

重症敗血症診療の論点

笹野幹雄¹⁾、林淑朗^{1,2)}

- 1) 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 集中治療科
- 2) クイーンズランド大学臨床研究センター

キーワード：重症敗血症、敗血症性ショック、SSCG (Surviving Sepsis Campaign Guidelines) 2012、日本版敗血症診療ガイドライン

連絡先：医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 集中治療科 笹野幹雄

〒296-8602 千葉県鴨川市東町929番地

Tel : 04-7092-2211

Fax : 04-7099-1191

E-mail : sasano107@yahoo.co.jp

要旨

重症敗血症は、集中治療において一般的かつ死亡率も高い病態である。しかし、そのマネジメントにおいては様々なコントロバシーが存在する。特に、日本版ガイドラインとSurviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG) 2012の矛盾点や、SSCG2012で言及されていないが日本版ガイドラインでは推奨されている日本独自の治療戦略をどのように解釈すべきかは、我が国で集中治療に関わる医療従事者にとって大きな疑問である。本稿では、このようなコントロバーシャルな問題に関して、これまでの臨床エビデンスを整理し著者らの私見を加えて解説する。

まず、国際的に共通する論点や一定の方向性の見えてきた論点に関して述べる。敗血症に関する専門用語の定義は、様々な定義が普及しており、またいずれも主觀に左右されうる定義であるため、より客觀的かつ実用的定義の提唱が求められる。EGDTは現在複数の追試が進められているが、米国で行われた大規模RCTではその有用性が否定された。蘇生に用いる輸液製剤に関しては、晶質液に対するアルブミン製剤の有益性を支持する研究が散見されるが、一定の結論はまだ得られていない。HES (hydroxyethyl starches) は複数の大規模RCTでその有害性が示されたため、敗血症を含む重症患者には使用すべきではない。血管収縮薬は、ドパミンがノルアドレナリンに比して不整脈の頻度も短期死亡率も高いことから、ノルアドレナリンを使用する。

次に、よりコントロバーシャルな論点を議論する。相対的副腎不全に対する低容量ステロイドの使用に関しては、CORTICUS 試験で結論に至らず、現在大規模RCTが進行中である。敗血症性DICに対する種々の薬物療法は、本邦のガイドラインでは概ね好意的に捉えられているが、国際的には極めて特殊なアプローチである。現時点ではAT製剤を臨床使用する根拠はなく、また、トロンボモジュリン製剤に関しては現在進行中の第三相RCTの結果を待つべきである。敗血症における血液浄化療法の適切な開始時期やモダリティの選択は未解決の問題である。サイトカイン除去を目的とした血液浄化療法を支持する十分な根拠もない。PMX-DHPの生命予後改善効果は2つ第三相RCTで検証中である。免疫グロブリン製剤やシベレスタットなどのタンパク分解酵

素阻害薬を使用する根拠は今のところ見当たらない。

重症敗血症のマネージメントに大きなブレイクスルーはない。必須の介入を迅速に行うことや有害性の示された介入を行わないこと、そして恐らく専門的な集中治療サービスの提供が重要である。重症敗血症に対する治療的介入に関して、いくつかの未解決な有望な仮説もあるが、有望さと少なくとも同程度に有害性も潜んでいる可能性を忘れてはいけない。これらが標準的な臨床科学の手段を用いて検証が進められることには賛成するが、死亡率など臨床的に意味のあるアウトカムの改善が十分な質の臨床研究によって示されずして日常臨床に応用されるのには異を唱えたい。その治療的介入が高額な場合はなおさらである。

はじめに

敗血症関連の用語の定義に関して、最新の国際ガイドラインである SSCG (Surviving Sepsis Campaign Guidelines) 2012 と本邦ガイドラインとのあいだに相違がみられる。敗血症における初期蘇生プロトコルである EGDT (early goal-directed therapy) は、国際的に広く受け入れられ SSCG にも採用されているが、問題点も多く指摘されている。初期蘇生に用いる輸液製剤の選択に関しては依然不明な点が多い。カテコラミンの推奨については大規模臨床研究の結果、変遷がみられる。

相対的副腎不全に対する低容量ステロイドに関してもコントロバシーが存在する。敗血症性 DIC (disseminated intravascular coagulation) に対する種々の薬物療法、サイトカイン除去を目的としたいわゆる non-renal indication を含む急性血液浄化療法、PMX-DHP (polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion)、免疫グロブリン製剤、シベレスタットなどのタンパク分解酵素等、種々の支持療法に対する考え方は国内外で温度差があり、また、国内でもよく議論の対象になる。

本稿では、これら重症敗血症診療における様々な論点について、主要な臨床研究を客観的に検証しながら科学的根拠に基づき解説し、私見を述べる。

敗血症の定義

最初の敗血症の定義は、1991 年に米国集中治療医学会 (SCCM) と米国胸部医学会 (ACCP) が合同で開催したカンファレンスで作成され

た¹⁾。ここでは全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) の概念が提唱され、敗血症は感染により生じた SIRS と定義された。また、重症敗血症、敗血症性ショックの定義も同時に提唱された (表 1)。この定義は広く受け入れられ、SSCG2004²⁾、SSCG2008³⁾、さらに 2012 年に日本集中治療医学会から公表された日本版敗血症診療ガイドライン⁴⁾ (以下、日本版ガイドライン) で採用されている。また、この定義は臨床研究における inclusion criteria を統一するという大きな意義も果たした。

この定義は、より早期の病態認識や治療開始を目指すため非常に拡大されたものであったが、白血球数や体温の異常などありふれた非特異的な項目で規定されているため、多様な疾患群を包含することになり、厳密な敗血症の診断には SIRS を呈する他の非感染性疾患を除外する必要があった。

2001 年、SCCM、ヨーロッパ集中治療学会 (ECICM)、ACCP、米国胸部疾患学会 (ATS)、外科感染症学会 (SIS) による International Sepsis Definitions Conference において定義の見直しがなされた。ここでは、SCCM/ACCP の定義が踏襲されたが、敗血症の多彩な症状・徵候を踏まえ、より詳細な診断基準が提唱された⁵⁾ (表 2)。このあらたな診断基準は項目が多く簡便性が失われただけでなく、いくつ満たせば敗血症と診断してよいのか項目数の規定もされていない。また、評価項目を増やしたことによる特異度の向上も報告されていない。そのため、SSCG2004、2008 では扱われていなかったが、SCCG2012⁶⁾ では SIRS の概念が消滅し、この SCCM/ESICM/ACCP/

表1 SCCM/ACCP 合同カンファレンス(1992)で提唱された sepsis/severe sepsis/septic shock の定義

Sepsisの定義
<ul style="list-style-type: none"> ・感染により生じたSIRS <p>SIRSの診断基準：以下の項目を2つ以上満たすもの</p> <ul style="list-style-type: none"> 体温が$>38^{\circ}\text{C}$もしくは$<36^{\circ}\text{C}$ 脈拍数>90回/min 呼吸数>20回/minもしくは$\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ 白血球$>12,000/\text{mm}^3$または$<4,000/\text{mm}^3$または幼弱な芽球$>10\%$
Severe sepsisの定義
<p>Sepsisにより以下の所見を認めるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臓器不全 ・臓器への低灌流（以下の所見を認める可能性がある） <ul style="list-style-type: none"> 乳酸アシドーシス 乏尿 急性の意識障害 ・Sepsis-induced hypotension <ul style="list-style-type: none"> 敗血症以外に原因がなく収縮期血圧が90mmHg未満またはベースラインから40mmHg以上低下した状態
Septic shockの定義
<ul style="list-style-type: none"> ・十分な輸液蘇生後も sepsis-induced hypotension が遷延し、組織低灌流の所見が存在する状態

文献1) より一部改変して作成

表2 SCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference における sepsis の診断基準

感染症の存在が確定もしくは疑いであり、かつ下記のいくつかを満たす*1	
全身所見	
<ul style="list-style-type: none"> ・発熱：深部体温$>38.3^{\circ}\text{C}$ ・低体温：深部体温$<36^{\circ}\text{C}$ ・頻脈：心拍数>90回/min、もしくは$>$年齢平均の2SD ・頻呼吸 ・精神状態の変化 ・明らかな浮腫または体液過剰：24時間以内でのプラスバランス$>20\text{ml/kg}$ ・高血糖：糖尿病の既往がない症例で血糖値$>120\text{mg/dL}$*2 	
炎症所見	
<ul style="list-style-type: none"> ・白血球上昇$>12,000/\mu\text{L}$ ・白血球低下$<4,000/\mu\text{L}$ ・白血球正常で$>10\%$の幼若白血球を認める ・CRP$>$基準値の2SD ・プロカルシトニン$>$基準値の2SD 	
循環所見	
<ul style="list-style-type: none"> ・血圧低下：収縮期血圧$<90\text{mmHg}$、平均血圧$<70\text{mmHg}$、もしくは成人で正常値より$>40\text{mmHg}$の低下、小児で正常値より$>2\text{SD}$の低下 ・混合静脈血酸素飽和度$<70\%$*3 ・心係数(CI)$>3.5\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$*4 	
臓器障害所見	
<ul style="list-style-type: none"> ・低酸素血症：$\text{P}/\text{F} (\text{PaO}_2/\text{FiO}_2) \text{ ratio} < 300$ ・急性の乏尿：尿量$<0.5\text{ml/kg/hr}$が少なくとも2時間持続 ・クレアチニンの増加：$>0.5\text{mg/dL}$ ・凝固異常：$\text{PT-INR} > 1.5$、もしくは$\text{APTT} > 60$秒 ・イレウス：腸蠕動音の消失 ・血小板数：$<10\text{万}/\mu\text{L}$ ・総ビリルビン上昇$>4\text{mg/dL}$ 	
組織低灌流所見	
<ul style="list-style-type: none"> ・高乳酸血症$>1\text{mmol/L}$ ・毛細血管の再灌流減少、もしくは mottled skin(斑状皮膚) 	

*1 項目数は規定されていない

*2 SSCG2012では血糖値 $>140\text{mg/dL}$ となっている

*3 SSCG2012では除外されている

*4 SSCG2012では除外されている

文献5) より作成

表3 SSCG2012 および日本版敗血症診療ガイドラインにおける sepsis/severe sepsis/septic shock の定義の比較

	SSCG2012	日本版敗血症診療ガイドライン
sepsis	・表2参照	・感染症により生じたSIRS
Severe sepsis	Sepsisに伴う組織灌流異常または臓器障害を認めるもの。下記のいずれかを満たすもの。 ・Sepsis-induced hypotension ^{*1} ・乳酸値>正常上限 ・十分な輸液蘇生後も尿量<0.5 mL/kg/hr が2時間以上持続 ・肺炎が感染源ない場合の急性肺傷害: $Pao_2/FiO_2 < 250$ ・肺炎が感染源である場合の急性肺傷害: $Pao_2/FiO_2 < 200$ ・血清クレアチニン値>2.0 mg/dL ・ビリルビン値>2 mg/dL ・血小板<100,000/ μ L ・凝固異常: PT-INR>1.5	・臓器障害や臓器灌流低下または低血圧を呈する状態 ・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、意識混濁などが含まれる ・臓器障害の判断にはSOFAスコアなどに用いられている臓器障害の指標を用いる
Septic shock	・適切な輸液蘇生後もsepsis-induced hypotensionが持続するもの	・Severe sepsisのうち、適切な輸液蘇生後も低血圧(収縮期血圧<90 mmHgまたは通常よりも>40 mmHgの低下)が持続するもの ・循環作動薬が投与されている場合は、低血圧でなくともよい

* 1 敗血症の他に血圧低下を来す原因がないにもかかわらず $SBP < 90\text{mmHg}$, $MAP < 70\text{mmHg}$, SBP の低下 $> 40\text{mmHg}$ のいずれかとなることと定義される

ATS/SIS international conference で提唱された診断基準が採用されている。SSCG2012 と日本版ガイドラインにおける敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックの定義を表3にまとめた。両者では、敗血症の定義が異なり、重症敗血症の定義に関しては、SSCG2012 では客観的診断基準が提示されている。しかし、敗血症性ショックの定義において、適切とされる蘇生輸液の量や低血圧の持続時間に関して客観的基準が与えられていない点が両者に共通する問題点である。

敗血症の疫学

Lagu ら⁷⁾ は NIS(Nationwide Inpatient Sample: 全米最大級の被保険者の入院患者データベース)から 2003 ~ 2007 年の 5 年間の全米における入院患者を対象にした敗血症の疫学研究を報告している。それによると、敗血症により入院した患者数は 2003 年に 799,155 例であったのが 2007 年には 1,115,112 例へと 71% 増加、重症敗血症患者も 2003 年に 415,280 例であったのが 2007 年には 711,736 例へと 58% 増加している。年齢別でみると、人口 10 万人あたりの重症敗血症患者は 18 ~ 64 歳が 130 人であるのに対し、65 ~ 84 歳で 998

人、85 歳以上で 2,197 人と高齢者で多いことが分かる。近年の敗血症の増加は高齢化が多分に影響していると考えられ、世界で最も高齢化が進んでいる本邦ではそのインパクトが大きいと考えられる。

発生数の増加に対し、死亡率は減少傾向にある。前述の Lagu らによる報告⁷⁾ によると、米国での 2003 年の重症敗血症の院内死亡率は 37% であったが、2007 年には 29% に減少している。また、最近、Kaukonen ら⁸⁾ により報告されたオーストラリア・ニュージーランドにおける治療成績をみてみると、期間中に ICU で治療を受けた重症敗血症患者の院内死亡率は 2000 年に 35.0% であったのが、2012 年には 18.4% にまで減少、うち敗血症性ショックは 2000 年に 40.3% であったのが、2012 年には 22% にまで減少している。

一方、本邦における治療成績も近年、報告されている。日本救急医学会 sepsis registry 委員会が 2010 年から 2011 年にかけて行った調査⁹⁾ によると、重症敗血症患者の 28 日死亡率は 23.1%、院内死亡率は 29.5% であった。うち敗血症性ショックは 45.2% を占め、その 28 日死亡率は 33.0%、院内死亡率は 41.5% であった。また、日

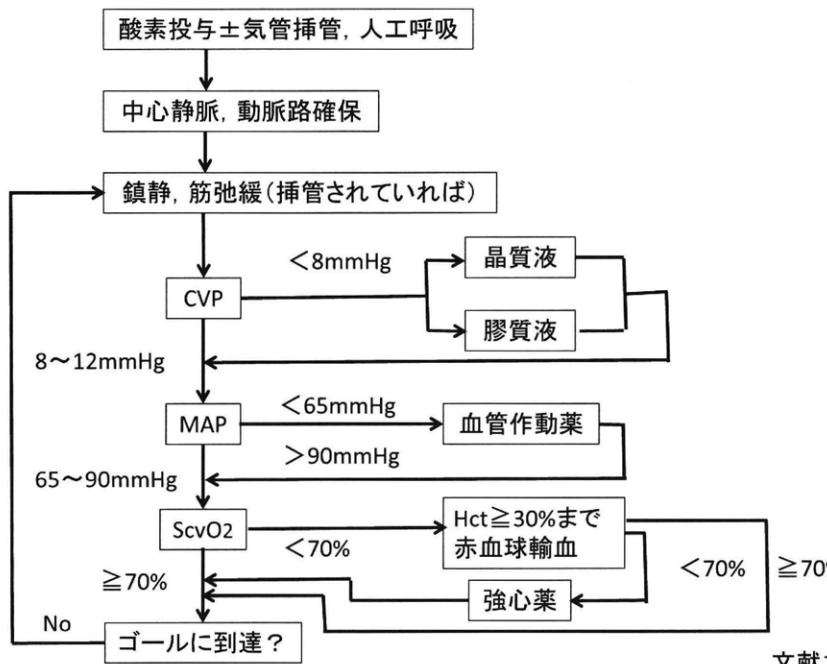


図1. EGDT プロトコル

本集中治療医学会 sepsis registry 委員会が 2007 年に行った調査¹⁰⁾では、重症敗血症の ICU 死亡率 30.8%，28 日死亡率 36.4%，院内死亡率 37.6% であった。

EGDT (Early goal directed therapy)

EGDT は Rivers ら¹¹⁾により提唱された敗血症に対する蘇生プロトコルで、①中心静脈圧 (CVP) 8～12mmHg を目標とした初期輸液蘇生、②平均血圧 (MAP) 65mmHg 以上を目標とした血管収縮薬投与、③中心静脈圧酸素飽和度 (ScvO₂) 70% 以上を目標とした赤血球輸血もしくは強心薬 (ドブタミン) 投与、の 3 つを柱とした治療戦略である (図 1)。これらの管理目標を 6 時間以内に達成することで重症敗血症の院内死亡率を 46.5% から 30.5% に減少させたと報告された。

生理学的には理解が容易な戦略と、その目覚ましい治療効果 (NNT=6.25) により、EGDT は世界中で熱狂的に受け入れられ、SSCG でも採用された。しかし、様々な問題点が指摘されている。

Rivers らの研究自体の問題点

この研究は単一施設の救急部門で行われた非盲検 RCT で、対象症例は 263 例と近年の重症敗血

症に対して生存率を一次評価項目とした RCT としては小規模なものである。また、研究に登録された患者のうち 25 人が統計解析から除外されており、その理由が明記されていない。さらに、対照群の 28 日死亡率が 49.2% と高い点や、ベースラインの ScvO₂ の平均が 49% と極めて低いことなど、不可解な点が多い。

また、研究に用いられた中心静脈カテーテルの販売元である Edwards Lifesciences 社から著者らに資金が提供されていたが、その利益相反が N Engl J Med 誌上で開示されていない点も問題である。

EGDT を構成する各指標自体の問題点

CVP

2008 年、Marik ら¹²⁾はシステムティックレビューを行い、CVP と循環血液量とのあいだに相関がなく (ROC 曲線下面積 : AUC 0.56)，CVP は輸液反応性を予測できない、CVP を指標に輸液を行うのは “no better than flipping a coin” と結論付けている。また、対象を敗血症に限定した Osman らによる後方視的研究¹³⁾でも、CVP、肺動脈楔入圧とともに輸液反応性の指標にならないと報告された。しかし、その

後もSSCG2008, 2012で推奨され臨床利用され続けている状況にある。それを受け Marik らは2013年に再びシステムティックレビュー¹⁴⁾を行い、前回同様の結果を報告し、CVPを指標とした輸液管理をすべきでないと主張している。

MAP

MAPの目標値を65mmHg以上に設定している科学的根拠も乏しい。

2014年、Asfar ら¹⁵⁾は敗血症性ショックにおけるMAP管理目標に関する大規模RCTを報告した(SEPSISPAM trial)。MAPを80～85mmHgとしたhigh target群と65～70mmHgとしたlow target群が比較されたが、一次評価項目である28日死亡率に差はなく、重大な副作用の発生率にも差はなかった。心房細動の発生率はhigh target群で高く、一方で、もともと高血圧を有する患者でのサブグループ解析ではhigh target群で腎保護効果が確認された。

MAPをどの程度に保てばよいのか、また、患者個々においてその目標値が異なるとすれば、それを知る術はあるのかなど、未解決の問題である。

ScvO₂ (SvO₂) と乳酸値

重症敗血症の初期蘇生のゴールは酸素の需給バランスの障害 dysoxia を是正することである。その指標とされるのがScvO₂ (SvO₂) や乳酸値である。

敗血症では、発熱や代謝亢進による酸素消費量の増加によりScvO₂ (SvO₂) が低下することが予想される。Rivers ら¹¹⁾がEGDTのゴールとしてScvO₂ > 70%を設定し、良好な治療効果を報告したのをきっかけにSSCGでもScvO₂ > 70%, SvO₂ > 65%が推奨されている。しかし、敗血症の病態は単純ではない。組織での酸素利用障害 cytopathic hypoxia が生じている場合や、高心拍出状態により酸素供給が増加している場合などはScvO₂ (SvO₂) は異常高値を示す可能性があり、予後不良と関連することが知られている。また、ScvO₂ (SvO₂)

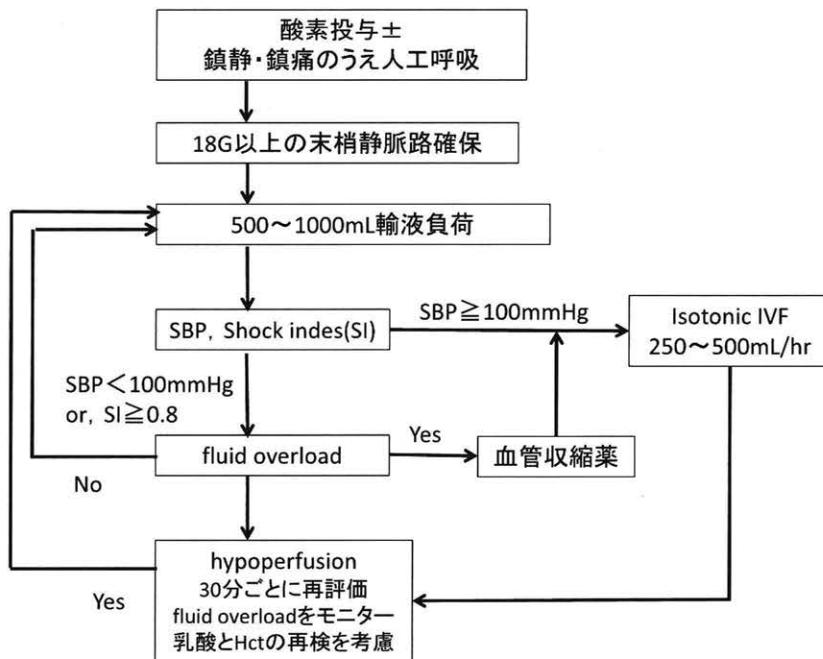
が低値であったとしても、それに対し酸素運搬量 (DO₂) の低下がどの程度寄与しているのかはわからない。仮にDO₂の低下が主因であったとしても、(2,3DPGの増加により酸素解離曲線が左方移動している)貯蔵血の輸血でヘモグロビン濃度の上昇に見合ったDO₂の改善が得られるのかも疑問である。

ScvO₂ (SvO₂) 同様、組織酸素代謝の指標として乳酸値が古くから知られており、SSCG2012では、初期蘇生の指標として新たに「乳酸値の正常化 (grade2C)」が加わった。Jones ら¹⁶⁾は、ScvO₂を組み込んだ従来のEGDTを行う群 (ScvO₂群) と、ScvO₂の正常化 (> 70%) を乳酸値クリアランス (クリアランス値 10%以上) に置き換えたプロトコル群 (乳酸クリアランス群) とを比較し、院内死亡率に差がないことを報告している。また、Jansen ら¹⁷⁾は、必要に応じ血管拡張薬を併用して入室8時間以内で2時間ごとに乳酸値を20%以上低下させるearly lactate-guided therapy (ELGT) 群とEGDTに準じた標準治療群を比較した非盲検化RCTを行い、ELGT群で院内死亡率が低く (ELGT群 33.9% vs. 標準治療群 43.5%, p=0.006)、人工呼吸器日数やICU滞在日数も短縮することを報告した。

クリアランス率やcut-off値など不明な点も多いが、ScvO₂ (SvO₂) の測定が容易でないことや解釈が単純でないことを考慮すると、初期蘇生の指標として乳酸値の方が実践的であると思われる。

プロトコルは予後を改善するか？

2014年、敗血症性ショックにおいてEGDTプロトコルに基づいた治療が生命予後を改善するのかどうかを検証した大規模多施設RCT¹⁸⁾ (ProCESS trial) が報告された。米国の31施設にて、敗血症性ショックの患者1341人をEGDTプロトコル群、CVPやScvO₂は用いず収縮期血圧やshock indexを指標に輸液と血管収縮薬の投与を臨床的に判断していく標準プロトコル群 (図2)、プロトコルは用いず救急もしくは集中治



文献18)より作成

図2 ProCESS trialにおける標準プロトコル

療のトレーニングを受けた医師の判断に基づき治療を行う通常治療群の3群に無作為に割り付け検証された。結果、一次評価項目である60日院内死亡率に3群間で差を認めなかった(21.0% vs. 18.2% vs. 18.9%, p=0.83)。その他の主要なアウトカムにも差は見られなかった。また、プロトコルを用いることで総輸液量が多くなること、EGDTプロトコル群では他の2群に比べドブタミン使用と赤血球輸血が増えることが示された。

このProCESS trialにより、EGDTプロトコルはトレーニングされた医師の判断に基づく管理を上回るものではないこと、また、トレーニングされた医師がいない環境では、中心静脈ラインや動脈ラインを用いない低侵襲なモニタリング下でプロトコル化された治療を行ってもEGDTプロトコルと同等の効果が得られる可能性が示されたと言える。

現在、ProCESS trialと同様の大規模多施設RCTが2つ進行中であり(ARISE trial, ProMISe trial)、その後、これら3つの大規模RCTを統合した解析も予定されており、EGDTに対する最終的な審判が下る日は遠くない。(本稿執筆中に結果が報告された。救急外来を受診した敗血症性ショックに対してEGDT群とP

ロトコルを用いない通常治療群が比較され、90日死亡率に差を認めなかった(18.6% vs. 18.8%, p=0.90)。その他の主要アウトカムにも差は認めなかった。)

輸液製剤

SSCG2012では初期には晶質液を用いることが推奨されており(grade 1B)、相当量の晶質液を要する場合はアルブミン製剤も推奨されている(grade 2C)。また、hydroxyethyl starches (HES)は使用しないよう推奨している(grade 1B)。一方、日本版ガイドラインでは、初期輸液には晶質液だけでなくアルブミンと(Hb値>7g/dlを維持する)赤血球輸血を考慮するよう推奨している。HESに関する記載はない。

晶質液 vs. アルブミン輸液

アルブミンは膠質浸透圧の維持に有利と考えられ、理論上、効率的な輸液製剤と考えられてきた。しかし、1998年に報告されたシステムティックレビュー¹⁹⁾により、その有効性に疑問が投げかけられた。この報告では、循環血液量不足、熱傷、低アルブミン血症の患者に対するアルブミン輸液の効果が検証され(24RCT, n=1204)、結果、熱

傷患者、低アルブミン血症患者ではアルブミン輸液により死亡率が上昇することが示された。

この結果に対し、アルブミン輸液に比較的寛容で輸液蘇生に日常的に用いられていたオーストラリア・ニュージーランドのグループが行った大規模 RCT が SAFE study²⁰⁾ である。この研究では、心臓外科術後、肝移植後、熱傷患者を除く ICU 患者全般において、血管内容量を維持・增量する目的で輸液蘇生を行う場面で、4% アルブミンを投与する群と生理食塩水を投与する群に無作為に割り付け、28 日死亡率を一次評価項目として検証された(n=6997)。結果、28 日死亡率に差はなく、また、重症敗血症(n=1,218)でのサブグループ解析では、統計学的には有意ではないもののアルブミン群で死亡率が低い傾向がみられた。この結果は、のちに再度詳細な検討がなされ、患者背景のデータがそろった919例で多変量解析が行われた結果²¹⁾、オッズ比(OR) 0.71(95%CI 0.52～0.97, p=0.03)と統計学的に有意にアルブミン群での死亡率の低下が示された。

敗血症において、アルブミン輸液とその他の輸液（晶質液およびアルブミン以外の膠質液）とを比較したシステムティックレビューも複数報告されているが、生命予後に関してアルブミンが有利とするものと両群間で差がないとするものがあり、一定した結論には至っていない。

重症敗血症の患者を対象に、血清アルブミン値 $\geq 3.0\text{g/dl}$ を目標に28日目まであるいはICU 退室まで20% アルブミンを投与するアルブミン群と晶質液群とで生命予後を比較した ALBIOS study²²⁾ (n=1810) が2014年に報告された。結果、28日死亡率、90日死亡率に差はなかった。この研究は、敗血症において低アルブミン血症を是正することの意義を検証した研究であり、初期輸液にアルブミンを選択すべきかどうかを検証したものではないことに留意する必要がある。

このようにアルブミンに対して好意的な報告が多いものの、敗血症の初期蘇生輸液に限定してアルブミンと晶質液とを比較した質の高いRCT はなく、未解決の問題と言わざるを得ない。未発表のRCT としては、フランスで行われた多施設

RCT である ERASS study (NCT00327704)、現在進行中の Canadian Critical Care Trials Group による多国籍大規模 RCT である PRECISE trial (PMID: 22222146)、ブラジルで行われている RASP trial (NCT01337934) などがあり、これらの結果が待たれるところである。

HES (hydroxyethyl starches)

近年、HES の有害性を示した複数のRCT が報告されており^{23, 24, 25, 26)}、SSCG2012では、敗血症に対して HES を使用しないよう勧告された。これらのRCT の結果を俯瞰してみると、生命予後を改善しないか^{23, 24, 26)}、もしくは悪化させること²⁵⁾、AKI 発症^{23, 26)} や RRT 施行率^{23, 25, 26)} の増加、赤血球輸血の増加^{23, 26)}、皮疹や搔痒感など皮膚合併症の増加²⁶⁾などに関連することが示された。特に、対象を重症敗血症に限定した大規模 RCT である 6S trial²⁵⁾ で一次評価項目である 90 日死亡率の上昇が示された結果は重要視すべきである。その他、HES はアルブミンと比較してアナフィラキシー症状を起こすリスクが高いことや凝固障害の原因となることが報告されている。

2013年、米国の FDA はこれらのRCT の結果を受けて、敗血症を含む重症患者に HES を使用しないよう勧告を出した。また、本邦でも当該製剤の添付文書に「重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下には使用しないこと」と明記されるにいたった。

本邦で普及している HES は低分子量（分子量 70kDa、置換度 0.55）であるため腎障害などの有害事象を増加させないと主張する専門家もいるが、その有用性を示す根拠もないため現時点では敗血症を含む重症患者管理における HES は使用すべきではない。

HES が選択される最大の理論的根拠は、晶質液よりも循環血液量増加作用が優れていると考えられるからである。理論上、晶質液で膠質液と同等の循環血液量増加作用を得るには4倍の投与量が必要とされてきた。しかし、HES に関してはこれまでに行われた RCT^{23, 24, 25, 26)} で、晶質液に比較し 1.0～1.3 倍程度しかその作用を有して

いないことが示された。ちなみにSAFE study²⁰⁾の結果、4%アルブミンでも生理食塩水に比べわずか1.4倍しか循環血液量増加作用を有していないことが示されている。

高クロール輸液

近年の集中治療領域のトピックの1つに「高クロール血症と患者予後の関連性」がある。重症患者では細胞外液をはじめとするクロール含有量が多い輸液を用いる機会が多く、また、不感蒸泄、下痢、浸透圧利尿などで自由水が奪われることにより高クロール血症をしばしば起こす。これまでに高クロール性アシドーシスによる炎症性メディエータ産生亢進や血行動態への悪影響を示した動物実験や、電解質調整がなされた細胞外液(Plasma-Lyte 148)に比較し生理食塩水が腎血流を低下させることを示した健常人ボランティアを対象とした研究などが報告されている。

Yunosら²⁷⁾はクロールを含む輸液製剤を制限なく使用していた期間と、クロール含有量の多い製剤の使用を原則禁止とした期間を比較し、クロール投与による患者予後への影響を検討した単施設前後比較研究を行い、クロールの制限によりAKIが減少することを報告した。また、Raghunathanら²⁸⁾は敗血症患者を対象に、輸液蘇生に乳酸リンゲル液をはじめとするbalanced fluidsを用いるか生理食塩水に代表されるnon-balanced fluidsを用いるかが、患者予後にどのように影響するかを検討した大規模コホート研究を行った。Propensity score matchingによって各群3,365例が比較検討され、結果、院内死亡率はbalanced fluids群で減少することが報告された。(19.6% vs. 22.8%, p=0.001)

現時点では、積極的にクロール投与量を制限すべきかどうか結論を出すことはできないが、今後の大規模臨床研究の結果次第では、我々の臨床プラクティスに大きく影響を与える可能性がある。

血管収縮薬

敗血症診療に用いるべき血管収縮薬はノルアドレナリンである。SSCG2008では血管収縮薬の第

一選択はノルアドレナリン、ドパミンのいずれでもよいとされていたが、SSCG2012ではノルアドレナリンのみが第一選択となり、ドパミンは頻脈性不整脈のリスクが低い患者や除脈の患者など極めて限定的な場面でのみ、ノルアドレナリンの代替薬として考慮されるべきとされている。

ノルアドレナリン vs. ドパミン

SOAP II trial²⁹⁾では、血管収縮薬を要するすべてのショックの患者をノルアドレナリン群とドパミン群に無作為に割り付け、28日死亡率を一次評価項目として検証された。結果、28日死亡率で差はなかったが、心原性ショックに限定したサブグループ解析でドパミン群の死亡率が高かった。敗血症性ショックや循環血液量減少性ショックでは差は認めなかった。また、ドパミン群で上室性不整脈、心室性不整脈ともにおよそ2倍に増えることが示された。

その後、SOAP II trialの主研究者であるDe Backerらによって敗血症に対するノルアドレナリンとドパミンを比較したメタ解析³⁰⁾が報告された。5つの観察研究(n=1360)とSOAP II trialを含む6つのRCT(n=1408)、計2768例で解析された。観察研究のみで行ったメタ解析では両群間に死亡リスクの差はなかったが、重大な不均質性が認められたため、その原因となる1つの研究を除き解析しなおすと、ドパミン群で死亡リスクが上昇することが示された(RR 1.23, 95%CI 1.05 ~ 1.43, p < 0.01)。RCTのみで行ったメタ解析でもドパミン群で死亡リスクが高かった(RR 1.12, 95%CI 1.01 ~ 1.20, p=0.035)。不整脈を評価した2つの研究ではドパミン群で不整脈の出現頻度が高いことが示された(RR 2.34, 95%CI 1.46 ~ 3.77, p=0.001)。

SSCG2012作成過程においても同様のメタ解析が行われているが、結果はドパミン群で死亡リスクが上昇し、上室性不整脈、心室性不整脈ともに発生頻度が上昇するという結果が再確認された。

ステロイド

敗血症に対するステロイドの有効性に関する研

究の歴史は長い。1970年代に高用量ステロイド療法の有効性が報告されたが、1980年代に複数のRCTで否定された。その後、1990年代になると相対的副腎不全の概念を根拠に敗血症性ショックへの低容量ステロイド（ヒドロコルチゾン換算で200～300mg/日）の有効性が検討され始めた。その代表的な研究が2002年、Annaneら³¹⁾により報告されたものである。

Annaneらの研究³¹⁾

彼らは十分な輸液と血管収縮薬の投与によっても収縮期血圧>90mmHgを1時間以上にわたり達成できない敗血症性ショックの患者を、8時間以内にステロイド群（ヒドロコルチゾン50mgを1日4回静脈内投与、フルドロコルチゾン50μg内服）とプラセボ群に無作為に割り付け、さらにACTH刺激試験に対する反応群、無反応群に分けて28日死亡率を一次評価項目として検討した。結果、すべての患者ではステロイド群で死亡率の低下が示された（ステロイド群53% vs. プラセボ群61%, HR 0.71, 95%CI 0.53～0.97）。また、無反応群では差を認めたが（53% vs. 63%, p=0.02）、反応群では差は認めなかった（53% vs. 61%, p=0.81）。

この結果をもとに、SSCG2004では、輸液に反応せず血管収縮薬を要する敗血症性ショックに対して200～300mg/日×7日間のヒドロコルチゾン投与が推奨されるにいたった。

CORTICUS studyとシステムティックレビュー

その後、ACTH刺激試験反応群でもステロイドが有効かどうか再検証するために欧州多施設で行われたRCTがCORTICUS study³²⁾である。この研究では、十分な輸液または血管収縮薬によっても収縮期血圧>90mmHgを1時間以上にわたり達成できない敗血症性ショックの患者を、発症72時間以内にステロイド群（ヒドロコルチゾン50mg/日4回静脈内投与）とプラセボ群に無作為に割り付け、さらにACTH刺激試験への反応の有無で反応群、非反応群に分けて検証した。結果、患者全体、反応群、無反応群のいずれにお

いてもステロイド群とプラセボ群の28日死亡率に差を認めなかった。ステロイド群はショックからの離脱は早かったが、新たな感染の発生率が高いことが示された。

CORTICUS studyに対していくつかの問題点が指摘されている。第一に、患者の重症度である。CORTICUS studyに含まれた患者は、2002年に報告されたAnnaneら³¹⁾の研究にくらべ明らかに軽症の患者を対象としている。SAPS II（Simplified Acute Physiology Score II）や乳酸値が低く、また、プラセボ群の28日死亡率はAnnaneらの研究が61%であったのに対し、CORTICUS studyでは31.5%であった。重症度の低い患者にはステロイドの有効性が低く、むしろ感染をはじめとする有害性が上回り、重症患者で得られる有効性を相殺した可能性がある。第二に、ステロイド開始までの時間である。CORTICUS studyでは発症72時間以内での投与とされており、すでに敗血症が改善傾向となっている患者も投与された可能性がある。第三に、CORTICUS studyのサンプルサイズは当初800人を予定していたが、期間内に症例が集まらず500人で終了になっている。そのため、βエラーが否定できない。

CORTICUS study以降、複数のシステムティックレビュー・メタ解析が報告されているが生命予後に関しては一定の結論は得られていない。ショックの離脱に関しては、いずれのメタ解析でもステロイド群で有利と結論付けている。

このようにCORTICUS studyの問題点やショック離脱には有利という結果などから、生命予後を改善するという強い科学的根拠はないまま、輸液と血管収縮薬に対して不応性の敗血症性ショックに対するステロイドの臨床使用は続いている。SSCG2012でも弱く推奨されている（grade 2C）。また、ACTH刺激試験については、活性型であるフリーコルチゾールが臨床現場では測定できることやCORTICUS studyの結果より、行わないよう推奨されている（grade 2B）。

結論として、現時点では敗血症性ショックに対

し低容量ステロイドが生命予後を改善するかどうかは不明である。現在, ANZICS-CTG(Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group)により, 大規模RCT (ADRENAL study, NCT01448109) が行われており, 結果が待たれる。

DIC(disseminated intravascular coagulation)

敗血症性DICは多臓器障害の原因となり, 予後不良因子となりうることが報告されているが, 国際的には敗血症性DICそのものを治療対象としてとらえ抗凝固療法が行われるということはほとんどない。一方, 本邦では伝統的にDICに対する薬物介入が盛んで, その有用性を支持する専門家も多いが, 異論も多い。

かつて第Ⅲ相RCT (PROWESS study)³³⁾ で生命予後改善効果を示しSSCG2004, 2008で推奨された活性化プロテインC製剤は, その後の追試 (PROWESS-SHOCK study)³⁴⁾ で効果が否定され, 市場から姿を消した。アンチトロンビン(AT)製剤は質の高い大規模RCT³⁵⁾ で生命予後改善効果を示せなかった。近年話題の遺伝子組み換え型トロンボモジュリン製剤は現在, 多国籍第Ⅲ相RCT (NCT01598831) により, その生命予後改善効果の有無が検証中である。したがってSSCG2012ではAT製剤を使用しないよう推奨(grade 1B)している以外, 敗血症性DICそのものに対する治療についての言及はない。

一方, 日本版ガイドラインは, 敗血症性DIC自体が, 臓器不全発症の一因であり治療の対象となりうるという立場で, ヘパリン製剤, AT製剤, 遺伝子組み換え型トロンボモジュリンなどを弱いレベルではあるが推奨している。

アンチトロンビン(AT) 製剤

KyberSept trial³⁵⁾

AT製剤に関する最も質の高い臨床研究がKyberSept trial³⁵⁾ である。独自に定義された重症敗血症の患者を, AT製剤の大量投与(30,000単位/4日間)群とプラセボ群に無作為に割り付け, 28日死亡率を一次評価項目として

検証された(n=2314)。結果, 2群間に差は認めなかった。また, ヘパリンとの併用で出血性の合併症が増加した。この結果より, 国際的には重症敗血症に対しAT製剤は使用すべきでないとされている。

あえてATに対し好意的に見れば, 本試験の対象症例は重症敗血症全般であり, 敗血症性DICに限定されていない。本試験の対象患者のうち国際血栓止血学会の診断基準を満たすDICを合併し, かつ, ヘパリンが併用されていない患者229例に限定したサブグループ解析³⁶⁾ では, AT群で28日死亡率の低下が示された(22.2% vs. 40.0%, p < 0.01)。本邦でAT製剤が使用される主な根拠の一つがこの解析結果で, 日本版ガイドラインでも推奨の根拠として引用されている。

しかしながら, これはあくまでpost-hocのサブグループ解析の結果である。よって, 「DICを合併した敗血症に対し高用量のAT製剤を単剤で用いることで生命予後を改善するかもしれない」という仮説を立て, それを検証するさらなる臨床研究を計画する根拠とはなっても, 本邦における用量(1,500単位/日)でのAT製剤の使用を推奨する根拠とはなりえない。

本邦における研究

本邦での投与量の有効性に関し, 日本救急医学会主導でオープンラベルRCT³⁷⁾ が行われ2013年に報告されている。急性期DICスコアが4点以上でAT活性値が50~80%の敗血症性DICの患者を対象とし, 30 IU/kgのAT製剤を3日間投与する群とコントロール群に無作為に割り付け検証された。当初は200人の解析を予定していたが, 症例が集まらず予定していた中間解析の時点(n=60人)で中止となっている。結果, 28日死亡率には差はなく, 院内死亡率, SOFAスコアなどにも差は認めなかった。3日目の急性期DICスコア4点未満で定義したDIC離脱率はAT群で高かった(53.3% vs. 20.0%, p=0.015)。

本研究の結果を解釈する際, 非盲検試験で

あることやサンプルサイズ不足となったことに加え、コントロール群の死亡率が13%と対象患者が軽症であった点も考慮すべきである。結果、敗血症性DICに対する本邦の容量でのAT製剤の有効性は依然不明である。

最近、本邦におけるDPCデータベースを用い、敗血症性DICを伴った重症肺炎に対するAT製剤の有効性を検討した後ろ向き観察研究³⁸⁾が報告された。Propensity score matchingにより2194ペアで比較検討された結果、28日死亡率はAT群40.6% vs. 対照群44.2%(OR 0.85, 95%CI 0.75 ~ 0.97)とAT群で死亡率の改善が示唆された。著者らは大規模な多国籍RCTが必要であると述べている。

システムティックレビュー・メタ解析

2008年、Afshariらは重症患者に対してAT群とコントロール群（プラセボまたは介入なし）を比較したすべてのRCTを対象としたシステムティックレビュー・メタ解析³⁹⁾を行い（20RCT, n=3458）、死亡率はAT群とコントロール群で差を認めないことを報告した。これはバイアスリスクの低い研究に限定した解析でも同様であった。また、敗血症を対象とした研究に限定したサブグループ解析（6RCT）でも、死亡率を含むアウトカムに差を見いだせなかった。また、出血性合併症はAT群で有意に増加した。

現時点で、AT製剤により生命予後の改善を示したRCTは存在しない。よくデザインされた大規模RCTでその有効性が否定され、国際ガイドラインでは使用しないよう推奨されている薬剤を臨床使用する根拠は見当たらない。高額で有害性の懸念も残る薬剤である。低容量での使用やDICスコアの改善が期待できるから、というのは理由にはならない。DICを伴った重症敗血症の患者に有用かもしれない、という仮説はRCTで検証されるべきである。

トロンボモジュリン

トロンボモジュリンはトロンビンと結合して、プロテインCを活性化する。このプロテインCの活性化を介した抗凝固作用・抗炎症作用は活性化プロテインC製剤と同様である。活性化プロテインC製剤との大きな違いは、トロンボモジュリンの効果発現にはトロンビンとの結合が必要である点で、ここにnegative feedback作用が働くことで、理論上、過剰な凝固抑制を防いで出血性合併症が減る可能性がある。その他、基礎研究レベルではリポ多糖の阻害や致死性メディエータであるhigh mobility group box1 (HMGB1) proteinの制御など多彩な効果が報告されている。

国内第Ⅲ相RCT

本邦でトロンボモジュリンが臨床使用される根拠となった国内第Ⅲ相RCT⁴⁰⁾が2007年に報告されている。厚生労働省作成のDIC診断基準を満たす感染症あるいは血液悪性腫瘍の患者224例（感染症は102例／うち敗血症は60例）がトロンボモジュリン群とヘパリン群に無作為に割り付けられた。第Ⅲ相試験とされているが、一次評価項目は7日目のDIC離脱率に設定された。結果、DIC離脱率はトロンボモジュリン群が高かった。28日死亡率に差は認めなかった。また、感染症症例に限定したサブグループ解析でも死亡率に差は認めなかった。

あくまでDIC離脱率という代用指標の改善が確認された臨床試験で、かつ敗血症症例は少数にすぎないことを考慮すると、本薬剤の臨床使用の根拠としては不十分である。

多国籍RCT

国際的には2013年、Vincentらが多国籍第Ⅱ相RCT⁴¹⁾を報告している。国際血栓止血学会の診断基準を満たすDICを伴った重症敗血症を対象に、トロンボモジュリン群370例、プラセボ群371例が解析されたが、一次評価項目である28日死亡率に差は認めなかった。人工呼吸器free days, shock free daysなど生命予

後の次に重視されるアウトカムのいずれにおいても差は認めなかった。ただし、事前に統計学的に算出してあった水準をクリアしたとされ、第Ⅲ相試験に進むと報告された。Post-hoc 解析で呼吸不全あるいは循環不全を呈し、かつPT-INRが1.4以上の凝固障害を伴った群でもっとも死亡率に差が出ることが示されたため、そのような患者群を対象に現在、第Ⅲ相試験(NCT01598831)が行われている。トロンボモジュリンの評価については、この第Ⅲ相試験の結果を待たねばならない。

急性血液浄化療法

近年、AKIの概念が提唱され、国際団体により診断基準が設けられて以降、この分野の研究は発展をとげているが、敗血症性AKIに対する血液浄化療法のエビデンスは十分とは言い難い。SSCG2012では、持続腎代替療法(continuous renal replacement therapies: CRRT)でも間欠的血液透析(intermittent hemodialysis: IHD)でも生命予後に関しては同等であること(grade2B)、ただし、循環動態が不安定な状態ではCRRTの方が体液バランスの管理が容易であること(grade2D)の2点のみが推奨項目として挙げられているに過ぎない。

一方、日本版ガイドラインでは、RRTの導入時期やサイトカイン除去などを目的とした、いわゆるnon-renal indicationへの言及を含めた推奨がなされており、やはり国内外で温度差があり、また、国内でも議論的になる領域である。ここではRRTの開始時期、CRRTかIHDか、non-renal indicationについてエビデンスを検証する。

RRTの開始時期

治療抵抗性の重度代謝性アシドーシス、高度な高カリウム血症、肺水腫を伴うような血管内容量過剰などは致命的な緊急事態であり、RTTを開始することはコンセンサスが得られている。しかし、そういう状況に至っていない場合、いつRRTを開始すべきかどうかの根拠となるエビデンスは不足しており、敗

血症性AKIに対するRRTの開始時期について明確な基準は存在しない。AKIの国際ガイドラインであるKDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)のガイドライン⁴²⁾でも、「体液、電解質、酸塩基平衡に生命を脅かす危機的変化がある場合には緊急でRRTを開始する(グレードなし)」「RRTを開始するかどうかを決断する際には、RRTにより是正される状態にあるかどうかや、(単回のBUN値やクレアチニン値ではなく)検査値の変動など幅広く臨床経過を考慮すること(グレードなし)」との記載にとどまっている。

Bagshawら⁴³⁾は、国際多施設共同前向き観察研究であるBEST kidney study⁴⁴⁾のデータベースから、CRRT施行患者の導入時のBUN値、血清クレアチニン値、ICU入室からの日数などで導入時期を分類し、RRT開始のタイミングを検証している(n=1238、うち48%は敗血症性AKI)。導入時のBUNの中央値(67.8mg/dL)で分類すると早期群と晚期群の院内粗死亡率に差は認めなかつたが、血清クレアチニン値の中央値(3.50mg/dL)で分類すると晚期群の方が院内粗死亡率が低く(早期群71.4% vs. 晚期群53.4%、OR 0.46、95% CI, 0.36-0.58)、逆に、ICU入室から日数で分類すると導入が遅くなるほど院内粗死亡率は高くなる傾向がみられた(2日未満58.9% vs. 2~5日目62.1% vs. 6日目以降72.8%)。つまり、同じ患者群でみても、なにを指標にRRT開始を判断するかによって早期/晚期の予後に及ぼす影響は異なって評価されることになる。よって、RRTをいつ開始すべきか、そのタイミングに関する研究は、RRTの開始判断に影響を与えている様々な因子の中で、早期/晚期を定義するにふさわしい因子を絞り込む作業が必要、ということになる。

敗血症性AKIに限定したRRT開始タイミングについては、筆者らが検索した範囲では小規模後向きコホート研究が4報^{45, 46, 47, 48)}見つかったのみである。BUN値⁴⁵⁾や昇圧剤開始からの経過時間⁴⁷⁾で早期群の生命予後が良好という

報告や、血清クレアチニン値と尿量で規定される simplified RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease) 分類^{46, 48)} では早期群、晚期群で生命予後に差をないとする報告などがある。

無尿・乏尿に対して RRT を開始するというプラクティスが時折見受けられ、日本版ガイドラインでも「初期蘇生を行っても尿量が得られない重症敗血症、敗血症性ショックでは、早期開始を考慮してもよい」とされているが、現時点では AKI 全般に関して、尿量を指標として早期／晚期で生命予後に差があるのかは不明であり、また、敗血症性 AKI に限定した場合、これまでに検証されたことすらなく、尿量を指標とした RRT 開始に科学的根拠はない。

CRRT vs. IRRT

敗血症性 AKI に対し、CRRT と間歇的腎代替療法 (intermittent renal replacement therapy ; IRRT) のどちらを用いるべきかは興味深い問題である。

IHD に代表される IRRT による除水は、CRRT と比較し除水速度が速くなり、低血圧イベントを起こしやすい。また、IRRT 後の水分および溶質の血管内への急激な再分布も問題となる。一方で、IRRT を選択することで高度代謝性アシドーシスや高カリウム血症の是正には有利、抗凝固剤が減量できる、理学療法を行える時間がつくれる、医療従事者の仕事量が減らせる、などのメリットがある。また、敗血症治療の要となる抗菌薬治療において、CRRT 下での薬物動態の予測が時に難しく、IRRT の方が確実に抗菌薬の血中濃度が高い時間を作ることが可能である。

国際多施設共同前向き観察研究⁴⁴⁾ では、AKI に対して施行された RRT のうち 80% で CRRT が選択されており、ICU では CRRT が好んで選択されている。しかし、IRRT に比較して予後を改善するという科学的根拠は乏しい。2000 年以降、敗血症性 AKI を対象とした研究を含む複数の RCT が報告されている

が、そのほとんどで死亡率に差を認めていない。CRRT の方が死亡率が高くなるとする報告もある⁴⁹⁾。また、システムティックレビュー・メタ解析も複数行われているが、いずれも死亡率で差は認めておらず、生存者の透析依存率などその他のアウトカムも差がないとするものが多い。したがって、CRRT と IRRT との生命予後に関する優劣は、依然未解決の疑問である。敗血症性 AKI に対してこの領域のさらなる研究に期待したい。

Non-renal indication

本邦では、サイトカイン除去などを目的としたいわゆる non-renal indication による RRT が一部の専門家により支持され臨床利用されており、ガイドラインでも、浄化量の增量や吸着特性を有する膜や大孔径膜の選択といった工夫について言及されている。

血液浄化量

理論的には血液浄化量の増加によりサイトカインのクリアランスも増えそうである。実際、重症敗血症の患者において、浄化量を 6L/hr 程度に增量することで 1 ~ 2L/hr に比較して炎症性サイトカインの血中濃度が減少したとする報告もある。しかし、サイトカイン自体の半減期が非常に短く、組織でめまぐるしく産生され続けていることを考慮すると、臨床的に意味のある血中サイトカイン濃度の低下が得られるかどうかは甚だ疑問である。また、血中サイトカイン濃度の低下はあくまでも代用指標にすぎず、重要なのは生命予後など臨床的に意味のあるアウトカムの改善である。

Non-renal indication に関する RCT で保存療法と通常量（ここでいう「通常」とは海外で一般的な 1 ~ 2L/hr = 25ml/kg/hr 程度を指す。本邦の浄化量は保険の制約があり 0.6 ~ 1L/hr = 10 ~ 16ml/kg/hr 程度である）の CRRT を比較した研究のうち、もともと大規模で質の高い研究と思われるものが、Payen ら⁵⁰⁾ の報告である。彼らは、重症敗

血症を対象に通常治療を受ける群とそれに加えて 25ml/kg/hr の CRRT を 96 時間以上行う群とに割り付け比較した。結果、一次評価項目である 14 日目までの SOFA スコアの改善度は CRRT 群の方が悪く、28 日死亡率では差を認めなかった。さらに、IL-6 などのサイトカイン濃度も両群間で差はなかった。この結果から、通常の浄化量での CRRT で臓器不全や生命予後の改善を期待するのは難しいことが示唆された。よって、さらに浄化量の少ない本邦で一般的な CRRT で、サイトカイン除去を期待するのは無理があると考えられる。

では、浄化量を増やすとどうだろうか。4-6L/hr 程度の高流量 CRRT が 1-2L/hr 程度の通常流量 CRRT に比較し、サイトカイン濃度の低下や循環動態の改善が得られる事を示した複数の小規模 RCT もあるが、より大規模で質の高い RCT^{51, 52, 53)} では、生命予後^{51, 52, 53)}、ICU 滞在期間^{51, 52)}、入院期間^{51, 52)}、腎機能^{51, 52)}、循環動態⁵²⁾ など主要なアウトカムで高流量 CRRT の有益性は確認されていない。

浄化量を増やすことで血中サイトカイン濃度を低下させることは可能かもしれないが、循環動態の安定化に寄与するかに関しては根拠が不十分である。さらに、生命予後をはじめとする臨床的に意味のあるアウトカムが改善するかは未知であり、どちらかと言えば否定的である。よって、現段階では non-renal indication での血液浄化や、保険診療の制限の範疇を超えた浄化量の增量は行うべきではないと考える。

膜の工夫

浄化膜の孔径が非常に大きな high cut-off filter を用いることで、サイトカインのクリアランス増加や血中サイトカイン濃度の低下が得られることが小規模な研究で示されている。しかし、大孔径膜の使用によってアルブミン、凝固因子、免疫グロブリンなどの

重要な蛋白質も除去されてしまうというデメリットも懸念され、研究が継続されている。

海外ではサイトカイン吸着能力が高いとされる AN69 hemofilter を使用することで、一部のサイトカインの血中濃度が低下することが複数の小規模 RCT で示されている。一方、本邦ではサイトカイン吸着能を有するとされる polymethylmethacrylate membrane hemofilter (PMMA) を用いた CRRT の有用性が一部の専門家により提唱され、普及している。しかし、その根拠となる臨床研究の多くは対照群をもたない症例集積研究や前後比較研究が主で、アウトカムもサイトカインのクリアランスや血中濃度などの代用指標を評価したものが多い。近年、PMMA 膜と polysulfone membrane (PS 膜) を前向き比較した小規模 RCT⁵⁴⁾ が本邦から報告された。この研究ではサイトカインのクリアランスに両群間で差を認めず、サイトカイン吸着を目的に PMMA 膜を選択することに疑問を投げかけた。

このように、孔径や吸着特性に着眼した膜の選択は、代用指標を改善することはいくつかの小規模研究で示されているものの、患者予後に与える影響は検証されていない。これらがハードアウトカムを改善するか否かの検証がまず必要である。

PMX-DHP (polymyxin B-immobilized fiber column-direct hemoperfusion)

エンドトキシンはグラム陰性桿菌の外膜を構成するリポ多糖で、グラム陰性桿菌による敗血症の病態形成に深く関与する生理活性物質と考えられている。古い抗菌薬であるポリミキシン B (PMX) は、抗菌作用の他に強いエンドトキシン中和能をもつことが知られており、この PMX を体内に投与することなく、エンドトキシン中和能だけを利用できないか、という発想から生まれたのが PMX-DHP である。抗エンドトキシン治療の一つとして国際的に注目され、重症敗血症のオプショナルな治療法として期待されてはいるが、国

際的にはまだ検証が十分になされたとは見なされていない。一方、本邦では主に腹部緊急手術を要する敗血症性ショックに対して用いられることが多く、ガイドラインでも弱く推奨されている。

本邦での歴史的背景

小玉ら⁵⁵⁾は、重症敗血症42例に対し計61回のPMX-DHPを施行し、血中エンドトキシン濃度の低下、収縮期血圧の上昇を報告した。この研究が保険収載の根拠となっている。しかしながら、症例数が少なく、対照群を持たない前後比較研究であることから、少なくとも、重症敗血症というコモンな重症病態に対して行われる高額な治療法の保険収載を判断する根拠としては不十分である。ともあれ、本邦では保険収載以来、PMX-DHPは「血中エンドトキシン陽性+SIRSの基準2項目以上」あるいは「グラム陰性桿菌感染症疑い+SIRSの基準2項目以上」という曖昧で主観的要素を多分に含む基準のもと、ひろく普及してきた。

海外での研究

2005年、Vincentら⁵⁶⁾は、腹腔内感染症が原因の重症敗血症の術後患者36例をPMX-DHP群と標準治療群に無作為に割り付けて比較検討したパイロット研究を行い、両群間のエンドトキシン値、IL-6レベル、SOFA scoreに有意差は認めないが、心係数、左室1回仕事係数、酸素運搬係数などは改善を認めることを報告した。

2007年、Cruzら⁵⁷⁾はシステムティックレビュー・メタ解析を行い（うちRCTは9報）、PMX-DHPの施行で平均血圧の上昇、ドパミン、ドブタミンの投与量減少、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比の改善、死亡リスクの減少などを報告した。ただし、このメタ解析に含まれたRCTのうち、大半が本邦の同一研究者の報告であり、また、メタ解析の性質上、出版バイアスの影響をどうしても受けるため、結果の解釈には注意が必要である。2013年にもシステムティックレビュー・メタ解析⁵⁸⁾が報告され、PMX-DHPの死亡リスク

減少効果が示されたが、本邦での研究が大きなウェイトを占め、全体の結果に大きく影響するというCruzらのメタ解析と同様の問題点をかかえている。

EUPHAS trial

Cruzらによって第二相RCTとしてEUPHAS trial⁵⁹⁾がイタリアで行われた。腹部緊急手術を要した腹腔内感染症による重症敗血症の患者を対象とし、平均血圧(MAP)および昇圧剤の必要量という二つの代替指標を一次評価項目として行われた。試験は中間解析の時点で、倫理委員会が「介入群があまりに有効に思えるため、試験継続は非倫理的」とし、中断された。結局、予定されていたサンプル数の約半分である64例（PMX-DHP群34例、対照群30例）で解析されることになり、一次評価項目に対しても十分な検出力が得られなくなってしまった。結果、PMX-DHP群内でMAPの上昇を認めたが、対照群内ではMAPに変化は認めなかった。昇圧剤の必要量もPMX-DHP群内では減少を認めたが、対照群内では差はなかった。

このEUPHAS trialには、さまざまな問題点が指摘されている^{60, 61)}。まず、介入群が有効に思えるため試験継続は非倫理的とされたが、その理由が明らかでない。のちに、28日死亡率に両群間で有意な差は認めないことが指摘された⁶⁰⁾。また、サンプルサイズ計算は群間の血圧差をもとになされたにもかかわらず、結果は介入群内での血圧上昇のみが強調されている点も非難された⁶¹⁾。この点に関しても、のちに、群間比較では差はなかったことが公表された。また、対照群の死亡率が50%以上と今日の先進国の水準では異常高値で、PMX-DHP群の28日死亡率（32%）は従来の治療を行っても得られる程度の死亡率である。いくつかの評価項目でPMX-DHP群で有利な結果が出たのは、単に対照群の治療に問題があった可能性がある。

本邦でのpropensity match analysis

Iwagami ら⁶²⁾は、本邦のDPCデータベースを用い、大規模なpropensity-match analysisを行っている。この研究は1700万人分の入院患者のDPCデータを用い、非外傷性下部消化管穿孔に対し緊急手術が施行された敗血症性ショックの患者抽出し、PMX-DHP施行群と非施行群が比較検討された。Propensity score matchingにより両群590例で解析した結果、28日死亡率に差はなく、重症度で層別化してサブグループ解析を行っても同様の結果であった。

二つの第Ⅲ相RCT

今後、発表予定の第Ⅲ相多施設RCTが2つある。どちらも敗血症性ショックを対象とし28日死亡率を一次評価項目に設定してデザインされている。一つはフランスで行われたABDO-MIX (NCT01222663)で穿孔性腹腔内感染症による敗血症性ショックの患者を対象とした。一次評価項目である28日死亡率に差はなかったようであるが⁶⁴⁾、本稿執筆時点では論文として公表されていない。もう一つは米国で行われているEUPHRATES trial (NCT01046669)で敗血症性ショック疑い+Endotoxin Activity Assay (EAA) ≥ 0.60 unitsを満たす症例を対象とし、サンプルサイズは360人、2015年1月に終了予定となっている。これらのRCTは、生命予後を一次評価項目にした第Ⅲ相試験であり、結果次第では、PMX-DHPが敗血症性ショックのオプショナルな治療法として国際的に評価されるかもしれない。

本邦では比較的広く普及しており、ガイドラインでも取り上げられているPMX-DHPであるが、それを支持する根拠としては、現時点では不十分である。敗血症性ショックは非常にコモンな病態であり、それに対し、高額かつ治療に伴うリスクも無視できない介入であるPMX-DHPの評価は、生命予後をアウトカムとした

RCTの結果からなされるべきである。近い将来発表されるであろう2つのRCTが待たれるところである。

免疫グロブリンIntravenous immunoglobulin (IVIG)

IVIGは、数千人の健常成人の血漿から抽出されたポリクローナル抗体である。作用機序としては、オプソニン効果、補体を介した溶菌作用、毒素やウイルスの中和作用、Fc受容体を介した抗体依存性細胞障害活性促進作用、免疫担当細胞の活性、分化の調整、IL-6などの炎症性サイトカインの抑制作用などが考えられている。敗血症性ショックの急性期ではIgGやIgMの血中濃度が低下することが知られており、また、これらの血中濃度低下と死亡率、ショック遷延、ARDS発症などとの関連が小規模の臨床研究で示されている。よって、理論上は敗血症に対する免疫グロブリン投与は患者の予後を改善しそうである。

しかし、海外では、一部の例外を除き、敗血症に対する使用は一般的に承認されておらず、SSCG2012では使用しないよう推奨されている(grade 2B)。一方で、本邦では「重症感染症において抗生物質との併用」として適応が承認されており、日本版ガイドラインでも、投与を考慮してもよいとされている。

日本における研究

まず、日本におけるIVIG療法の特殊性として、その投与量が諸外国で評価が行われている投与量の数分の一程度の低容量(5g/日を3日間)である点を知っておかねばならない。

日本でのIVIGの使用、保険承認には正岡らがおこなった多施設非盲検RCT⁶⁴⁾が大きな影響を与えている。

この研究は、広域抗菌薬の3日間投与によつても感染症の主要症状が改善しなかった患者682例をIVIG群(IVIG 5g/日×3日間)または対照群に無作為に割り付けた。結果、7日目までの解熱率はIVIG群54.8%、対照群37.2%、7日目までの臨床症状消失率はIVIG群57.3%、対照

群 39.4%，熱や症状をスコア化した「有効度」は IVIG 群 61.5%，対照群 47.3% といずれの評価項目でも IVIG 群が優れており、IVIG は重症感染症に対し、抗菌薬との併用で有効であると結論づけられた。しかしこの RCT は非盲検試験であるばかりでなく、重症感染症の定義が不明確で、全体の死亡率が 3% 程度という実質軽症患者を対象としている点、アウトカムが死亡率ではなく解熱や症状の改善である点などが問題点である。

本邦ではこの研究以後、真の重症患者を対象にした RCT はおろか、一切の低容量 IVIG に関する RCT が施行されていない。

海外における RCT およびシステムティックレビュー

海外でも死亡率を一次評価項目として検証した RCT が複数報告されているが、いずれも IVIG の有効性を示せていない。これらのうち、Werdan らによる SBITS study⁶⁵⁾ は、最大規模の RCT であり、また、日本版ガイドラインの推奨にも影響を与えていている。

この研究は、23 の ICU で行われた多施設二重盲検 RCT で、重症敗血症患者 653 例を対象に、初日に 0.6g/kg、2 日目に 0.3g/kg の IVIG を投与する群と対照群とが比較されたが、28 日全死亡率に差は認めなかった。Post hoc 解析が行われており、人工呼吸器期間、ICU 死亡率に関して IVIG 群で改善を認めたが、病院内死亡率などは示されていない。

システムティックレビューも複数行われている。最近のものである Alejandria ら⁶⁶⁾ の報告では、ポリクローナルな IVIG を対照群と比較した 10 報の RCT (n=1430) で解析が行われ、全死亡率で改善が示された (RR=0.81; 95%CI, 0.70-0.93)。また、IgM が豊富なポリクローナル IVIG と対照群を比較した 7 報の RCT (n=528) の解析でも、全死亡率で改善を認めた (RR=0.66; 95%CI, 0.51-0.85)。しかし、いずれもバイアスのリスクが低い RCT に限定して解析を行うと、統計学的に有意な差は消失した。問題点は、採用された RCT 10 報のすべてが 2000 年以前に施行された研究であり、敗血症の定義や重症度が一定でなく、また、

治療法も標準化されていなかった可能性があることで、結果の解釈に注意を要する。

以上のことから、IVIG 生命予後を改善するという質の高いエビデンスはなく、現時点では、予後改善効果は不明である。日本版ガイドラインでは人工呼吸期間の短縮や ICU 生存率の改善を認めることを理由に IVIG 投与の可能性を残しているが、これらは SBITS study⁶⁵⁾ の post hoc 解析の結果に過ぎず、臨床使用を推奨する根拠にはできない。

タンパク分解酵素阻害薬

エラスターーゼなどのタンパク分解酵素は敗血症の病態形成に関連しており、重症化の主要因子であるとする基礎研究が多く報告されている。タンパク分解酵素阻害薬は、敗血症が引き起こす様々な病態に対する効果について研究が行われており、日本版ガイドラインでも取り上げられている。しかしながら、その有用性を示した質の高い臨床研究は乏しく、SSCG では触れられていない。ここでは、日本版ガイドラインに取り上げられているウリナスタチンとシベレstatt の主要な臨床研究について批判的吟味を行う。

タンパク分解酵素阻害薬：ウリナスタチン

ウリナスタチンはヒトの尿中から抽出、精製されたタンパク分解酵素阻害作用を有する糖タンパク質である。好中球エラスターーゼなど複数のセリンプロテアーゼに対する阻害作用、血管内皮細胞障害の抑制作用、フリーラジカル除去作用など複数の機序を介し抗炎症作用を発揮すると考えられており、炎症性サイトカインの血中濃度低下や敗血症モデルを用いた動物実験での死亡率低下が報告されている。敗血症に対する効果を検証した RCT はこれまでに 8 つ行われているが⁶⁷⁾、その多くが中国からの報告で、ウリナスタチン同様、抗炎症作用が期待されている thymosin- α 1 との併用を評価した研究である。ウリナスタチン単剤の効果を検証した研究も、ほとんどが中国語または韓国語での報告で評価が困難である。

したがって、日本版ガイドラインでもウリナスタチンは「敗血症性ショックに対する有効性の根拠は不十分である」とされ、積極的な推奨はなされていない。しかし、その後、2014年にKarnadら⁶⁸⁾が新たなRCTを報告した。

Karnadらの研究

彼らは1臓器以上の障害を伴った18～60歳の敗血症患者を、ウリナスタチン群（20万単位、12時間毎、5日間）とプラセボ群に無作為に割り付け、28日全死亡率を一次評価項目に設定して検証を行った。サンプルサイズは28日死亡率が介入群で10%、プラセボ群で30%と見積もった結果、各群59例が予定された。解析は少なくとも6回以上、試験薬を投与された患者で行われた（modified intention-to-treat解析）。結果、114例（介入群55例、プラセボ群59例）で解析され、ウリナスタチン群で28日死亡率の減少が示された（7.3% vs. 20.3%, p=0.045）。問題点としては、対象となった患者のAPACHE IIスコアが平均13.4と軽症であったこと、61歳以上の高齢者が除外されていること、intention-to-treat解析を行うと28日死亡率で統計学的有意な差が消失すること、プラセボ群で多剤耐性菌が関与している率が高い可能性があること、本邦で通常使用される容量を上回る量であること、研究自体にウリナスタチンの販売元の製薬会社から資金が提供されており、また、筆頭著者が同社からコンサルタント料を受け取っていること、などが挙げられる。大規模なRCTを今後行う根拠にはなるかもしれないが、臨床応用には未だ検証が十分ではない。

エラスターーゼ阻害薬：シベレスタット

好中球エラスターーゼは、肺結合組織の分解、好中球遊走因子の産生促進、肺血管透過性の亢進などの作用を持つ好中球由来の酵素で、ARDSの病態形成に重要な因子とされている。シベレスタットは本邦で開発された好中球エラスターーゼ阻害薬で、「全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障

害の改善」を効能として2002年に保険収載されている。敗血症に伴うARDSに対しても本邦では広く普及しており、日本版ガイドラインでも推奨されている。一方、SSCG2012では、本薬剤については全く言及されていない。むしろ、国際的には使用してはいけない薬剤に位置付けられるのが一般的であり⁶⁹⁾、国内外で大きな温度差がある。

本邦で行われた第Ⅲ相RCTおよび第Ⅳ相試験

国内でのシベレスタット使用の根拠とされているのが、国内第Ⅲ相二重盲検RCT⁷⁰⁾である。SIRSの基準のうち2項目以上かつ肺損傷スコア6点以上を満たした人工呼吸器患者を対象に、至適用量投与群（H群：0.2mg/kg/時）と低用量投与群（L群：0.004mg/kg/時）に無作為に割り付けられ、独自の評価項目である肺機能改善度（肺損傷スコアの変化）、全般改善度（SIRS状態の推移などを総合的に評価）、概括安全度（副作用や臨床検査成績を総合的に評価）、有用度（前記3項目を総合的に評価）が検証された（H群113例、L群109例）。結果、上記すべての評価項目においてH群が良好であったが、30日生存率や人工呼吸器離脱率では差を認めなかった。その他、肺損傷スコア、PEEP値、FiO₂値、胸部X線所見スコアはH群で優れていたが、一般的にARDSの臨床研究によく用いられる代用指標であるPaO₂/FiO₂比に差は認めなかった。

問題点をまとめると、死亡率などのハードアウトカムを主要評価項目に設定していない、採用された評価項目のほとんどが主観的影響を受ける、人工呼吸器の設定やウイーニング・抜管プロトコルの統一が図られていない、コントロール群がプラセボではない、解析がper-protocolで行われている、有効性についての群間比較を片側検定で行っている、等が挙げられる。実際、intention-to-treat解析、両側検定を行うと肺機能改善度など複数の項目で統計学的に有意な差は消失する。また、解析を製造元製薬会社が行っている点も問題である。

その後、当局からの要請で市販後調査（第Ⅳ

相試験) が行われた⁷¹⁾。この試験は、多施設非盲検化非ランダム化比較試験で、患者背景を調整するために propensity score を用いた解析がされている。結果、介入群 374 例、コントロール群 168 例が比較され、調整後 28 日間人工呼吸器 free days で改善を認めた(介入群 15.7 ± 0.5 days vs. コントロール群 12.1 ± 1.0 days)。しかしこの調査では、患者ごとに割り付けが実施されたのではなく、もともとシベレスタットを使用している施設と使用していない施設で比較が行われた。そのため、患者背景で介入群の年齢が低く、APATCH II スコア、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比でも介入群でより軽症となっている。バイアスを排除するために propensity score を用いて調整が行われてはいるが、元来、propensity score は、より重症な患者が治療群に入りやすいというバイアスを排除するため用いる手法であり、本研究では逆に、より軽症の患者にシベレスタットが投与されているという事実自体が、ランダム化されていないこの研究のバイアスの大きさを示していると言える⁷²⁾。

STRIVE⁷³⁾ 試験

本試験は欧米 6 か国 105 施設で行われた多施設二重盲検 RCT⁷³⁾で、急性肺損傷 (Acute lung injury : ALI) の診断基準を満たし人工呼吸器管理開始後 48 時間以内の症例を対象とし、シベレスタット群 (0.2mg/kg/ 時を人工呼吸器離脱後 24 時間まで、最大 14 日間持続静注) とプラセボ群が比較された。しかし、事前に規定された中間解析で、シベレスタット群で 28 日死亡率が高く、28 日目までの人工呼吸器 free days が短く、長期死亡率も高い傾向がみられ、試験は中止された。最終的に 487 症例が解析され、一次評価項目である 28 日全死亡率、28 日目までの人工呼吸器 free days に差は認めなかったが、180 日目までの死亡率はシベレスタット群で高かった (40.2% vs. 31.3%, p=0.006)。

このように STRIVE 試験ではシベレスタッ

トの無効性が示されるばかりか有害性が示唆されたが、日本版ガイドラインでは、STRIVE 試験でシベレスタット投与タイミングが遅かった点を問題視している。本邦での市販後調査⁷²⁾では、ALI 発症からシベレスタット投与開始まで平均 9.1 時間であるのに対し、STRIVE 試験では人工呼吸器管理開始からシベレスタット投与開始まで平均 28 時間を要していることを指していると思われる。勿論、このことから ARDS 発症超急性期にシベレスタットが有効であるかもしれないとする新たな仮説を立てることは可能かもしれないが、オープンラベル、非ランダム化の市販後調査で観察された一事象に過ぎず、有害性すら示唆された二重盲検化 RCT の結果を覆すためには少なくとも同等の水準の RCT を行う必要がある。ちなみに、本邦の第Ⅲ相 RCT⁷¹⁾では SIRS 発症から投与開始まで平均 4.7 日 (H 群) を要しており、STRIVE 試験に比べて投与タイミングが早かったと考えるのは困難である。

メタ解析

Iwata ら⁷⁴⁾は、国内外の文献を漏れなく抽出し (8 RCT、うち STRIVE 試験を除く 7 報が日本における試験)、システムティックレビュー・メタ解析を行った。一次評価項目である 28-30 日死亡率で差は認めず、日本での研究に限定して解析しても差は認めなかった。180 日死亡率でも差は認めず、STRIVE 試験の占めるウエイトが極めて大きく、むしろ死亡率が高まる傾向がみられた。人工呼吸管理期間でも差を認めなかった。

STRIVE 試験の結果から、シベレスタットは「ARDS に対して投与してはいけない薬剤」と位置づけられており⁶⁹⁾、今後、その有効性を検証する大規模 RCT が計画される可能性は低い。一方、本邦では、すでに保険収載され臨床使用もなされている中で、ネガティブな結果が出るリスクのある RCT を製薬会社があえて行うとも考えづらく、本邦で大規模 RCT が行われる可能性も残念ながら低い。そんな中、本

邦からシステムティクレビュー・メタ解析が発表されたことは非常に意義深い。にもかかわらず、本メタ解析が日本版ガイドラインでは全く言及されていないのは残念である。

結論

重症敗血症診療には依然として未解決な論点が数多く存在する。敗血症関連の用語のより客観的かつ実用的な新定義の提唱は急務である。現在進行中の大規模RCTを通して、EGDT、低容量ステロイド、アルブミン製剤に対する審判は近い将来下るであろう。国際的には評価されず日本で特異的に普及している支持療法を支える根拠は薄弱で、その高額な医療費と潜在的なリスクを考慮すると、現時点での日常臨床への応用は時期尚早であると著者らは考える。重症敗血症は、コモンであるばかりでなく、死亡率も高い病態である。このような病態に対する介入の効果は、RCTにおいて生命予後に代表される臨床的に意味のあるアウトカムの改善で評価されるべきである。生理学的パラメーターや重症度スコアなどの代用指標の改善は、第3相RCTに進むための必要条件に過ぎず、サブグループ解析やpost-hoc解析におけるポジティブな結果も新たな仮説創出に利用されるべきで、日常プラクティスへの応用の根拠とすべきではない。日本独自の重症敗血症に対する介入が、今日の臨床科学の標準的なプロセスを踏んで評価されることを期待する。

引用文献

- 1) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101 : 1644-55, 1992
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31 : 1250-6, 2003
- 6) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 39 : 165-228, 2013
- 7) Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, et al: Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 40 : 754-61, 2012
- 8) Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al: Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 311 : 1308-16, 2014
- 9) Ogura H, Gando S, Saitoh D, et al: Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. *J Infect Chemother* 20 : 157-62, 2014
- 10) 日本集中治療医学会Sepsis Registry委員会：日本集中治療医学会第1回Sepsis Registry調査－2007年の重症敗血症および敗血症性ショックの診療結果報告－. *日集中医誌* 20 : 329-34, 2013
- 11) 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
- 12) Marik PE, Baram M, Vahid B: Does central venous pressure predict fluid responsive-

- ness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 134 : 172-8, 2008
- 13) Osman D, Ridel C, Ray P: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 35 : 64-8, 2007
- 14) Marik PE, Cavallazzi R: Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 41 : 1774-81, 2013
- 15) Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al: High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370 : 1583-93, 2014
- 16) Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303 : 739-46, 2010
- 17) Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182 : 752-61, 2010
- 18) ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370 : 1683-93, 2014
- 19) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 317 : 235-40, 1998
- 20) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350 : 2247-56, 2004
- 21) SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, et al: Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 37 : 86-96, 2011
- 22) Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al: Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370 : 1412-21, 2014
- 23) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358 : 125-39, 2008
- 24) Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philipart F, et al: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 16 : R94, 2012
- 25) Perner A, Haase N, Guttmersen AB, et al: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367 : 124-34, 2012
- 26) Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367 : 1901-11, 2012
- 27) Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al: Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 308 : 1566-72, 2012
- 28) Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, et al: Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis*. *Crit Care Med* 42 : 1585-91, 2014
- 29) 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
- 30) De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al: Dopamine versus norepinephrine in the treat-

- ment of septic shock: a meta-analysis*. Crit Care Med 40 : 725-30, 2012
- 31) Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288 : 862-71, 2002
- 32) Sprung CL, Annane D, Keh D, et al: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 358 : 111-24, 2008
- 33) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 344 : 699-709, 2001
- 34) Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al: Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. N Engl J Med 366 : 2055-64, 2012
- 35) Warren BL, Eid A, Singer P, et al: Caring for the critically ill patient. High-dose anti-thrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. JAMA 286 : 1869-78, 2001
- 36) Kienast J, Juers M, Wiedermann CJ, et al: Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation. J Thromb Haemost 4 : 90-7, 2006
- 37) Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al: A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. Crit Care 17 : R297, 2013
- 38) Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, et al: Antithrombin and mortality in severe pneumonia patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: an observational nationwide study. J Thromb Haemost 12 : 1470-9, 2014
- 39) Afshari A, Wetterslev J, Brok J, et al: Antithrombin III for critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 16 ; (3) : CD005370, 2008
- 40) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al: Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. J Thromb Haemost 5 : 31-41, 2007
- 41) Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. Crit Care Med 41 : 2069-79, 2013
- 42) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Inter. Suppl. 2 : 1-138, 2012
- 43) Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. J Crit Care 24 : 129-40, 2009
- 44) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 294 : 813-8, 2005
- 45) Carl DE, Grossman C, Behnke M et al. Effect of timing of dialysis on mortality in critically ill, septic patients with acute renal failure. Hemodial Int 14 : 11-7, 2010
- 46) Chou YH, Huang TM, Wu VC et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. Crit Care 15 : R134, 2011
- 47) Oh HJ, Shin DH, Lee MJ et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves patient survival in severe pro-

- gressive septic acute kidney injury. *J Crit Care* 27 : 743. e9-18, 2012
- 48) Shum HP, Chan KC, Kwan MC et al. Timing for initiation of continuous renal replacement therapy in patients with septic shock and acute kidney injury. *Ther Apher Dial* 17 : 305-10, 2013
- 49) Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60 : 1154-63, 2001
- 50) Payen D, Mateo J, Cavaillon JM et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 37 : 803-10, 2009
- 51) Zhang P, Yang Y, Lv R et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 27 : 967-73, 2012
- 52) Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 39 : 1535-46, 2013
- 53) RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361 : 1627-38, 2009
- 54) 白水和宏, 杉森宏, 藤吉哲宏, 他: 急性腎不全患者に対する持続的血液濾過透析におけるポリスルホン膜とポリメチルメタクリレート膜との有効性の比較. *日集中医誌* 19 : 419-20, 2012
- 55) 小玉正智, 谷徹, 前川和彦ほか: 重症敗血症に対する流血中エンドトキシン除去治療 - ポリミキシン固定化カラムによる血液灌流法-. *日外会誌* 96 : 277-85, 1995
- 56) Vincent JL, Laterre PF, Cohen J et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 23 : 400-5, 2005
- 57) Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 11 : R47, 2007
- 58) Zhou F, Peng Z, Murugan R, et al: Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41 : 2209-20, 2013
- 59) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 301 : 2445-52, 2009
- 60) Vincent JL. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA* 302 : 1968, 2009
- 61) Amaral AC. Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA* 302 : 1968-9, 2009
- 62) Iwagami M, Yasunaga H, Doi K et al. Post-operative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 42 : 1187-93, 2014
- 63) Ronco C, Klein DJ: Polymyxin B hemoperfusion: a mechanistic perspective. *Crit Care* 18 : 309, 2014
- 64) 正岡徹: 重症感染症に対する抗菌薬との併用療法における静注用ヒト免疫グロブリンの効果. *日化療会誌* 48 : 199, 2000
- 65) Werdan K, Pilz G, Bujdoso O et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 35 : 2693-701, 2007

- 66) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev 9 : CD001090, 2013
- 67) Linder A, Russell JA: An exciting candidate therapy for sepsis: ulinastatin, a urinary protease inhibitor. Intensive Care Med 40 : 1164-7, 2014
- 68) Karnad DR, Bhadade R, Verma PK, et al: Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study. Intensive Care Med 40 : 830-8, 2014
- 69) Cortés I, Peñuelas O, Esteban A: Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. Minerva Anestesiol 78 : 343-57, 2012
- 70) 玉熊正悦, 柴忠明, 平澤博之ほか: 好中球エラスター阻害薬 ONO-5046-Naの全身性炎症反応症候群に伴う肺障害に対する有効性と安全性の検討 第Ⅲ相二重盲検比較試験. 臨床医薬 14 : 289-318, 1998
- 71) Aikawa N, Ishizaka A, Hirasawa H et al. Re-evaluation of the efficacy and safety of the neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat, for the treatment of acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome; a phase IV study. Pulm Pharmacol Ther 24 : 549-54, 2011
- 72) Iwata K. The propensity score analysis on the efficacy of sivelestat. Pulm Pharmacol Ther 26 : 395, 2013
- 73) Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. Crit Care Med 32 : 1695-702, 2004
- 74) Iwata K, Doi A, Ohji G et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) : a systematic review and meta-analysis. Intern Med 49 : 2423-32, 2010