

感染対策から継続した敗血症治療

2017年9月23日にパシフィコ横浜にて開催されました、
日本臨床検査自動化学会第49回大会共催セミナーの
記録を特集いたします。



座長
慶應義塾大学医学部 臨床検査医学
菊池 春人



演者
東京慈恵会医科大学附属柏病院
救命救急センター センター長
卯津羅 雅彦

昭和 61年 3月：聖マリアンナ医科大学卒業
昭和 61年 6月：聖マリアンナ医科大学附属病院 研修医(第二外科)
平成 4年 3月：聖マリアンナ医科大学大学院 博士課程修了
平成 4年 4月：聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学 助手
平成 7年 11月：米国ベイラー医科大学 脳神経外科講座に留学
平成 9年 11月：聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学 助手
平成 13年 1月：聖マリアンナ医科大学 脳神経外科学 講師
平成 14年 4月：聖マリアンナ医科大学 救急医学 講師、
同附属病院 救命救急センター 副センター長
平成 18年 4月：東京慈恵会医科大学 救急医学講座 講師
平成 19年 8月：東京慈恵会医科大学 救急医学講座 准教授
平成 20年 4月：順天堂大学医学部 救急・災害医学研究室 臨床教授、
同附属静岡病院 救急診療科 科長、救命救急センター長
平成 25年 4月：東京慈恵会医科大学 救急医学講座 准教授
平成 26年 4月：東京慈恵会医科大学 救急医学講座 教授、
同附属柏病院 救命救急センター長

感染対策から継続した敗血症治療

菊池 慶應義塾大学医学部 臨床検査医学 菊池です。本日は「感染対策から継続した敗血症治療」に関し、東京慈恵会医科大学附属柏病院（以下、慈恵医大柏病院）救命救急センター センター長 卯津羅先生よりご講演をいただきます。日本救急医学会指導医、日本集中治療医学会専門医など多数の資格をお持ちのほか、日本臨床救急医学会、日本集中治療医学会、日本集団災害医学会など多くの学会でも評議員として活躍されています。救急医療の中で発生

する感染症、敗血症の治療、その後の感染対策などを含め、卯津羅先生よりお話をいただきます。それではよろしくお願いたします。

卯津羅 菊池先生、ご紹介いただきましてありがとうございます。本日は1) 当院における救急医療の現状、2) 敗血症の診断、3) 当院の院内感染対策、4) プロカルシトニン（PCT）併用の敗血症治療という内容でお話をさせていただきます。

慈恵医大柏病院における救急医療の現状

■ 当院の救急受け入れ体制

救急患者の受け入れは、救急で受け入れる施設、または救急対応を各科で受け入れる施設など、地域、施設により様々な体制があります。慈恵医大柏病院では、平成26年以前は救急部と各科の救急当番が分かれ、別系統で患者さんを受け入れていましたが、平成26年より救急部と各科で連携をとり、受け入れやその後の診療についても相互に協力をする体制を整えています。救急体制が整い、受け入れ患者数は平成25年の約6,200人から平成28年には約8,200人、救急車搬送も約3,000件から約4,800件と増えている状況です（**図1**）。救急車の受け入れに関しては「断らない救急」を目指し、毎朝“断った理由”を確認し、その患者さんの経過を話し合い、それぞれが救急に対する意識を高めるようにしています。

その結果として、救急車応需率は93～94%で推移することができています。

図2に示すとおり、救急科入院患者数も増加しています。

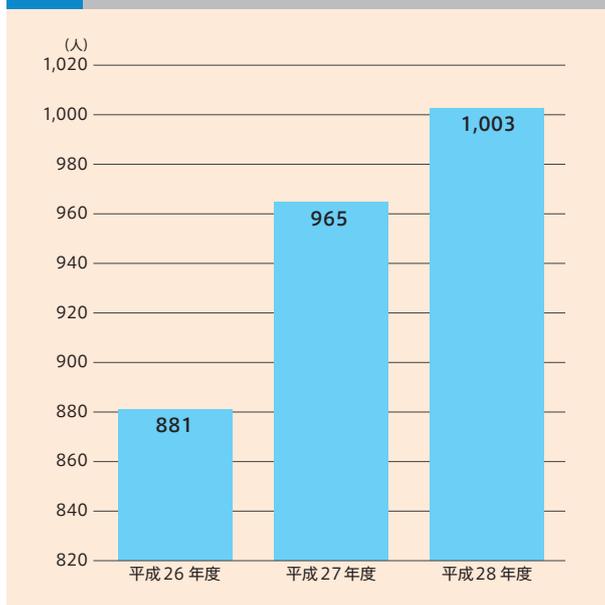
■ POCT活用測定項目（**図3**）

当院では2年前に電子カルテを導入し、それにつながる検査機器はすべて入れ替えました。その際、血液ガス分析装置（ABL800 FLEX）と全自動免疫分析装置（AQT90 FLEX）を救急外来で導入しています。ABL800 FLEXでは血液ガス分析のほか、クレアチニンが2分以内に確認できるため、腎機能を評価した上で迅速な造影検査を実施することができます。またショック状態では乳酸値（Lac）が非常に参考になります。

図1 慈恵医大柏病院の救急車搬送件数



図2 慈恵医大柏病院の救急科入院患者数



AQT90 FLEXでは循環器疾患に対応するためトロポニン (Tn)、ミオグロビン、NT-proBNPを導入していましたが、平成28年よりプロカルシトニン (PCT) も同時に測定できるようになりました。PCT導入以前は本院に検体を送っていたため、結果報告までに2~3日を要していましたが、その場で結果が出るようになったのは大きな変化です。

これらPOCT (Point of care testing : 臨床現場即時検査) を活用し、循環器疾患、外傷、敗血症などの治療管理に役立てています。



敗血症の診断

■ Sepsis-3の発表

Sepsis-3といわれる敗血症の定義が平成28年2月の米国集中治療医学会で発表され、「感染症に対する制御不能な宿主反応によって引き起こされた、生命を脅かす臓器障害を敗血症とする」と定義されました (図4)。これに準

ずる日本版敗血症診療ガイドライン2016 (J-SSCG2016) も発表されています。

敗血症や敗血症性ショック (Septic shock) の診断には迅速性が求められ、認識してから1時間以内に有効な抗菌薬を投与することがJ-SSCG2016に記載されています。敗血

図4 新しい敗血症の定義とSOFAスコア

日本版敗血症診療ガイドライン2016

敗血症	定義	-「感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態」 -感染に対する生体反応が調節不能な状態で、生命を脅かす臓器障害を導く
	留意事項	-従来の敗血症 (SIRS+感染症のみ) を除外する -従来の重症敗血症 (敗血症+臓器障害) から「重症」を外す
	診断基準	-ICU患者: 感染症が疑われ、SOFA総スコア2点以上の急上昇 -非ICU患者: qSOFA 2項目以上で敗血症を疑う。最終診断はICU患者に準じる
敗血症性ショック	定義	-「急性循環不全による細胞傷害および代謝異常が重度となり、死亡率を増加させる可能性のある状態」
	診断基準	-適切な輸液負荷にもかかわらず、平均血圧 ≥ 65 mmHgを維持するために循環作動薬を必要とし、かつ血清乳酸値 > 2 mmol/L (18mg/dL) を認める

日本版敗血症診療ガイドライン2016より一部改変
http://www.jaam.jp/html/info/2016/pdf/J-SSCG2016_ver2.pdf

Sepsis-3改訂のポイント

- ◆敗血症の診断基準からSIRS基準が外れた
- ◆敗血症の診断にSOFAスコアの推移が採用
- ◆従来の重症敗血症を敗血症に
- ◆敗血症性ショックの診断基準に血清乳酸値が追加
- ◆敗血症スクリーニングにqSOFAを推奨

SOFAスコア

Score	1	2	3	4
呼吸器 PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	< 400	< 300	< 200+人工呼吸	< 100+人工呼吸
凝固系血小板数 (10 ³ /mm ³)	< 150	< 100	< 50	< 20
肝臓ビリルビン (mg/dL)	1.2 ~ 1.9	2.0 ~ 5.9	6.0 ~ 11.9	≥ 12.0
心血管系低血圧	平均血圧 < 70mmHg	ドパミン $\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or ドフタミン (投与量問わず)	ドパミン > 5 or アドレナリン ≤ 0.1 or ノルアドレナリン $\leq 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	ドパミン > 15 or アドレナリン > 0.1 or ノルアドレナリン $> 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
中枢神経系 Glasgow Coma Scale	13 ~ 14	10 ~ 12	6 ~ 9	< 6
腎臓クレアチニン (mg/dL) or 尿量	1.2 ~ 1.9	2.0 ~ 3.4	3.5 ~ 4.9 or < 500mL/日	> 5 or < 200mL/日

quick SOFAスコア (1項目1点)

- ・呼吸数 22回/分以上
- ・意識状態の変化
- ・収縮期血圧 100mmHg以下

◆SIRS (全身性炎症反応症候群)

- ①体温 $< 36^{\circ}\text{C}$ または $> 38^{\circ}\text{C}$
- ②脈拍 > 90 回/分
- ③呼吸数 > 20 回/分 or PaCO₂ < 32 mmHg
- ④白血球数 $> 12,000/\text{mm}^3$ or $< 4,000/\text{mm}^3$ or $> 10\%$ 幼若球

SIRS: systemic inflammatory response syndrome
SOFA: sequential (sepsis-related) organ failure assessment

症の診断基準についてはICU患者と非ICU患者で分けられており、ICU患者ではSOFAスコア2点以上の急上昇、非ICU患者ではqSOFA 2項目以上で敗血症を疑う、とされています。

図5 Sepsis-3の問題点

- ◆敗血症診断プロセスが遅れる可能性は？
- ◆臓器障害の進行まで待つことによる治療の遅れは？
- ◆乳酸値を迅速に測定できないと、敗血症性ショックの診断は後手に回る？

敗血症性ショックは「急性循環不全により細胞傷害および代謝異常が重度となり、死亡率を増加させる可能性のある状態」と定義され、その診断基準にはLac 2 mmol/L (18 mg/dL) を超えると明記されています。

■ Sepsis-3の問題点 (図5)

敗血症診断において“qSOFAはSOFAの項目を満たしていないので、臓器不全の指標には不完全では？”といった意見も出ていますが、迅速性が求められる敗血症診断プロセスに遅れが生じてしまうことは避けなければなりません。qSOFAはこの点を満たしています。

また、敗血症性ショック診断基準におけるLac値の明記についてです。当院では救命救急センターに設置してあるABL800 FLEXにて迅速検査を実施しています。このLac 2 mmol/L (18 mg/dL) を超えるという明記はLac迅速測定ができる状況ではない場合、敗血症性ショックの診断が遅れてしまう可能性があるということになり、Lac院内迅速検査が求められています。これらの問題点を踏まえ、今後ガイドラインがどのように変わっていくか注目したいと思います。

院内感染対策

当院救急科では平成27年夏にMRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) 罹患患者が増えたことによる“アウトブレイク”宣言を受けた苦い経験があります(詳細は「QAジャーナル」No.28を参照) (図6)。当科においてMRSAの検出件数が3例/月を超えた月が3か月続き、アウトブレイク宣言となりました。

■ アウトブレイクの経験 (図7、8)

アウトブレイク宣言後は院内感染対策室から様々な介入を受け、感染防止対策を徹底していました。この経験から院内では院内感染に対する意識がより高まり、抗菌薬の

図7 感染防止対策の徹底

- ◆衛生学的手指衛生
 - アルコール手指消毒が基本
 - ウエルパス®、エタプラス®ゲル (60～80%アルコール類に殺菌効果)
 - 手指が肉眼的に汚れた場合には、石鹸と流水で手洗いを行う
 - ◆個人防護具 (PPE)
 - 粘膜、気道、皮膚、衣類に病原微生物が付着するのを防ぐ
 - 装着する順番
 - ・ガウン、マスク、ゴーグル (フェイスシールド)、手袋
 - 取り外す順番
 - ・手袋、ゴーグル (フェイスシールド)、ガウン、マスク
- PPE: personal protective equipment

図6 アウトブレイク

- ◆院内感染のアウトブレイクとは
 - 一定期間内に、同一病棟や同一医療機関といった一定の場所で発生した院内感染の集積が通常よりも高い状態のこと
- ◆各医療機関は、疫学的にアウトブレイクを把握できるよう、日常的に菌種ごとおよび特定の薬剤耐性を示す細菌科ごとのサーベイランス実施が望ましい

図8 アウトブレイク宣言後の対応 (救急科)

- ◆救急入院時各種細菌培養の提出
 - 喀痰 (監視培養も含む)、尿、その他 (血液、創部、カテ先等)
- ◆定期的な細菌培養検査の実行
 - 喀痰、尿
 - 感染兆候出現時の原因菌の予測
- ◆MRSA出現への潜在的な配慮

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)

使用についてもデ・エスカレーション（はじめに広域の抗菌薬を使用し、血液培養の結果や臨床的效果をみて不要な抗菌薬の中止や、より狭域の抗菌薬に変更する方法）に基づき、抗菌薬投与から3~4日後に効果判定を必ず実施しています。この効果判定はPCT、白血球数(WBC)、CRP、熱型などから総合的に判定します。抗菌薬の長期投与等、抗菌薬投与に際し何か迷うことがあれば感染対策室の感染

治療専門医へ相談をするという体制が整っています。

細菌培養についても監視培養も含む喀痰、尿、血液、創部などの各種細菌検査は治療初期に出すようにしています。発熱があった場合など“血液検査だけではなく培養検査も出す”ことを心掛けており、研修医から「昨夜、発熱があり血算、生化学、血液ガス、血液培養を出しておきました」と報告されることも多くあります。

PCT併用の敗血症治療

■ 敗血症診断のバイオマーカー (図9)

敗血症診断のバイオマーカーとしてはPCTのほか、プレセプシン(P-SEP)やIL-6があります。当院ではAQT90 FLEXによるPCTを使用しています。このPCTについては敗血症治療に併用することで抗菌薬使用を減らせるか、という検討が行われています(図10、11)。この様な検討もありJ-SSCG2016が平成29年9月に変更され、「敗血症、敗血症性ショックにおける抗菌薬治療で、PCT値を指標に抗菌薬の中止を行うことを弱く推奨する」とされました

(変更前は「抗菌薬の中止を行わないことを弱く推奨する」)。この変更はPCTのみでP-SEPやIL-6の記載はありません。ただ、今回のガイドライン変更にあたり追加されたRCT(ランダム化比較試験)は、PCTの連日測定がなされており、この条件は実際の保険診療での実効性に疑問は残っています。また、PCTについて院内測定を実施していない施設もありますが、この使用方法については迅速測定結果が得られなければ意味がありません(図12)。

図9 敗血症診断のバイオマーカー

◆ バイオマーカー

- プレセプシン (P-SEP)
- プロカルシトニン (PCT)
- インターロイキン-6 (IL-6)

◆ ICUなどで敗血症が疑われる場合は

- P-SEPまたはPCTを評価することを弱く推奨
- IL-6は日常的に評価しないことを弱く推奨

◆ 非ICUでの非重症で敗血症疑いでは

- P-SEP、PCT、IL-6で日常的に評価しないことを弱く推奨

◆ 測定環境の問題

- 自施設で測定可能か？
- 連日検査は……

日本版敗血症診療ガイドライン2016より一部改変
http://www.jaam.jp/html/info/2016/pdf/J-SSCG2016_ver2.pdf

図10 PCT併用で抗菌薬使用を減らせるか

◆ PCT併用治療311例と従来治療319例での検討

- ◆ PCT使用の有無で、死亡率(28日、60日死亡率)に有意差なし
- ◆ 抗菌薬投与なしの日数をPCT群、コントロール群で比較すると、PCT群で優位に多くなっていた(PCT群14.3日、コントロール群11.6日)

Bouadma L, et al.: Lancet 375 (9713) : 463, 2010より引用

図11 使用されたプロトコール

抗菌薬開始のガイドライン

PCT濃度	抗菌薬の使用	もし、血液検体が感染エピソードの早い段階でPCT濃度が測定された場合、6~12時間後に、2回目のPCT濃度測定を検討する。
<0.25 µg/L	強く保留	
≥0.25 µg<0.5 µg/L	保留	
≥0.5 µg<1 µg/L	推奨	
≥1 µg/L	強く推奨	

抗菌薬の継続または中止のガイドライン

PCT濃度	抗菌薬の使用
<0.25 µg/L	強く推奨
ピーク値≥80%の低下 または ≥0.25 µg/L<0.5 µg/L	推奨
ピーク値<80%に低下と ≥0.5 µg/L	継続
ピーク値より上昇と ≥0.5 µg/L	強く推奨

µg/L=ng/mL

Bouadma L, et al.: Lancet 375 (9713) : 463, 2010より改変

図12 PCT指標による抗菌薬治療は？

◆ 敗血症、敗血症性ショックにおける抗菌薬治療で、PCT値を指標に抗菌薬の中止を行うことを弱く推奨

- ◆ 毎日測定できるか？
- ◆ 自施設で測定できるか？

日本版敗血症診療ガイドライン2016より一部改変
http://www.jaam.jp/html/info/2016/pdf/J-SSCG2016_ver2.pdf

■ 症例報告①(図13)

86歳女性で呼吸障害から意識低下により搬送された症例です。意識障害と頻脈があり、酸素化も悪い状況でしたが、気管挿管し酸素化は改善されました。既往歴に、在宅による四肢麻痺がある頸髄症、認知症があります。さらに子宮脱があり、ペッサリーが使用されていました。診断プロセスとしては救急隊到着時、意識障害と呼吸数でqSOFA 2点、(来院時は意識障害の1点)、検査結果として、WBC 36,400/μL、Lac 6.3 mmol/L、PCT 2.9ng/mLであり循環障害と細菌感染症が強く疑われました。画像診断からは異常はわかりませんでした。ペッサリーによる尿路感染からの敗血症であろうということで、翌日婦人科へ相談の上ペッサリーを除去し、排膿が確認されました。抗菌薬のメロペネム(MEPM)、バンコマイシン(VCM)を使用すると、症状は徐々に治まってきました。来院時の細菌培養より大腸菌(ESBL)や黄色ブドウ球菌が検出された複雑感染でしたが、これらの抗菌薬が効いたという症例です。

■ 症例報告②(図14)

59歳女性で右胸部背側と右臀部の褥瘡による来院です。既往歴は躁うつ病で1週間前からリビングの床で寝てしまい、2日前からは水分も摂取しなくなってしまったということです。同じ姿勢でいたことで右手の色が悪くなっていることに気付いた息子さんが体位変換をすると褥瘡が認められ、救急車で来院されました。来院時に意識障害や低血圧、頻呼吸などが確認されました。診断プロセスですが、褥瘡があるため感染の疑いがあり、qSOFAも3点を満たしていました。またWBC 16,500/μL、CRP 1.31 mg/dL、PCT 0.57 ng/mL、Lac 12.1 mmol/Lであり、褥瘡からの敗血症と判断し抗菌薬投与(MEPM、VCM)を始めました。来院時細菌培養から腸球菌、表皮ブドウ球菌などが検出されていました。脱水もあり、SOFAスコアも10点と高かったのですが、補液をしっかりと行うとSOFAスコアも落ち着いてきています。この方は褥瘡洗浄を行いながら経過を確認しています。最近は、このような精神疾患の方の救急受診が増えている印象があります。

図13 症例：86歳 女性

- 痰がからみ苦しそうだったので吸引をしたが、その後反応がない状態が続いたため、救急要請
- 救急隊到着時に、JCS 300、BP 100/76、HR 150、RR 40、SpO₂ 80 (O₂ 10L)
- 既往歴：頸髄症(四肢麻痺あり)、認知症、変形性股関節症、子宮脱、慢性心不全
- 来院時：E 4 V 1 M 1、HR 156、BP 101/75、RR 21、SpO₂ 90 (O₂ 10L)、T 36.6
- 努力様呼吸、呼吸音右で減弱、瞳孔3+3+、挿管チューブ内から中等度の痰が引けた
- BGA：pH 7.248、PCO₂ 47.3、PO₂ 206.0 (O₂ 10L)、ABE -6.9、SO₂ 98.9、Glu 124、Lac 6.3
- PCT 2.9



- デバイス(ペッサリー)感染からの尿路感染の敗血症
- 抗菌薬：タゾバクタム/ピペラシリン(TAZ/PIPC) 4.5g×4/日

診断プロセス

- 気道緊急・意識障害で、感染疑い?
- qSOFAは2点(救急隊到着時、救急外来では1点)
- WBC 36,400、CRP 6.42、PCT 2.9、Lac 6.3
- 入院時SOFA 5点、翌日4点
- デバイス感染(ペッサリーからの尿路感染)
- Sepsis、細菌感染症(抗菌薬を強く推奨)
- 抗菌薬：MEPM 1.5g×2/日、VCM 0.5g×2/日で開始
- ペッサリー除去
- 来院時細菌培養
血液培養陰性(2セット)、咽頭拭い陰性
尿：Escherichia coli (ESBL)、Gram-positive rod
膿：Staphylococcus aureus
Escherichia coli、Gram-positive rod

ESBL：extended spectrum β-lactamase (基質特異性拡張型βラクタマーゼ産生菌)

図14 症例：59歳 女性

- 1週間前からリビングの床で寝ると言い出し、その場で寝ていた
- 来院2日前から興奮状態で水分も取らない状態だった
- 同じ姿勢で、右手の色も悪くなっていたため、息子が体位変換したところ、右胸部背側と右臀部に褥瘡を認め、救急車で来院
- 既往歴：躁うつ病（17歳から双極性障害で他院通院中）
- 来院時：E 4 V 1 M 1、BP 99/72、HR 122、RR 40、T 38.6、SpO₂ 90（O₂なし）
- WBC 16,500、CRP 1.31、PCT 0.57、Lac 12.1
- 背部および臀部褥瘡を伴う Sepsis
- 抗菌薬：MEPM 1.5g×2/日 で開始



診断プロセス

- 背部および臀部褥瘡で、感染疑いあり
- qSOFAは3点
- WBC 16,500、CRP 1.31、PCT 0.57、Lac 12.1
- 入院時SOFA 10点、3日後には4点
- 背部・臀部褥瘡からの感染
- Sepsis、背部・臀部褥瘡（抗菌薬を推奨）
- 抗菌薬：MEPM 1.5g×2/日、VCM 0.5g×2/日 で開始
- 来院時細菌培養

血液：① *Staphylococcus warneri*、
Enterococcus faecalis

② *Staphylococcus epidermidis*

褥瘡：*Enterococcus faecalis*

喀痰：*Staphylococcus aureus*、
Klebsiella oxytoca、*Serratia marcescens*、
常在菌

尿：*Escherichia coli*

まとめ

当院救急科での院内対策に配慮した敗血症治療としては、標準感染対策を日常的に励行することを心掛け、入院時の継続的な各種細菌培養検査の実施をしています。J-SSCG2016を参考にしながら発熱、WBC、CRPに今はPCTの迅速結果も加え、これら検査結果を確認します。その検査結果を考慮した3～4日ごとのデ・エスカレーションの検討を実施し、症状を確認しています。さらに、病原菌検出時にはその菌が治療対象となるかの検討を常に行い敗血症治療を続けています（図15）。

菊池 アウトブレイクの経験から現在の院内感染対策について、またPCT迅速検査を加えた敗血症治療について症例を交えてお話をいただきました。卯津羅先生、ありがとうございました。

図15 院内感染対策順守下での当科での敗血症治療

- ① 標準感染対策の日常的励行
- ② 入院時から継続的な各種細菌培養検査の実施
- ③ 敗血症診療ガイドライン2016を参考に、発熱、WBC、CRPにPCTも加え、培養検査結果を考慮した3～4日ごとのデ・エスカレーションの検討
- ④ 常在菌以外の病原菌検出時には、その菌が治療対象とするかの検討を常に行う

全自動免疫分析装置

AQT 90 FLEX



Troponin T
Troponin I
Myoglobin
CK-MB
NT-proBNP
D-dimer
CRP
 β hCG
Procalcitonin

Acute Careの現場で必要とされる、
心疾患マーカー、凝固線溶マーカー、炎症マーカーおよび
妊娠マーカーを全血サンプルで迅速に定量測定！

- 簡便性：簡単な測定手順により、日中、夜間を問わず、多忙な臨床現場での測定に最適
- 迅速性：測定前の試薬セット、および手動ピペティングなどの操作が不要で常時測定可能
- 信頼性：時間分解蛍光免疫測定法 (TRFIA) により検査室の大型機器レベルの測定精度を実現

ラジオメーター株式会社

本社

〒140-0001 東京都品川区北品川4-7-35

TEL:03-4331-3500 (代表)

● 最新の製品情報はこちらをご覧ください
www.radiometer.co.jp

● アク्यूトケア支援サイト
www.acute-care.jp

RADIOMETER 

Radiometer, Radiometerロゴ, ABL, AQT, TCM, AQUIRE, PICOおよびCLINITUBESはRadiometer Medical ApS (デンマーク) の商標です。