敗血症の新しい定義とその背景

織田 成人

要 旨

1991年のACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) の合同カンファレンスで提唱された全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) の概念に基づく敗血症 (sepsis) の定義が、25年ぶりに改定された。新しい敗血症の定義 (Sepsis-3) では、敗血症を「感染に対する制御不十分な生体反応に起因する生命に危機を及ぼす臓器障害」と定義しており、臓器障害の評価にはSOFA (Sequential Organ Failure Assessment) スコアを用い、2点以上の上昇がある場合を敗血症と診断する。これは従来の「重症敗血症」にあたる。そして、敗血症性ショック (septic shock) を「適切な輸液負荷にもかかわらず、平均血圧 ≥ 65 mmHgを維持するのに昇圧薬を必要とする、かつ血中乳酸値 ≥ 2 mmol/lを呈する状態」と定義した。また、ICU以外での敗血症のスクリーニングツールとしてSIRSの診断基準に代わって、①呼吸数 ≥ 22 /分、②精神状態の変容 (GCS (Glasgow Coma Scale) < 15)、③収縮期血圧 ≤ 100 mmHgのうち、2つ以上陽性の場合に敗血症を疑うqSOFA (quickSOFA) の利用を推奨している。

[日内会誌 106 : 120~126, 2017]

Key words 敗血症, 敗血症性ショック, 臓器障害, SOFAスコア, quick SOFA

はじめに

従来、日本では、敗血症 (sepsis) は「感染症が重症化して血液中に細菌や細菌の毒素が検出され、全身に感染が及んだ状態」としてきた。しかし、血液培養やエンドトキシンなどの検査結果が判明してから治療を開始したのでは予後不良であることや、臨床的に明らかに敗血症と考えられる症例でも、血液中から菌や毒素が検出されない症例が少なくないことが問題であった。これに対して欧米では、1991年にACCP (American College of Chest Physicians) とSCCM (Society of Critical Care Medicine) の合同カンファレンスで、敗血症の早期診断、早期治療を

目的とした新しい敗血症の定義が提案された¹⁾。この合同カンファレンスで、初めて全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) の概念が導入され、敗血症は「感染によって引き起こされたSIRS」と定義された。以来、この定義は広く国際的に認められ、敗血症に対する研究や新しい治療法、各種の新規薬剤の臨床試験などのエントリクライテリアとして用いられてきた。

近年、分子生物学的な研究手法の進歩により、敗血症の病態生理がより詳細に明らかにされる²⁾とともに、SIRSの診断基準を満たさない重症敗血症患者が少なからず存在することが報告される³⁾など、ACCP/SCCMの定義の問題点が指摘

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

The Cutting-edge of Medicine ; New definition of sepsis and background of revision.

Shigeto Oda : Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan.

されるようになった⁴⁾。このような背景を受け、2014年にSCCMとヨーロッパ集中治療医学会(European Society of Intensive Care Medicine: ESICM)はタスクフォースを立ち上げ、新しい敗血症の定義を検討してきた。そして、2016年2月に「3回目の国際的な合意による敗血症と敗血症性ショックの定義(Sepsis-3)」として発表した⁵⁾。この定義は、25年にわたって使用されてきた従来のSIRSの概念に基づく敗血症の定義を根本的に変えるものであり、臨床現場に及ぼす影響は少なくないと考えられる。本稿では、敗血症の定義の変遷と、新しい敗血症の定義(Sepsis-3)とその背景について概説する。

1. 敗血症の定義の変遷

1991年に開催されたACCP/SCCMの合同カンファランス¹⁾の目的の1つは、敗血症の定義を統一し、より簡便に早期に診断し、治療できるようにすることであった。この合同カンファランスで初めて導入されたSIRSの概念は、①体温の異常(>38℃または<36℃)、②頻脈(>90/分)、③頻呼吸(>20/分または $\text{PaCO}_2 < 32$ torr)、④白血球数の異常(>12,000/mm³または<4,000/mm³、または未熟型>10%)の4項目のうち、2つ以上陽性の場合をSIRSとするものであり、このSIRSが感染によって起きている場合を「敗血症」と定義した。そして、血液中に細菌や細菌の毒素が検出される必要はないとした。さらにこの合同カンファランスでは、重症敗血症(severe sepsis)、敗血症性ショック(septic shock)を以下のように定義した。重症敗血症は、敗血症の中で臓器障害や臓器灌流低下または低血圧を呈する状態であり、臓器灌流低下または灌流異常には、乳酸アシドーシス、乏尿、意識混濁が含まれる。敗血症性ショックは、重症敗血症の中で、十分な輸液負荷を行っても低血圧が持続するものであり、その低血圧とは収縮期血圧<90 mmHg、または通常よりも

>40 mmHgの低下とした。ただし、強心薬や昇圧薬が投与されている場合は、低血圧でない場合もあるとしている。

この感染によって引き起こされたSIRSを敗血症とする定義は、当初はあまりに感度が高く、特異度が低いことが問題とされた。しかし、敗血症患者のスクリーニングツールとしては有用であり、敗血症の早期診断、早期治療を進めるうえでは有用と考えられるようになり、その後、世界中で広く受け入れられるようになった。

1991年の合同カンファランスから10年を経た2001年に、敗血症の定義を再検討する国際カンファランスがSCCM, ESICM, ACCPをはじめとする5つの学会のエキスパートが参加して開催された⁶⁾。このカンファランスでは、これまで使用されてきたSIRSの概念はある程度妥当であるが、敗血症診断のためにはあまりに特異度が低いことが問題とされた。そこで、従来のSIRSの診断基準に、明らかな浮腫や体液過剰、糖尿病ではない患者における高血糖の持続、CRP(C-reactive protein)やプロカルシトニン(procalcitonin: PCT)の上昇などの全身所見や検査値を加え、さらに呼吸不全やビリルビンの上昇、凝固異常など、いくつかの臓器障害の指標を追加し、感染が疑われる患者でこれらの症状や検査値異常のうち、いくつか(具体的に何項目とは決められていない)が認められれば敗血症と診断することを提案した。しかし、この提案はあまりに煩雑かつ曖昧すぎたために、広く受け入れられるには至らなかった。

2. 改訂の背景

1991年に初めて定義が統一されたことで、この定義のもとで敗血症に関する様々な臨床研究が行われるようになった。そして2000年代に入ると、これらの臨床研究によって、敗血症に有効な治療法が報告されるようになった。例えば、2001年に初めての敗血症治療薬としてFDA

(Food and Drug Administration)の認可を取得したりコンビナントヒト活性化プロテインC (recombinant human activated protein C : rhAPC) や、重症患者の血糖値を厳密に管理するintensive insulin therapy (IIT), 敗血症診断後6時間以内に目標とする指標を達成する循環管理 (early goal-directed therapy : EGDТ), 敗血症性ショックに対する低用量ステロイド療法などである。これらのエビデンスをもとに、2004年に初めての敗血症診療ガイドラインであるSurviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG) が発表され⁷⁾, 広く臨床で使われるようになった。その後、SSCGは2回改訂されているが、日本では日本集中治療医学会が、2012年11月に「日本敗血症診療ガイドライン」を発表した⁸⁾。これらのガイドラインはいずれも臓器障害を発症した重症敗血症や敗血症性ショックを対象としたものであり、単にSIRS基準を満たすだけの敗血症は対象としていない。

これらと並行して、分子生物学的な手法の導入によって、敗血症の病態生理の研究においても新たな進展がみられた²⁾。生体は病原微生物の侵入を、自然免疫を担当するマクロファージや樹状細胞の表面に存在するToll-like receptors (TLRs) などのパターン認識受容体 (pattern recognition receptors : PRRs) で感知する。例えば、グラム陰性菌の毒素であるエンドトキシンはTLR-4で認識される。エンドトキシンのようなPRRsで認識される物質をpathogen-associated molecular patterns (PAMPs) と呼んでいる。PAMPsがPRRsで認識されると、細胞内のシグナル伝達経路が活性化され、細胞間伝達物質であるサイトカインが産生される。TNF (tumor necrosis factor)- α やIL (interleukin)-1 β などの炎症性サイトカイン (pro-inflammatory cytokine) は、他の免疫担当細胞を刺激してIL-6やIL-8などのサイトカインを誘導する。これらのサイトカインによって好中球や補体系が活性化され、感染局所への好中球の遊走や活性化を促し、病

原微生物を排除すべく作用する。これら一連の自然免疫を中心とした反応は、生体が病原微生物を排除するために不可欠な反応である。しかし、これらの反応が過剰になると、産生されたサイトカインが血中へ流入し、肝での急性相蛋白の産生、凝固系の活性化などが起こり、発熱や頻脈、頻呼吸、白血球増多などの全身性炎症反応を引き起こす。これがSIRSであり、SIRSの本態は血中で炎症性サイトカインが高値となる「高サイトカイン血症」と考えられている。通常、SIRSは抗炎症性サイトカインや受容体拮抗物質などの産生により、次第に終息に向かうが、最初の侵襲が過大であったり侵襲が持続したりすると、様々な液性因子 (メディエータ) が体内で産生され、血管作動性メディエータや微小血栓による臓器灌流異常や血管内皮傷害、浮腫、さらには重要臓器の細胞傷害を引き起こし、ショックや多臓器不全へと進展する。

従来、敗血症では、PAMPsが自然免疫を活性化すると考えられていたが、近年は好中球が細菌を捕捉する仕組みであるNETs (neutrophil extracellular traps) の構成成分であるヒストンやHMGB1 (high mobility group box 1) などの、体内で産生されるDAMPs (danger-associated molecular patterns) あるいはalarminsと呼ばれる物質も、PRRsに結合し、自然免疫を活性化することが明らかになった。

一方で、過剰な炎症を制御すべく産生される抗炎症性サイトカインが優位になる (代償性抗炎症反応症候群 (compensated anti-inflammatory response syndrome : CARS)) と、逆に免疫が抑制されて免疫麻痺 (immunoparalysis) と呼ばれる状態に陥り、新たな感染症の発症や感染が持続することにより臓器障害を発症し、転帰不良となることが明らかになった。最近では、SIRSよりもこの免疫麻痺が敗血症の転帰を左右する重要な病態であることが認識されるようになった。これらのことから、自然免疫の活性化による炎症反応を、発熱や頻脈、頻呼吸、白血球増

表1 敗血症の新しい定義と診断基準 (文献5より (日本語訳は著者))

病態分類	定義	診断基準
敗血症 sepsis	感染に対する制御不十分な生体反応に起因する、生命に危機を及ぼす臓器障害	SOFAスコアの合計で2ポイント以上の上昇
敗血症性ショック septic shock	敗血症のサブセットで、循環や細胞機能、代謝の異常により死亡率を増加させるに足る状態	適切な輸液負荷にも拘らず平均血圧 ≥ 65 mmHgを維持するのに昇圧薬が必要、かつ血中乳酸値 ≥ 2 mmol/Lを呈する状態

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

多の単純な臨床所見のみでとらえようとするSIRSの診断基準では、複雑な敗血症の病態を的確に診断するには不十分であり、敗血症の定義を見直すべき時期に来ているとする論文が、この領域のエキスパートたちにより発表された⁴⁾。

一方、臨床面でも、SIRSの診断基準を満たしただけの感染症患者を、本来は感染が重篤化して生命に危機を及ぼすような患者に使われていた敗血症という名称で呼ぶことへの疑問も以前から呈されていた。つまり、インフルエンザの患者でもSIRSの診断基準を満たせば敗血症にカウントされることが問題であるとされた。さらに最近、オーストラリアとニュージーランドで行われたICU (intensive care unit) 患者を対象とした大規模観察研究³⁾で、臓器障害を発症した感染症患者のうち、12.1%がSIRSの診断基準を満たしていないことが明らかになった。つまり、SIRSの診断基準に従うと、重症敗血症の8人に1人は敗血症と診断されないことになる。さらに、これらSIRSでない患者の死亡率は、SIRSの診断基準を満たす患者とほぼ同等であった。これらの問題点が指摘されたことを背景に、SCCMとESICMは2014年にタスクフォースを立ち上げ、新しい敗血症の定義の検討を開始した。

3. 新しい敗血症の定義

2016年2月にJAMAに発表された新しい敗血症の定義⁵⁾は、Sepsis-3と銘打たれている。これは1991年¹⁾、2001年⁶⁾の合同カンファランスに

次いで3回目の改定であることを示している。この論文では、敗血症の基本概念を以下のように述べている。

- ・敗血症は感染による死亡の主な原因であり、認識が遅れたり治療が遅れたりすると転帰不良となるため、その認識は急を要する。

- ・敗血症は病原体の要素とともに生体の要素（例えば、性別、人種、遺伝的素因、年齢、併存症、環境など）に影響される症候群である。単なる感染症と敗血症を区別するのは、急激あるいは制御できない生体反応と臓器障害の存在である。

- ・敗血症に起因する臓器障害は、時には明らかでないことがある。それ故、感染のある患者では常にその存在を考慮すべきである。逆に、新しく起きた臓器障害が認識されていない感染による場合もある。説明のつかない臓器障害では常に感染が隠れていないか疑う必要がある。

- ・敗血症の臨床的、生物学的な所見は、事前に存在する急性疾患や長期にわたる併存疾患、薬物療法や治療によって修飾され得る。

- ・特異な感染症では、制御できない全身的な生体反応を示さずに、局所の臓器障害を呈することがある。

そして、敗血症を「感染に対する制御不十分な生体反応に起因する生命に危機を及ぼす臓器障害」と定義した (表1)。

また、一般市民向けの定義として「感染に対する体の反応が、自らの組織や臓器を傷害することで生じる生命に関わる状態」としている。

表2 SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) スコア⁹⁾

臓器システム	スコア 0	1	2	3	4
呼吸 PaO ₂ /F _i O ₂	≥400	<400	<300	<200 +人工呼吸	<100 +人工呼吸
凝固 血小板数 (×10 ³ /μl)	≥150	<150	<100	<50	<20
肝 総ビリルビン (mg/dl)	<1.2	1.2~1.9	2.0~5.9	6.0~11.9	>12.0
心血管 平均血圧 (MAP) カテコラミン	MAP≥70	MAP<70	ドパミン<5 or ドブタミン	ドパミン 5.1~15 or エピネフリン≤0.1 or ノルエピネフリン≤0.1	ドパミン>15 or エピネフリン>0.1 or ノルエピネフリン>0.1
中枢神経 GCS	15	13~14	10~12	6~9	<6
腎 クレアチニン (mg/dl) 尿量 (ml/day)	<1.2	1.2~1.9	2.0~3.4	3.5~4.9 <500	>5.0 <200

GCS : Glasgow Coma Scale

そして、敗血症の診断には、SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) スコア (表2) を用いて臓器障害を評価し、SOFAスコアの合計が2点以上変化した場合に敗血症と診断するとしている。SOFAスコアは1996年にESICMが提案した多臓器不全の評価法⁹⁾であり、最初に提案されたときはSepsis-related Organ Failure Assessment scoreという名称であった。その後、名称がSequential Organ Failure Assessment scoreに変更され¹⁰⁾、現在ではICUにおける重症度評価法として広く世界的に用いられている。

敗血症性ショックは、「敗血症のサブセットで、循環や細胞機能、代謝の異常により死亡率を増加させるに足る状態」と定義された。そして、診断基準として「適切な輸液負荷にもかかわらず、平均血圧≥65 mmHgを維持するのに昇圧薬を必要とする、かつ血中乳酸値≥2 mmol/lを呈する状態」としている。そして、この定義に従うと、院内死亡率は40%以上であるとしている。

ICUではSOFAスコアが日常的に用いられているが、一般病棟や一般診療科の外来などではなじみが薄い。何よりもSOFAスコアを評価するには、検査やモニタリングが必要である。そこで、

ICU以外の場所で敗血症をスクリーニングするためのツールとして、quickSOFA (qSOFA) が提案された。qSOFAは、①呼吸数≥22/分、②精神状態の変容 (GCS<15)、③収縮期血圧≤100 mmHgのうち、2つ以上を満たす場合に陽性とするものである。qSOFAが陽性の場合、各種検査を行ってSOFAスコアを評価するように推奨している。このスコアは、7万人以上の入院患者を対象とした解析から導き出されたもので、SIRSの診断基準よりも簡便で、感度・特異度ともにSIRSよりも高いことが統計学的に示されている。

以上、新しい敗血症の定義のポイントをこれまでのSIRSをもとにした敗血症の定義と比較してまとめると、

1. SIRSは敗血症の診断基準から削除された。
2. 敗血症は臓器障害を伴った場合に限定された (従来の重症敗血症)。
3. 臓器障害の評価にSOFAスコアが導入された。
4. 敗血症性ショックの診断基準に、血中乳酸値の異常が追加された。
5. ICU以外での敗血症のスクリーニングに、qSOFAが導入された。

図 敗血症および敗血症性ショック診断のためのフローチャート
(文献5より (日本語訳は著者))

ということになる。

図は、新しい定義に則った敗血症および敗血症性ショックの診断フローチャートである。感染症患者あるいは感染症が疑われる患者では、まず呼吸数、意識レベル (GCSで評価)、血圧を測定し、qSOFAを評価する。そして、2項目以上陽性的の場合、敗血症を疑い、SOFAスコアを評価する。SOFAスコアの合計が2点以上上昇した場合、敗血症と診断する。そして、輸液負荷を開始する。十分な輸液負荷を行っても血圧が上昇せず、平均血圧65 mmHg以上を維持するのにノルアドレナリンなどの昇圧薬投与を必要とする場合、血中乳酸値を測定する。血中乳酸値が2 mmol/l以上を示す場合は敗血症性ショックと診断する。敗血症、敗血症性ショックと診断された場合は、直ちに初期治療を行いながらICUへ入室させ、ガイドラインに基づいた治療を開始する。

おわりに

新しい敗血症の定義、Sepsis-3について、これまでの敗血症の定義の変遷と改定された理由を含めて解説した。今回の改定は、25年間使われてきた従来の定義を大幅に変更するものであり、臨床現場での混乱が予想される。特に敗血症の診断基準であるSOFAスコアになじみの薄いICU以外の現場では、qSOFAとSOFAスコアの普及が喫緊の課題である。現在、欧米のガイドラインであるSSCGの4回目の改訂が行われており、恐らく2017年早々に発表される予定になっている。同時に、日本版敗血症診療ガイドラインの改訂作業が、日本集中治療医学会と日本救急医学会の合同委員会で進められており、こちらも近々公表される予定になっている。ぜひ、新しい敗血症の定義を臨床に積極的に取り入れるとともに、新しい敗血症診療ガイドラインにも注目していただきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：織田成人；講演料 (MSD, 大正富山医薬品, ファイザー), 研究費・助成金 (旭化成ファーマ), 寄附金 (アステラス製薬, 大正富山医薬品, 大日本住友製薬, 鳥居薬品, 日本血液製剤機構, ファイザー)

文献

- 1) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee : American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 20 : 864-874, 1992.
- 2) Angus DC, van der Poll T : Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 369 : 840-851, 2013.
- 3) Kaukonen KM, et al : Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med 372 : 1629-1638, 2015.
- 4) Vincent JL, et al : Sepsis definitions : time for change. Lancet 381 : 774-775, 2013.
- 5) Singer M, et al : The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 315 : 801-810, 2016.
- 6) Levy MM, et al : 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 31 : 1250-1256, 2003.
- 7) Dellinger RP, et al : Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 32 : 858-873, 2004.
- 8) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会：日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 20 : 124-173, 2013.
- 9) Vincent JL, et al : The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 22 : 707-710, 1996.
- 10) Vincent JL, et al : Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units : results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med 26 : 1793-1800, 1998.