidney injury : AKI) の新規発生率が高くなるとの報告もある¹²⁾。

また、敗血症性ショックの多くでは、末梢シャント血流の増加に伴う組織酸素摂取異常により、ScvO₂ は高値となりうる。ScvO₂ は、低すぎる場合も高すぎる場合も、組織酸素代謝は異常であることから、敗血症患者の循環管理指標として高い ScvO₂ を目標とすることが適切かどうかはわからない。

乳酸値は、ショック時には主として組織酸素代謝失調の結果として高値を呈する。その連続測定と低下度合い (最大値の ≤ 20%) を組み入れた循環・酸素代謝蘇生により、臓器不全の程度や生命予後 (43.5% vs. 33.9%) が改善する、とされる¹³⁾。

以上をまとめると、循環・酸素代謝蘇生を古典的な EGDT アルゴリズムに基づいて行っても生命予後は変わらず、心拍数、血圧に加え乳酸値の推移を利用することが簡便かつ十分かもしれない。

5. 輸液は何を使用するか？

治療介入としての輸液療法についてはどうだろうか。Rivers らの研究では、初期 6 時間以内に約 5000 mL の急速大量輸液が行われている (対照群は 3500 mL)⁴⁾。興味深いのは、72 時間の輸液体量は EGDT 群と対照群で変わらないことである。これは、より早期の輸液が転帰改善に寄与している可能性を示す。上述の EGDT に関連した 3 つの新しい大規模

表2 各種輸液の組成

	血漿	5%アルブミン	生理食塩水	乳酸リングル液
Na ⁺ (mEq/L)	135～145	148	154	131
K ⁺ (mEq/L)	4.0～5.0	0	0	4.5
Ca ²⁺ (mEq/L)	2.2～2.6	0	0	2.7
Cl ⁻ (mEq/L)	95～110	131	154	109
乳酸 (mEq/L)	0.8～1.8	0	0	28
血清浸透圧 (mOsm)	291	250	308	280

RCT^{7)～9)}でも、EGDT群と非EGDT群で、群割り付けまでに約4500～5000mL、割り付け後6時間以内にも約4500mLの大量輸液が行われている。したがって、敗血症性ショックに対する初期急速輸液、特に蘇生バンドルに記載されている初期輸液、ことに1時間以内の急速輸液は有益であろう。

問題は、過剰すぎる輸液が不良な転帰に関連する危険性である。過剰輸液は第1病日で67%、第3病日で48%にみられたとの報告や¹⁴⁾、初期12時間以内の輸液体量が1万mLを超えた群で生命予後が有意に不良となる報告がある¹⁵⁾。過剰輸液は肺損傷や消化管縫合不全の危険因子ともなりうる。しかし現時点では、どこまでが過剰輸液であるのか、さらには“過剰性”をどのように評価するかは不明であり、動脈圧を過度に高めるまで輸液を継続しないことや、循環が安定したら除水を考慮する。

輸液製剤の選択に関して、敗血症性ショックの急速補液療法に用いられる輸液を表2にまとめた。Rochwergら¹⁶⁾による体系的レビューとネットワークメタ解析では、14研究で1万8916名の敗血症患者データを解析し、調整晶質液(リングル液)あるいはアルブミンが、それぞれ生理食塩水あるいは代用血漿製剤に比べて生命予後を改善することを示した。重症敗血症/敗血症性ショック患者を対象に、血清アルブミン値3.0g/dLを目標に20%アルブミンを投与した群と、晶質液のみを投与した群を比較した多施設RCT¹⁷⁾では、28日死亡率はアルブミン群31.8% vs. 晶質液群32%で有意差はみられなかったが、敗血症性ショック患者(1121名)におけるサブグループ解析では、アルブミン群で死亡率が有意に低かった(43.6% vs. 49.9%)。

一方、2014年に報告された敗血症患者を対象としたメタ解析¹⁸⁾で、アルブミン輸液群は晶質液(相対リスク0.93, P = 0.07)およびアルブミン以外の膠質液群(相対リスク1.04, P = 0.76)と比較して、死亡率に影響を与えたなかった。

晶質液の選択肢には、生理食塩水とリングル液(緩衝液により、重炭酸、乳酸、酢酸など)がある。生理食塩水はコストは安いが、Na濃度やCl濃度が高く緩衝液が入っていないために“非生理的”であり(表2)、大量使用により希釀性アシドーシスや高Cl血症ひいては腎障

害をきたす懸念がある。集中治療患者を対象としたメタ解析において、生理食塩水などCl濃度が高い輸液(111mEq/L以上)の使用は、AKIの発生率増加に関連していた¹⁹⁾。

以上を考慮し、臨床現場での使用における容易性やコストもふまえ、現時点ではリンゲル液を第一選択とすることが理にかなっている。

6. 循環作動薬はどうするか

敗血症性ショックのうち、とりわけ血管拡張し末梢が温かい温ショックを呈する場合、血管収縮薬(ノルアドレナリン、ノルアドレナリンとバソプレシンの併用など)をまず投与する²⁾³⁾。ドパミンは、少量では血管拡張作用を有し、また心房細動などの不整脈発生率が高まる危険性があることから、選択する理由を見つけることが難しい²⁰⁾。

一方、心機能が低下し、末梢が冷たい場合(冷ショック)では、陽性変力作用を有する薬剤(アドレナリン、ドブタミンとホスホジエステラーゼⅢ阻害薬などの併用)が考慮されるが、各薬剤間の優劣を直接比較した検討はない。

7. 今後の課題

敗血症性ショック患者の循環管理では、適切な輸液と血管収縮薬の使用により早期の循環安定と酸素代謝の改善をめざすことが患者予後の改善につながる。今後、適切な目標指標と閾値、とりわけ、より非侵襲的でかつ簡便な循環指標、あるいは過剰輸液の評価と撤退目標などに関する知見集積が求められる。一方、近年報告された複数のRCTにおいて、対照群の死亡率がきわめて低くなっている^{7)~9)}。この理由として、ガイドラインの普及などに伴い、初期大量輸液の概念が常識化したこと、EGDT以外の敗血症診断治療が改善したこと、また、対照群が経験豊富な救急集中治療医によって管理されていたことが挙げられる。敗血症診療ガイドラインの普及を継続するとともに、集中治療医の配備されたICUを整備し、敗血症性ショック患者を集約して治療することも重要な生命予後改善の方策であると示唆される。

文献

- 1) Angus DC, et al:Crit Care Med. 2001;29(7):1303-10.
- 2) Dellinger RP, et al:Crit Care Med. 2013;41(2):580-637.
- 3) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会、編:日集中医誌. 2013;20(1):124-73.
- 4) Rivers E, et al:N Engl J Med. 2001;345(19):1368-77.
- 5) Gu WJ, et al:Crit Care. 2014;18(5):570.
- 6) Ho BC, et al:Crit Care. 2006;10(3):R80.
- 7) ProCESS Investigators:N Engl J Med. 2014;370(18):1683-93.

- 8) ARISE Investigators:N Engl J Med. 2014; 371(16):1496–506.
- 9) Mouncey PR, et al:N Engl J Med. 2015; 372(14):1301–11.
- 10) Angus DC, et al:Intensive Care Med. 2015; 41(9):1549–60.
- 11) Marik PE, et al:Chest. 2008; 134(1):172–8.
- 12) Legrand M, et al:Crit Care. 2013; 17(6):R278.
- 13) Jansen TC, et al:Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182(6):752–61.
- 14) Kelm DJ, et al:Shock. 2015; 43(1):68–73.
- 15) Boyd JH, et al:Crit Care Med. 2011; 39(2):259–65.
- 16) Rochwerg B, et al:Ann Intern Med. 2015; 162(4):319–20.
- 17) Caironi P, et al:N Engl J Med. 2014; 370(15):1412–21.
- 18) Patel A, et al:BMJ. 2014; 349:g4561.
- 19) Krajewski ML, et al:Br J Surg. 2015; 102(1):24–36.
- 20) De Backer D, et al:N Engl J Med. 2010; 362(9):779–89.

他科からの Question

Q1

重炭酸リングル液、乳酸リングル液、酢酸リングル液の選択のしかたを教えて下さい。

A1

重炭酸リングル液はそのまま利用されるのに対して、乳酸リングル液は肝臓での代謝を受けます。さらに、酢酸リングル液は肝臓以外にも筋肉などでの代謝を受けて重炭酸に変換された後に緩衝効果を発揮する、という差異があります。しかし現時点では、上記3種類のリングル液の効果を敗血症性ショック患者を対象として直接的に比較した研究はなく、優劣をつけることは困難です。

Q2

肺動脈カテーテル(スワン・ガンツカテーテル)の使用は推奨されますか？

A2

敗血症性ショック時の肺動脈カテーテルは、SSCG2012でもルーチンに使用しないことが強く推奨されています。その理由は、肺動脈カテーテル挿入により得られる情報が、臨床転帰の改善に結びつく傍証がないからです。肺動脈カテーテルは侵襲的な手法であり、不整脈の危険性を高めることも問題となります。

Q3

ステロイドの使用は推奨されますか？

A3

SSCG2012では成人の敗血症性ショック患者に対するステロイドのルーチンでの使用は推奨されていません。日本でかつて行われてきたステロイドパルス療法は、予後を悪化させる治療として20世紀に否定されています。一方、下垂体あるいは副腎機能異常など絶対的副腎不全を合併している、あるいは慢性疾患のためにステロイド治療を受けているなど、副腎不全リスクのある敗血症性ショック患者では、ストレス量(200mg/日程度)のヒドロコルチゾン静注を補充することにより循環改善が見込める可能性があります。ただし、生命予後を改善するという明確なデータはありません。