敗血症

100

敗血症は、感染に起因した制御されない炎症反応に関連して急性臓器障害を呈する重症病態を指す定義である。敗血症患者は増加しており、その致死率は30%程度と高いため、早期の認識と介入による予後改善に努める必要が高い。乳酸値を測定し、血液培養検査を行った後、抗菌薬の投与と30 ml/kgの等張晶質液の急速投与を1時間以内に行う。敗血症の概念を一般市民にまで広く普及させる活動が全世界で行われている。

志馬 伸朗

[日内会誌 107: 2252~2260, 2018]

Key words SOFA, 臓器不全, 敗血症性ショック, 乳酸値

1. 敗血症診療ガイドライン

敗血症とは、感染症に起因し、制御されない宿主防御反応に伴い、急性臓器不全を呈する重篤な病態群を指す。敗血症は、病態であり、疾患ではない。

この病態は、その致死率が高いことから、適切に認識し、診療介入を行うことにより、転帰の改善を図る試みがなされてきた。海外では、敗血症に対する診療指針としての「Surviving sepsis campaign guideline (SSCG)」が2004年に初めて報告され¹⁾その後、4年毎の改訂を経て、2017年に最新版SSCG2016が発表された²⁾。

日本においても、2013年、「日本版敗血症診療ガイドライン」(日本集中治療医学会)が発表され³⁾、2017年には、日本集中治療医学会と日本救急医学会の合同によるJ-SSCG2016が報告された⁴⁾。

本稿では、2017年に報告された2つのガイドラインを中心に、敗血症診療の最新知見について要点を概説する。敗血症は、全ての感染症に関連して生じることから、診療科や専門性を問わず遭遇する可能性があるコモンな病態である。この機会に敗血症の標準診療について認識し、ガイドライン本文や関連文献等のより深い知見に踏み込んでいただける端緒となれば幸いである。

2. 定義

敗血症の定義は、現在、国内外のガイドライン共に「敗血症および敗血症性ショックの国際コンセンサス定義 第3版 (Sepsis-3)」⁵⁾に則っている。敗血症とは、感染症に対する宿主防御反応の制御が上手くいかず (dysregulated)、重要臓器の急性機能不全を併発した病態である。

広島大学大学院医歯薬保健学研究科医学分野救急集中治療医学
Leading Edge of Infectious Diseases. Topics : IV. Sepsis.

Nobuaki Shime : Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University, Japan.

早期に認識するために、quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)を用いる。qSOFAは、病院前の救急診療あるいは搬送の場合、救急外来あるいは一般病棟で、感染症あるいはその疑いのある患者に対して適用されるスクリーニング法である⁶⁾。医療従事者が日常的に用いるバイタルサインのうち、意識 (Glasgow Coma Scale (GCS))、呼吸 (呼吸数)、循環 (収縮期血圧)の簡便な3項目を評価し (表1)、閾値を超える異常値が2項目以上陽性的場合には敗血症を疑い、引き続き、臓器障害に関するSOFAスコアの評価を行うことで、最終的に敗血症の判断につなげる。qSOFAは、それ自体で死亡率と良好な関連性を有する⁷⁾、簡便で迅速なツールである。

なお、Sepsis-3の定義からは、それまで用いられていた全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS) (心拍

数、呼吸数、体温、白血球数よりなるスコア)は取り払われていることに留意されたい。

「生命を脅かす臓器障害」は、SOFAスコア⁸⁾ (表2)により評価する。SOFAスコアは、呼吸、循環、腎、肝、血液凝固、中枢神経の6つの主要臓器の機能を、それぞれ肺の酸素化能 ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 比)、血圧及び循環作動薬の投与量、尿量及び血清クレアチニン値、血清総ビリルビン値、血小板数、GCSにより点数化するものであり、ベースラインから2点以上の増加 (合併症のない患者であれば0点がベースラインで、合併症があれば変化値が2点以上)があれば、敗血症と定義される (図1)。

敗血症のなかで、「十分な輸液負荷にもかかわらず、平均動脈圧65 mmHg以上を維持するために血管作動薬を必要とし、かつ血清乳酸値が2 mmol/lを超えるもの」を最重症病態である敗血症性ショックとする⁹⁾。この定義に合致する患者の死亡率は40%を超える。結果として、敗血症は重症度により、①敗血症、②敗血症性ショックの2分類となる (表3)。

なお、敗血症 (sepsis) は、菌血症 (bacteremia) と同義でない。臨床現場では「敗血症」と「菌血症」が依然として混同されている。菌血症と

表1 quick SOFA 基準 (文献4, 5より)

・意識レベルの変化 (GCS<15)

・呼吸数 ≥ 22 回/分

・収縮期血圧 ≤ 100 mmHg

各項目を1点とする。2点以上でqSOFA陽性。

表2 SOFA スコア (文献4, 5より)

	0点	1点	2点	3点	4点
呼吸器 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 +呼吸補助	< 100 +呼吸補助
凝固能 血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
肝臓 ビリルビン (mg/dl)	< 1.2	1.2~1.9	2.0~5.9	6.0~11.9	> 12
循環器	$\text{MAP} \geq 70$ mmHg	$\text{MAP} < 70$ mmHg	$\text{DOA} < 5$ or DOB	$\text{DOA } 5.1 \sim 15$ or $\text{Ad} \leq 0.1$ or $\text{NOA} \leq 0.1$	$\text{DOA} > 15$ or $\text{Ad} > 0.1$ or $\text{NOA} > 0.1$
中枢神経 Glasgow Coma Scale	15	13~14	10~12	6~9	< 6
腎 クレアチニン (mg/dl) 尿量 (ml/日)	< 1.2	1.2~1.9	2.0~3.4	3.5~4.9 < 500	> 5.0 < 200

DOA ; ドパミン, DOB ; ドブタミン, Ad ; アドレナリン, NOA ; ノルアドレナリン, いずれも $\mu\text{g/kg/min}$

MAP : 平均動脈圧

図1 敗血症、敗血症性ショックの評価（文献5より）

感染を疑う患者に対して、qSOFAスコア、SOFAスコア、ショックの順に評価し、敗血症の定義に当てはまるか否かを判断する。

表3 敗血症及び敗血症性ショックの定義

（文献4、5より）

◆敗血症

定義：

感染に対する宿主生体反応の調節不全で、生命を脅かす臓器障害

診断基準：

感染症が疑われ、SOFAスコア（表2）が2点以上増加したもの

◆敗血症性ショック

定義：

敗血症の部分集合であり、実質的に死亡率を上昇させる重度の循環・細胞・代謝の異常を呈するもの

診断基準：

十分な輸液負荷にもかかわらず、平均動脈圧 65 mmHg 以上を維持するために血管作動薬を必要とし、かつ血清乳酸値が 2 mmol/L を超えるもの

は、血液培養で循環血中に菌の存在が証明された感染病態である。菌血症が生じる場合、その感染症は重篤であることが多く、結果として、前述した敗血症の定義を満たす可能性が高くなるが、血液培養による菌の存在証明は、敗血症の診断基準には含まれない。一方、敗血症が重篤であるほど（例：敗血症性ショック）、菌血症

の確率は高くなることもまた事実であるが、いずれにせよ、この2つの病態は同一ではない。

3. 疫学

世界では、年間約3,100万人の旧定義の敗血症（うち、旧定義重症敗血症（≡現在の敗血症）1,900万人）が発生しており、500万人が死亡し、致死率は26%に及ぶ¹⁰⁾。2013年の国内の報告においても、敗血症の在院死亡率は30%（旧定義の重症敗血症20%、敗血症性ショックでは40%）と高い¹¹⁾。米国での敗血症死亡数26万人/年を外挿すれば、我が国でも10万人/年以上が死亡していると推察される¹⁰⁾。

加えて、敗血症の発生率は経年的に増加している。いずれも米国のデータであるが、2000～2008年の間で、人口あたりの敗血症による入院患者数は2倍以上に増加しており¹²⁾、これは敗血症以外の患者が増えていないこととは対照的である。救急搬送患者に占める割合は3.2%で、同様に経年的に増加しており、急性心筋梗塞や

脳卒中の搬送数の約5倍である¹³⁾。敗血症は、非常にありふれた内科的エマージェンシーであるとの認識が重要である。

4. 認識と診断の流れ

敗血症評価の基本的アプローチは、臓器と微生物の類推/同定による感染症の“診断”である。急性の症状を訴え、アピアランスが不良で、局所及び全身性の炎症反応等、何らかの感染症を疑わせる所見を呈した患者に対し、臓器と微生物に基づく感染症診断（例：肺炎球菌による市中肺炎、大腸菌による腎盂腎炎 等）を行う。感染症診断に並行して、敗血症（あるいは敗血症性ショック）という病態定義に当てはまるか否かを迅速に“評価”する。敗血症は、感染症患者の重症度評価の一方法であると考えとよい。

感染症あるいは敗血症診断における、炎症反応バイオマーカーである白血球数、C-反応性蛋白（C-reactive protein：CRP）、プロカルシトニン（procalcitonin：PCT）あるいはプレセプシン（presepsin：P-SEP）の意義は確立されているとは言えない¹⁴⁾。少なくとも、診断能に劣る白血球数やCRPを積極的に使用する意義は乏しいであろう。

5. 敗血症の治療

敗血症及び敗血症性ショックの治療の最新標準は、SSCG2016²⁾及びJ-SSCG2016⁴⁾に記載されている。

特にSSCGは、普遍的且つ重要な介入項目を束（バンドル）として適用することで、その内容の普及と患者予後の改善につなげてきた。認識初期後に早期の対応を促すため、1時間以内に行うべきことをHour-1バンドルとして提唱している（表4）¹⁵⁾。

以下、このバンドルの内容を中心に、具体的な介入項目について述べる。

表4 1時間敗血症バンドル（文献15より）

1. 敗血症を認識したら、まず乳酸値を測定する。
2. 想定される病原菌をカバーする抗菌薬を1時間以内に投与する。
3. 抗菌治療開始前には血液培養を行う。
4. 低血圧や高乳酸血症（ >4 mmol/l）に対し、30 ml/kgの急速等張輸液負荷を行う。
5. 急速輸液後も平均血圧 <65 mmHgの低血圧が存在すれば、血管収縮薬を投与する。

1) 乳酸値の測定

【敗血症を認識したら、まず乳酸値を測定する】

敗血症患者において、組織の酸素代謝失調やクリアランスの低下が原因となり、乳酸値が上昇する。乳酸値の測定は、敗血症性ショックの評価、治療目標に利用できる。乳酸値の低下を指標とした治療介入（lactate-guided resuscitation）により、患者生命予後が改善するとのランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）が複数ある^{16,17)}。

初期の乳酸値が2 mmol/lを超えていたら、2～4時間後には再測定する。

2) 血液培養と抗菌療法

【想定される病原菌をカバーする抗菌薬を1時間以内に投与する】

敗血症の治療において、抗菌治療は根幹となる主要介入の1つである。敗血症と認識した場合、抗菌治療は原因微生物が同定される前に、経験的（empiric）に開始する必要がある。有名な大規模観察研究では、認識1時間以内に有効な抗菌薬治療が開始された症例の生存率は、それ以降に投与された群に比べ良好であった¹⁸⁾。観察研究の知見のため、エビデンスレベルの低いエキスパートコンセンサスになるものの、1時間を1つの数値目標と捉え、迅速な治療開始を指向することは理にかなっている。

1時間以内に投与される抗菌薬は、後に判明する病原微生物に対して感受性のあるものが、

適切な用法用量で、臓器移行性も加味して投与されなければならない。大規模観察研究からは、不適切な初期経験的抗菌薬治療が患者の死亡率と関連する最も重要な因子とされる^{19, 20)}。適切性を高めるためには、推定感染巣と原因微生物を個々の患者毎に臨床医が類推することが重要である。原因感染臓器としては、肺炎が最も多く(41%)、腹腔内(胆道系感染症、腹膜炎等)(20%)、尿路感染症(13%)、皮膚軟部組織感染症(蜂窩織炎、壊死性筋膜炎等)(13%)が代表的である²¹⁾。また、市中発生と院内発生では、病原菌疫学が異なる^{3, 22)}。特に院内感染における耐性菌の分離率や薬剤感受性は、それぞれの施設・部署あるいは患者背景により異なるため、個々の患者毎に判断する。

なお、初期経験的治療の適切性を確保する目的でのグラム陰性桿菌を対象とした抗菌薬の併用療法は、生命予後改善に関する有用性が明らかではなく、腎傷害の危険性を増す可能性もある²³⁾。

【抗菌治療開始前には血液培養を行う】

経験的抗菌薬治療を開始する前には、血液培養を複数セット行う。加えて、推定する感染巣からの微生物検体を適切な手法に則り採取し、提出する。48~72時間後に原因微生物と薬剤感受性が判明したら、患者の臨床症状の改善と合わせて抗菌薬を最適治療にde-escalationする。微生物検査の結果が陰性で、感染症でないと考えられた場合には、抗菌薬は速やかに中止する。抗菌薬の投与期間は、原因微生物と感染臓器にもよるが、感染性心内膜炎や骨髄炎等の特殊病態を除き、原則として1週間である²⁴⁾。プロカルシトニンを定量迅速測定し、その低下を中止判断の補助に用いてもよい²⁵⁾。

3) 初期蘇生

【低血圧または乳酸値 ≥ 4 mmol/lに対して30 ml/kgの急速輸液を行う】

初期の呼吸循環・酸素代謝蘇生をできるだけ迅速に行い、平均血圧 >65 mmHg、乳酸値 $<$

2.0 mmol/lを迅速に達成する。敗血症性ショックの主要原因は、過剰な血管拡張、とりわけ、静脈系の拡張に伴う血液貯留と、毛細血管透過性亢進による間質浮腫に伴う循環血液量不足である。このためには、循環改善を目的とした等張晶質液(リンゲル液等)のボラス投与が理にかなっている。初期輸液として、30 ml/kgの等張晶質液の急速投与を行う²⁶⁾。30 ml/kgという投与量に絶対的な根拠はないが、敗血症の初期治療を検討した複数の大規模RCTにおいても常識的に使用されており²⁷⁾、エキスパートコンセンサスとして推奨されている。なお、初期輸液としての人工膠質液やアルブミン等の膠質液の使用は、晶質液に優る利点が無く、推奨されない。

初期輸液の反応性を評価したうえで、追加輸液を継続して早期の循環回復を目指す。初日には5,000 mlを超える輸液が必要となることも多い。しかし、近年、過剰すぎる輸液は肺傷害、腎傷害の危険性を高め、不良な転帰に関連するとの観察研究結果がある^{28, 29)}。よって、輸液反応性を繰り返し評価しながら、過剰輸液を避ける努力が必要である。輸液反応性は、血圧、心拍数等の循環指標に加え、乳酸値、毛細血管再充満速度等の末梢循環不全徴候、心臓超音波検査による下大静脈経や左室拡張末期容量、動脈圧波形の呼吸性変動(stroke volume variation)等を用いて総合的に判断する。侵襲的且つコストのかかる中心静脈カテーテルの挿入を必要とする中心静脈圧や中心静脈血酸素飽和度を取って使用する必要はない。スワンガンツカテーテルの挿入も奨められない。

【急速輸液後も平均血圧 <65 mmHgの低血圧が存在すれば、血管収縮薬を投与する】

血管収縮薬の第一選択は、ノルアドレナリン(小児患者ではアドレナリン)である²⁶⁾。敗血症性ショックの初期病態では、心収縮力障害はそれほどではなく、末梢血管拡張が高度な、いわゆる、ウォームショックである。この場合の循環

図2 敗血症性ショックに対する循環作動薬 (文献 26 より)

ノルアドレナリンを第一選択とし、バソプレシン、アドレナリン、少量ステロイドを必要に応じて併用する。

表5 Sepsis six (文献 34 より)

- ・しゃべりにくい、言っていることがおかしい
- ・強い全身筋肉痛
- ・尿が出ない
- ・ひどい息切れ
- ・死ぬのではないかという感じ
- ・手足が冷たくじっとり、蒼白

改善には、血管収縮薬を第一選択とするのが理にかなっている。ドパミンはノルアドレナリンに比べて頻脈や不整脈の発生リスクが高く、生命予後改善効果も劣っているため、使用しない³⁰⁾。敗血症性心筋障害といわれる心収縮力低下により、循環動態の維持が困難な敗血症性ショックには、アドレナリンを使用してもよい (図2)。血管拡張性が高いショックに対しては、血管収縮作用の強いバソプレシンを併用することで、ノルアドレナリンの使用量を減らせる (図2)²⁶⁾。

4) その他の補助療法

複数の補助的治療法が利用可能である。しかし、いずれの治療も、敗血症患者の生命予後を明確に改善したものはない。

遷延するショックに対するステロイド少量補充 (200~300 mg/日) は、昇圧による早期のショック離脱や循環作動薬減量の意味はあるが、生命予後が改善されるかは未確定である^{31, 32)}。免疫グロブリン療法やトロンボモジュリンは、クリニカルエビデンスが十分ではないため、使用すべきかどうか、今のところ不明である。乏尿やサイトカイン等メディエータ除去目的での腎代替療法、ポリミキシンB固定化吸着カラムを用いたエンドトキシン吸着療法等の血液浄化療法は、生命予後を改善させるという傍証に乏しく、導入に伴う侵襲やコストを考慮すれば、行わないことが推奨される^{2, 4)}。

表6 世界敗血症宣言（文献36より）

- 1) 活動目標
 1. 「敗血症」を重要課題として位置付ける。「世界敗血症宣言」によって、敗血症が、医療、経済、政治的に重要な課題であることを認識させる。
 2. 敗血症の患者に、適切な治療やリハビリテーションが受けられる医療環境を整える。
 3. 敗血症診療ガイドライン（Surviving Sepsis Campaign Guidelines 等）を導入することを支援し、敗血症を適切に予防し、また発症を早期に認識し、有効な治療が早期に始められるようにする。
 4. 適切な予防策や治療が、必要としている患者に提供できるよう、影響を持つ重要人物・団体と連携する。
 5. それぞれの国や地域で、敗血症の発症率を低下させ、予後を改善させる方策を立てる。敗血症を克服した人や、敗血症によって家族を失った人にも協力を求める。
- 2) 2020年までの到達目標
 1. 予防により敗血症の発症率を下げる。
 2. 早期に認知するシステムと救命救急治療の標準化により救命率を高める。
 3. 一般市民や医療従事者への知識と認識の啓発。
 4. 適切なりハビリテーションサービスの提供。
 5. 敗血症の治療や管理に関する効果を評価する世界規模の症例登録。

実際の臨床現場では、有効な対象群を適切に絞り込んだ最適化医療（precision medicine）の概念のもとに、個々の医師が個々の患者及び病態に応じて、コストや副作用も含めたリスクと治療効果のバランスを慎重に考慮し、適応可否を慎重に判断することが求められる。

6. 啓発と連携

敗血症をより早期且つ適切に認識するためには、全ての医療従事者が定義・病態を正しく把握することが重要である。若干古いが、海外の報告³³⁾では、2/3の医師が敗血症の定義を認知しておらず、知識不足から83%の医師が敗血症を誤って認識しているという。本病態認識に向けた啓発活動が依然として重要であることを示唆する。

敗血症の介入を迅速且つ適切に行うために、あるいは初期介入不応例に対してより高度な医療介入を提供するために、市中においては、診療所や市中病院等一次・二次救急施設と高次医療機関である三次救急施設（救命救急センター）との連携が、院内においては、救急外来や病棟と特定集中治療室との連携が重要である。必要に応じて、迅速な介入を目的とした転院/転棟を考える。

患者及び家族等の一般市民に対する啓発も重要である。全ての人が敗血症という病態概念を理解し、早期にこれを察知/認識することにより、早期に介入が行われることを目指す。英国では、表5のようなサイン（sepsis six）を呈したら、かかりつけ医療機関を受診させる等の啓発が行われている³⁴⁾。

Global Sepsis Alliance（全世界敗血症同盟）が2012年に立ち上げた世界敗血症デー（World Sepsis Day：WSD）は、全世界的に敗血症への関心を高め、診療成績を向上させる運動である³⁵⁾。WSDでは、「世界敗血症宣言（World Sepsis Declaration）」として、表6の1)のように、5つの目標を掲げている。

さらに、2020年までの到達目標として、表6の2)の具体的内容を提唱している。我が国においても、2013年より、この普及活動が進められている。

まとめ

敗血症は全ての診療科医師が遭遇し得るコモン且つ致死的な救急病態である。その高い致死率を改善させるために、定義を正しく理解し、迅速な早期認識と介入につなげることが、診療成績向上につながることを強調しておきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：志馬伸朗；講演料（旭化成ファーマ，第一三共，大正富山医薬品，大日本住友製薬，ファイザー）

文献

- 1) Dellinger RP, et al : Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 32 : 858-873, 2004.
- 2) Rhodes A, et al : Surviving sepsis campaign : international guidelines for the management of sepsis and septic shock-2016. Crit Care Med 45 : 486-552, 2017.
- 3) 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.
- 4) 日本版敗血症診療ガイドライン2016作成特別委員会：日本版敗血症診療ガイドライン2016. 日救急医会誌 28 : S1-232, 2017.
- 5) Singer M, et al : The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315 : 801-810, 2016.
- 6) Seymour CW, et al : Assessment of Clinical Criteria for Sepsis : For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315 : 762-774, 2016.
- 7) Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE) : Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. JAMA 317 : 290-300, 2017.
- 8) Vincent JL, et al : The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 22 : 707-710, 1996.
- 9) Sepsis Definitions Task Force : Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock : For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315 : 775-787, 2016.
- 10) International Forum of Acute Care Trialists : Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med 193 : 259-272, 2016.
- 11) 日本救急医学会Sepsis Registry特別委員会報告：Severe sepsisに対する診療の質と死亡率の検証. 日救急医会誌 24 : 263-269, 2013.
- 12) Hall MJ, et al : Inpatient care for septicemia or sepsis : a challenge for patients and hospitals. NCHS Data Brief (62) : 1-8, 2011.
- 13) Seymour CW, et al : Severe sepsis in pre-hospital emergency care : analysis of incidence, care, and outcome. Am J Respir Crit Care Med 186 : 1264-1271, 2012.
- 14) Wacker C, et al : Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis : a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 13 : 426-435, 2013.
- 15) Levy MM, et al : The Surviving Sepsis Campaign Bundle : 2018 Update. Crit Care Med 46 : 997-1000, 2018.
- 16) Jansen TC, et al : LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients : a multicenter, open-label, randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 182 : 752-761, 2010.
- 17) Jones AE, et al : Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy : a randomized clinical trial. JAMA 303 : 739-746, 2010.
- 18) Ferrer R, et al : Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour : results from a guideline-based performance improvement program. Crit Care Med 42 : 1749-1755, 2014.
- 19) Paul M, et al : Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. Antimicrob Agents Chemother 54 : 4851-4863, 2010.
- 20) Vazquez-Guillamet C, et al : Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 42 : 2342-2349, 2014.
- 21) 日本救急医学会Sepsis Registry特別委員会報告. Severe sepsis疫学データ解析結果. 日救急医会誌 24 : 70-77, 2013.
- 22) Gilbert DN, et al : 日本語版サンフォード感染症治療ガイド2017 (第47版). ライフサイエンス出版, 東京, 2017.

- 23) Paul M, et al : Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. Cochrane Database Syst Rev. 1 : CD003344, 2014.
 - 24) Hanretty AM, Gallagher JC : Shortened courses of antibiotics for bacterial infections : A systematic review of randomized controlled trials. Pharmacotherapy 38 : 674-687, 2018.
 - 25) de Jong E, et al : Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients : a randomised, controlled, open-label trial. Lancet Infect Dis 16 : 819-827, 2016.
 - 26) Dellinger RP, et al : A users' guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. Intensive Care Med 43 : 299-303, 2017.
 - 27) Mouncey PR, et al : Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med 372 : 1301-1311, 2015.
 - 28) Acheampong A, Vincent JL : A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. Crit Care 19 : 251, 2015.
 - 29) de Oliveira FS, et al : Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. J Crit Care 30 : 97-101, 2015.
 - 30) Avni T, et al : Vasopressors for the Treatment of Septic Shock : Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 10 : e0129305, 2015.
 - 31) CRICS-TRIGGERSEP Network. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. N Engl J Med 378 : 809-818, 2018.
 - 32) ADRENAL Trial Investigators and the Australian-New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. N Engl J Med 378 : 797-808, 2018.
 - 33) Poeze M, et al : An international sepsis survey : a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. Crit Care 8 : R409-413, 2004.
 - 34) Daniels R, et al. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle : a prospective observational cohort study. Emerg Med J 28 : 507-512, 2011.
 - 35) world sepsis day : The World Sepsis Declaration.
https://static1.squarespace.com/static/597f001fb3db2bde61e79d4a/t/59846c78197aea356cd5131a/1501850746119/2017_WSD_Declaration_English.pdf (参照2018.6.26)
-