

救急・集中治療
アドバンス

敗血症

感染症と臓器障害への対応

専門編集●松田直之 名古屋大学

編集委員●藤野裕士 大阪大学
松田直之 名古屋大学
森松博史 岡山大学

中山書店

序

《救急・集中治療アドバンス》シリーズとして、本書『敗血症—感染症と臓器障害への対応』が完成しました。感染症が重症化する過程で臓器障害が進行します。この感染症に随伴する臓器障害の進展を「敗血症」という病名を用いてタイムリーに認識し、「臓器障害」を器質化した「臓器不全」に移行させない工夫が求められています。救急・集中治療に携わる医師、看護師、臨床工学技士、薬剤師、理学療法士、栄養士などのさまざまな職種の方々だけではなく、各専門診療領域の方々にも、役に立てていただける内容となりました。敗血症を診療する際に、敗血症の病態と管理に対する深い理解と応用として、役に立ててください。

本書では、まず総論として、敗血症学と感染症学の歴史を紐解いています。感染症管理では、「重症感染症」という用語を使用します。この重症性は、病原体特性と宿主免疫能の2つの側面から考えなければなりません。その結果である重症性は時に「敗血症」という病名で示されるのかもしれませんが。総論では、敗血症の病態生理学、感染症における自然免疫についても言及しました。

そして、敗血症と感染症の定義と診断、感染症の管理、敗血症の管理に進んでまいります。敗血症の診断においては、まず感染症の診断が重要です。感染症を診断する重要性を理解していただき、感染症の各論項目で微生物の特徴を確認なさってください。細菌培養検査で検出された菌種の特徴を確認することにもご利用ください。

最終的に、敗血症性多臓器障害の管理について、敗血症診療ガイドラインの一步先を考える救急・集中治療アドバンスが展開されています。提出された臨床研究を整理し、診療エビデンスとしてガイドラインを作成することは、診療の基盤形成にとっても役立ちます。そのうえで、敗血症による「多臓器障害」を「多臓器不全」に移行させない、きめ細やかな「個を診る」診療の実践のために、本書をご活用ください。

本書は、本領域を牽引する多くの先生方に、ご執筆いただきました。この場をお借りして、深くお礼申しあげます。敗血症診療をいっそう充実したものとしていただくために、大変有用な内容となりました。敗血症診療にかかわるすべての皆さまのお手元に、いつもある1冊として、どうぞお役立ててください。

2022年12月

松田直之

名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学分野教授

Contents

1章 総論

1-1 敗血症の歴史 丸藤 哲 2

- 1** 敗血症の定義と診断基準の歴史的変遷 2 / **2** Sepsis-1, Sepsis-2, Sepsis-3の考え方 10 / **3** sepsis診療の歴史的変遷 13 / **4** 今後の展望 19
- Column** Roger C. Boneは世界を挑発した 3
- Column** SIRS とCARS 7
- Column** N Engl J Med 2015 ; 372 : 1629の結論は逆ではないですか? 8
- Column** Look septic ! Or, Look bad? 8
- Column** 誤算? 予定どおり? 9
- Advice** 誤解が多いqSOFAとSOFA 10
- Column** 整合性はいかに? 12
- Column** 1999年 13
- Column** DICと重症度 15
- Column** 免疫血栓 (immunothrombosis) 16
- Column** まさかヒストンが! 17
- Column** 本当にSepsis-3は必要なの? 18
- Column** JAAM FORECAST 19

1-2 感染症の歴史 長友安弘, 二木芳人 21

- 1** 感染症の黎明期 21 / **2** 感染症学の歴史 21 / **3** 感染症診療の歴史 25 / **4** 感染症診療の問題点 27 / **5** 今後の方向性 27
- Column** 日本の検疫—日本は大丈夫か? 28
- Topics** 蚊が媒介する疾患の予防 28

1-3 敗血症の病態生理 平澤博之 30

- 1** 敗血症の定義の変遷 30 / **2** 新しいキーワードのもとでの敗血症の病態生理 30 / **3** 敗血症の病態生理におけるエンドトキシンの位置づけ 31 / **4** 敗血症の病態における高サイトカイン血症の位置づけ 33 / **5** 敗血症下で高サイトカイン血症により引き起こされる代表的な病態 34 / **6** 敗血症の病態生理のまとめ 37 / **7** 敗血症の病態生理に関する今後の展望 38 / **8** 敗血症としてのCOVID-19 39

1-4 感染症における自然免疫 保倉祥太, 竹内 理 42

- 1 PRRの概要 42 / 2 PAMPsとDAMPs 43 / 3 PRRの局在と標的とするPAMPs 45 /
4 転写因子とサイトカイン 46 / 5 転写後調節 48 / 6 代表的なPRR 49 / 7 PRRの治療への応用 56

2章 敗血症と感染症の診断

2-1 敗血症の定義と診断 吉村旬平, 梅村 穰, 小倉裕司 60

- 1 敗血症診断の歴史 60 / 2 Sepsis-3における敗血症診断 64 / 3 ガイドラインにおける敗血症の診断と定義 68

2-2 感染症疾患の定義と診断 藤田次郎 70

- 1 感染と感染症との違い 70 / 2 病原体と宿主との関係 70 / 3 病原微生物とは? 70 /
4 宿主の免疫状態が感染症に与える影響 71 / 5 宿主と特異性 71 / 6 「コッホの四原則」
71 / 7 感染症の診断のポイント 72

Column SARS-CoV-2 & COVID-19 74

2-3 細菌診断におけるグラム染色 朝野和典, 濱口重人 76

- 1 グラム染色の原理 76 / 2 グラム染色による菌種の推定 77 / 3 グラム染色では染まらない細菌 77 / 4 検体の品質評価 78 / 5 吸引痰のグラム染色所見からの評価の実際 80
/ 6 グラム染色は臨床の現場で有効か? 82 / 7 今後の課題 84

Column 異なるグラム染色の目的 83

2-4 微生物診断における特殊検査 奥田菜緒, 笠原 敬 85

- 1 感染臓器の検索: 抗菌薬開始 85 / 2 抗菌薬開始後 88 / 3 抗菌薬の評価 91 / 4 今後の課題 93

2-5 感染症と敗血症のバイオマーカー 志馬伸朗 95

- 1 感染症診断とバイオマーカー 95 / 2 各種バイオマーカー 96 / 3 問題と展望 99

Column プレセプシン 100

3章 感染症の管理

[3-1 総論]

3-1-1 院内感染で注意すべき微生物 中嶋一彦 106

- 1 グラム陽性球菌 106 / 2 グラム陰性桿菌 109 / 3 真菌 112

3-1-2 細菌培養検査/薬剤感受性の適正評価 草野展周 114

1 細菌培養検査 114 / 2 薬剤感受性検査 117

3-1-3 ドレーンを用いた感染症管理 小林美奈子 120

1 ドレーンの目的 120 / 2 ドレーンの種類 120 / 3 ドレーンの適応 123 / 4 ドレーン管理 125

Column ドレーンの歴史 121

[3-2 各論]

3-2-1 ブドウ球菌属：MSSA, MRSA, MRCNS 山本善裕, 兼田磨熙杜 129

1 微生物としての特徴 129 / 2 耐性化の機序 129 / 3 抗菌薬の使い方 132 / 4 ブドウ球菌感染症に対する治療 135

Column 毒素性ショック症候群 (TSS) 130

Column CA-MRSAとHA-MRSA 131

3-2-2 エンテロкокカス属 土戸康弘, 藤田直久 137

1 エンテロкокカス属の特徴 137 / 2 エンテロкокカス属の薬剤耐性 137 / 3 エンテロкокカス属による感染症の臨床的特徴 139 / 4 エンテロкокカス属による感染症の治療 141

Column 腸球菌菌血症と感染症科コンサルテーション 142

3-2-3 クレブシエラ属 岡 祐介, 青木洋介 144

1 クレブシエラ属の特徴 144 / 2 耐性化について 147 / 3 クレブシエラ属に対する抗菌薬の使い方 150

Column アルコール多飲とクレブシエラ肺炎 145

3-2-4 アシネトバクター属 萩原真生, 山岸由佳, 三鴨廣繁 152

1 アシネトバクター属の微生物学的特徴 152 / 2 アシネトバクター属と検査 153 / 3 原因, リスクファクター 153 / 4 耐性化機序 154 / 5 耐性菌の疫学 156 / 6 治療 157

Advice 医療機関でのMDRAアウトブレイク 154

Column 薬剤耐性アシネトバクター感染症 158

3-2-5 緑膿菌 荒川宜親, 伊藤亮太 160

1 緑膿菌の基礎 160 / 2 疫学 164 / 3 臨床像と予後 165 / 4 治療 166 / 5 症例提示 167 / 6 感染対策 168

Column 併用治療 167

3-2-6 エンテロバクター属 詫間隆博, 時松一成 171

1 エンテロバクター属の特徴 171 / 2 臨床の実際 173

Column AmpC 過剰産生株によるカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 173

3-2-7 大腸菌 西 順一郎 177

- 1 細菌学的特徴 177 / 2 パンタイプ (病原型) と病原因子 178 / 3 薬剤耐性 181 /
4 臓器別の大腸菌感染症と治療 182

Column O 抗原型と病原性 177

Column カルバペネム耐性大腸菌 182

Advice EHEC 感染症が確認されていない HUS 患者を診るとき 184

3-2-8 結核菌 御手洗 聡 186

- 1 結核菌と感染動態 186 / 2 結核の疫学 187 / 3 結核の予防 189 / 4 結核の診断
191 / 5 結核の検査 192 / 6 結核の治療 192

Topics 超多剤耐性結核菌の定義変更 193

3-2-9 肺炎球菌 藤田次郎 195

- 1 肺炎球菌性肺炎の病態生理 195 / 2 肺炎球菌性肺炎の臨床症状, 検査所見, 重症度 195
/ 3 症例提示 (侵襲性肺炎球菌感染症) 197 / 4 侵襲性肺炎球菌感染症について 198 /
5 肺炎球菌感染症の治療方針と予防 200

Column 市中肺炎の重症度 196

3-2-10 溶血性レンサ球菌 飯沼由嗣 202

- 1 微生物学的特徴 202 / 2 病原性 203 / 3 病態 203 / 4 診断と治療 206 / 5 感染
管理 209

3-2-11 レジオネラ属 宮良高維 210

- 1 レジオネラ肺炎を診断するために 210 / 2 レジオネラ肺炎の抗菌薬治療上の注意 215
/ 3 重症例の呼吸管理 216

Column レジオネラ肺炎が他の細菌性肺炎と異なる点 210

Column 尿中特異抗原検出検査とは? 213

Column *L. pneumophila* 種の血清群と非 *L. pneumophila* 種 214

3-2-12 クロストリジウム属 中村 敦 219

- 1 クロストリジウム属について 219 / 2 破傷風菌 (クロストリジウム・テタニ
〈*Clostridium tetani*〉) 219 / 3 ボツリヌス菌 (クロストリジウム・ボツリヌム〈*Clostridium*
botulinum〉) 221 / 4 ウェルシュ菌 (クロストリジウム・パーFRINGENS〈*Clostridium*
perfringens〉) 223 / 5 クロストリディオイデス・ディフィシル (*Clostridioides*
〈*Clostridium*〉 *difficile*) 225

Advice 破傷風ワクチン接種による予防 220

3-2-13 ウイルス感染症：COVID-19を念頭においた対応 関 雅文 228

1 COVID-19などウイルス感染症の病態 228 / 2 ウイルス感染症の症候の特徴：身体所見，検査値，画像など 230 / 3 確定診断に至る手順：原因ウイルスの診断法 233 / 4 治療 234 / 5 予防・感染対策 234

3-2-14 深在性真菌症 大森慶太郎 237

1 真菌の分類 237 / 2 カンジダ症 237 / 3 アスペルギルス症 240 / 4 ニューモシスチス肺炎 242 / 5 ムーコル症 243

Column カンジダ血症での眼内炎 240

Advice 難治性アスペルギルス症 242

3-2-15 ダニ媒介感染症 山岸由佳 245

1 細菌感染症 247 / 2 ウイルス感染症 250

4章 ベーシック：敗血症性臓器障害の管理

4-1 日本版敗血症診療ガイドライン 矢田部智昭，西田 修 256

1 日本版敗血症診療ガイドラインの変遷 256 / 2 日本版敗血症診療ガイドライン2020 257 / 3 日本版敗血症診療ガイドラインの今後の課題 262

4-2 モニタリング 水口義規，谷口 巧 263

1 敗血症におけるモニタリングの意義 263 / 2 敗血症性ショックにおける循環不全の病態 264 / 3 循環不全の評価指標 264 / 4 モニタリングデバイスとその特徴 267

4-3 鎮痛・鎮静・せん妄・睡眠の管理 鶴田良介，藤田 基 274

1 せん妄の管理 274 / 2 鎮静管理 277 / 3 鎮痛管理 279 / 4 睡眠管理 280

4-4 ARDSの病態と管理 松田直之 284

1 ARDSの定義 284 / 2 ARDSの病態 285 / 3 ARDSの診断 291 / 4 ARDSの治療 293

Column ARDSの予後 286

Column バイロトーシスとアポトーシス 288

Column ミトコンドリアDAMPs 289

Column Na^+ , K^+ -ATPase 290

4-5 敗血症性ショックの管理：血管障害と心臓障害 松田直之 299

1 敗血症性ショックの定義 299 / 2 敗血症性ショックの病態生理学 301 / 3 敗血症性ショックにおける心臓障害の病態 307 / 4 敗血症性ショックの治療ポイントとモニタリング 309 / 5 敗血症性ショックに関するガイドラインのポイント 311

Column 敗血症性ショックとDIC 303

Column von Willebrand 因子 307

4-6 急性腎障害の管理 齋藤尚二, 丸山彰一 315

1 AKIの定義 315 / 2 AKIの予後予測 316 / 3 AKIの早期診断とバイオマーカー 317 / 4 AKIの治療 318 / 5 AKIと血液浄化療法 319 / 6 AKIの長期予後 321

Column COVID-19とAKI 321

4-7 播種性血管内凝固の管理 早川峰司 323

1 DICの病態 323 / 2 DICの診断 325 / 3 DICの疫学・予後 327 / 4 DICの治療 328 / 5 今後の課題 330

Topics スクリーニングとしてのsepsis-induced coagulopathy (SIC) 326

4-8 神経・筋障害の管理：PICSへの対応 中西信人, 井上茂亮 332

1 PICSとは 332 / 2 ICUでのPICS予防 334 / 3 長期フォローを目指して 338

Column 新型コロナウイルス感染症とPICS 339

4-9 急性期栄養管理 中村謙介, 小谷穰治 343

1 開始タイミング 343 / 2 投与経路と方法 345 / 3 栄養投与量 347 / 4 急性期栄養療法の実際 350

Column グリコーゲン 344

Column 腸管粘膜の菲薄化とbacterial translocation 345

Column trophic feeding 345

Column ENのPNに対する優位性 346

Advice 筋肉に対するEN持続投与vs間欠投与 347

Column 間接熱量計 348

Column 実体重, 理想体重, 調整体重 349

4-10 電解質/内分泌の管理 江木盛時 354

1 相対的副腎不全と敗血症性ショック患者に対するステロイド投与 354 / 2 急性期高血糖に対するインスリン投与 357

Column 敗血症患者における相対的副腎不全の診断と治療の意義 357

Column 重症患者でなぜベッドサイド型簡易血糖測定器は誤差が大きいのか 360

4-11 臨床工学機器の管理 相嶋一登 362

1 人工呼吸器 362 / 2 血液浄化療法 363 / 3 敗血症性ショックに対する補助循環装置 368

Advice 除水流量の単位 367

4-12 早期リハビリテーションの実践 高橋佑太, 高橋哲也 374

1 早期リハビリテーションのアウトカムとエビデンス 374 / 2 敗血症患者に対する早期リハビリテーションの特徴 375 / 3 早期リハビリテーションプロトコルの作成 376 / 4 早期リハビリテーションの方法 377

Column 筋エコー 381

5章 アドバンス：敗血症管理の工夫

5-1 災害時における感染症と敗血症への対応 高野知恵, 山崎行敬, 國島広之 384

1 災害と感染症 384 / 2 災害に特徴的な感染症 385 / 3 災害時に注意すべき感染症と治療 389

Column 破傷風と破傷風トキソイド (TT), 破傷風免疫グロブリン (TIG) 投与 386

5-2 敗血症の早期発見のためのシステム 中川 聡 393

1 なぜ早期発見なのか? 393 / 2 qSOFA (quick SOFA) スコア 393 / 3 早期警告スコア 394 / 4 機械学習 395

5-3 抗菌薬のTDMの工夫 松元一明 397

1 PK/PD 397 / 2 バンコマイシンのTDM 398 / 3 ティコプラニンのTDM 402 / 4 アミノグリコシド系薬のTDM 403 / 5 ボリコナゾールのTDM 404

5-4 敗血症における神経集中治療 黒田泰弘, 河北賢哉 408

1 敗血症における脳障害の病態と分類 408 / 2 SABDの疫学 409 / 3 SABDの診断 410 / 4 SABDの検査 412 / 5 敗血症における脳障害に対する神経集中治療 415 / 6 敗血症における脳障害に対する鑑別診断の実践 415 / 7 今後の課題 417

5-5 敗血症における人工呼吸管理の工夫 木庭 茂, 則末泰博 421

1 敗血症における気管挿管 421 / 2 敗血症における人工呼吸管理 422 / 3 敗血症における抜管 427

5-6 敗血症における β 遮断薬の適正使用法 垣花泰之 431

1 β アドレナリン受容体 (AR) とシグナル伝達カスケード 431 / 2 臨床における敗血症性心筋障害の特徴 432 / 3 たこつぼ型心筋症と β AR 433 / 4 敗血症動物モデルにおける β AR遮断薬 434 / 5 臨床における敗血症例と β アドレナリン系薬剤 435 / 6 敗血症における β アドレナリン系作動薬の使用法に関して 436

5-7 敗血症における血液浄化法の工夫 森山和広, 西田 修 440

1 敗血症における血液浄化法の基礎知識 441 / 2 敗血症における血液浄化法の標的分子 443 / 3 CH (D) Fによるメディエータの除去 444 / 4 敗血症に対する急性血液浄化法のエビデンス 447 / 5 敗血症に対する血液浄化法の工夫①：治療成績向上のための工夫 447 / 6 敗血症に対する血液浄化法の工夫②：安定した施行の工夫 451

Column 腎代替療法が腎サポート療法か 440

Column 持続緩徐式血液濾過の保険適用 441

Column 死細胞からのDAMPs 443

Column EUPHRATES trialとEAA 446

Column AKIに対するKRTの開始タイミング 448

Column 輸液療法とde-resuscitationによる体液管理 449

Column subclinical AKI 450

5-8 ステロイド療法の工夫 黒田浩光, 升田好樹 454

1 視床下部-下垂体-副腎系, 副腎皮質ステロイドについて 454 / 2 critical illness-related corticosteroid insufficiency 455 / 3 敗血症に対するグルコルチコイド投与の意義：過去と現在 458 / 4 グルコルチコイド投与に関するガイドラインとエビデンス 458 / 5 ACTHテストは行うか？ 460 / 6 フルドロルチゾン併用するか？ 460 / 7 プレドニゾン, メチルプレドニゾンではだめなのか？ 461 / 8 持続投与か間欠投与か, 投与期間はどうか？ 462 / 9 アスコルビン酸とチアミンは併用するか 462 / 10 われわれの方法 463

5-9 経腸栄養管理の工夫 佐藤格夫, 沖田光雄, 小川史朗 466

1 フィーディングプロトコルの使用 466 / 2 敗血症性ショックを呈する場合の経腸栄養 466 / 3 身体診察, 腹部超音波検査, ポータブルX線撮影 467 / 4 安定した血糖管理と経腸栄養 468 / 5 持続経胃管栄養投与と胃不耐性 468 / 6 十二指腸以遠からの経腸栄養持続投与 469 / 7 下痢時の経腸栄養管理 470 / 8 経腸栄養管理の中止と経静脈的栄養管理 471 / 9 open abdomen management適応時の栄養管理 471 / 10 COVID-19への栄養管理の工夫 472

Column どうやって幽門後へ栄養チューブを挿入する？ 469

Column COVID-19患者へはどちらがより良い？ 経鼻胃管 vs 経鼻空腸管 472

5-10	ビタミン投与の評価と検討		矢田部智昭	474
-------------	---------------------	-------	-------	-----

1	ビタミンC	474	／	2	ビタミンD	478
----------	-------	-----	---	----------	-------	-----

索引		483
-----------	-------	-----

1-1 敗血症の歴史

はじめに

- 敗血症 (sepsis) は、感染病巣から断続的または持続的に菌 (あるいはその毒素) が血中へ侵入し、種々の臓器・組織に転移病巣をつくり中毒症状を現す病態、あるいは感染病巣から微生物 (あるいはその代謝産物) が持続的に血液に移行している状態などと定義されていた。血液中病原性微生物の存在が基本であり、血液培養陽性所見で診断が確定されてきたが、世界的な定義・診断基準は存在しなかった。
- このような状況下、定義および診断基準を世界的に統一し、共通の病態・背景因子をもつ患者を拾い上げて敗血症研究および治療の標準化を目指すことを目的に作成されたのが1992年に公表されたSepsis-1¹⁾である。その後2003年のSepsis-2の公表を経て²⁾、2016年にSepsis-1/Sepsis-2とはまったく異なる定義と診断基準で構成されるSepsis-3が公表された³⁾。
- 抗菌薬および外科的ドレナージなどの感染病巣制御 (source control) が治療の主体であったが、生体侵襲である敗血症が引き起こす病的炎症性生体反応制御の重要性が認識され多くのランダム化比較試験が実施されたが、すべての試験が失敗した。この反省から治療の標準化と画一化を目的とした国際敗血症診療ガイドライン (Surviving Sepsis Campaign Guideline : SSCG) が公表され、さらに医療従事者教育のみではなく一般市民の啓発に基づく敗血症の予防および早期発見・治療の重要性が認識された。現在、これらの普及と実践による敗血症の予後改善が世界的課題となっている★¹⁾。

★1

本項では、敗血症 (sepsis)、重症敗血症 (severe sepsis)、敗血症性ショック (septic shock) とする。しかし、Sepsis-1 の記述以降は、世界標準用語として、かつ誤解を避けるために sepsis, severe sepsis, septic shock を和訳せずに使用する。Sepsis-3以降、sepsis = severe sepsis であることに注意されたい。

1 敗血症の定義と診断基準の歴史的変遷

a—Sepsis-1

● 歴史

- 1980年代に敗血症性ショックに対して薬理的 (高) 用量ステロイド投与が標準治療 (メチルプレドニゾロン 30mg/kg, 4回/日) として実施されていたが、Roger C. Bone らが1987年に当時としては非常に希有なランダム化比較試験を使用してその有用性を否定する論文を公表した⁴⁾。この論文は敗血症治療の常識 (ステロイド) を論理的に否定し全世界に大きな衝撃を与えたのみではなく、いまだに確固たる結論が出ない敗血症とステロイド治療論争の幕開けとなり、さらに敗血症の世界的定義と診断基準作成の端緒となった。
- Bone らがこの論文で使用した「感染の証拠があり、発熱、頻脈、頻呼吸、そして臓器低灌流 (あるいは機能障害) を伴う」と定義した組み入れ基準は、血

液培養陽性の有無を問わず敗血症性ショックの前段階にある重症敗血症を具現化したものであり、その後のSepsis-1, Sepsis-2, Sepsis-3の根幹をなすものである。Boneはこの定義を満たす症例を「sepsis syndrome」と呼称し、敗血症症例がこの定義を満たす場合は予後不良であり通常の敗血症とは明らかに異なる独立した病態 (valid clinical entity) であると強調した⁵⁾★2。

- Boneはsepsis syndromeを新たな敗血症の定義・診断基準として認知・承認させるべく精力的に論文発表を行ったが、その妥当性をめぐり世界的論争が起こった。その妥協点を見だし、定義および診断基準を世界的に統一し、共通の病態・背景因子をもつ患者を拾い上げて敗血症研究および治療の標準化を目指すことを目的に合同会議 (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, ACCP/SCCM Consensus Conference) が開催されSepsis-1が誕生したのである★3 (Column「Roger C. Boneは世界を挑発した」参照)。

■ 定義と診断基準

- 感染に限らず外傷などの非感染性生体侵襲が非特異的全身性反応を起こすとの合意形成に基づき、生体侵襲が引き起こす全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) の概念が提案され、体温・心拍数・呼吸数・白血球数で構成されるSIRS診断基準が作成された。
- 感染が引き起こすSIRSがsepsisであり、その診断 (SIRS $\geq$ 2項目でsepsis) には血中微生物 (細菌、ウイルス、真菌など) の存在の有無を問わない。sepsisに臓器機能障害、低灌流、あるいは低血圧を伴う状態がsevere sepsisであり、低灌流、灌流異常に伴い乳酸アシドーシス、乏尿、急激な意識変容などがみられる。十分な輸液負荷にもかかわらず組織灌流異常を伴う低血圧 (収縮期血圧<90 mmHgあるいは平時から40 mmHg以上の血圧低下) が持続する状態をseptic shockと定義した (表1, 図1)。

■ multiple organ dysfunction syndrome (MODS)

- 敗血症が多臓器不全を合併し予後不良となることはよく知られ、多臓器不全はprogressive organ failure, sequential organ failure, multiple organ fail-

★2

sepsis syndromeはSepsis-1/Sepsis-2の「severe sepsis」(臓器機能障害、組織低灌流を伴うsepsis)の原型であり、Sepsis-3では「sepsis」(臓器機能障害、組織低灌流を伴うsepsis)に相当する。Sepsis-3ではsevere sepsisをsepsisと言い換えたことが特徴である。

★3

Boneは「septicemia」をold term, no longer to be usedとして退けたが、その後Sepsis-1, Sepsis-2, Sepsis-3を通じて現在まで使用されたことはなく、今後も使用されないであろう。

Column Roger C. Boneは世界を挑発した

Boneは不思議の国のアリス、ハンプティ・ダンプティを引用し (Words mean what I say they mean !), 「Let's agree terminology : Definition of sepsis」 (Crit Care Med 1991 ; 19 : 973) として, bacteremia, sepsis, sepsis syndrome, septic shockの定義を挑発的に公表し, sepsis syndromeが惹起する臓器不全 (organ failure) の診断基準を独断的に提案した。しかし, イスラエルのSprung CLによる「Definition of sepsis--Have we reached a consensus?」 (Crit Care Med 1991 ; 19 : 849), またカナダのSibbald WJによる「“Sepsis” —Clarity of existing terminology...or more confusion?」 (Crit Care Med 1991 ; 19 : 996) などにおいて, 当時の敗血症の大御所からの反論が相次いだ。

表 1 Sepsis-1 : SIRS, sepsis, severe sepsis, septic shock の定義と診断基準

1. SIRS	重症生体侵襲により引き起こされる全身性炎症反応であり、以下の2項目以上を満たす
1) 体温	>38.0℃ あるいは、<36.0℃
2) 心拍数	>90/分
3) 呼吸数	>20/分 あるいは、 $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ torr}$
4) 白血球数	>12,000/mm ³ , <4,000/mm ³ あるいは、幼若球>10%
2. sepsis	感染で引き起こされる SIRS であり、以下の2項目以上を満たす
1) 体温	>38.0℃ あるいは、<36.0℃
2) 心拍数	>90/分
3) 呼吸数	>20/分 あるいは、 $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ torr}$
4) 白血球数	>12,000/mm ³ , <4,000/mm ³ あるいは、幼若球>10%
3. severe sepsis	sepsis かつ以下の1項目以上を満たす
1) 臓器機能障害	
2) 低灌流 (低灌流あるいは灌流異常に伴い乳酸アシドーシス、乏尿、意識変容などを呈する)	
3) 低血圧 (収縮期血圧<90mmHg, あるいは通常血圧から40mmHg以上の低下)	
4. septic shock	sepsis に以下の状態を伴う
	十分な輸液負荷にもかかわらず組織灌流異常 (乳酸アシドーシス、乏尿、意識変容などを呈する) を伴う低血圧 (収縮期血圧<90mmHg あるいは平常時から40mmHg以上の収縮期血圧低下) が持続する状態

(ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Crit Care Med 1992 ; 20 : 864-74¹⁾ より、筆者翻訳)

ure, multiple system organ failure などの明確な定義を欠く名称で使用されていた。Sepsis-1はこれらをMODSと命名・統一し、「何らかの介入なしでは恒常性を維持できない程度に多臓器の機能障害を伴った状態」と定義し、SIRSがMODSを頻繁に発症させると注意喚起した。個々の臓器機能障害の定義、診断は今後の研究成果を待ちたいとしたが、敗血症治療の考え方に多大な影響を与えたSepsis-1の大きな功績である。

- 生体侵襲自体が一次性臓器機能障害を引き起こすが、生体侵襲および一次性臓器機能障害が生体反応を引き起こす。通常は生理的生体反応により恒常性が維持されるが、時に生体反応が病的反応に変化して二次性臓器機能障害を惹起し、生体の予後を大きく規定する。この病的生体反応がSIRSであるとSepsis-1は考察した (図 2a)★⁴。

b—Sepsis-2

歴史

- Sepsis-1はsepsisの早期発見・治療のために診断感度を優先し、SIRSを「確定診断された感染に基づく」状態に限定して特異度維持を試みたことが特徴である¹⁾。
- しかし、SIRSの高い感度への批判的見解の公表もあり、Sepsis-1の利点・欠点を確認し改善点を明確にしたうえで、正確かつ信頼性の高い臨床現場で有用な診断基準を確立するための5学会合同会議が開催された。その検討結

★4

日本の研究者は、一過性のSIRSは生理的全身性炎症反応であり、通常3日を越えて持続する場合に病的全身性炎症反応となり二次性MODSの原因となると主張した。

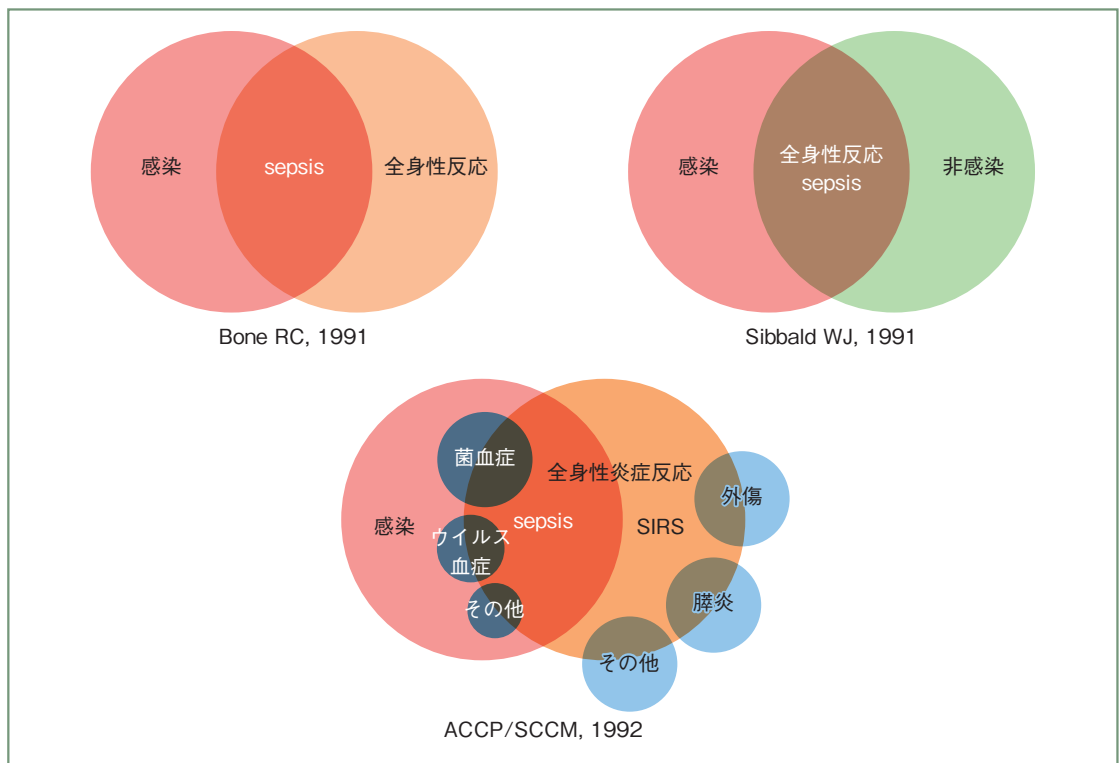


図1 感染，全身性炎症反応症候群（SIRS），敗血症（sepsis）

ACCP/SCCM合同会議がSIRS、sepsisの定義を公表する前に多くの議論が行われた。Boneは感染症で全身性反応（発熱，頻脈，頻呼吸など）を呈する状態をsepsisと定義した。Sibbaldは非感染性病態（外傷，肺炎など）でも全身性反応を引き起こすのだから古い専門用語に拘泥せず，感染・非感染性病態を問わず全身性反応を呈する状態をsepsisとすべきであると主張した。最終的に，ACCP/SCCM合同会議は生体侵襲に伴う全身性反応を新しくSIRSと名づけて，感染性侵襲に起因するSIRSをsepsis，非感染性侵襲に起因する場合はそのままSIRSと呼称することを提唱した。

〔「ACCP/SCCM, 1992」はACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Crit Care Med 1992；20：864-74¹⁾より。全体は丸藤 哲，ほか，感染性・非感染性生体侵襲と生体反応。救急医学2011；35：747より〕

果に基づき公表されたのがSepsis-2である²⁾。

定義と診断基準

- 基本方針はSepsis-1を踏襲し，容易かつ普遍的に測定される指標を使用し，最低限の特異度を維持した高感度の診断基準がsepsis診断に必要なとの合意が得られた。
- そのうえで，Sepsis-1のsepsis，severe sepsis，septic shockの定義と診断基準は確固たるものであり改定の必要はないと断言したが，SIRSの4項目（体温・心拍数・呼吸数・白血球数）のみで感染に対する全身性炎症反応が診断されるべきではないことが強調された。
- Sepsis-2は，SIRS 4項目を含む一般指標（7項目），炎症反応指標（5項目），血行動態指標（3項目），臓器機能障害指標（7項目），組織灌流異常指標（2項目）を追加・提唱し，「確実な感染あるいは感染疑いに加えて，これら5指標群のいずれかの項目を満たす」状態をsepsisと定義した。

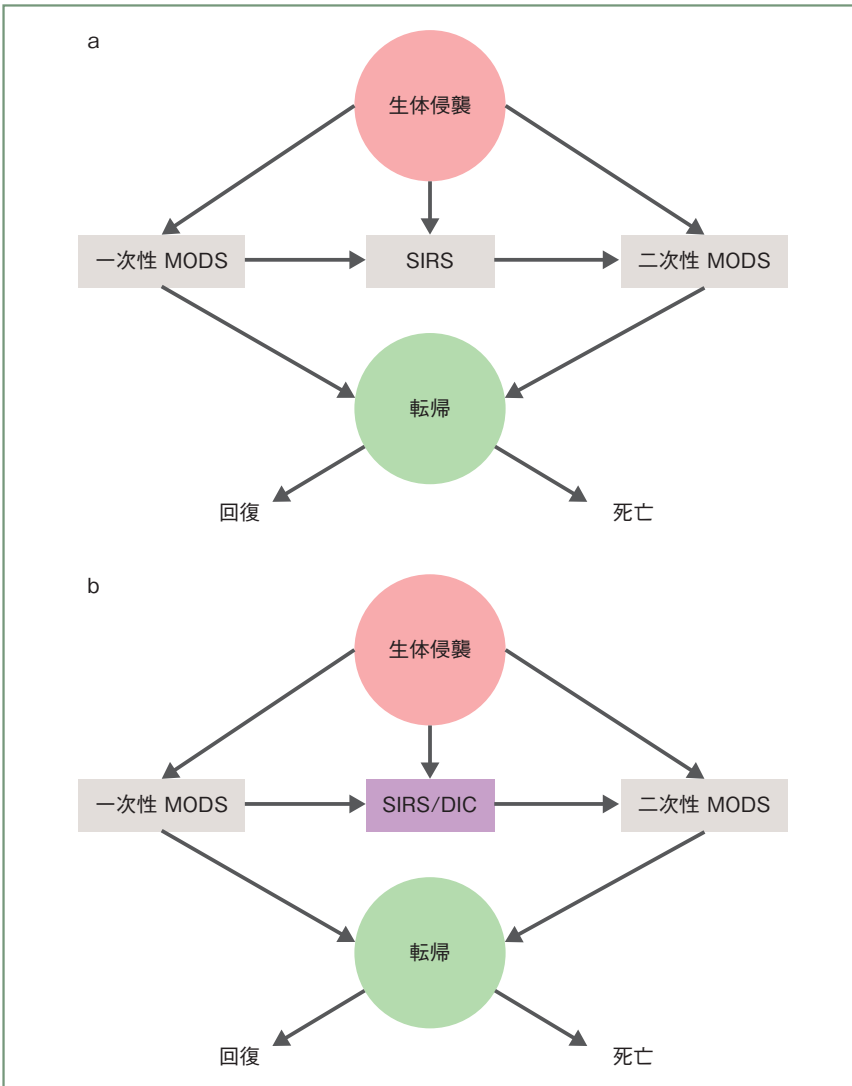


図2 生体侵襲, SIRS, MODS, および転帰

- a: 生体侵襲自体 (敗血症と非感染性侵襲ともに) が一次性多臓器機能障害 (MODS) を引き起こすが, 両者に対する生体反応 (SIRS) が二次性多臓器障害を引き起こすことに注意が必要である. Sepsis-1 は SIRS の制御が二次性 MODS を予防すると考察し, SIRS の主体をなす炎症性サイトカインを治療標的とした多数のランダム化比較試験が 1990 年代に実施されたがすべて失敗に終わった.
- b: 1990 年代後半に炎症・凝固連関が明らかになり, この連関が二次性 MODS を引き起こすことが証明された. SIRS を伴い発症する病的炎症・凝固反応である DIC が二次性 MODS の原因となりうるということが知られるようになった. 抗炎症・抗凝固作用をもつ薬物によるランダム化比較試験が実施されたが, これらもすべて失敗した.
- 現在は病的生体反応を引き起こす原因 (PAMPs/DAMPs, その情報伝達系主要構成因子である inflammasome など) の制御により二次性 MODS を予防しようとする試みが主体となっている. もう一つが, 生体侵襲 (sepsis), 病的生体反応 (SIRS, DIC など), 二次性 MODS (急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS), 腎傷害など) を総合的かつ網羅的に治療すると同時に, 生体侵襲の素因 (predisposition) を考慮して侵襲 (sepsis) 発症を予防しようとする試みである.

(ACCP/SCCM. Crit Care Med 1992; 20: 864-74¹⁾/Gando S. The utility of a diagnostic scoring system for disseminated intravascular coagulation. Crit Care Clin 2012; 28: 373 より)

4-5 敗血症性ショックの管理： 血管障害と心臓障害

はじめに

- 敗血症 (sepsis) の定義と診断が2016年に新しく Sepsis-3¹⁾ として公表され、敗血症は「感染に対する調節不全の宿主応答によって引き起こされる生命を脅かす臓器機能不全」と定義されるようになった。
- 敗血症と感染症を区分するキー・ワードは、「全身性炎症」、「臓器障害」、「臓器不全」であり、感染症における臓器障害やショックを進行させない方策として、敗血症診療のあり方が確立してきている。
- 敗血症の具体的診療として、施設や担当医の医療水準を標準化するために、敗血症診療ガイドラインの作成と普及は不可欠と考えられた。
- 敗血症の診断においては、Sepsis-3¹⁾ に準じて、病院外、外来、一般病棟で感染が疑われる成人では quick SOFA スコア (qSOFA)²⁾ を用い、集中治療室では Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) スコア³⁾ の2ポイント以上の急上昇として敗血症を確定診断する。
- Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021 (SSCG2021)⁴⁾ では、敗血症診断の感度を高めるために、qSOFAに加えて全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) スコア、National Early Warning Score (NEWS)、Modified Early Warning Score (MEWS) を併用することを強く推奨している。
- 敗血症性ショックは、深刻な循環障害、細胞障害および代謝異常として、敗血症の中でも死亡リスクの高い状態である。輸液蘇生をしても平均動脈圧 65mmHg 以上、あるいは血中乳酸値を 2mmol/L (18mg/dL) 以下を達成できず、血管作動薬を必要とする場合に敗血症性ショックと診断する。
- 敗血症性ショックの病態と管理については、病態生理学的理解が重要である。血管作動薬などの薬剤についても、薬理学的作用機序を理解し、血管弛緩状態や心不全状態の病態を把握することに努め、適切かつ安全に管理する。

1 敗血症性ショックの定義

- 敗血症は、感染症あるいは感染症が疑われる状態において、臓器不全が進行する病態と定義される★¹⁾。
- ショックは急性循環不全と同義であり、心血管系の異常に基づいて、組織が必要とする酸素需要に酸素供給が満たない病態である。収縮期血圧 90mmHg 以下や平均血圧 65mmHg 以下でショックを疑う。
- ショックの最終診断には、プロトン (H^+) と乳酸を用いる。代謝性アシドー

ここがポイント !

敗血症性ショックは life-threatening organ dysfunction, 命を脅かす臓器機能不全である

ここがポイント !

敗血症性ショック管理においては、病態生理学的理解とモニタリングが重要である

★1 用語としての障害と不全

急性期管理の医学領域では、臓器障害 (organ injury) を臓器不全 (organ failure) としての臓器機能低下の器質化に持ち込まないようにすることを目標としている。敗血症は、感染症により臓器障害が進行する状態であり、その背景としてサイトカインストームや免疫麻痺が関与している。

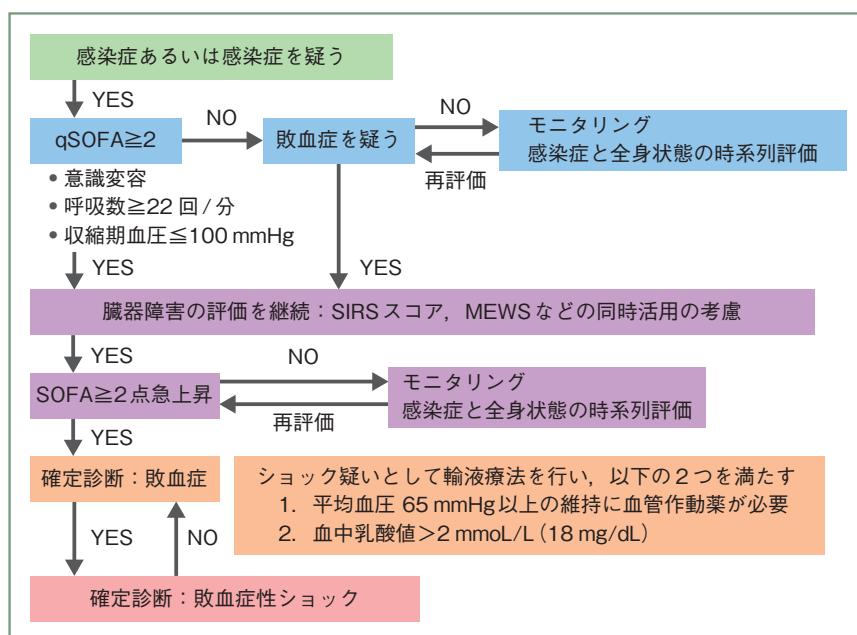


図1 敗血症性ショックの診断フロー

qSOFA は、①意識変容、②呼吸数 ≥ 22 回/分、③収縮期血圧 ≤ 100 mmHg の3項目で構成される。多くの診療環境で、qSOFA を評価できる。敗血症の確定診断には、SOFA スコア総点の変化(≥ 2)を用いる。敗血症診断の感度を高めるために、SSCG2021 ではSIRS スコア、NEWS およびMEWSの使用を記載している。

ここポイント！

ショックにおいては乳酸値の評価を加える

シスやアシデミア、また乳酸値上昇は、組織の低酸素状態における嫌気性代謝の亢進から導かれる。

- 敗血症性ショックの確定診断は、感染症あるいは感染症が疑われる状態において輸液蘇生をしても平均動脈圧を65mmHg以上、あるいは血中乳酸値を2mmol/L (18mg/dL) 以下に維持できず、血管作動薬を必要とする場合である★² (図1)。
- 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、急性腎障害 (AKI)、播種性血管内凝固 (DIC) は、敗血症の中で重症度や緊急度として区分されていないが、敗血症性ショックと合わせて管理する重要な病態である。
- 敗血症性ショックをショックから離脱させるためには、病態生理学的理解とモニタリングが必要である。出血性ショックを1時間以上放置しないことと同様に、敗血症においてもショック離脱を急ぐとよい。
- 敗血症性ショックには、緊張性気胸や心タンポナーデなどの拘束性ショックや肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症などの心外閉塞性ショック、また消化管出血、筋肉内出血、後腹膜出血などの出血性ショックを併発している場合がある。拘束性ショックや心外閉塞性ショックの併発を直ちに評価し、必要であれば解除する。
- 敗血症性ショックを形成する基本病態は、①血管系異常による血液分布異常性ショック、および②心機能障害による心原性ショックである。

★2 敗血症の狭義の分類

敗血症における心血管系障害の進行が、敗血症性ショックであり、敗血症において生命の緊急性の回避が必要とされる状態である。Sepsis-3¹⁾においても、Sepsis-1⁵⁾ や Sepsis-2⁶⁾ と同様に敗血症の中でも重症度の高い状態として、敗血症性ショックを区分している。

▶ARDS :
acute respiratory distress syndrome

▶AKI :
acute kidney injury

▶DIC :
disseminated intravascular coagulation

- 心血管系既往として陳旧性心筋梗塞、弁機能異常、肺高血圧症などのある患者では、ショックバイタルにおいて敗血症性ショックなのか、心原性ショックなのかの区分が難しく、一般の敗血症性ショックと区分して考えるとよい。輸液療法の指針などにも工夫が必要とされる。

2 敗血症性ショックの病態生理学

a—敗血症性ショックを誘導する基本病態

- 敗血症性ショックの病態形成には、敗血症と同様に病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns : PAMPs)、細胞損傷反応としての傷害関連分子パターン (damage-associated molecular patterns : DAMPs) が関与する。異物反応としての xenobiotic-associated molecular patterns (XAMPs) にも留意する。
- 敗血症性ショックの病態は、時系列で増悪する。敗血症初期の機能的損傷 (障害) から、器質的損傷 (不全) に移行する危険に注意する。機能的損傷は、高サイトカイン血症 (サイトカインストーム^{★3}) や炎症性リガンド血症 (リガンドストーム)^{★4} による機能変容の病態であり、血管拡張反応と心筋細胞内 Ca^{2+} 動員の病態である。一方、器質的損傷は血管内皮細胞障害と組織血流低下の病態であり、血管スパズムやミトコンドリア障害が生じやすい状態である。ショックの特徴を示す表現としては、末梢循環の保たれた「warm ショック」、および末梢循環の損なわれた「cold ショック」とよばれるものである。
- PAMPs は、病原体関連分子パターンであり、細菌の細胞壁成分やウイルスの DNA/RNA などの内毒素を認識し、新たに炎症性分子などを産生するリガンド・受容体反応である。
- DAMPs は、損傷を受けた細胞から放出されるミトコンドリア由来の DNA やカルジオリピン、核内タンパク質 (ヒストン、HMGB-1 など)、S-100 タンパク質などを介したリガンド・受容体反応であり、PAMPs と同様の細胞内情報伝達系を活性化し、新たに炎症性分子などを産生する。
- XAMPs は、薬物代謝物などの異物がリガンド・受容体反応として、新たに炎症性分子などを産生する異物関連分子パターンである。脳内では、モルヒネなどの退薬徴候や薬物依存性の機序の一つとして着眼されている。敗血症とは異なる不明熱の病態生理などとしても、注目される領域である。
- PAMPs/DAMPs/XAMPs 反応を誘導するパターン認識受容体 (pattern recognition receptor : PRR) として、ヒトの血管や心筋などに Toll 様受容体 (TLR) ファミリー、nucleotide-binding oligomerization domain (NOD), NOD 様受容体 (NOD-like receptors : NLRs), AIM2-like receptors (ALRs), RIG-I 様受容体 (retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I) like receptors : RLRs), C 型レクチン受容体 (C-type lectin receptors : CLR) などが存在し、血管内皮や血管平滑筋の炎症と細胞死、および心機能調節に関与している。

★3 サイトカインストーム

Sepsis-1 の定義における全身性炎症の概念は、局所でサイトカインが産生される Stage 1 のレベルから、全身性にサイトカインが播種するサイトカインストーム (cytokine storm : サイトカインの嵐) として 2000 年までに構築された。

★4 リガンド

リガンド (ligand) は、機能的に働くタンパク質に特異的に結合する物質のことであり、受容体反応においては作動分子などのことである。リガンド・受容体反応の一例として、大腸菌内毒素であるリボ多糖は Toll 様受容体 4 (TLR4) のリガンドであり、TLR4 を活性化させ、nuclear factor- κ B (NF- κ B) などの転写因子を活性化させ、さまざまな炎症性分子を新たに産生させる。

▶ HMGB-1 :
high-mobility group box-1 protein

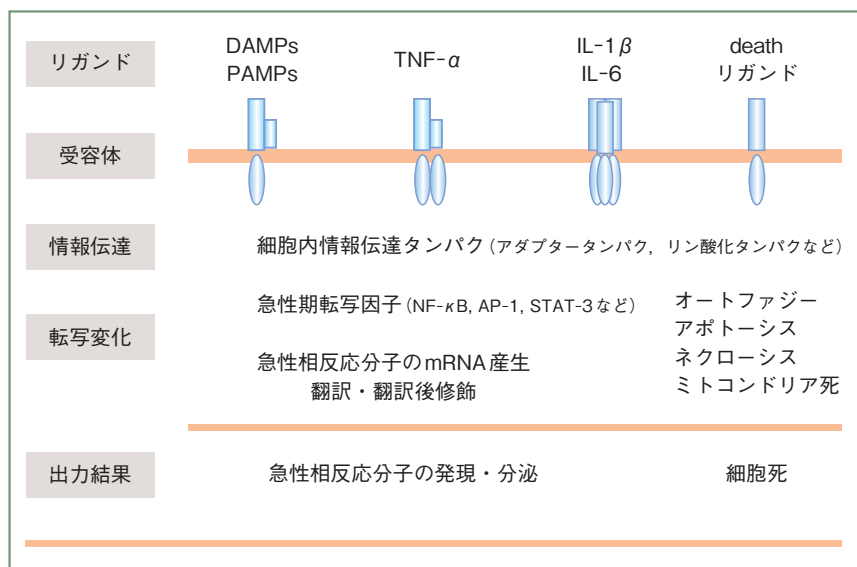


図2 敗血症における血管内皮細胞の炎症と細胞死

敗血症では、Toll 様受容体、腫瘍壊死因子 (TNF) 受容体、インターロイキン (IL) 受容体などの細胞内情報伝達を介して、炎症性分子が転写段階で産生される。また、death 受容体などを介した細胞内情報伝達シグナルとして、細胞死が加速する。

PAMPs : pathogen-associated molecular patterns (病原体関連分子パターン), DAMPs : damage-associated molecular patterns (傷害関連分子パターン), NF- κ B : nuclear factor- κ B, AP-1 : activator protein-1, STAT3 : signal transducer and activator of transcription 3.

- TLR のアダプタータンパクとしては、MyD88, TIRAP/MAL, TRIF などが血管内皮細胞や白血球性細胞に存在し、細胞内情報伝達として nuclear factor- κ B (NF- κ B), activator protein-1 (AP-1), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), interferon regulatory factor (IRF) ファミリーなどの転写因子★5 を活性化させ、さまざまな炎症性分子を産生する (図2)。
- PAMPs/DAMPs/XAMPs 反応として血管内皮細胞では、炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6), 血管透過性分子 (NO), 血管作動分子 (プロスタグランジン, エンドセリンなど), ケモカイン (IL-8 など), 接着分子 (ICAM-1, ECAM-1 など), 血液凝固線溶関連分子 (VWF, 組織因子, PAI-1 など) が転写段階から発現を高める (表1)。
- PAMPs/DAMPs/XAMPs 反応においては、炎症関連分子の産生を転写段階から高める一方で、血管内皮細胞や心筋細胞に細胞死を導く。敗血症における血管内皮細胞と心筋細胞の障害は、①細胞質内のアミノ酸やリン脂質の低下や編成 (オートファジー), ②細胞膜異常 (ネクローシス, パイロトーシス), ③核異常 (アポトーシス), ④ミトコンドリア異常 (マイトーシス, Ca²⁺ 過負荷) などの特徴とする。

b 血管内皮を介した血管弛緩反応

- 血管内皮を介した血管弛緩反応は、①EDRF (endothelial derived relaxing

★5 転写因子

転写因子は、核内の DNA から mRNA を転写する過程の調節分子であり、タンパク質であるけれども、DNA に結合できる物質である。転写因子は、DNA 上の特定の塩基配列に結合し、RNA ポリメラーゼによる転写を促進する、あるいは抑制するタンパク質の総称である。敗血症や敗血症性ショックの病態形成に関係する転写因子としては、NF- κ B, AP-1, STAT3, IRF ファミリーなどが知られている。

▶ TNF :
tumor necrosis factor (腫瘍壊死因子)

▶ IL :
interleukin (インターロイキン)

▶ ICAM-1 :
intercellular adhesion molecule-1 (細胞間接着分子1)

▶ ECAM-1 :
epithelial cell adhesion molecule-1

▶ VWF :
von Willebrand factor (von Willebrand 因子)

▶ PAI-1 :
plasminogen activator inhibitor-1

表1 敗血症の血管内皮に発現する分子の特徴

	特徴
サイトカイン	腫瘍壊死因子- α やインターロイキン 1β などの炎症性サイトカインは、白血球系細胞だけではなく、虚血において血管内皮細胞や上皮系細胞からも放出される。これらのサイトカインは、各サイトカイン受容体のリガンドとして、接着分子、血管拡張分子、凝固亢進分子などの産生を調節する
ケモカイン	インターロイキン8, macrophage inflammatory protein 1 α , macrophage chemotactic protein 1などを産生させ、好中球や単球などの白血球系細胞を遊走させる
接着分子	intracellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, E-セレクトインなどが血管内皮細胞に発現し、白血球が血管内皮上でローリングする
血管拡張分子・心抑制分子・血管透過性亢進分子	誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の転写段階からの過剰産生により、産生された一酸化窒素 (NO) は、血管拡張、心抑制、血管透過性亢進に作用する。また、誘導型シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の転写段階からの産生亢進により、産生されるプロスタグランジンとプロスタノイド受容体反応を介して、増強する
凝固亢進分子	von Willebrand 因子 (VWF), 組織因子 (TF), プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) などが、虚血領域の血管で産生を高める。VWFは血小板一次凝集, TFはトロンビンとフィブリノゲンの産生, PAI-1は線溶抑制に作用する。血小板数減少は出血傾向として、トロンビン産生は血管透過性亢進や線維芽細胞増殖に作用する

factor：内皮由来弛緩因子), ②EDHF (endothelial derived hyperpolarization factor：内皮由来過分極因子), ③プロスタサイクリン (PGI₂) の3つの反応系が関与する⁷⁾(図3)。敗血症病態ではこれらのずり応力を介した血管弛緩反応だけではなく、血管内皮におけるinducible NO synthase (iNOS) を介して産生されるNOの過剰作用が関与する。

- 大動脈や腸間膜動脈本幹などの中動脈を含めた動脈は一般に、ずり応力に依存して血管内皮の産生するEDRFとしてendothelial NO synthase (eNOS) の活性化が生じ、産生されたNOにより血管平滑筋の拡張がもたらされる。

Column 敗血症性ショックとDIC

生体の受容体と微生物のもつリガンドとの反応において、血管内皮細胞は一つの重要なリガンド・受容体反応の場所となる。新しく産生される分子である一酸化窒素 (NO) は、殺菌作用に加えて、血管拡張反応 (平滑筋弛緩反応) により局所血流を増加させ、血管透過性亢進により微生物や微生物リガンドの局所侵入を阻止する作用などの有益作用をもつ。一方、過剰に産生されたNOは、小動脈領域に限らず、中動脈や大動脈などの血管拡張反応も惹起し、血流分布異常性ショックを増悪させたり、機能分子のチロシン残基などのニトロ化や糖化など翻訳後修飾にも影響を与え、細胞障害性の側面をもつ。血管内皮などのグリコカリックスは、ずり応力依存性にNOを放出するメカノセンサーとして作用するが、多量のNO曝露によりグリコカリックスなどの異常に注意する。このような血管内皮の病態進行において、血管内皮細胞は血小板を沈着させる傾向を高める。敗血症性ショックにおける血管内皮障害の指標の一つとして、敗血症性DICの進行に注意する。

5-7 敗血症における血液浄化法の工夫

はじめに

- 敗血症に対する持続的血液濾過(透析)(continuous hemo (dia) filtration : CH (D) F) は、単に腎代替療法(kidney replacement therapy : KRT)として腎機能を代替するだけでなく、炎症性メディエータの除去、制御を介して臓器障害を予防、治療する目的で行われてきた歴史がある¹⁾。
- 敗血症性ショックに対してはエンドトキシン(LPS)吸着療法が広く用いられてきた。
- 敗血症に対して血液浄化法が導入されると、炎症性メディエータのみならず、投与した薬物や栄養素が除去されるため管理は複雑になる。血液浄化法を安全に施行するためには、血液浄化法の原理を理解することが非常に重要である。
- 現在まで、国内外のCH (D) Fの研究対象は急性腎障害(acute kidney injury : AKI)に対するものであり、敗血症を対象として開始タイミング、治療様式(モダリティ)、血液浄化量などを検討したものはほとんどない。したがって、敗血症に対する血液浄化法は、生理学や病態研究に立脚した経験的な治療法の域をでていない。
- しかしながら、敗血症に対する血液浄化法は、生命予後の改善も期待できる魅力的なアプローチであり、敗血症の病態生理のさらなる解明に基づき²⁾、エビデンスの集積を進めていくべきである。

▶LPS :

lipopolysaccharide (リポ多糖)

Column 腎代替療法か腎サポート療法か

腎代替療法(kidney replacement therapy : KRT)とは、通常、血液透析、腹膜透析および腎移植を意味する。国内では、急性血液浄化法の手技で、CH (D) Fなどとよばれることが多いが、海外では腎補助を目的とした血液浄化法をKRTとよぶ。しかしながら、ICUで施行されるCH (D) Fの目的は、尿毒素物質の除去(腎機能代替)よりも、血液中の代謝産物やサイトカインの負荷に悲鳴をあげている腎臓をサポートすることであり、kidney support therapyの用語が理にかなっていると筆者らは考えている^{*1)}。なお、Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)のConsensus Conferenceでは、一般の人にもわかりやすいようにrenalよりもkidneyの用語を使用することを推奨している^{*2)}。

*1 : 西田 修, 森山和広. 日内会誌 2021 ; 110 : 942-8.

*2 : Levey AS, et al. Kidney Int 2020 ; 97 : 1117-29.

★1 サイトカイン吸着ヘモフィルター

ヘモフィルターの中でサイトカイン吸着特性に優れたヘモフィルターを、CAH (cytokine-adsorbing hemofilter) とよび、CHAを用いて行うCH (D) FをCHA-CHDFとよぶことがある。

★2 特殊型と標準型

ヘモフィルターの機能区分は標準型と特殊型の2区分がある。サイトカイン吸着能を有し、重症敗血症および敗血症性ショックの患者の病態改善を目的に使用できるヘモフィルターは特殊型に、それ以外は標準型に分類される。特殊型のヘモフィルターはAN69STヘモフィルター(セブザイリス^{®)})のみである。

1 敗血症における血液浄化法の基礎知識

a—持続緩徐式血液濾過器(ヘモフィルター)³⁾

- 日本では、ヘモフィルターを用いた持続緩徐式血液濾過器(保険名称)、通称「CHF」が保険で認められている。中空糸の外側に透析液を流してCHDFとしても使用できる。
- ポリスルホン(PS)膜、ポリ(アリル)エーテルスルホン(P(A)ES)膜、セルローストリアセテート(CTA, ATA)膜を用いたヘモフィルターは、対流(濾過)と拡散の原理で物質除去を行う。
- アクリロニトリル系(AN69ST)膜とポリメチルメタクリレート(PMMA)膜を用いたヘモフィルターは、濾過、拡散に加えて膜吸着の特性を有する。これらは、サイトカイン吸着ヘモフィルター(cytokine-adsorbing hemofilter: CAH)^{★1}とよばれている¹⁾。
- 持続緩徐式血液濾過器は、特定保険医療材料として標準型と特殊型に分類されている^{★2}。特殊型ヘモフィルターの条件は、サイトカイン吸着除去能を有し、敗血症および敗血症性ショックの患者の病態の改善を目的として用いることができるものとされており、AN69ST膜ヘモフィルターが該当する。その他のヘモフィルターは標準型に分類され、主としてAKIに対して使用される⁵⁾。

b—吸着式血液浄化器(エンドトキシン選択除去用)

- グラム陰性菌敗血症性ショックやエンドトキシン(LPS)血症に対して、ポリミキシンB固定化カラム(PMX)を用いた血液灌流(polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion: PMX-DHP)が広く用いられている。
- しかしながら、LPSは数ある病原体関連分子パターン(pathogen-associated molecular patterns: PAMPs)^{★3}の一つにすぎないため、敗血症性ショック

ここに注意!

日本で保険収載されている持続的血液浄化法は、CHFであり、CHFの目的で使用するヘモフィルターを持続緩徐式血液濾過器(保険名称)という

ここに注意!

慢性透析(IHD)では透析液流量が早いため小分子の除去は濾過よりも拡散が優れる。一方、CHD(F)では、血液流量に比べて透析液流量が十分に遅いため、血液浄化量が同じ場合、小分子物質のCLは、拡散の原理でも濾過の原理でも同じである。一方、中・大分子の物質は、拡散では分子量の増大に伴ってCLが低くなるのに対し、濾過では濾過液流量に依存して除去可能である。したがって、血液浄化量が同じ場合、小分子から大分子の物質を最も幅広く除去できる様式はCHFである⁴⁾

ここに注意!

PMMA膜はCAHとよばれるが、機能区分は標準型である

ここがポイント!

PMMA膜とAN69ST膜はサイトカイン吸着特性を有する

ここがポイント!

特殊型には、AN69STヘモフィルター(セブザイリス[®])のみが該当する。特殊型はAKIのみならず、敗血症および敗血症性ショックに保険適用がある

Column 持続緩徐式血液濾過の保険適用

国内外のガイドライン^{*1,2)}では、絶対適用とよばれる、①治療抵抗性の体液過剰、②急激な高カリウム血症、③重症の代謝性アシドーシス、④重篤な尿毒症症状に対しては、AKIを合併しなくても躊躇なく血液濾過を施行できるとされている。一方、日本の保険適用^{*3)}では、標準型ヘモフィルターの場合は、上記の状態にAKIを伴うことが条件となっている。特殊型ヘモフィルターの場合は、上記の状態にAKIまたは敗血症を伴うことが条件となっている。

*1: Kellum JA, et al. Kidney Int Suppl 2012; 2: 1-138.

*2: AKI(急性腎障害)診療ガイドライン作成委員会, 編. 日腎会誌 2017; 59: 419-533.

*3: 令和4年3月4日 保医発0304第1号

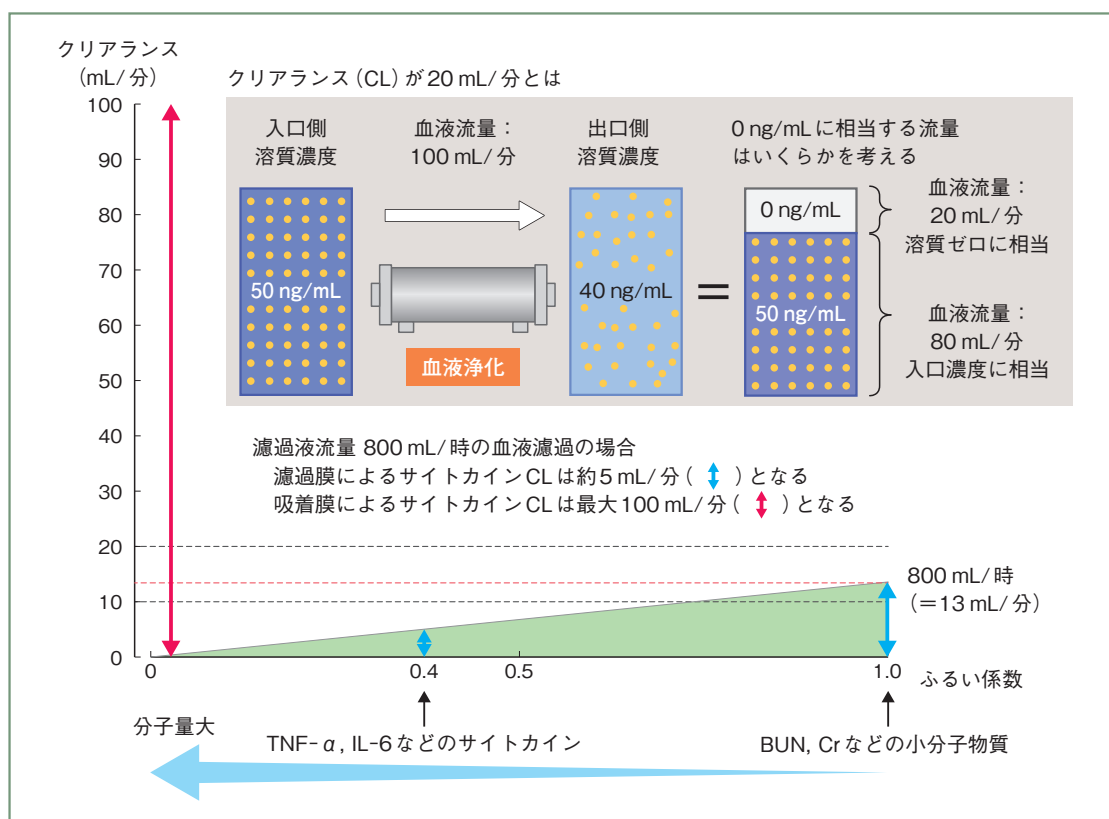


図1 血液浄化法のクリアランスの考え方と濾過の限界

濾過液流量800mL/時(13mL/分)の持続的血液濾過の場合、クレアチニン(Cr)(ふるい係数=1.0)の濾過クリアランス(CL)は13mL/分となる。同じ計算により、サイトカイン(分子量20,000の場合、ふるい係数は0.4程度)の濾過CLは、約5mL/分(=13mL/分×0.4)程度となる。一方、吸着では、出口濃度を0にすることは理論的には可能であり、その場合、吸着CLの最大値は100mL/分(=血液流量)となる。

TNF-α：腫瘍壊死因子α，IL-6：インターロイキン6，BUN：血清尿素窒素。

(Moriyama K, et al. Int J Mol Sci 2021；22：8882⁷⁾より)

▶TNF-α
tumor necrosis factor-α

▶IL-6
interleukin-6

★3 病原体関連分子パターン(PAMPs)

サイトカインや免疫に関連するタンパクの産生など、自然免疫の活性化に繋がる細胞内シグナルを起こす物質のうち、病原微生物に関連した外因性の物質のことである。グラム陰性菌の細胞壁上に存在するリポ多糖類(LPS)やグラム陽性菌の細胞壁成分であるペプチドグリカン、細菌の鞭毛などが代表的なPAMPsである。

ここがポイント！

ヘモフィルターの物質除去能を表す指標として用いられるのがCLである

に対するLPS除去療法に否定的な意見もある⁶⁾。

C—血液浄化法の原理(拡散・濾過・吸着)⁴⁾

- ヘモフィルターによる拡散や濾過の原理では、膜孔より小さい物質しか除去されない。通常、アルブミン(分子量66kDa)を透過させないように膜孔を設計しているため、サイトカイン(分子量20～30kDa)は、濾過の原理ではわずかにしか除去できない。
- 吸着とは、吸着素材に、物理・化学的相互作用により、血液中の物質が引き付けられる現象である。分子量にかかわらず物質の除去が可能である。
- ヘモフィルターの物質除去能を表す指標として用いられるのがクリアランス(CL)である。ヘモフィルターに流入する血液流量のうちどれだけが完全に除去(濃度が0であること)されたかに相当する血流速度(mL/分)で表す。
- CLを求める場合、ヘモフィルター通過後の濃度を、元々の入口濃度と完全

に0となる流量に分けて考えるとよい。この場合、完全に0となった流量がCLとなる(図1)⁷⁾。

- CHFの場合、濾過の原理によるCLの上限は、濾過液流量×ふるい係数^{★4}で表すことができる。一方、吸着の原理によるCLの上限は、吸着特性の高い物質であれば、分子量にかかわらず血液流量となる。

2 敗血症における血液浄化法の標的分子

- 敗血症は、感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害と定義されている。
- すなわち、最初に免疫反応のスイッチを入れたのが病原体であっても、病原体ならびにPAMPsを排除しようとする過剰な免疫反応が制御不能となり、臓器障害が連鎖反動的に生じていく^{8,9)}。
- 過剰な免疫反応ではサイトカインが産生される。敗血症の病態生理の主座はサイトカインであり^{1,5,8,9)}、サイトカインにより傷害された細胞からは、ダメージ関連分子パターン(DAMPs)^{★5}が放出され、再び、免疫細胞のパターン認識受容体(pattern-recognition receptors: PRRs)に認識され、炎症性サイトカイン産生の悪循環(=制御不能な宿主反応)を誘発する(図2)⁷⁻⁹⁾。
- 最近では、LPSは血管内皮細胞にとりこまれ、細胞死(パイロトーシス)を誘導し、血管透過性亢進型肺水腫を引き起こすことが報告されている⁸⁻¹⁰⁾^{★6}。
- 敗血症に対する血液浄化法は、LPS、免疫担当細胞¹¹⁾、サイトカイン、HMGB1^{★7}などのDAMPs¹²⁾を治療の標的とし、単なる臓器補助ではなく、敗血症の病態を制御する治療法として考えられている^{1,5,8-12)}。

ここに注意!

濾過液流量は血液流量の25%が最大である。また、大分子量物質の濾過CLは、濾過液流量×ふるい係数となり、濾過による除去には限界がある。一方、吸着による除去では、CLの最大値は血液流量となる。大分子量物質の除去には吸着の原理を利用したほうが有利である

★4 ふるい係数

ある物質を濾過したときの濾過液中と血液中の濃度の比。すべて濾過されるとき、ふるい係数は1.0となり最大値をとる。

★5 ダメージ関連分子パターン(DAMPs)

細胞死や細胞の損傷など、細胞のストレスに伴って放出されると考えられており、細胞の危機を知らせるアラームとして機能している。これまでに報告されているDAMPsは、タンパク質から核酸まで多岐にわたる。HMGB1やミトコンドリアDNAなどが代表的なDAMPsである。

▶DAMPs : damage-associated molecular patterns

ここがポイント!

敗血症に対する血液浄化法は、LPS、免疫担当細胞、サイトカイン、DAMPsを治療の標的とする

ここがポイント!

現在、敗血症における免疫制御血液浄化(顆粒球除去カラム)の治療が行われている

Column 死細胞からのDAMPs

敗血症の病態の詳細については他項を参照いただきたい。

敗血症で問題になるのは、細胞の膨張や細胞膜への孔の形成、細胞膜の崩壊といった形態学的にDAMPsを放出するネクローシスの特徴をもつ細胞死といわれている。TNF- α などアポトーシスを誘導するタンパク質は特定の条件のもとではネクロトーシスを誘導することが知られている。一方、LPSは、細胞内に取り込まれ、TLR4非依存的な細胞内センサーであるマウスカスパーゼ11(ヒトの場合4/5が相当)の活性化を介して、DAMPsの放出を伴うパイロトーシスとよばれる細胞死を誘導する^{*1}。死細胞や傷害細胞から放出されたDAMPsは、再び、マクロファージの表面あるいは細胞内部のパターン認識受容体(PRRs)に認識され二次的な炎症性サイトカインの持続的な応答を増幅するといわれている。

*1: Gabarin RS, et al. J Innate Immun 2021; 13: 323-32.

★6 LPSの受容体

古くはLPSの受容体は免疫細胞の表面のTLR4のみと考えられていたが、近年、LPSの細胞内受容体としてマウスカスパーゼ11(ヒトの場合4/5が相当)が発見された。さらに、LPSが細胞内に取り込む分子としてHMGB1が関与していることも明らかになった。このようにPAMPsとDAMPsは共演して敗血症性ショックの病態を形成しているようである⁸⁾。

★7 HMGB1

high mobility group 1 box protein (HMGB1)は、核内に局在する場合にはDNA立体構造の維持、NF- κ Bやp53など転写因子類の機能発現に必須の役割を果たすタンパク質である。細胞外ではHMGB1は糖化タンパク質受容体やTLR-2,-4を介してDAMPs活性を発揮する。1999年にScience誌に敗血症の死のメカニズムと報告された。

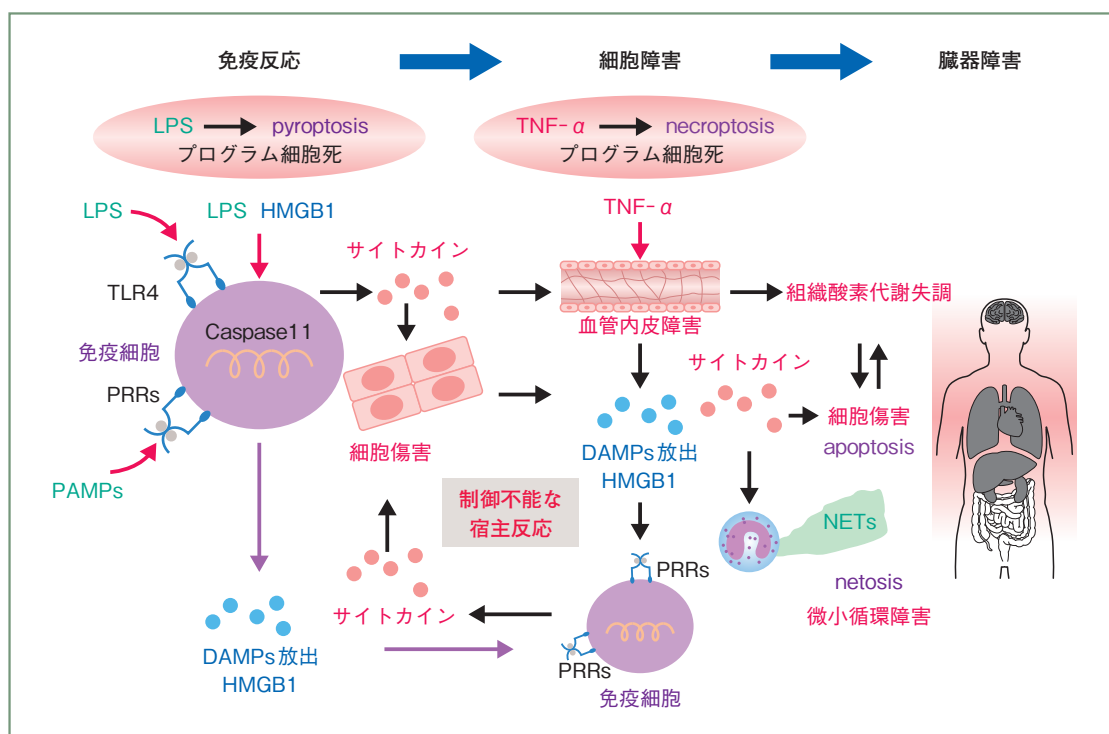


図2 敗血症における血液浄化の標的分子

感染症によりPAMPsやLPSが免疫細胞を刺激した結果、TNF- α などのサイトカインが産生する。サイトカインは血管内皮障害や組織酸素代謝の失調を引き起こす。また、TNF- α は、細胞にネクロトーシス(necroptosis)を誘導するとされており、傷害細胞からはHMGB1などのDAMPsが放出される。一方、LPSは細胞内に取込まれパイロトーシス(pyroptosis)を誘導し、DAMPsが放出される。放出/産生されたDAMPsは、再び、免疫細胞の受容体(PRRs)に認識され、二次的に炎症性サイトカインを産生し、持続的な悪循環(=制御不能な宿主反応)を誘発する。このような敗血症の病態を考慮に入れると、血液浄化法の標的は、LPS、免疫細胞、サイトカイン、DAMPsと考えられる。

LPS：リポ多糖類(エンドトキシン)、TNF- α ：腫瘍壊死因子 α 、HMGB1：high mobility group box 1 protein、TLR4：Toll様受容体4^{★8}、PRRs：パターン認識受容体、PAMPs：病原体関連分子パターン、DAMPs：ダメージ関連分子パターン、NETs：好中球細胞外トラップ。

(Moriyama K, et al. Int J Mol Sci 2021 ; 22 : 8882⁷⁾より)

▶NETs :
neutrophil extracellular
traps

★8 Toll様受容体(TLRs)

自然免疫系は、生体に侵入した病原体をいち早く感知し、発動する第一線の生体防御機構である。Toll様受容体(Toll-like receptor: TLR)とは、動物の細胞表面にある受容体タンパク質で、種々の病原体を感知して自然免疫を作動させる機能がある。PAMPsを認識する受容体をパターン認識受容体(PRRs)とよび、TLRsは最初に同定された受容体である。

ここがポイント!

吸着膜によるクリアランスは、濾過による除去の上限を超えることがある

3 CH(D)Fによるメディエータの除去

a—CAH-CH(D)Fによるサイトカインの除去

- 日本においては、炎症性メディエータの制御を目的としたCAH-CH(D)Fは、腎障害が高度に進展するよりも前に開始する治療として行われてきている¹³⁾。
- 濾過流量(補充液の使用量)に保険上の制約がある急性血液浄化の分野では、物質除去効率をあげる工夫として膜吸着能を利用する視点は重要である。
- 筆者らは*in vitro* CHF実験系にて、下記のようなCAHの特性を明らかにした。