

# 敗血症 Next Stage !

## 敗血症の controversy を追え

敗血症という言葉は何を意味するのであろうか。敗血症という言葉だけでは、肺に異常があるのか、腹腔内に異常があるのか、はたまた頭頸部に異常があるのか全く不明である。しかしながら、“何かしらの感染症がある、もしくは疑われている”そして“臓器障害がある”ということは確実に想起しなければならない。なお感染症が確定できずに疑いであっても、敗血症と診断できることは理解しておくべきである。敗血症という疾患で重要な点は、“重症病態であり集中治療が必要であろう”というイメージであり、重症という言葉を使用しなくても、集中治療の必要性を想起させる。敗血症性ショックではさらに重症となり、カテコラミンなど昇圧薬の使用が必要という治療イメージまで持ち合わせておく必要がある。しかしながら、これらは臨床医による敗血症のイメージであり、同じ敗血症でも研究者が想起するイメージは異なる。研究者は敗血症と言われると、まず、感染を原因とした宿主による全身性の急性炎症反応、免疫応答をイメージするであろう。通常、宿主を守るために炎症反応や免疫応答が誘導されるが、時にこれらの反応が過剰となると、生体にとって不利に働くことがわかっている。この状態を解決すべく、敗血症に対する色々な取り組みが行われているが、未解決な部分は多い。臨床現場、研究現場、様々なところで敗血症の controversy が存在している。

### 敗血症の疫学

敗血症はICU患者でどのくらいが罹患するのであろうか？ 米国においてはICU全患者のうち敗血症は27%であり、英国では12%であった<sup>1</sup>。その割合に大きく違いがあるが、米国の方がICUベッド数が多く、ICU入室基準の違いによるものと考えられている。そのような状況の中、死亡率においては、2017~2018年に日本の22カ所の病院のICUを調べたところ、現在の敗血症の定義(Sepsis-3)を用いた敗血症の死亡率は19.8%であった<sup>2</sup>。一方で、米国の136カ所の病院の院外で発症した敗血症の死亡率は17%であり、それほど日本と変わらない状況である<sup>3</sup>。日本は長い間、敗血症の死亡率が米国より高いと考えられてきたが、今やそれほど

変わらない状況と言えよう。しかしながら、報告により死亡率の数字にはばらつきがあるため、注意が必要である。さらに、入院中に敗血症を発症すると、死亡率が上がることも科学的に示されている<sup>3,4</sup>。そのため入院患者の敗血症予防も必要であり、不要なカテーテルは早期に抜去するとともに、不要な治療や長期臥床を避けることも重要である。院内発症の敗血症はすでに何かしらの疾患で入院しており元々が健康な状態でないこと、さらに多剤耐性菌が起炎菌となることもあり、院外発症の敗血症よりも予後不良である。

## 敗血症の原因と重症化に関わる因子

敗血症の原因に関しては、どうであろうか。敗血症の原因となる感染部位として、肺が64%、腹腔内が20%、血流が15%、腎泌尿器が14%であった<sup>1</sup>。起炎菌は長い間、グラム陽性菌が多かったのだが、近年ではグラム陰性菌によるものが増えてきている。そのため近年では、グラム陰性菌がグラム陽性菌よりやや多いか、ほぼ同じくらいの割合へと変化している。グラム陽性菌ではブドウ球菌（MRSA含む）、グラム陰性菌では大腸菌、緑膿菌が多い。その他の菌種は施設間格差はあるものの、グラム陰性菌では、*Acinetobacter*、*Klebsiella*、*Enterobacter*などの頻度も多く、重要な起炎菌である<sup>5</sup>。また起炎菌は感染部位によっても変わるため、感染源不明の場合、細菌培養の結果から、ある程度の感染部位を推測することが可能である。例えば、グラム陰性桿菌が検出された場合、皮膚軟部組織感染（壊死性筋膜炎を除く）、感染性心内膜炎などは可能性が低く、ある程度、疾患の推測が可能である。

また、敗血症は軽症で済む人もいれば重症化する人もいるため、リスク因子に関して色々な可能性が考えられている。現在、一般的に挙げられているリスク因子を表に示す**表1**。敗血症のリスク因子には患者側の遺伝子多型が強く関与しており、スーパーオキシドジスムターゼ2の一塩基多型（single nucleotide polymorphisms: SNPs）などが敗血症の重症度を決める一因の可能性がある<sup>6</sup>。スーパーオキシドジスムターゼ2のSNPsの違いにより、異なるアミノ酸配列を持ったタンパクを形成するため、その酵素活性も異なると考えられているためである。スーパーオキシドジスムターゼは細胞内に発生した活性酸素を分解する酵素であり、活性酸素の能力に違いが生じると、敗血症病態でのミトコンドリア機能不全やDNA損傷など細胞障害へ影響する可能性がある。その他にもToll様受容体、NOD（nucleotide binding oligomerization domain）様受容体の遺伝子多型なども敗血症の予後との

表1 敗血症のリスク因子

全般	年齢, 免疫抑制状態 (担癌患者, 糖尿病, アルコール多飲, ステロイドや免疫抑制薬の内服など), 患者の遺伝子 (TNF $\alpha$ や Toll 様受容体の遺伝子多型) など
血流感染	血管内留置カテーテルの長期留置, 経静脈栄養
呼吸器感染	COPD の既往, 長期の気管挿管, 手術歴, 誤嚥など
腹部感染	炎症性疾患の既往, 手術歴など
尿路感染	尿道カテーテルの長期留置, 長期臥床, 女性

関連が示唆される。

## 敗血症の治療

治療に関しては、敗血症の適切な抗菌薬の選択ができなかった場合、死亡率が上がるのがわかっている<sup>7</sup>。また早期の抗菌薬投与が死亡率を改善するため望ましいことも事実であるが、目標にすべき時間は未だに議論がなされている。詳細は後述の各章に譲るが、敗血症認知後、抗菌薬投与を1時間以内にするか3時間以内を目指すかが、現在の議論である。また抗菌薬の投与方法においても、間欠投与がよいか、持続投与がよいか、議論中である。日本のICUでは古くから間欠投与を選択している施設が多く、現在でもほとんどの施設は間欠投与である。しかしながら、昨今、 $\beta$ ラクタム系の抗菌薬に関して持続投与の有効性を支持する報告が増えている<sup>8,9</sup>。欧米諸国のICUでは、PK/PD理論\*に基づいて抗菌薬の持続投与が選択されている。24時間中で血中濃度がMICを超えている時間(T)の割合(%)である%T>MICが増えるほど抗菌薬の有効性が高くなるが、持続投与することにより%T>MICを長く保つことができ、その有効性は間欠投与よりも高まるというものである。抗菌薬一つとっても未だに治療方法は変遷していることがわかる。

一方で、抗菌薬以外の敗血症治療は未だその方向性すら定まっていない。今までに議論となった主な敗血症治療薬を表に示す表2。これだけ多くの研究が実施されたにもかかわらず、“予後を改善する”と示せたのは2001年に公表された活性化プロテインCを用いたPROWESS研究のみであった。しかしながらこの活性化プ

\*PK (pharmacokinetics) は薬物動態学, PD (pharmacodynamics) は薬力学薬物動態学を意味する

表2 現在までの主な敗血症治療薬に関わる臨床試験

	敗血症治療薬・(試験名)・出版年	介入と作用機序	対象
抗サイトカイン治療	エタネルセプト <sup>1</sup> ・1996年	TNFに結合して作用を阻害する薬剤	敗血症性ショック 141人
	アナキニンラ <sup>2</sup> ・1997年	リコンビナントIL-1受容体拮抗薬。炎症性サイトカインであるIL-1の働きを阻害	重症敗血症 696人
	アフエリモマブ <sup>3</sup> ・MONARCS study・2004年	TNF $\alpha$ に対するモノクローナル抗体のフラグメントを投与	重症敗血症 2,634人をIL-6の値で層別化
	AZD9773 <sup>4</sup> ・2014年	TNF $\alpha$ に対するポリクローナル抗体のフラグメントを投与。投与量が2種類あり	重症敗血症もしくは敗血症性ショック 307人
抗病原性治療	HA-1A <sup>5</sup> ・CHESS・1994年	エンドトキシンのリポドAに対するモノクローナル抗体	敗血症性ショック 2,199人
	エドパコマブ <sup>6</sup> (別名E5)・2000年	エンドトキシンのモノクローナル抗体	重症敗血症 1,090人
	エリトラン <sup>7</sup> (別名E5564)・ACCESS・2013年	LipidAの誘導体でToll様受容体4の拮抗薬	重症敗血症 1,961人
	ポリミキシンB吸着療法 <sup>8</sup> ・EUPHRATES・2018年	エンドトキシン吸着療法。24時間以内に2回施行	エンドトキシン活性が0.6以上の敗血症性ショック450人。
抗凝固療法	活性化プロテインC <sup>9</sup> ・PROWESS・2001年	トロンビンの生成阻害、PAI-1低下により線溶を促進し血栓形成を抑制	重症敗血症 1,690人
	アンチトロンビンIII <sup>10</sup> ・KyberSept・2001年	凝固因子補充療法。抗炎症作用も有する。4日間で合計30,000単位投与	重症敗血症 2,314人
	ヘパリン <sup>11</sup> ・HETRASE・2009年	抗凝固療法。500単位/時間を7日間使用	敗血症 319人
	活性化プロテインC <sup>12</sup> ・PROWESS-SHOCK・2012年	トロンビンの生成阻害、PAI-1低下により線溶を促進し血栓形成を抑制	敗血症性ショック 1,697人
rTM <sup>13</sup> ・SCARLET・2019年	トロンビンと結合して抗トロンビン作用を発揮。トロンビン-トロンボモジュリン複合体がプロテインCを活性化させ抗凝固活性を持つ	凝固障害を伴う敗血症 816人	
免疫賦活治療	G-CSF <sup>14</sup>	好中球数を増やし、機能を活性化させる	重症敗血症と細菌性肺炎 701人
	GM-CSF <sup>15</sup>	骨髄前駆細胞を誘導して、顆粒球およびマクロファージの増殖を促す	重症敗血症と免疫抑制状態 38人

(\*BMJ 2016; 353: i1585より一部引用) rTM: リコンビナント・トロンボモジュリン

( ) 内は95%信頼区間を表示

1. Fisher CJ Jr, Agosti JM, et al. N Engl J Med. 1996; 334: 1697-702. 2. Opal SM, et al. Crit Care Med. 1997; 25: 1115-24. 3. Panacek EA, et al. Crit Care Med. 2004; 32: 2173-82. 4. Bernard GR, et al. Crit Care Med. 2014; 42: 504-11. 5. McCloskey RV, et al. Ann Intern Med. 1994; 121: 1-5. 6. Angus DC, et al. JAMA. 2000; 283: 1723-30. 7. Opal SM, et al. JAMA. 2013; 309: 1154-62. 8. Dellinger RP, et al. JAMA. 2018; 320: 1455-63. 9. Bernard

主要評価項目	結果	コメント
28日死亡	予後悪化	対象患者の TNF $\alpha$ 濃度を未測定。現在、関節リウマチなどの膠原病や自己免疫疾患で使用される。敗血症では禁忌となった。
28日死亡	予後改善なし アナキンラ 33.1% vs プラセボ 36.4% (p=0.36)	1994年の報告でも全体の予後改善はないが、臓器不全合併例では予後改善であった (JAMA. 1994; 271: 1836-1843)。
28日死亡	予後改善なし IL-6 上昇例のみでは予後改善。 オッズ比 0.74 (0.56~0.99)。	研究の異質性と IL-6 が上昇例のみに有効という限界がある。しかし 2013 年のメタ解析では予後改善効果が示唆 (Crit Care Med. 2013; 41: 2419-29)。
人工呼吸器無装着期間	予後改善なし 低用量群, 高用量群, プラセボ群でそれぞれ, 19.7, 17.3, 18.3 日 (各 p=0.18, 0.74) と差なし	第二相試験であるものの、死亡や人工呼吸器無装着期間は改善しなかった。しかしながら血中の TNF $\alpha$ 濃度が低下することは示した。
14日死亡	予後改善なし リスク比 1.08 (0.97~1.21)	グラム陰性桿菌の敗血症性ショック、グラム陰性桿菌以外の敗血症性ショックでも同じく予後改善効果は認めず。
14日死亡	予後改善なし エドパコマブ 29.7% vs プラセボ 31.1% (p=0.67)	28日死亡や敗血症性ショックに限定しても予後改善効果認めず。
28日死亡	予後改善なし リスク比 1.05 (0.88~1.26)	1年死亡も予後改善なし 0.98 (0.85~1.13)
28日死亡	予後改善なし リスク比 1.09 (0.85~1.39)	多臓器不全の割合も改善せず (介入群 44.5% vs 対照群 43.9%)。
28日死亡	予後改善 リスク比 0.8 (0.69~0.94)	出血性合併症が活性化プロテイン C 群で 3.5%、プラセボ群で 2.0% (p=0.06) であった。
28日死亡	予後改善なし リスク比 1.01 (0.91~1.11)	アンチトロンビン III 補充の益はなく、出血を増やす
入院期間, 臓器障害	予後改善なし 死亡に対するオッズ比 0.85 (0.42~1.93)	ヘパリンは安全に使用できたが、予後を改善しなかった
28日死亡	予後改善なし リスク比 1.09 (0.92~1.28)	この研究により活性化プロテイン C は市場から撤退。
28日死亡	予後改善なし 絶対リスク差 2.55% (-3.68%~8.77%)	rTM 0.06 mg/kg/日 (最大用量 6 mg/日) 6日間使用し、プラセボ群と比較した。血栓予防のためヘパリンが 5 割程度使用されていた。
28日死亡	予後改善なし 死亡率 G-CSF 群 29.0% 対 プラセボ群 25.5%	G-CSF は安全に使用できたが、予後を改善しなかった。
免疫学的指標	HLA-DR の発現とサイトカイン産生能の改善	敗血症による免疫抑制状態を改善。

GR, et al. N Engl J Med. 2001; 344: 699-709. 10. Warren BL, et al. JAMA. 2001; 286: 1869-78. 11. Jaimes F, et al. Crit Care Med. 2009; 37: 1185-96. 12. Ranieri VM, et al. N Engl J Med. 2012; 366: 2055-64. 13. Vincent JL, et al. JAMA. 2019; 321: 1993-2002. 14. Root RK, et al. Crit Care Med. 2003; 31: 367-73. 15. Meisel C, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 640-8.