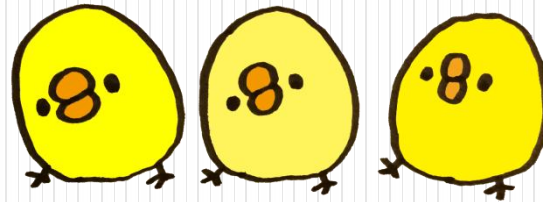
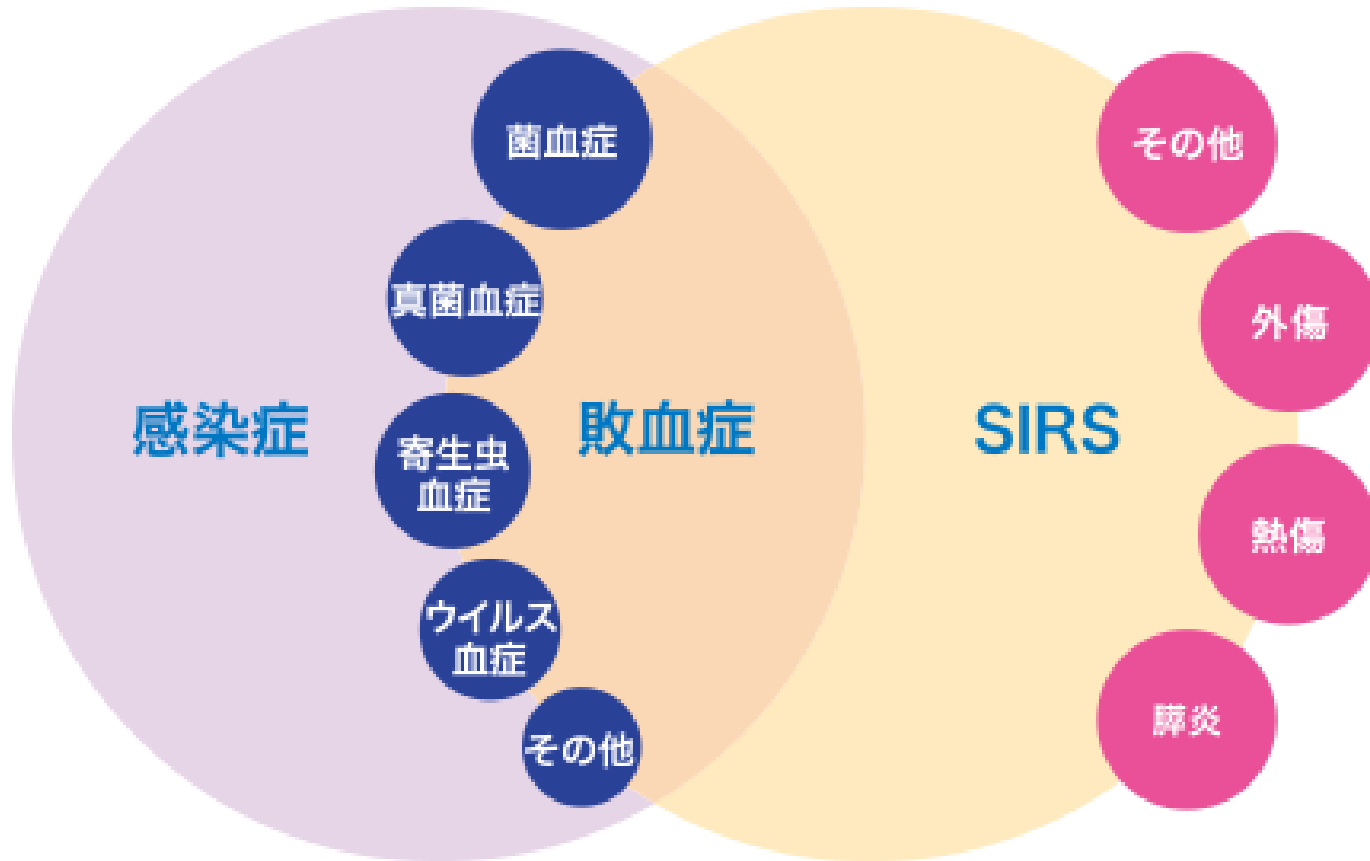


敗血症



2015年9月28日 ランチオンセミナー
川北 梨愛

敗血症・感染症・SIRSの関係



Bone RC et al: Definitions for sepsis organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101:1664

敗血症の定義

- 「SIRSを伴う感染症」

- 日本集中治療医学会によるガイドライン(2012年)

- 「感染に起因する全身症状を伴った症候」

- 国際ガイドライン(Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2012)

SIRSの定義

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 $\text{PaCO}_2 < 32$ Torr
4. 白血球 $> 12000/\mu\text{L}$ または $< 4000/\mu\text{L}$ 、
または未熟顆粒球 $> 10\%$

4項目のうち2項目以上が該当する場合、SIRSと診断

利点: シンプルで使い勝手がよい

欠点: 非特異的で正確な病態を診断できない

敗血症の補助的診断基準

全身的指標

- 発熱 [深部温 $>38.0^{\circ}\text{C}$] (SSCG : 38.3°C)
- 低体温 [深部温 $<36.0^{\circ}\text{C}$]
- 心拍数 [$>90/\text{min}$ または年齢の基準値より $> 2\text{SD}$: 標準偏差]
- 頻呼吸 [$>20/\text{min}$]
- 精神状態の変化
- 著明な浮腫または体液増加 [24時間で $>20\text{ml}/\text{kg}$]
- 高血糖 [血糖値 $>120\text{mg}/\text{dl}$ ただし非糖尿病患者] (SSCG : $>140\text{mg}/\text{dl}$)

炎症反応の指標

- 白血球増多 [WBC $>12,000/\mu\text{l}$]
- 白血球減少 [WBC $<4,000/\mu\text{l}$]
- 白血球数正常で未熟型白血球 $>10\%$
- CRP [$>2.0\text{mg}/\text{dl}$] (基準値より $> 2\text{SD}$)
- PCT [$>0.5\text{ng}/\text{dl}$, 重症敗血症 $>2.0\text{ng}/\text{dl}$] (基準値より $> 2\text{SD}$)
- IL-6 [重症敗血症 $>1,000\text{pg}/\text{ml}$] (SSCG には記載なし)

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 [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$]
- 急な尿量減少 [尿量 $<0.5\text{ml}/\text{kg}/\text{hr}$]
- Crの上昇 [$>0.5\text{mg}/\text{dl}$]
- 凝固異常 [PT-INR >1.5 またはAPTT >60 秒]
- イレウス [腸蠕動音の消失]
- 血小板数減少 [$<100,000/\mu\text{l}$]
- 高ビリルビン血症 [T-Bil $> 4\text{mg}/\text{dl}$]

臓器灌流の指標

- 高乳酸血症 [$> 2\text{mmol}/\text{l}$] (SSCG : $> 1\text{mmol}/\text{l}$)
- 毛細血管再充満時間の延長, またはまだらな皮膚

感染症の存在が証明、もしくは疑われ、かつ以下の項目のうちいくつかを満たす場合を敗血症という。

「感染」とは？

1992年

「通常無菌的な組織や体液、体腔に病原性のある、もしくは潜在的に病原性をもった微生物が侵入することによる病的過程」



無菌的な組織？

-Clostridium difficileによる偽膜性腸炎を例に、
「無菌部位への感染」という定義に矛盾あり

「感染」とは？

1992年

「通常無菌的な組織や体液、体腔に病原性のある、もしくは潜在的に病原性をもった微生物が侵入することによる病的過程」



2003年

「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」

「重症敗血症」 「敗血症性ショック」

- 重症敗血症

＝臓器障害や臓器灌流異常または低血圧を認めるもの

- 敗血症性ショック

＝重症敗血症の中で、十分な輸液負荷を行った後でもまだ低血圧の状態にあるもの

「重症敗血症」 「敗血症性ショック」

- 重症敗血症

＝臓器障害や臓器灌流異常または低血圧を認めるもの

- 敗血症性ショック

＝重症敗血症の中で、十分な輸液負荷を行った後でもまだ低血圧の状態にあるもの

数時間で進行、死亡

敗血症の治療の遅れは、重症敗血症や敗血症性
ショックへ進展する

多臓器不全に陥ると救命困難となる



適切なスクリーニングを行い、早期介入の必
要な患者を発見すべき

スクリーニング

- SIRSの診断項目を満たすかどうか
→発熱(または低体温)、頻脈、頻呼吸、白血球数異常
SIRSの診断基準個数の陽性数が多いほど重症
- 臓器灌流の低下や低血圧がないかどうか
意識レベルの評価: GCS、精神状態の変化
まだらな皮膚: 網目状あるいは大理石模様の皮疹(リベド)
毛細血管再充満時間の延長

ハイリスク患者

- 肺炎
- 消化管穿孔→汎発性腹膜炎
- 尿路感染：膀胱炎、腎盂腎炎
- 胆道感染：胆嚢炎、胆管炎
- 皮膚・軟部組織感染症
- 髄膜炎
- 消化器手術後→縫合不全、腹腔内膿瘍
- 人工呼吸器関連肺炎(VAP)
- 腸炎
- カテーテル血流感染
- 心内膜炎

入院患者

Bacterial Translocation

感染症は明らかでないが、敗血症の存在を強く疑う場合もある



Bacterial Translocation (BT)が原因である可能性

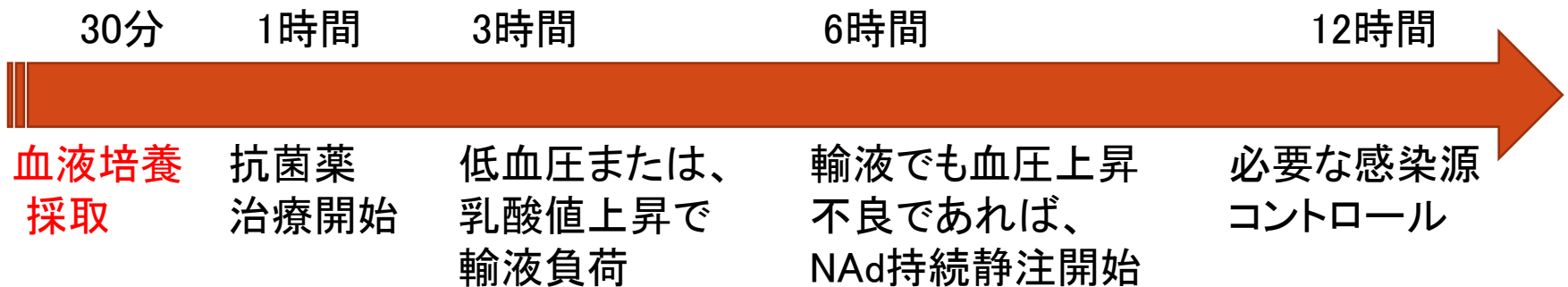
腸管内の細菌が腸管粘膜のバリアを突破し、リンパ流や血流を介して全身に移行する病態

原因: 免疫力低下、腸管粘膜バリアの破たん、腸内細菌の異常増殖…

敗血症診療の基本原則

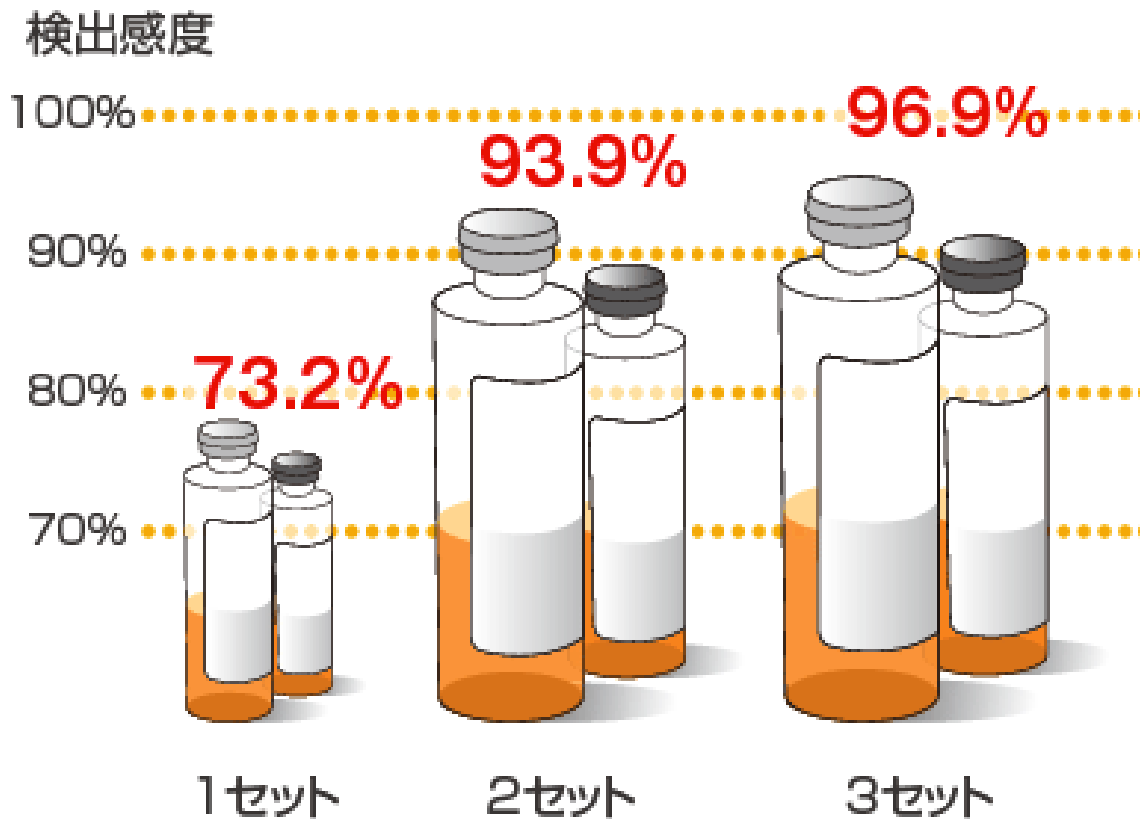
3つの項目を意識する

- 支持療法：輸液蘇生＋ノルアドレナリン持続静注
- 抗菌薬治療
- 感染源コントロール



血液培養

- 抗菌薬開始前に必ず2セットを採取する



Weinstein et al. Defection of Bloodstream Infections in Adults: How many blood cultures are needed; J Clin Microbiol. 2007; 45: 3546-3548

血液培養を採取すべき状況

- 発熱・悪寒/戦慄・頻脈・頻呼吸など菌血症を疑う症状がみられたとき
- 原因不明の低体温や低血圧
- 免疫抑制患者での原因不明の呼吸不全・腎不全・肝障害
- 昏迷などの意識の変調(特に高齢者)
- 説明のつかない白血球増多や減少、代謝性アシドーシス
- 抗菌薬の変更時

血液培養 採取方法

- 血液培養の特異度を上げるためには皮膚消毒
 1. アルコール綿で穿刺部位をこすって汚れを落とす。
 2. 1.0%クロルヘキシジン、10%ポピドンヨード、70%アルコールのいずれかで消毒する。消毒後は穿刺予定部位の皮膚は触診しない。
 3. 滅菌手袋を着用し、滅菌手袋のない場合は通常の手袋を装着する。
 4. 1セットあたり20mL(好気、嫌気で10mLずつ)を採血する。
 5. 嫌気ボトルから先に分注する。



本館10階での血液培養



1. 施行者は手洗いをする。
2. 血液培養ボトルの蓋を外し、アルコール綿でゴムの部分を消毒する。
3. 採血部位の皮膚を十分に露出し、ポピヨドン綿球をとり、採血部位の消毒をして乾燥させる。消毒後、血管の走行を確認する場合は、施行者の指もポピヨドン綿球で消毒し、乾燥させる。
4. ディスポーザル手袋を装着し、不潔にしないよう採血する。基本はボトル1本につき10mLとなるよう採血。
5. 採血した血液を清潔な針に変えて、嫌気性ボトルから先に分注する。

中心静脈カテーテル挿入患者での血液培養

- **カテーテル関連血流感染症**を想定する場合、血液培養2セットのうち、1セットはカテーテルより採血する

カテーテルから採血する場合

カテーテルハブをアルコール、ヨードチンキ、1.0%クロルヘキシジンアルコールのいずれかで消毒。

本当の菌血症を示唆する所見

- 血液培養陽性になるまで1～2日
- 血液培養2セットで両方にわたって陽性
- 検出される菌が連鎖球菌、黄色ブドウ球菌 (MSSA, MRSA)、大腸菌、クレブシエラ、髄膜炎菌、カンジダ

菌種	検出率
<u>S. aureus</u>	87.2%
<u>S. Pneumoniae</u>	100%
<u>E. Coli</u>	99.3%
<u>K.pneumoniae, Enterobacter, Serratia etc</u>	100%
<u>P. Aeruginosa</u>	96.4%
<u>Candida albicans</u>	90%
<u>Candida non-albicans</u>	100%

コンタミネーションを示唆する所見

- 陽性になるまで時間がかかる(3~5日)
- 何種類もの菌が陽性
- 検出される菌が皮膚の常在菌: **コアグララーゼ陰性ブドウ球菌**、Bacillus、Propionibacterium、Corynebacterium

菌種	検出率
Bacillus	91.7%
<u>Corynebacterium</u>	96.2%
<u>Coagulase negative Staphylococcus (CNS)</u>	81.9%
<u>Propionibacterium</u>	100%

コンタミネーションを示唆する所見

- 陽性になるまで時間がかかる(3~5日)
- 何種類もの菌が陽性
- 検出される菌が皮膚の常在菌: **コアグララーゼ陰性ブドウ球菌**、Bacillus、Propionibacterium、Corynebacterium

菌種	検出率
Bacillus	
<u>Corynebacterium</u>	
<u>Coagulase negative Staphylococcus (CNS)</u>	81.9%
<u>Propionibacterium</u>	100%

CNSはカテーテル関連血流感染症の起炎菌である可能性があるため、注意

病歴聴取①

全身状態が安定してから、原因となった感染症の診断を。

- 入院の既往
 - 手術・処置の詳細
 - 前回あるいは今回使用中の抗菌薬・抗真菌薬
 - 院内感染（各医療機関のlocal factor）
 - ライン刺入
- 旅行歴
- 職歴や行楽

病歴聴取②

- 基礎疾患

心疾患：リウマチ熱、弁膜症

脾臓摘出・機能低下

炎症性腸疾患、胆道系酵素

免疫不全：細胞性・液性免疫障害、好中球減少症

糖尿病

慢性閉塞性肺疾患（COPD）

肝硬変

慢性腸管疾患：Crohn病、潰瘍性大腸炎など

アルコール依存症

悪性腫瘍

性行動：淋菌感染症、HIV感染症とそれに伴う日和見感染症

Empirical therapy

- 感染源、起因菌の推定が困難な場合
市中発症、院内発症、医療関連感染かで分類する
市中発症はさらに中枢神経感染の有無で分類する
- Empirical therapyの基本的な考え方

頻度の高い感染であるグラム陰性桿菌をカバー	第三世代セフェム
緑膿菌の可能性を検討(特に医療関連感染)	抗緑膿菌βラクタム系抗菌薬
MRSAの可能性を検討(特に医療関連感染)	抗MRSA薬
嫌気性菌の可能性を検討	嫌気性菌をカバー
非定形感染(リケッチアなど)の可能性を検討	テトラサイクリン系抗菌薬
真菌感染の可能性を検討(特に医療関連感染)	抗真菌薬

市中発症のEmpirical therapy

- 中枢神経感染の可能性あり

1. セフトリアキソン $2\text{g} \times 2/\text{日}$ 、もしくは

2. セフォタキシム $2\text{g} \times 6/\text{日}$

上記に加えて、バンコマイシン $1.5\text{g} \times 2/\text{日}$

場合によっては

アシクロビル、ゲンタマイシン $7\text{mg}/\text{kg}$ (1回のみ)も投与

- 中枢神経感染の可能性なし

1. セフトリアキソン $1\text{g} \times 2/\text{日}$ 、もしくは

2. セフォタキシム $1\text{g} \times 4/\text{日}$

上記に加えて、ゲンタマイシン $7\text{mg}/\text{kg}$ (1回のみ)

院内発症、医療関連感染のEmpirical therapy

1. ピペラシリン・タゾバクタム4.5g × 4/日
2. セフェピム2g × 3/日
3. メロペネム1g × 3/日 のいずれか
場合に応じて
+バンコマイシン1g × 2/日
±アミカシン15mg/kg(1回のみ)

症例1：70歳台 男性

【現病歴】

X年X月X日、起床時に倦怠感を自覚。午前中にフィットネスに行くも運動はほとんどできず、帰宅し体温測定したところ38°Cであった。午後になって倦怠感から歩行困難となり、当院受診。

発熱、倦怠感が強かったために経過観察目的で同日入院。

【入院時現症】

BT 38.8°C BP 71/30mmHg PR 82/分

SpO2 92%(Room air) 不穩

【既往歴】

2型糖尿病、慢性C型肝炎

脾機能亢進症→X-1年 摘脾

【入院後経過】

- 入院直後

無尿、収縮期血圧80mmHg程度で推移

血液検査：CRP 0.17mg/dL, WBC 4300/ μ L

- 第2病日

入院時の血液培養2セットより 肺炎球菌 (1+)

CTRX 2.0g/day開始

敗血症性ショックとして輸液負荷、ノルアドレナリン開始

- 第3病日

死亡

脾臓摘出後敗血症

(Postsplenectomy sepsis: PSS)

脾臓摘出後重症感染症

(Overwhelming postsplenectomy infections: OPSI)

脾臓の機能低下、欠損している患者は敗血症の死亡率が
健常人と比較して600倍！
病状の悪化は著しく早い

起因菌：肺炎球菌（50～90%）、インフルエンザ菌、髄膜炎菌

症例2：80歳台 女性

【現病歴】頭頸部悪性腫瘍に対して、CRT(45Gy/30回、分子標的治療薬)にて加療中。CVカテーテル挿入されている。腫瘍熱の緩和目的で、リンデロン2mg静注を開始。リンデロン開始後7日目の、X年X月X日の血液検査にてWBC 580/ μ L, CRP 40mg/dLであった。発熱はないものの、FDP 107.2 μ g/dLと上昇を認め、DICが疑われたため血液内科紹介。

【紹介時現症】

BT 36.0°C BP 80/56mmHg PR 81/分

SpO₂ 95%(RA)

【既往歴】2型糖尿病、高血圧、高脂血症

【経過】

- X月X-11日

WBC 6170/ μ L(好中球87%), Plt 18万/ μ L

CRP 0.36mg/dL

- X月X-7日

WBC 4650/ μ L(杆状核球0.5%, 分葉核球87.5%, リンパ球6.0%, 単球5.5%)

Plt 6.7万/ μ L, CRP 1.93mg/dL

- X月X-3日

WBC 4310/ μ L(杆状核球1.0%, 分葉核球92.5%, リンパ球2.5%, 単球4.0%)

Plt 5.6万/ μ L, CRP 1.99mg/dL

【経過】

- X月X-1日

BP 80-100/50-60mmHgと低値

BT 35-36°Cと発熱はなし

- X月X日

WBC 580/ μ L (杆状核球32%、分葉核球61%、後骨髄球4%)

Plt 2.4万/ μ L

CRP 40mg/dL, FDP107.2 μ g/dL

右前腕に手掌大の発赤、疼痛あり→蜂窩織炎？

全身CTで肺野にわずかな肺炎

主治医の疑問

発熱なし、白血球数上昇もない。
全身CTで軽度の肺炎はあるけど、CRP
高度上昇の原因になるのか？
CRPやFDP上昇はいったい何だろう…



→血液内科コンサルトへ

血液内科医からの回答

白血球上昇がないように見えるが、**分画中は高度の左方移動**があって強い炎症が示唆される。
1週間のステロイド投与で、発熱がマスクされていた可能性がある。ステロイドの抗炎症作用でCRPは低下するはずだが、低下していない。
白血球減少に先立って、**血小板減少**があるため、敗血症性DICが潜在していた可能性がある。
発熱がないのは、かえって危険な兆候！



【経過】

- X月X日

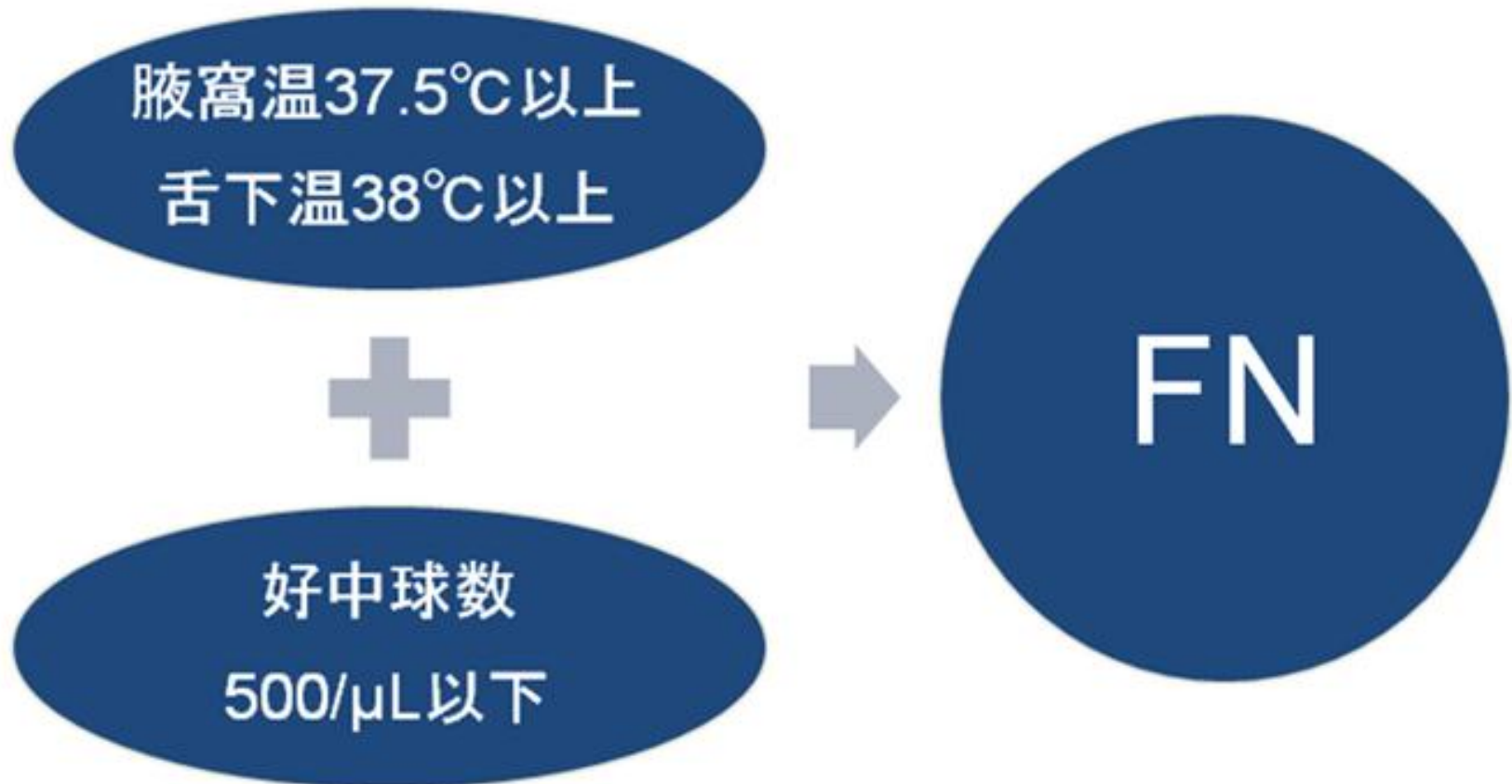
診断：発熱性好中球減少症→敗血症性ショック

血液内科医からの提言

- ✓ 血液培養を2か所より採取
- ✓ 広域抗生剤としてMEPM開始、VCM併用も考慮すべき
- ✓ G-CSF開始
- ✓ β -D-グルカン、カンジダ抗原を確認
- ✓ 口腔内のCandida albicansを確認
- ✓ CVカテーテル挿入期間が長ければ、抜去を

MEPM 1.0g × 2/日、G-CSF開始するも、同日夕に意識レベル低下。死亡。

発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia: FN)



発熱の原因が感染症でないと判明するまでは感染症として治療する

MASCCスコア

特徴	スコア
• 症状の程度	
症状なし	5
軽い症状	5
中等度以上の症状	3
• 血圧低下なし(収縮期血圧 > 90mmHg)	5
• 慢性閉塞性肺疾患なし	4
• 固形腫瘍である、あるいは造血器腫瘍で真菌感染を有さない	4
• 脱水なし	3
• 発熱発症時には、入院していなかった	3
• 年齢60歳未満	2

21点以上の患者は低リスクと考える。

高リスクFNを示唆する要因

- 好中球減少の程度が強く(好中球 $\leq 100/\mu\text{L}$)、7日を超えて続くと予想される
- 下記のような重篤な症状を伴う

血行動態が不安定

口腔内や消化管の粘膜炎のため嚥下困難や激しい下痢をきたしている

腹痛、悪心・嘔吐、下痢などの消化管症状がある

新たに生じた精神神経症状

血管内カテーテル感染(特にトンネル部の感染)

新たな肺野浸潤影や低酸素血症、基礎疾患としての慢性肺疾患あり

- 肝機能障害:トランスアミナーゼが正常上限の5倍以上
- 腎機能障害:クレアチンクリアランスが $30\text{mL}/\text{min}$ 未満

発熱($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$) + 好中球減少($\leq 500/\mu\text{L}$)

低リスク:
MASCC 21点以上

高リスク:
MASCC 21点未満

外来治療:
内服可能
アドヒアランス良好

内服: シプロフロキサシン + アモキシシリン・クラブリン酸

経過観察、外来加療継続可能かどうか判断

入院治療:
以下のうちいずれか
・ピペラシリン・タゾバクタム
・セフトジジム
・セフェピム
・カルバペネム系

臨床状況、胸部X線、培養結果で抗菌薬を調整

FNの治療の実際

- 基本的に治療の対象は好気性グラム陰性桿菌
→患者の救命率を上げることが基本

日本でFNへの適応を有する薬剤

- セフェピム 1回2g 12時間毎 静注
- メロベネム 1回1g 8時間毎 静注

日本ではFNを適応症として有しないが十分なエビデンスの集積のある薬剤

- イミベネム・シラスタチン 1回0.5g 6時間毎 静注
- タゾバクタム・ピペラシリン 1回4.5g 6時間毎 静注 →
- セフトジジム 1回1g 6時間毎 静注

2014年7月
適応症にFN追加

日本ではFNへの適応はなくエビデンスも集積途上であるが、日常臨床では使用されている薬剤

- セフピロム 1回2g 12時間毎 静注
- セフォゾプラン 1回1g 6時間毎 静注、もしくは1回2g 12時間毎 静注
- ドリベネム 1回1g 8時間毎静注
- ピアベネム 1回0.6g 12時間毎 静注、もしくは1回0.3g 6~8時間毎 静注
- パニベネム・ベタミプロン 1回0.5g 6時間毎 静注

症例2：80歳台 女性

- 後に血培2セットから MRSA(1+)

基本的にFNはグラム陰性桿菌カバーが目的

→Q1. 初期からMRSAカバーする必要があったか？

- CVカテーテル挿入患者の血行動態不良

→Q2. CVカテーテル抜去を考慮すべきであったか？

FN初期治療でバンコマイシン併用すべき状況

- 血行動態が不安定または重症敗血症の状態
- 画像的に肺炎が確認されている
- 血液培養でグラム陽性菌が検出されている
- 重篤なカテーテル関連感染症が臨床的に疑われる
- 皮膚軟部組織感染症の存在
- MRSA、腸球菌、肺炎球菌の定着が確認されている
- フルオロキノロンが予防投与され、初期治療としてセフトラジジムが投与されているときの重篤な粘膜炎

カテーテル抜去を考慮すべき状況

- 刺入部・トンネル部の感染症
- 原因微生物：黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌、真菌
- 全身状態が不安定、敗血症
- 免疫不全：好中球減少症、ステロイドなど免疫抑制剤の使用
- 弁膜症、感染性静脈炎、心内膜炎、転移性膿瘍
- 抗菌薬開始後48時間経過しても血液培養が陰性化しない

結語

- 発熱患者を見たら、血液培養は必ず2セット
- 敗血症は早期介入が必要
→ 体温以外のバイタル、意識状態も敗血症を疑う契機に。
- 敗血症が急激に進行する患者の存在
→ 脾臓摘出の既往や、化学療法患者に注意。
- 院内では常に医療関連感染の可能性
→ カテーテル挿入、院内のlocal factorはどうか。
- 感染源が分からないときは迷わず、Empiricalな治療開始