

血液培養陽性の重症感染症に対する 経験的抗菌薬の使用状況

麻酔科 南 絵里子・山岡 正和・山本 祐未・林 文昭
山下 千明・中村 仁・森本 明浩・小橋 真司
西村 健吾・石川 慎一・八井田 豊・倉迫 敏明

キーワード：敗血症，1時間バンドル，血液培養，経験的抗菌薬，qSOFA

要旨

来院から1時間以内の広域抗菌薬投与は敗血症バンドルの一部として推奨されている。敗血症への早期治療介入を実現するため、過去2年7カ月に救急外来からICUへ入室した、血液培養陽性の重症感染症41例に対する抗菌薬使用状況を調査した。

患者背景は平均年齢67.5歳，男性63.4%，院内死亡率24.4%，感染臓器は腹腔内41.5%，尿路19.5%，下気道9.8%，不明17.1%であった。初回投与された抗菌薬は約90%の症例で有効であった。救急外来トリアージから抗菌薬開始までの時間は中央値118 [四分位点71-186]分で、56.1%が救急外来で開始された。トリアージ時のsystemic inflammatory response syndrome陽性率は95.1%であったが、quick sequential organ failure assessment score陽性率は61.0%と低く、抗菌薬開始までに120分以上を要した遅

延群では頻呼吸を呈する症例が少なかった（早期群18/21, 85.7%；遅延群8/16, 50.0%； $p=0.03$ ）。

1時間バンドル達成のためには、複数の指標を用いた患者スクリーニングと、救急外来での迅速な血液培養採取，抗菌薬開始が必要である。

緒言

重症感染症では迅速かつ適正な抗菌薬使用が予後に影響するとされている。過去の研究では、救急外来到着から抗菌薬開始までの時間が敗血症患者の死亡率と相関することや^{1),2)}、血液培養採取・広域抗菌薬投与・急速輸液等を含めた敗血症バンドルを早期に達成することで、死亡率が低下することが報告されている^{3),4)}。2018年にはより早期の治療介入を目指して、これまで3時間または6時間以内に達成すべき目標とされていた敗血症バンドルが、すべて1時間以内の目標（1時間バンドル）として再提示された⁵⁾。その一部に血液培養採取の後、広域抗菌薬を投与することが含まれている（図1）。

今回、当院での敗血症に対する早期治療介入

- ✓ 乳酸値測定，初回値 >2 mmol/Lであれば再検
 - ✓ 抗菌薬投与前の血液培養採取
 - ✓ 広域抗菌薬投与
 - ✓ 低血圧または乳酸値 ≥ 4 mmol/Lで晶質液 30 ml/kg を急速投与
 - ✓ 輸液負荷中または終了後も低血圧が持続すれば，平均血圧 ≥ 65 mmHg を目標に血管収縮薬を開始
- * Time zero：救急部でのトリアージ時間

図1. 敗血症1時間バンドル（参考文献5より改変）

(1時間バンドル達成)を目指し、救急外来・ICUにおける経験的抗菌薬の使用状況を調査した。

対象と方法

2016年1月1日から2018年7月31日に救急外来から入院となり、経過中にICUへ入室した成人患者のうち、血液培養が陽性となった重症感染症を対象とした。対象となった55例のうち、コンタミネーションが強く疑われる6例、来院前に静注抗菌薬が使用された5例、2日以内に他院へ転院した2例、積極的治療の希望がなかった1例を除く41症例を解析に含めた。患者データは診療録から後向きに収集した。

主要評価項目は経験的治療 (empiric therapy) として選択された抗菌薬の種類と治療適性、救急外来トリアージから抗菌薬初回投与までの時間とした。副次評価項目として、救急外来トリアージ時の systemic inflammatory response syndrome (以下、SIRS) 陽性率、quick sequential organ failure assessment score (以下、qSOFA) 陽性率を調査した (図2)。さらに、抗菌薬開始遅延に関連する因子を調査するため、トリアージから抗菌薬開始までの時間が120分未満の早期群と、120分以上の遅延群で患者背景を比較した。2群間の比較にはスチューデントのt検定、マン・ホイットニーのU検定、 χ^2 検定、フィッシャーの正確検定を使用した。いずれも両側検定で、有意水準は0.05未満とした。解析ソフト

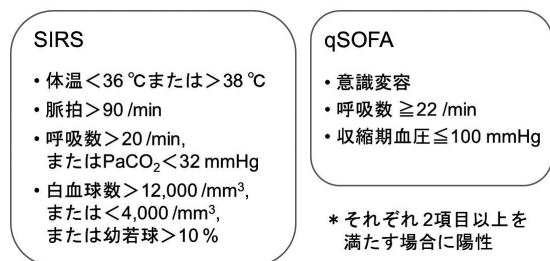


図2. SIRS・qSOFA診断基準 (参考文献8, 9, 21より改変)

SIRS: systemic inflammatory response syndrome
qSOFA: quick sequential organ failure assessment score

はEZR version 1.36を使用した。本研究の内容は当院倫理委員会で承認を得た。

結果

全41症例の患者背景は、平均年齢 67.5 (標準偏差 12.3) 歳、男性 26例 (63.4%)、感染臓器は腹腔内 17例 (41.5%)、尿路 8例 (19.5%)、下気道 4例 (9.8%)、皮膚・軟部組織 3例 (7.3%)、心内膜炎 2例 (4.9%)、不明 7例 (17.1%) であった。来院方法は救急車搬入が 31例 (75.6%) と最多で、他院からの転院が 4例 (9.8%)、独歩来院・自家搬入が 6例 (14.5%) であった。紹介状持参例は13例 (31.7%)、手術やドレナージなどの感染源コントロールを必要とした症例が19例 (46.3%)、院内死亡は10例 (24.4%) であった。救急外来トリアージ時のSIRS陽性率は39/41例 (95.1%)、qSOFA陽性率は25/41例 (61.0%) であった (表1)。

empiric therapyとして初回投与された抗菌薬は、カルバペネム12例 (29.3%)、ピペラシリン・タゾバクタム11例 (26.8%)、第3世代セファロsporin 11例 (26.8%)、アンピシリン・スルバクタム2例 (4.9%)、セフメタゾール2例 (4.9%)、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, 以下 MRSA) 薬 2例 (4.9%)、クリンダマイシン 1例 (2.4%) で、約90%の症例で有効であった (図3)。初回選択薬がカルバペネムでない場合は、ICU入室後に12例で抗菌薬が変更され、計24例 (58.5%) でカルバペネムが使用された。抗MRSA薬は11例 (26.8%) で初回投与または併用された。

救急外来トリアージから抗菌薬開始までの時間は中央値118 [四分位点 71-186] 分で、救急外来で開始されたのは23例 (56.1%) であった。原因精査目的のCTは39例 (95.1%) で撮影され、撮影までの時間はトリアージから48 [32.5-66] 分であった。トリアージから抗菌薬開始までの時間が120分未満の早期群と、120分以上の遅延群で患者背景を比較した結果、遅延群で

表 1. 患者背景, 抗菌薬開始早期群 (<120分) と遅延群 (≥120分) の比較

	全体 (n=41)	早期群 <120分 (n= 21)	遅延群 ≥120分 (n=20)	P値	
年齢 (歳)	67.5 (12.3)	67.4 (11.9)	67.6 (12.9)	0.97	
性別 (男性)	26/41 (63.4 %)	13/21 (61.9 %)	13/20 (65.0 %)	1.00	
BMI (kg/m ²)	21.9 (5.9)	22.7 (5.1)	21.2 (6.6)	0.43	
感染臓器	腹腔内	17/41 (41.5 %)	11/21 (52.4 %)	6/20 (30.0 %)	0.30
	尿路	8/41 (19.5 %)	4/21 (19.0 %)	4/20 (20.0 %)	
	下気道	4/41 (9.8 %)	3/21 (14.3 %)	1/20 (5.0 %)	
	皮膚・軟部組織	3/41 (7.3 %)	0/21 (0.0 %)	3/20 (15.0 %)	
	感染性心内膜炎	2/41 (4.9 %)	1/21 (4.8 %)	1/20 (5.0 %)	
	不明	7/41 (17.1 %)	2/21 (9.5 %)	5/20 (25.0 %)	
来院方法	救急車搬入	31/41 (75.6 %)	18/21 (85.7)	12/20 (60.0 %)	0.13
	転院	4/41 (9.8 %)	1/21 (4.8)	5/20 (25.0 %)	
	独歩・自家搬入	6/41 (14.5 %)	2/21 (9.5)	3/20 (15.0 %)	
紹介状あり	13/41 (31.7 %)	6/21 (28.6 %)	7/20 (35.0 %)	0.92	
qSOFA陽性	25/41 (61.0 %)	13/21 (61.9 %)	12/20 (60.0 %)	0.90	
SIRS陽性	39/41 (95.1 %)	21/21 (100 %)	18/20 (90.0 %)	0.45	
発熱 (≥38.0 °C)	17/37 (45.9 %)	12/20 (60.0 %)	5/17 (29.4 %)	0.10	
頻脈 (≥90 bpm)	33/41 (80.5 %)	17/21 (81.0 %)	16/20 (80.0 %)	1.00	
低血圧 (収縮期血圧<100 mmHg)	21/41 (51.2 %)	9/21 (42.9 %)	12/20 (60.0 %)	0.35	
頻呼吸 (≥22回/分)	26/37 (70.3 %)	18/21 (85.7 %)	8/16 (50.0 %)	0.03	
意識障害 (GCS<15)	18/41 (43.9 %)	10/21 (47.6 %)	8/20 (40.0 %)	1.00	
APACHE II (点)	22.7 (11.2)	21.7 (9.1)	23.8 (13.1)	0.55	
CRP (mg/dl)	16.7 (13.7)	19.9 (13.8)	13.4 (13.1)	0.13	
乳酸値 (mmol/L)	4.59 (3.09)	4.60 (3.06)	4.57 (3.24)	0.97	
感染源コントロール施行	19/41 (46.3 %)	11/21 (52.4 %)	8/20 (40.0 %)	0.63	
トリアージ～CT撮影 (分)	48 [32.5-66]	52 [35-65]	39 [28-64.5]	0.50	
救急外来での抗菌薬開始	23/41 (56.1 %)	18/21 (85.7 %)	5/20 (25.0 %)	<0.001	

平均 (標準偏差), または中央値 [四分位点], または割合

BMI: body mass index, qSOFA: quick sequential organ failure assessment score, SIRS: systemic inflammatory response syndrome, APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II

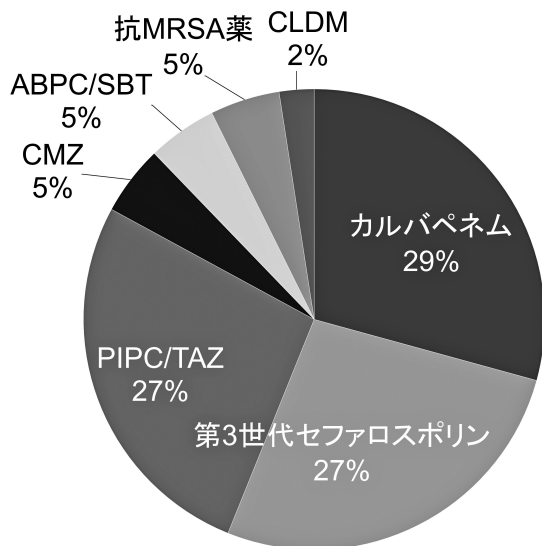


図 3. 初回投与時に選択された抗菌薬

PIPC /TAZ: piperacillin / tazobactam, CMZ: cefmetazole, ABPC / SBT: ampicillin / sulbactam, MRSA: methicillin-resistant Staphylococcus aureus, CLDM: clindamycin

は22回/分以上の頻呼吸を呈する症例が有意に少なかった (早期群 18/21, 85.7 %; 遅延群 8/16, 50.0 %; p=0.03). 遅延群のうち4例は救急外来での呼吸数が記録されておらず, 解析から除外した. また, 遅延群で38.0°C以上の発熱を呈した症例が少なく, CRP値が低い傾向があったが, 有意差は認めなかった. 救急外来での抗菌薬開始例は遅延群で有意に少なかった (早期群 18/21, 85.7 %; 遅延群 5/20, 25.0 %; p<0.001) (表 1).

考察

本研究では敗血症への早期治療介入を目指し, 1時間バンドルの一部である抗菌薬の使用状況を調査した. また, SIRSとqSOFAの陽性率, 抗菌薬開始遅延に起因する患者背景を調査することで, 敗血症の早期診断に役立つ指標を模索した. 従来, 敗血症は「感染に伴うSIRS」と

定義されていたが⁶⁾、この定義では軽症例を多く含むことが問題視され、「感染に伴う臓器障害 (=従来重症敗血症)」のみを敗血症と定義し直したsepsis-3が発表された⁷⁾。sepsis-3では敗血症診断において、意識・呼吸・循環・腎臓・肝臓・血液凝固の6臓器の障害を評価するSOFAの使用を推奨しているが、救急外来や一般病棟では、まずは簡便なqSOFAを使用して敗血症を疑うことを提示している。

抗菌薬の初回選択は約90%の症例で有効であったが、ICU入室後にカルバペネムへ変更された症例が多く、半数以上の症例でカルバペネムが使用された。抗MRSA薬は約1/4の症例で使用された。現在、基質特異性拡張型βラクタマーゼ (extended spectrum β lactamase, 以下ESBL) 産生菌に対する抗菌薬の第一選択はカルバペネムとされている。2017年の院内検査統計によるとESBL産生菌検出率はEscherichia coliで17.6%、Klebsiella pneumoniaで5.5%、と年々増加傾向にある。また、当院で検出されたStaphylococcus aureusのうち、MRSAは46.6%を占める。本研究は院内発症例を対象としなかったことから薬剤耐性菌検出率は低かったが、ESBL産生菌が4例、MRSAが1例検出された。薬剤耐性菌の増加に伴い、敗血症に対するempiric therapyとしてのカルバペネム、抗MRSA薬の必要性は高まっていると考えられる。広域抗菌薬の頻回・長期使用によりさらなる薬剤耐性が懸念されることから、後日適切な狭域抗菌薬への変更が可能となるように、抗菌薬開始前の血液培養採取を徹底する必要がある。

救急外来トリアージから抗菌薬開始までの中央値は約2時間で、同様の研究でも0.95~3.6時間であった^{1)~3)}。しかし、救急車搬入や紹介状持参例が多かったことや、CT撮影から抗菌薬開始までの時間差があったことを考慮すると、来院1時間以内の抗菌薬開始はより多くの症例で可能であったと考えられる。抗菌薬開始遅延群の患者背景としては、頻呼吸を呈する症

例が少なかった。呼吸数はSIRS、qSOFAの両方に含まれる唯一のバイタルサインであることから、敗血症診断時の指標として重要視され、呼吸数が少ない症例で敗血症の診断が遅れてしまった可能性がある。トリアージ時のqSOFA陽性率が61.0%と低かった理由としては、qSOFAは院内死亡率と高い相関を示す指標として新たに敗血症診断に適用された経緯があり⁸⁾、中等症以下の感染症スクリーニングには適していなかったためだと考えられる。さらに、死亡予測の感度についても40~70%とされていることから^{9)~13)}、qSOFAによるスコアリング単独では、死亡リスクの高い重症感染症でさえも見逃してしまう可能性がある。

敗血症診断における絶対的な指標は存在せず、複数の指標を用いた患者スクリーニングが必要である。一般的に感染を疑う身体所見である発熱は、敗血症で認められる頻度が比較的低いことや、低体温症例で死亡率上昇が報告されている点で注意が必要である¹⁴⁾。代表的なバイオマーカーであるCRPは、上昇までに要する時間や低い特異度の点で問題となる¹⁵⁾。プロカルシトニンやプレセプシンはCRPより鋭敏なバイオマーカーとして注目されているが^{16)・17)}、現時点では「重症患者に限定した感染症の補助検査」として、弱く推奨されるにとどまる¹⁸⁾。1時間バンドル達成のためには、バイタルサインの異常や臓器障害を伴う場合に、まずは敗血症の存在を疑うとともに、すみやかに血液培養採取と広域抗菌薬投与を行うことが重要である。

本研究は単施設のICU入室患者を対象としており、患者背景に腹腔内感染や救急車搬入を多く含むなどの偏りがみられた。また、血液培養陽性例のみを対象としているが、血液培養陽性・陰性の敗血症を比較した研究で、疾患重症度や死亡率に差がなかったことが報告されており¹⁹⁾、培養陰性例でも同様の結果が得られる可能性がある。敗血症患者の死亡率改善のためには、急速輸液を含む敗血症バンドル全体の達成が必要であることから^{4)・5)}、本研究で評価して

いない項目についても更なる検討が必要である。

結語

血液培養陽性の重症感染症に対する経験的抗菌薬の選択は約90%の症例で有効であった。薬剤耐性菌の増加に伴い、カルバペネム・抗MRSA薬の使用は増加している。qSOFA陽性率は61.0%と低く、重症感染症のスクリーニング手段としては不適切な可能性がある。1時間バンドル達成のためには、複数の指標を用いたスクリーニングにより敗血症を疑うとともに、救急外来での迅速な血液培養採取、抗菌薬開始が必要である。

参考文献

- 1) Jalili M , Barzegari H , Pourtabatabaei N , et al . Effect of door -to -antibiotic time on mortality of patients with sepsis in emergency department : a prospective cohort study . *Acta Med Iran* 2013;51:454-460.
- 2) Seymour CW, Kahn JM, Martin-Gill C , et al . Delays from first medical contact to antibiotic administration for sepsis . *Crit Care Med* 2017;45:759-765.
- 3) Seymour CW , Gesten F , Prescott HC , et al . Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis . *N Engl J Med* 2017;376:2235-2244.
- 4) Evans IVR , Phillips GS , Alpern ER , et al . Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis . *JAMA* 2018;320:358-367.
- 5) Levy MM , Evans LE , Rhodes A . The surviving sepsis campaign bundle : 2018 update . *Crit Care Med* . 2018;46:997-1000.
- 6) American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference : definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis . *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
- 7) Singer M , Deutschman CS , Seymour CW , et al . The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) . *JAMA* 2016;315:801-810.
- 8) Seymour CW , Liu VX , Iwashyna TJ , et al . Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis -3) . *JAMA* 2016;315:762-774.
- 9) Freund Y , Lemachatti N , Krastinova E , et al . Prognostic accuracy of sepsis -3 criteria for in -hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department . *JAMA* 2017;317:301-308.
- 10) Williams JM , Greenslade JH , McKenzie JV , et al . Systematic inflammatory response syndrome , quick sequential organ function assessment , organ dysfunction : insights from a prospective database of ED patients with infection . *Chest* 2017;151:586-596.
- 11) Donnelly JP , Stafford MM , Shapiro NI , et al . Application of the third international consensus definitions for sepsis (sepsis-3) classification : a retrospective population-based cohort study . *Lancet Infect Dis* 2017;17:661-670.
- 12) Park HK , Kim WY , Kim MC , et al . Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department . *J Crit Care* 2017;42:12-17.
- 13) Fernando SM , Tran A , Taljaard M , et al . Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection : a systematic review and meta -analysis . *Ann Intern Med* 2018;168:266-275.
- 14) Kushimoto S , Gando S , Saitoh D , et al . The impact of body temperature abnormalities

- on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis : an analysis from a multicenter , prospective survey of severe sepsis. *Crit Care* 2013;17:R271.
- 15) Simon L , Gauvin F , Amre DK , et al . Serum procalcitonin and C -reactive protein levels as markers of bacterial infection : a systematic review and meta -analysis . *Clin Infect Dis* 2004;39:206-217.
 - 16) Wacker C , Prkno A , Brunkhorst FM , et al . Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426-435.
 - 17) Zhang X, Liu D, Liu YN, et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults : a metaanalysis . *Crit Care* 2015;19:323.
 - 18) 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, ほか. 日本版敗血症診療ガイドライン2016. *日集中医誌* 2017;24:S1-232.
 - 19) Kethireddy S, Bilgili B, Sees A, et al. Culture-negative septic shock compared with culture - positive septic shock : a retrospective cohort study. *Crit Care Med* 2018;46:506-512.