

敗血症性ショックの治療戦略

—当施設における敗血症性ショック時の循環管理法—

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 救急・集中治療医学分野

垣花泰之、安田智嗣、菊池 忠、瀬戸口大典、山口桂司、富永雅文、岡山奈穂子、中原真由美

キーワード：敗血症性ショック、Surviving Sepsis Campaign guideline (SSCG)、early goal-directed therapy (EGDT)、昇圧薬

連絡先：垣花泰之、
〒890-8520、鹿児島市桜ヶ丘8-35-1、
Tel: 099-275-5646, fax: 099-275-5654

抄録：

重症敗血症/敗血症性ショックの治療戦略は、2004年（初版）と2008年（改訂版）に発行された敗血症治療ガイドライン (Surviving Sepsis Campaign guideline: SSCG) に示されており、エビデンスを基に循環管理、感染対策、続発する臓器不全や周辺病態に対する集中治療としてまとめられている。その中でも、early goal-directed therapy (EGDT) を基盤とした敗血症性ショックに対する初期蘇生の重要性が強調され、できるだけ早く、十分な輸液を行う輸液蘇生が推奨されている。しかし、平均血圧がある一定値以下に低下すると血管床の自動調節能が失われ、組織還流圧が維持できなくなるため、輸液負荷と同時に昇圧薬の併用が推奨されている。その時の血圧の目標値は、先に存在する合併症、血中乳酸値や尿量などの臓器還流の指標も考慮しながら、症例ごとに最適の値を設定する必要がある。さらに SSCG では明記されていないが、敗血症性ショックを発症初期の warm shock と血管内皮細胞が障害された後にみられる cold shock で区分し、時間軸による病態変化を考慮した昇圧薬の選択も必要となる。敗血症性ショック患者に対して、「どの昇圧薬」を、「どのタイミング」で、「どの

ように投与するのか」に関して、2008年版 SSCG とその後に発表された論文も参考にしながら概説し、我々の施設で実際に行っている循環管理法を紹介する。

1. 敗血症性ショックの病態 (warm shock から cold shock へ)

敗血症性ショックの発症初期は、各種血管拡張物質により血管抵抗が減弱する血液分布異常性ショックの様相を呈し、末梢は温暖であるため warm shock、あるいは、心拍出量が増加し hyperdynamic な高心拍出量性ショック (hyperdynamic state) とも呼ばれる病態を呈する。この病態は、NO 合成酵素 (NOS) により産生される NO が重要な役割を演じており、3種類の NOS アイソフォームのうち、炎症により誘導される誘導型 NOS (iNOS) と内皮細胞型 NOS (eNOS)、さらに NOS の補酵素であるテトラヒドロピオプテリン (BH₄) が、病態発症と時間軸に伴う様相の変化に大きく関与している¹⁾²⁾。この時期の心収縮力は維持あるいは増強していると思われがちであるが、実は β 受容体の down-regulation や Gs 蛋白を介したシグナル伝達系の障害³⁾、炎症性メディエータである TNF- α や IL-1、iNOS などの強力な心

抑制物質により、早期の段階から抑制されており³⁾、敗血症性ショックにおける心機能低下に対して「septic cardiomyopathy」という概念も提唱されている⁴⁾。病態の経過とともに血管内皮細胞障害が進行すると、血管拡張物質の産生が低下し、エンドセリン、トロンボキサンA2、アンギオテンシンIIなどによる血管収縮作用も加わり、末梢循環の損なわれた cold shock へ移行する。その際、体血管抵抗の増加により後負荷が上昇するため、心拍出量は低下し、低心拍出量性ショック (hypodynamic state) の様相を呈することとなる。そのため、臨床において適切な昇圧薬を選択するには、時間軸のみた敗血症性ショックの病態変化も考慮しながら決定する必要がある。

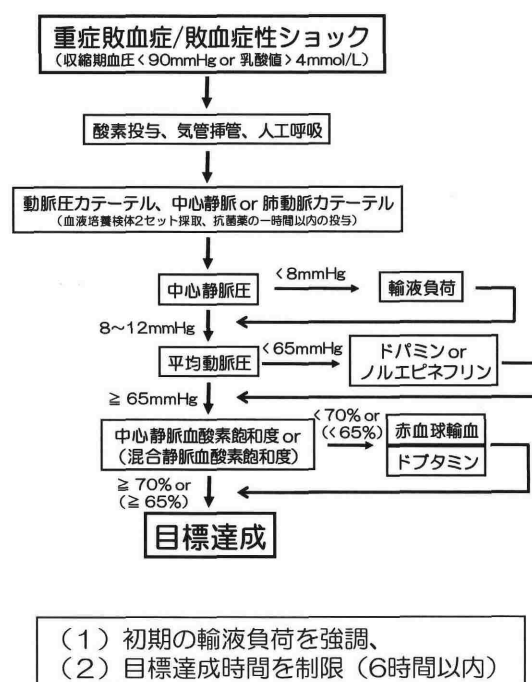
2. 敗血症治療ガイドラインで推奨されている循環管理法

重症敗血症／敗血症性ショックの治療戦略は、2004年（初版）⁵⁾と2008年（改訂版）⁶⁾に発行された敗血症治療ガイドライン (Surviving Sepsis Campaign guideline: SSCG) に示されており、エビデンスを基に循環管理、感染対策、続発する臓器不全や周辺病態に対する集中治療としてまとめられている。敗血症性ショックに対する初期の循環管理は、early goal-directed therapy (EGDT) を基盤とした初期蘇生であり、(1) できるだけ早く、(2) 十分な輸液を行う、ことを推奨した早期目標指向蘇生プロトコールとなっている。中心静脈圧を 8～12mmHg（人工呼吸時は 12～15mmHg）を目標に、晶質液なら 1000～2000mL/時、膠質液なら 300～1000mL/時でおこない、平均動脈圧 \geq 65mmHg を目標に昇圧薬の投与を開始するべきである（図1）。

A. 敗血症性ショック時の第一選択昇圧薬

2008年版 SSCG⁶⁾では、敗血症性ショック時の低血圧に対する第一選択カテコラミンとしてノルエピネフリンあるいはドパミンが推奨されている。従来より低用量ドパミンの腎保護効果が期待されていたが、大規模ランダム化試験 (ANZICS)⁷⁾でその効果が否定されたため、2008年版 SSCG では、腎保護目

図1. 初期蘇生 (early goal-directed therapy) プロトコール⁶⁾²¹⁾



的の低用量ドパミン使用に関しては否定的であり、昇圧目的の使用のみを推奨している。Martin ら⁸⁾は、32名の敗血症性ショック症例にドパミンあるいはノルエピネフリンを投与し、目標の血圧管理に成功したのはドパミン群では31%、ノルエピネフリン群では93%であったと報告している。最近の多施設無作為臨床研究 (SOAP II study, N=1,679)⁹⁾において、ドパミンとノルエピネフリンに関して、28日後の死亡率に差はないが、ドパミン群で不整脈などの副作用発現率が有意に高かったと報告している。これまでの報告をまとめると、現段階で重篤な敗血症性ショックの昇圧に関しては、副作用が少なく確実に昇圧できるノルエピネフリンが有効と思われる。

B. 第一選択昇圧薬の昇圧効果が思わしくない場合の対応策

敗血症性ショック時の低血圧に対して、ドパミンあるいはノルエピネフリンの昇圧効果が思わしくない場合、2008年版 SSCG⁶⁾の指針では、低用量バソプレシン (0.03 units/min) を追加投与する治療法と、エピネフリンに変更する治療法を提案している。ノルエピネフリン単独投与群と低用量バソプレシン

(0.03 units/min) の併用投与群による無作為比較試験 (Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) study, N=778)¹⁰⁾ が行われたが、臨床転帰や重篤な合併症発生に関して両群間に差は認められなかった。一方、比較的軽度の敗血症性ショック症例を対象とした層別解析では、低用量バソプレシン併用群のほうが28日死亡率の有意な低下を認め¹⁰⁾、ステロイド使用の有無での検討では、低用量バソプレシン併用群においてのみステロイド使用により死亡率が有意に低下し (44.7% vs. 35.9%, p=0.03)、臓器障害も減少することが報告されている¹¹⁾。ステロイドがバソプレシンの mRNA を増加させ¹²⁾、バソプレシンの反応性を高めることも報告されており¹³⁾、ノルエピネフリンと低用量バソプレシン併用療法の効果を最大限に引き出すには、ステロイドの併用は有効なのかもしれない。

エピネフリンとノルエピネフリン+ドブタミンを比較した敗血症性ショック症例の多施設無作為比較臨床試験 (CATS study, N=330)¹⁴⁾ では、28日の死亡率、ICU 滞在日数、病院滞在日数に関して両群間に有意差を認めず、エピネフリンとノルエピネフリンの効果と比較した多施設無作為臨床試験 (N=280)¹⁵⁾ でも、28日と90日の死亡率に関して、両群間に有意差を認めていない。つまり、これまでの報告をまとめると、ノルエピネフリンあるいはドパミンの昇圧効果が思わしくない場合、ノルエピネフリンと低用量バソプレシン併用療法にステロイドを併用するのが有効であり、それでもコントロールできない場合に、エピネフリンの使用を考慮すべきと思われる。

C. 心機能低下が示唆される場合の強心薬の使用法

適切な輸液療法後も心機能低下に伴う心拍出量の減少が認められる場合には、2008年版 SSCG⁶⁾ の指針では、強心薬としてドブタミンの投与が推奨されている。しかし、敗血症性ショックの初期段階では、 β 受容体のダウンレギュレーションによりドブタミンの強心作用が減弱することが示されており¹⁶⁾、 β 受容体を介さない PDE III 阻害薬も選択薬の一つ

として考慮する必要がある。Shoemaker ら¹⁷⁾ は、心拍出量や酸素供給量を supranormal な状態で管理することで重症患者の予後が改善できると報告したが、Hays ら¹⁸⁾ は重症患者を対象に大規模前向き臨床試験を行い、大量のドブタミン 5~200 μ g/kg/min (平均 25 μ g/kg/min) により心拍出量を高め酸素供給量を増加させた治療群において転帰が悪化することを報告した。ドブタミンはカテコラミン心筋症 (たこつぼ型心筋症) を引き起こすことが報告されており¹⁹⁾、Hays ら¹⁸⁾ の研究で用いられた大量のドブタミン投与は心機能の低下した敗血症患者の予後をさらに悪化させた可能性がある。以上のことから、2008年版 SSCG⁶⁾ では心係数を正常値以上に上昇させる治療戦略を選択しないように提言している。

D. ScvO₂ (SvO₂) を指標とした循環管理の盲点

Gattinoni ら²⁰⁾ は、SvO₂>70% を目標に管理し、予後の改善は得られなかったと報告したが、Rivers ら²¹⁾ は、ScvO₂>70% (SvO₂>65%) を目標に管理する治療戦略 (early goal-directed therapy) を提唱し、予後の改善を認めている。Rivers らが成功した理由は、(1) できるだけ早く (目標達成の時間を6時間以内)、(2) 十分な輸液を行う (初期の輸液蘇生)、ことを推奨した点であり、敗血症性ショックに陥った患者の予後を改善するには、輸液による循環管理を積極的に行い、できるだけ早くショックから離脱させることが強調されるべきである。ショック患者に対しライン確保 (動脈ライン、中心静脈ライン、S-G カテーテル、など) や検査 (超音波、CT、内視鏡など) を行っている間でさえも (この時期の循環管理はおろそかになる傾向がある)、目標血圧値に達するまでは、積極的な循環管理を決して怠ってはならない。

3. 我々の施設での敗血症性ショックに対する循環管理の実際

敗血症性ショックの発症初期において、十分な輸液を負荷した後でも昇圧が認められない症例に対して、筆者らはドパミンより昇圧

作用が強力なノルエピネフリンを第一選択昇圧薬として使用している。同時に心エコーを行い、ショック患者の病態を評価し、適切な治療をできるだけ早期に開始するよう心がけている。それは、敗血症性ショックの初期であっても、患者の状態（免疫不全状態、コントロール不良な糖尿病、慢性の心疾患・呼吸器疾患、大手術後など）や内因性カテコラミンの放出によるカテコラミン心筋症（たこつぼ型心筋症）発症などにより、短時間に warm shock から cold shock に移行することがあるためである。通常的心エコー検査と、ショック時の心エコーの役割は多少異なっており、ショック時の心エコーのポイントは、できるだけ短時間に、心臓の動き（壁運動低下の有無、左室内腔所見）と、下大静脈径（正常、虚脱、拡張）から、循環動態の規定因子である、（1）前負荷、（2）心収縮能、（3）後負荷の程度を評価することである。心機能が極端に低下している症例に関しては、連続的心拍出量測定が可能な肺動脈カテーテル（or PiCCO）を積極的に導入し（原則3～5日間）、その後は中心静脈圧と心エコーを用いながら管理している。また、連続した末梢温と中枢温のモニタリングは敗血症性ショックの病態変化を早期に検出するのに有用である。ノルエピネフリン（0.2 μg/kg/min以上）の昇圧効果が思わしくない場合の対応として、筆者らは末梢が温暖な warm shock であることを確認した後、低用量バソプレシン 0.03 U/min を追加投与し、循環が安定した時点で早期にバソプレシンを離脱することとしている。一方、末梢冷感（末梢温 30℃以下）が強く cold shock の可能性がある場合は、バソプレシンは使用せず（使用している場合は中止し）、エピネフリンを選択（あるいは変更）し、PDEⅢ 阻害薬を併用している。バソプレシンは血管平滑筋に直接作用し血管を収縮させるため、cold shock では、心機能をさらに悪化させ、末梢の壊死や腸管虚血を引き起こすことがあるため注意が必要である。ステロイドは、ノルエピネフリンの昇圧効果が思わしくないと判断した時点で持続投与（メチルプレドニゾン 1～2

mg/kg/day）を開始し、CRP が低下に転じた時点で、漸減し3日以内にヒドロコルチゾン 1～2 mg/kg/day へ変更している。その場合、血糖のコントロールを容易にするため、ステロイドはボラス投与ではなく持続投与を選択している²²⁾。それでも血圧上昇を認めない症例に対しては、持続的血液濾過透析（CHDF）、特に high flow-volume CHDF を積極的に導入している。敗血症性ショックの末梢血管拡張の病態発現には NO が大きく関与しており、NO の産生には NOS の補酵素である BH₄ が律速段階を制御しているため重要である¹⁾²⁾。敗血症患者の血中BH₄濃度は、健常人と比較して有意に高値であり（図2, 3）、血中 BH₄ 濃度と昇圧剤使用量の指標であるカテコラミンインデックス（CTI）とは有意な相関関係を示す（図4）。また、我々は CHDF で BH₄（分子量：241）が有意に除去されることを確認している。そのため、敗血症性ショックにおける急性血液浄化療法（high flow-volume CHDF）が、単なる急性腎機能低下に対する代替療法としてではな

図2. 一酸化窒素合成酵素（NOS）による一酸化窒素（NO）合成と補酵素テトラヒドロビオプテリン（BH₄）

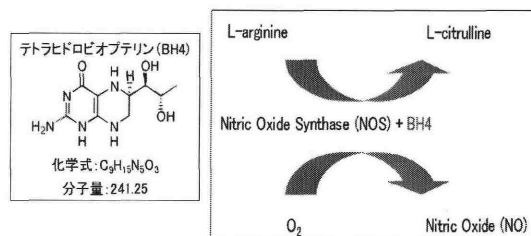


図3. 健常者と敗血症患者の血中 BH₄ 濃度

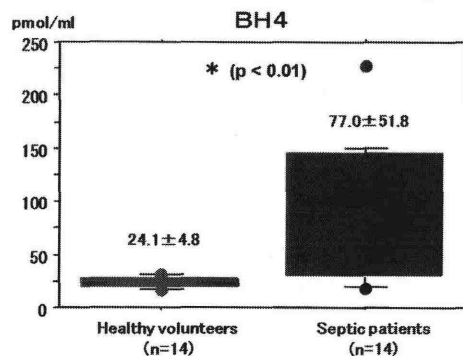
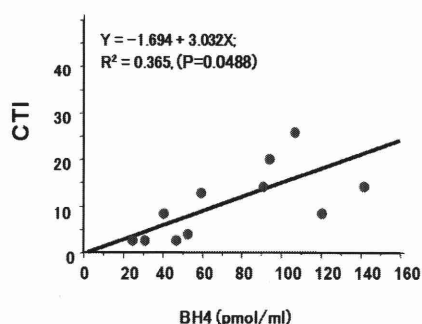


図4. カテコラミンインデックス (CTI) と血中 BH₄ 濃度との関係



catecholamine index (CTI) was calculated as follows:
 CTI = dopamine + dobutamine + 100 × norepinephrine + 100 × epinephrine (μg/kg/min)

く、iNOS を介した NO 産生を積極的に制御し、血圧の上昇、臓器還流障害の改善、微小循環を維持しながら NO ラジカルの制御などを行うことのできるメディエータ制御療法の一つと位置付け積極的に導入している。

4. おわりに

本稿では、2008年版 SSCG⁶⁾に記載された重症敗血症/敗血症性ショックに対する昇圧薬に関して概説し、我々の施設における循環管理の実際を紹介した。循環作動薬の使用目的や方法に関してはガイドラインに明記されているが、敗血症性ショックの様相の変化 (warm shock から cold shock) に対する循環作動薬の使い分けに関してはあまり触れられていない。それは敗血症の病態がまだ十分に解明されていないためであり、2008年版 SSCG の内容も今後大きく変更されていくものと思われる。しかし、現時点においてこのガイドラインは重症敗血症/敗血症性ショックに対するもっとも信頼できる治療指針を示しており、われわれはこのガイドラインをもとに敗血症性ショック患者の管理を行うべきである。ただ、敗血症性ショック患者の病態が warm shock から cold shock に変化したとき、ガイドラインにとらわれず、病態に即した循環作動薬を積極的に使用しなければならない場合があることも忘れてはならない。

参考文献

1) Levy RM, Prince JM, Billiar TR: Nitric

oxide: a clinical primer. Crit Care Med 33 (Suppl) :S492-5, 2005

2) Hoshiai K, Hattan N, Fukuyama N, et al: Increased plasma tetrahydrobiopterin in septic shock is a possible therapeutic target. Pathophysiology 7:275-81. 2001

3) Hunter JD, Doddi M: Sepsis and the heart. Br J Anaesth 104:3-11, 2010.

4) Muller-Werdan U, Buerke M, Ebelt H et al: Septic cardiomyopathy - A not yet discovered cardiomyopathy? Exp Clin Cardiol 11:226-36, 2006

5) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 32:858-73, 2004.

6) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 36:296-327, 2008.

7) Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Lancet 356:2139-43, 2000.

8) Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? Chest 103:1826-31,1993.

9) De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med 362:779-89, 2010.

10) Russell JA, Walley KR, Singer J, et al: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med 358:877-87, 2008.

11) Russell JA, Walley KR, Gordon AC, et al: Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock. Crit Care Med 37:811-8,

- 2009.
- 12) Pietranera L, Saravia F, Roig P, et al: Mineralocorticoid treatment upregulates the hypothalamic vasopressinergic system of spontaneously hypertensive rats. *Neuroendocrinology* 80:100-10, 2004.
 - 13) Ertmer C, Bone HG, Morelli A, et al: Methylprednisolone reverses vasopressin hyporesponsiveness in ovine endotoxemia. *Shock* 27:281-8, 2007.
 - 14) Annane D, Vignon P, Renault A, et al: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370:676-84, 2007.
 - 15) Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al: A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34:2226-34, 2008.
 - 16) Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, et al: Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med* 34: 917-22, 2008.
 - 17) Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB: Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy: dobutamine and dopamine effects. *Crit Care Med* 19:672-88, 1991.
 - 18) Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330:1717-22, 1994.
 - 19) Margey R, Diamond P, McCann H, et al: Dobutamine stress echo-induced apical ballooning (Takotsubo) syndrome. *Eur J Echocardiogr* 10:395-9, 2009.
 - 20) Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 333:1025-32, 1995.
 - 21) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-77, 2001.
 - 22) Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J, et al: Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial. *Crit Care* 11:R21, 2007.