

2020年12月22日放送

小児敗血症にどう対処するか

あいち小児保健医療総合センター 総合診療科
医長 伊藤 健太

まず、小児敗血症の恐ろしさについて、ある少年を例に紹介いたします。少年の名は Rory Staunton 君。米国 NY 州在住、享年 12 歳の元気な男の子でした。ある日、学校でバスケットボールをしている最中に肘に擦り傷を負いました。その夜から、嘔吐、発熱、下肢痛出現し、小児科医に受診しましたが、インフルエンザと診断されます。

経過を診ていましたが改善せず、救急救命室 (ER) を受診し、そこで急性胃腸炎の診断で、自宅で経過観察となりました。それでも改善しないため ER を再診し、入院しましたが、翌々日に帰らぬ人となりました。死因は敗血症性ショックおよび A 群溶連菌による壊死性筋膜炎でした。



このように、特に持病のない元気な子ども、そうでない子どもともども、急に命を奪う重篤な疾患が小児敗血症です。

実際に世界では 120 万人の小児が重症敗血症と診断され、その死亡率は 4-50%に及びます。日本を含む先進諸国 26 か国で行われた疫学調査では、小児集中治療室 (PICU) に入室している患者の 8%が重症敗血症であり、その院内死亡率は 25%、後遺症残存率は 17%です。さらに、死

亡の転記に至る時間が非常に短いのも特徴で発症後 2~3 日といわれています。

このように非常に重症で、足が速い小児敗血症を、我々小児科医はできるだけ早期に発見し、適切に対処することが必要になります。

では、実際に小児敗血症は、我々の目の前にどのように現れるのでしょうか？だれも『敗血症です』というプラカードを掲げてはやってきません。多くは『意識がおかしい』とか『呼吸がおかしい』とか『何か変』といった漠然とした形です。そのような患者を早期にピックアップするために重要なことは『敗血症かもしれない』という共通概念をチーム内で共有しておくことです。この共通概念の下でチームとして適切な対応がとれるようになります。

敗血症かもしれないという共通概念は「敗血症の定義」という形で扱われてきました。2001年に感染症による全身性炎症反応症候群(SIRS)と定義された敗血症ですが、2005年に Goldstein により小児の SIRS criteria が提唱され、今も小児の敗血症の定義と言えば感染症による Goldstein の SIRS のことを指します。

なんだ、すでに共通概念があるじゃないか？と思われるかもしれませんが、この Goldstein の SIRS criteria ですが、非常にオオカミ少年的であることがわかっています。

例えばカゼを引いた乳児で心拍数が、体温が 38.5°C 以上、180 回/分以上というのはよくあることですが、現在の定義を用いるとこの赤ちゃんも敗血症とされてしまいます。実際に ER に受診した発熱患者の 90%以上が SIRS criteria に合致し、一方で集中治療を要する患者は 2%に過ぎないといわれています。さらに、医師が臨床的に診断した重症敗血症の中で定義に合致した重症敗血症は 43%しかないという報告もあり、この定義は現場感覚ではおよそ使える代物ではありません。

成人でも同様の問題が起きていて、2016年に新たな疾患定義である SEPSIS-3 が提唱されまし

重症敗血症は世界で

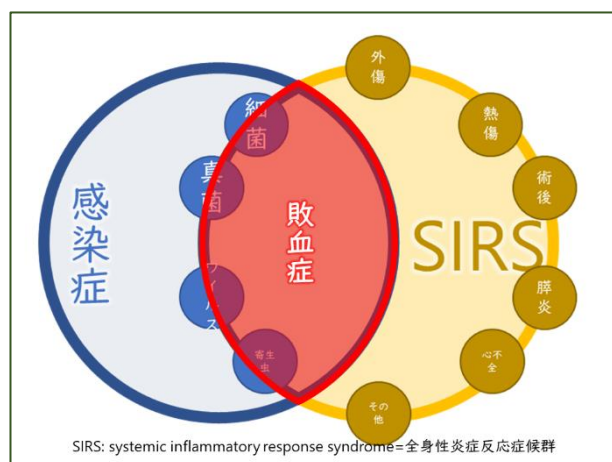
120万例/年、死亡率4-50%
2-3日で死亡

Lancet Respir Med. 2018 Mar;6(3):223-230.

先進諸国26か国、128のPICU

入室患者の8%
院内死亡率25%、後遺症残存率17%

Am J Respir Crit Care Med. 2015 May 15;191(10):1147-57.



小児のSIRS (2005年 Goldstein criteria)

age	BT	HR /min		RR /min	WBC × 10 ³ /μl	sBP mmHg
		Tachy	Brady			
<1w	>38.5°C or <36.0°C	>180	<100	>50	>34	<65
1w-1m		>180	<100	>40	>19.5 or <5	<75
1m-1y		>180	<90	>34	>17.5 or <5	<100
2-5y		>140	NA	>22	>15.5 or <6	<94
6-12y		>130	NA	>18	>13.5 or <4.5	<105
13-18y		>110	NA	>14	>11 or <4.5	<117

Pediatr Crit Care Med 2005;6:500

ER受診患者の≥90%合致、ICU入室は2%のみ

Acad Emerg Med. 2015 Apr;22(4):381-9.

医師の臨床診断との合致率は43%

Crit Care. 2015 Sep 16;19(1):325.

た。予後に直結する、感度特異度が高い”使える診断基準”として、敗血症を新た”感染に対する宿主反応の異常によって引き起こされる生命を脅かす臓器機能不全”と定義しなおしました。具体的には臓器障害の評価指標として SOFA score、quick SOFA score を用いた敗血症の定義および、敗血症が重症であるのは当たり前なので、重症敗血症の廃止、さらに今まで曖昧であった敗血症性ショックを明確化したことです。

そして、我々小児科医にとって最も大きなポイントですが、SEPSIS-3 は成人にのみ当てはめられている点です。

2016年以降、小児における SEPSIS-3 を開発すべく多くの研究が行われてきました。そして、今年改訂された国際ガイドラインおよび日本版敗血症診療ガイドラインにそれらの繁栄がなされることが期待されましたが、結果として、両者ともに定義の改訂は保留という立場で、先ほど述べました通り、現状も小児の敗血症の定義は 2005 年のまま、感染症による SIRS です。

ガックシ肩を落としたくなる状況ですが、定義がなくても小児敗血症診療は行わなくてははいけません。私は定義に拘泥することなく、皆様には敗血症と思ったら早期に対応できるようなコンセンサスをチーム内で準備していただくことが重要だと思います。2020年に発表された国際ガイドラインの、推奨文 1 番目は『施設毎に系統的に敗血症を見つける方法を作成すること』（weak recommendation, very low quality of evidence）が掲げられています。

Screening criteria とか認知バンドルなどと呼ばれる敗血症の見つけ方ですが、まだ大手を振って定義と呼べるほど質が高いものはありません。ですが、このガイドラインでも引用されている Utah 大学で行われた研究を紹介いたします。

この研究では ER に受診した体温異常か感染症を疑う患者について、バイタルサイン、簡単な診察所見などから敗血症チェックリストに合致するかどうか、またハイリスク患者であるかどうか

2016年: Sepsis3

1. 重症敗血症 = 敗血症
2. SOFAとqSOFAを用いた診断基準
3. 敗血症性ショックの明確化
4. 成人のみが対象

JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

2020年2月 小児

12国際組織共同作成国際ガイドライン

ONLINE SPECIAL ARTICLE

Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children

Society of Critical Care Medicine (SCCM) European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)

2005年の小児の定義の正式な改訂はまだ保留中である

Pediatr Crit Care Med. 2020 Feb;21(2):e52-e106

※日本版ガイドライン2020も定義改訂なし

1. In children who present as acutely unwell, we suggest **implementing systematic screening for timely recognition** of septic shock and other sepsis-associated organ dysfunction (weak recommendation, very low quality of evidence).

施設毎に系統的に
敗血症を見つける方法を

Pediatr Crit Care Med. 2020 Feb;21(2):e52-e106

かからチーム内で敗血症らしいと判断したら、敗血症として対応するという形がとられました。

この Screening criteria に則り、やるべきことをやった結果、死亡率がオッズ比 0.2 に低下したと報告されています。

まず皆様のご施設でも、敗血症らしいと皆が納得して思える Screening criteria や認知バンドルを作成することをお勧めします。

次に、やるべきことについて説明いたします。

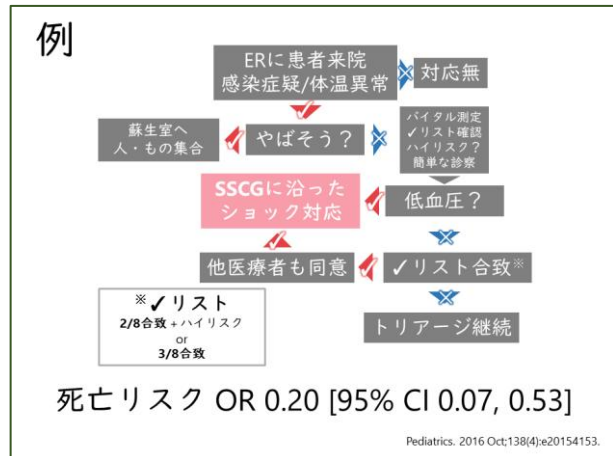
先に紹介した研究のように対応をある程度一律化して、チームが流動的に動けるようにすることで患者の予後を改善することが可能です。このような一律化したやることをまとめてバンドルアプローチと呼びます。現在世界で最も成果を上げているバンドルアプローチは、初めにお話しした Rory 君のおかげで NY 州に誕生しています。

彼のレガシーとしてご両親の活躍もあり、NY 州では州法として敗血症初期対応プロトコルを全病院に配備することが決まりました。そして、バンドルを順守した場合、死亡リスクがオッズ比 0.59 になるという結果が得られたのです。

このように初期対応バンドルを決めることは非常に有意義であることがわかれると思います。最後に国際ガイドラインで推奨された初期対応バンドルについてご説明いたします。

初期バンドルの内容としては ①静脈路・骨髄針確保、②血液培養採取、③広域抗菌薬投与、④乳酸値測定、⑤ショックがあれば外液負荷、⑥ショックが持続すれば血管作動薬投与の 6 つです。

この推奨ではショックがある場合とない場合で、初期対応バンドルを行う時間が異なっています。多くの観察研究で証明されていますが、対応が遅くなればなるほど死亡率は高くなります。一方で、先の NY 州の研究でも、1 時間以内のバンドル遵守率は 40%弱であり、



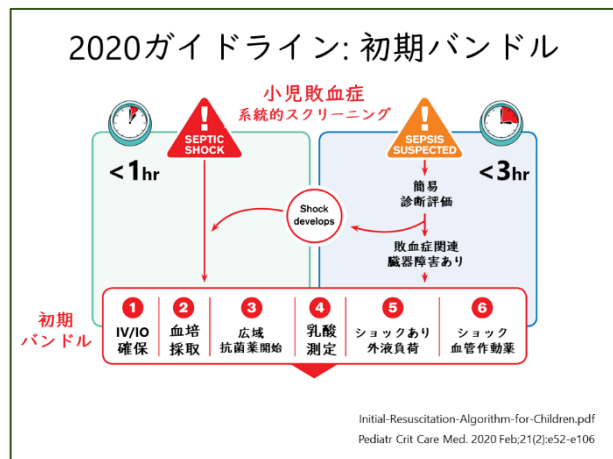
ENDSEPSIS

The Legacy of Rory Staunton

NY州は
敗血症初期対応プロトコルを
全病院に配備することを
州法として制定

死亡リスク OR 0.59 (95%CI 0.38-0.93)

JAMA. 2018 Jul 24;320(4):358-367.



その対応の難しさが挙げられます。また抗菌薬投与のみ 1 時間以内に行っても予後に影響しないことがわかっています。さらに別の研究で、抗菌薬は 3 時間以内に投与されれば、死亡リスクは変化しないことが報告されていることから、ショックがない場合は 3 時間以内に初期バンドルを完遂するように推奨されています。

また、今回のガイドラインで大きな変更の一つが、ショックがない、また集中治療室がない環境では外液のボラスを推奨しないとなったことです。(strong recommendation, high quality of evidence) この変更に大きな影響を与えた研究の一つが FEAST study という 2011 年に NEJM に報告されたアフリカの重症感染症患者に対する外液やアルブミンのボラス負荷の検討で、ボラス負荷を行った方が、死亡リスクが高まるという結果でした。ただしサハラ砂漠以南で行われ、医療資源が限られ、マラリアが 6 割、Hb<5g/dL の重症貧血が 3 割含む研究であり、一般化することは難しいです。しかし、循環血流を適切に評価できない場所で盲目的にボラスを負荷することの功罪も示された重要な研究でした。そのため、今回のガイドラインでは動脈血圧や心エコー、中心静脈酸素分圧 (ScvO2) などを用いた循環血液量評価ができる場合に除きボラス負荷が推奨されていません。

動脈血圧などを用いた advance hemodynamic monitoring が自施設で可能であるかどうか今一度ご検討いただき、要事それらが可能な施設への早期の転送も考慮すべきです。

小児敗血症は、チームで診療すべき重症疾患です。定義に拘泥することなく、チーム内で早期発見のための Screening criteria、迅速に施行可能な初期対応バンドルを作成し、自施設でそれらの対応が難しい場合は早期に可能な施設への転送も考慮しながら、皆様に診療にあたっていただきたいと思います。

18. In healthcare systems with **no availability of intensive care and in the absence of hypotension**, we recommend **against bolus fluid administration** while starting maintenance fluids (strong recommendation, high quality of evidence).

集中治療なし・低血圧なし

ボラス負荷を推奨しない

Pediatr Crit Care Med. 2020 Feb;21(2):e52-e106

まとめ

小児敗血症 = 共通概念

1. 早期認知
2. 1-3時間のバンドル

施設毎に作りましょう

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>