



2020年3月23日放送

「小児敗血症の臨床」

広島大学 救急集中治療医学教授 志馬 伸朗

はじめに

敗血症 (sepsis) とは、感染症と、これに伴い生じる制御されない生体防御反応の結果、組織灌流不全より致死的な急性臓器不全を併発する一連の病態です。敗血症性ショック (septic shock) とは、敗血症の中で、「適切な輸液負荷を行っても平均動脈圧を維持するために血管収縮薬の投与を必要とし、かつ 2mmol/L 以上の高乳酸血症を呈する組織灌流不全病態の持続を指し、敗血症の最重症病型です。

敗血症 sepsis

急性の致死的な臓器障害を
伴う感染病態群

$\Delta\text{SOFA} \geq 2$

Sepsis-3 definition,
JAMA2016

敗血症性ショック septic shock

輸液蘇生にかかわらず
MAP ≥ 65 に血管収縮薬が必要
かつ
高乳酸血症 $> 2\text{mmol/L}$

Sepsis-3 definition, JAMA2016

敗血症は特定の”疾患”を指すものではなく、”病態定義”です。言い換えると、敗血症は致死的な感染症患者群を抽出する”重症度評価指標”と理解できます。敗血症は頻度の違いはあるにせよ年齢を問わず発症し、成人小児に共通して臨床的に重要な病態です。

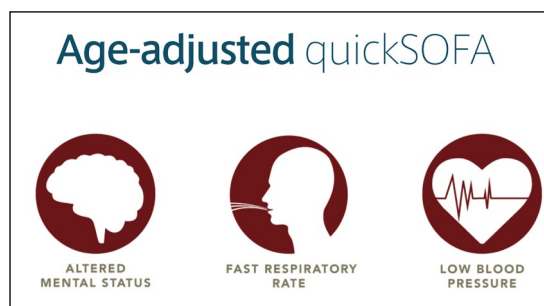
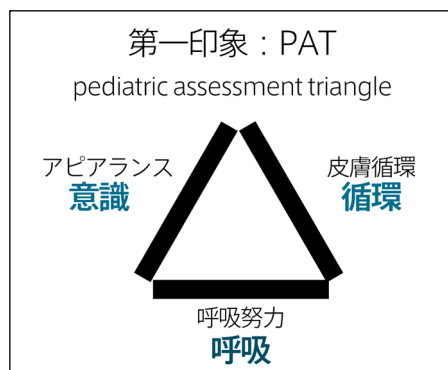
先進国における小児敗血症の発生頻度は経年的に増加しています。最新の多国籍大規模観察研究では、敗血症は小児集中治療患者の8%に発生し、死亡率は25%でした。

敗血症の診療ガイドラインには、国際的なガイドラインである Surviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG) と、日本独自の敗血症診療ガイドライン (J-SSCG) [2] が存在しますが、SSCG2016には、小児に関連した推奨がありません。ここでは、J-SSCG2016の記載を中心に、特に定義と初期循環蘇生に着目して解説します。

敗血症評価の基本的な流れ

敗血症評価の基本的な流れは年齢を問わず同じです。まずは第一印象を表情、皮膚色、呼吸様式により迅速に評価し、敗血症を含む何らかの急性期異常が存在することを認識します。第一印象が”悪い”と判断した場合、バイタルサインを測定し quickSOFA スコアを確認します。1)意識変容、2)頻呼吸、3)低血圧の3点で評価し、2点以上であれば敗血症を疑い、SOFA スコアを確認して2点以上の急性上昇があれば敗血症と認識し、初期治療を開始します。

敗血症評価に用いられるバイタルサインの基準値は、成人と小児、及び小児の年齢別に異なります。小児において q SOFA や SOFA を評価するためには、年齢別の基準値を用いなければなりません。小児用の SOFA スコアは複数の研究者がそれぞれ微妙に異なる内容のスコアを提唱しています。ただし、これらの基準値について現時点で国際的なコンセンサスは得られていません。まずは大まかに臓器障害を評価することが重要で、細かな数値に拘りすぎる必要は無いと思います。



バイタルサイン異常値
PALSガイドライン2010

年齢	HR	RR	SBP	BT
0d-1m	>205	>60	<60	<36, >38
1m-3m			<70	
3m-1y	>190	>40	<70+(年齢×2)	<36, >38.5
1y-2y				
2y-4y				
4y-6y				
6y-10y	>140	>34	<90	<36, >38.5
10y-13y				
>13y	>100	>16		

敗血症バンドル

敗血症の初期診療に関して、敗血症バンドルの使用が推奨されています。2018年ニューヨークの54病院で発生した1179名の小児敗血症患者を対象に、1)循環不全に対する初期治療として体重あたり20mlの等張晶質液の急速負荷、2)広域経験的抗菌薬の投与、3)抗菌薬投与前の血液培養検査の施行、の1時間以内の達成を推進した研究があります。3項目がすべて完遂できたのは全体の25%でしたが、リスク調整後の死亡率は完遂群で有意に低下しました。

バンドル内容を含む初期治療を遂行するための補助として、アルゴリズムがあります。初期蘇生アルゴリズムの有用性は、成人領域では複

1時間敗血症バンドル (成人)

1. 乳酸値測定
2. 血液培養
3. 有効な経験的抗菌薬投与
4. 低血圧 or Lactate>4なら、30ml/kgの等張晶質液急速投与
5. 血管収縮薬

SPECIAL EDITORIAL
The Surviving Sepsis Campaign Bundle:
2018 update

数の大規模で有用性が否定されていますが、小児において同様の RCT はありません。小児の敗血症性ショックは相対的に希少な病態であり、現場医師の判断に治療を委ねるよりもアルゴリズムに従った標準的介入の価値が高い可能性があります。小児敗血症における複数の観察研究が、アルゴリズム遵守による生命予後改善や在院日数短縮を示しています。一つの研究は、ScvO₂70%以上を目標とした迅速かつ十分な急速輸液と、輸血、昇圧薬の投与アルゴリズムにより、敗血症性ショックの死亡率減少を示しました。ScvO₂ は乳酸値や毛細血管再充満速度などのより簡便かつ低侵襲の指標で代替することも可能です。

2017 年に米国で提唱された小児敗血症診療アルゴリズムの改訂版では、バンドルの遵守率がとても低いことを問題視し、普及啓発の観点からのバンドル、すなわち、1) バンドル遵守率を評価し、2) 非遵守の原因を調査し、3) 関連要因の解決方策を提供すること、が強調されています。小児の新しいアルゴリズムの遵守状況や遵守による転帰改善効果などの検討が今後必要でしょう。

敗血症の初期治療

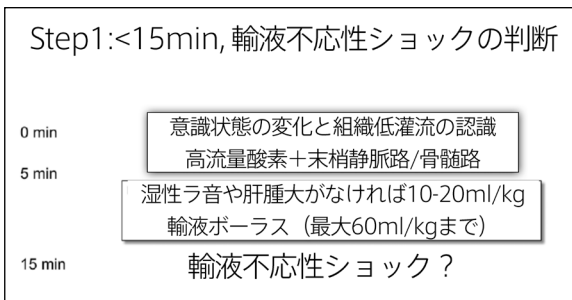
敗血症の初期治療で、最初に行う最も重要な介入は、等張晶質液の急速投与です。体重あたり 20ml のリンゲル液を 15-20 分かけて急速静注します。迅速な輸液と薬剤投与を可能にするために、できるだけ大口径の血管路を複数確保することが重要ですが、小児では末梢血管路の確保が困難な場合がすくなくありません。最初からエコーや光をガイドにした静脈路確保を試み、難しい場合には早期に骨髄路や中心静脈路の確保を考慮すべきです。

初期蘇生

- 血管アクセス
 - 骨髄路も考慮
- 等張晶質液
 - 10-20ml/kgを繰り返す
- 循環作動薬
 - 末梢路の使用も可能

輸液は必要に応じ繰り返しますが、過剰輸液の弊害を指摘する報告もあり、行きすぎた輸液は回避します。安全に初期輸液を行うために、継続的な循環モニタリングによる再評価を行い、輸液負荷中止のタイミングを決めます。輸液が大量となる場合、アルブミン製剤を併用しても良いです。

輸液に反応の乏しい輸液不応性ショックには循環作動薬を投与します。小児では、すべてが典型的な高心拍出量/低末梢血管抵抗の、つまり末梢が暖かく拡張期血圧が低いウォームショックではありません。市中発生の輸液不応性敗血症性ショックのほとんどはウォームショックではなく、1/3 程度は低心拍出量/高末梢血管抵抗性ショック（コールドショック）との報告も



あります。また、これらの病態は経時的に変化します。心収縮力と末梢の暖かさ/冷たさを評価し初期循環作動薬を使い分けます。

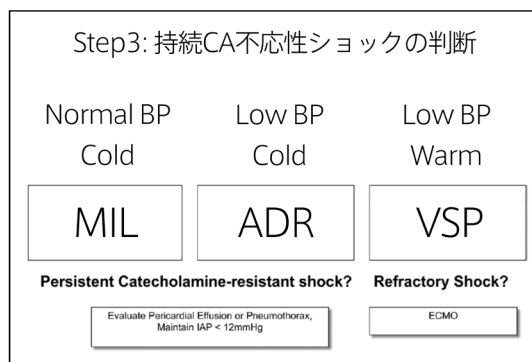
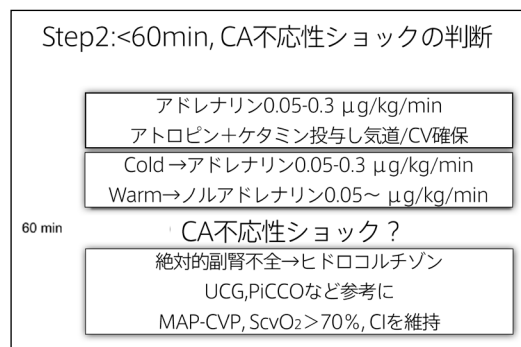
末梢が冷たく心収縮が不良なコールドショック例の場合、アドレナリンが第一選択です。末梢が暖かく拡張期血圧の低いウォームショックの場合、ノルアドレナリンが選択されます。低心拍出量/高末梢血管抵抗で、強心薬に反応しない場合、後負荷減荷のためのPDEIII阻害薬（ミルリノンなど）や末梢血管拡張薬を考慮します。成人では低血圧、高心拍出量、低末梢血管抵抗でバソプレシンが選択されますが、小児では有用性を支持する知見はありません。ドパミンは頻脈性不整脈発生率を高め、免疫抑制から生命予後を悪化させる可能性があり選択しません。

蘇生介入の効果は、バイタルサインに加えて、乳酸値、心臓超音波検査、末梢循環指標を組み合わせて総合的に評価します。平均血圧の正常化と乳酸値の低下が標準的な指標となります。超音波装置を用いることで、容量評価に加え、収縮不全か拡張不全か、左心不全か右心不全かあるいは両心不全かを類推することも出来ます。

抗菌薬治療開始前には、血液培養を複数セット採取し、加えて推定原因臓器からの微生物検体を採取します。血液培養は原則として、おおよそ学童期以前、体重 20kg 未満であれば小児用好気血液培養ボトルに最大接種量(3 ないし 4ml) を目標に 2 ボトル分を、それ以上であれば成人用好気血液培養ボトルに最大接種量(10ml) を 2 ボトル分採取します。嫌気性ボトルが必要な状況は、重篤な免疫不全、下部消化管穿孔に伴う反発性腹膜炎、深部膿瘍の可能性があるときです。

臓器と原因微生物を可及的に類推し、これを十分にカバーする抗菌薬を選択します。抗菌薬投与は可及的速やかに行うべきで、観察研究からは概ね認識から 3 時間以内を目安に投与するのがよいとされます。原因微生物と薬剤感受性が判明すれば、より狭域の最適抗菌薬に de-escalation し、合計で 7-10 日間程度治療します。初期投与量は腎機能によらず最大量とし、髄膜炎の関与を疑う場合には髄膜炎量とします。

直近の抗菌薬の投与歴がない市中感染症では第三世代セフェム系抗菌薬を、抗菌薬の



小児の血液培養採血の目安

BW	推奨採取量	使用ボトル
~20kg	3x2ボトル†	小児用
>20	10x2ボトル*	成人用

†, 新生児を除く; * 嫌気ボトルは必要時のみ追加

投与歴がある院内感染症ではタゾバクタム/ピペラシリンなど抗緑膿菌スペクトラムまで有する薬剤を原則的に選択します。患者重症度が高く、かつ MRSA 感染症の疑いがある場合例えば血管内感染症、術後創部感染症、髄膜炎の関与を疑う場合に抗 MRSA 薬の追加も考慮します。

その他、小児では低カルシウム血症や低血糖の合併があることに留意し、把握次第補正します。

経験的治療の目安

- 市中感染:第3世代セフェム
- 院内感染(高リスク基礎疾患):抗緑膿菌系βラクタム
土
 - MRSAリスク:グリコペプチド
 - カンジダリスク:キャンディン

高リスク基礎疾患

- 悪性腫瘍
- 無脾症
- 骨髄移植
- CVC
- 固形臓器移植
- 重症精神発達遅滞/脳性麻痺
- 免疫抑制/免疫不全

おわりに

敗血症は致死率の高い重篤な病態であり、特に初期輸液治療に反応性の不良な敗血症性ショックは、集中治療医・救急医が常駐する重症ケアユニット（小児救命救急センター、総合救命救急センター、小児特定集中治療室または総合特定集中治療室）への紹介/転送を考慮します。

小児の敗血症は、まだまだ臨床知見の乏しい領域であり、有効な治療法の模索が続けられています。