

日本小児感染症学会若手会員研修会第4回安曇野セミナー

小児 SIRS・sepsis 基準を活用しよう

グループワーク：グループ B

倉橋 幸也¹⁾ 草野 泰造²⁾ 福岡 かほる³⁾
 奥村 能城⁴⁾ 加藤 正吾⁵⁾ 松永 英幸⁶⁾

チューター

笠井 正志⁷⁾

Introduction

敗血症は小児の主な死因の一つである。1966年には敗血症関連の小児の死亡率は97%と報告されていた。1990年代には9%程度まで改善されているとはいえ、依然 mortality は高い。米国の報告では年間42,000人以上の小児の重症敗血症が発症しており、死亡率は10.3%であったとされている¹⁾。わが国では3年間の前向き多施設共同研究がなされており、わが国 PICU における重症敗血症での死亡率は19%と報告されている²⁾。

今後も重症敗血症の予後改善が望まれているが、そもそも、小児 SIRS・sepsis 基準を臨床の場で用いる機会が乏しいのではないかという疑問が出た。そこで、SIRS・sepsis の歴史を振り返り、文献的考察を踏まえて、現在の SIRS・sepsis 基準における問題点および身近な運用方法の検討を行ったので報告する。

I. Background

Sepsis の語源はギリシャ語の“Septikos”であり、「腐敗」「崩壊」を意味する³⁾。

2700年前に詩人ホメロスは「細菌の存在により動物や野菜が腐敗した状態」と記載しており⁴⁾、

古くからその存在は認識されていた。現在の敗血症の概念は1989年に Bone らの“sepsis syndrome”⁵⁾を基に1992年、米国集中医療学会(SCCM)と米国胸部医学会(ACCP)によって全身性炎症反応症候群(SIRS)が提唱され、「敗血症(sepsis)」とは感染症に起因する SIRS 状態と定義された⁶⁾。2001年には SCCM, ACCP, ヨーロッパ集中医療学会(ESICM), 米国胸部疾患学会(ATS), 外科感染症学会(SIS)から新基準が発表されている⁷⁾。

小児に関しては2004年まではさまざまな定義が提唱されていた。現在のところ2002年、The International Consensus Conference on Pediatric Sepsis and Organ Dysfunction で検討された定義が、2005年に Pediatric Critical Care Medicine に掲載されて⁸⁾、一般的に使用されている(表1, 2)。

II. Discussion

1. SIRS・sepsis の有用性/限界を考察する

成人では、SIRS 基準における sepsis の感度は94.6%、特異度は61.6%という報告がある。2001年に出された新基準(全24項目)(表3)においても感度は96.9%、特異度は58.3%とほとんど変化はみられなかった⁹⁾。このことから、SIRS を判

1) 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター小児科 2) 日本医科大学多摩永山病院小児科
 3) 熊本赤十字病院小児科 4) 済生会京都府病院小児科 5) 関西医科大学小児科学教室
 6) 一宮市立市民病院小児科 7) 長野県立こども病院小児集中治療科

断するには基本的なバイタルサインである体温・心拍数・呼吸数が重要であることがわかる。

小児 SIRS 基準の設定は適切なのか、心拍数・呼吸数に関して検討した。

小児の心拍数および呼吸数の正常値に関する観察研究が行われている¹⁰⁾。

その研究で示された年齢別の心拍数と呼吸数の分布図に SIRS 基準を加えたのが、図 1, 2 のグラフである。乳児後期～幼児前期の心拍数は SIRS 基準を満たさない、新生児から成人期まで世代を問わず、呼吸数は大多数が SIRS 基準に該当するといった問題点が示唆された。また発熱時には体温が 1°C 上昇することにより、心拍数は 9.9～14.1 bpm (≒ 10) 上昇¹¹⁾、呼吸数は約 5 bpm 上昇するとされており¹²⁾、その点を考慮する必要がある。

以上から SIRS 基準は、感度は高いが特異度は

表 1 小児 sepsis

| | |
|------------------------------------|----------------------------------|
| 臨床所見から感染が疑われる、かつ、バイタルサインで判断 | |
| ① または ④ は必須、2 項目満たせば SIRS と診断 | |
| ① 中心体温 >38.5°C または <36°C | |
| ② 脈拍数の異常：>年齢の正常域の 2 SD | |
| ③ 呼吸数：>年齢の正常域の 2 SD or 急速に人工呼吸が必要 | |
| ④ 白血球数：正常域より上昇 or 低下 or >10% 未熟好中球 | |
| Severe sepsis | Septic shock |
| 以下のうちいずれか 1 項目 | 心血管系機能障害を伴う Sepsis/Severe sepsis |
| ① 心血管系機能障害 | ① 代償性ショック |
| ② 急性呼吸窮迫症候群 | ② 低血圧性ショック |
| ③ 2 つ以上の臓器障害 | |

(文献 8) より引用)

表 3 Sepsis 診断基準 (全 24 項目)

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) 全身的指標
 - ・発熱 深部体温 >38.3°C
 - ・低体温 深部体温 <36°C
 - ・頻脈 心拍数 >90 回/分、もしくは年齢の基準値の >2 SD : 標準偏差
 - ・頻呼吸
 - ・精神状態の変化
 - ・著明な浮腫または体液増加 (24 時間で >20 ml/kg)
 - ・高血糖 血糖値 >120 mg/dl もしくは 7.7 mmol/l、ただし非糖尿病患者
- (2) 炎症反応の指標
 - ・白血球増多 (WBC >12,000/ μ l)
 - ・白血球低下 (WBC <4,000/ μ l)
 - ・白血球正常で幼若白血球 >10%
 - ・CRP >基準値の 2 SD
 - ・プロカルシトニン >基準値の 2 SD
- (3) 循環動態の指標
 - ・低血圧 成人では収縮期血圧 <90 mmHg、平均血圧 <70 mmHg、正常値より >40 mmHg の低下、小児では年齢基準値よりも 2 SD 以上の低下
 - ・混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂) <70%
 - ・心係数 (CI) >3.5 l/min/m²
- (4) 臓器障害の指標
 - ・低酸素血症 PaO₂/FiO₂ <300
 - ・急性の乏尿 尿量 <0.5 ml/kg/h が少なくとも 2 時間持続
 - ・クレアチニンの増加 >0.5 mg/dl
 - ・凝固異常 PT-INR >1.5、もしくは aPTT >60 秒
 - ・イレウス 腸蠕動音の消失
 - ・血小板減少 <10 万/ μ l
 - ・総ビリルビン上昇 >4 mg/dl
- (5) 臓器灌流の指標
 - ・高乳酸血症 >1 mmol/l
 - ・毛細血管再充満時間の延長、もしくはまだらな皮膚

(文献 7) より引用)

表 2 小児 SIRS (年齢別) 基準

| 年齢 | 心拍数 | | 呼吸数 | 白血球数 | 血圧 |
|----------|------|------|-----|-------------------|-----|
| | 頻脈 | 徐脈 | | | |
| 0～1 週 | >180 | <110 | >50 | >34,000 | <59 |
| 1 週～1 カ月 | >180 | <100 | >40 | >19,500 or <5,000 | <79 |
| 1 カ月～1 歳 | >180 | <90 | >34 | >17,500 or <5,000 | <75 |
| 2～5 歳 | >140 | NA | >22 | >15,500 or <6,000 | <74 |
| 6～12 歳 | >130 | NA | >18 | >13,500 or <4,500 | <83 |
| 13～18 歳 | >110 | NA | >14 | >11,000 or <4,500 | <90 |

(文献 8) より引用)

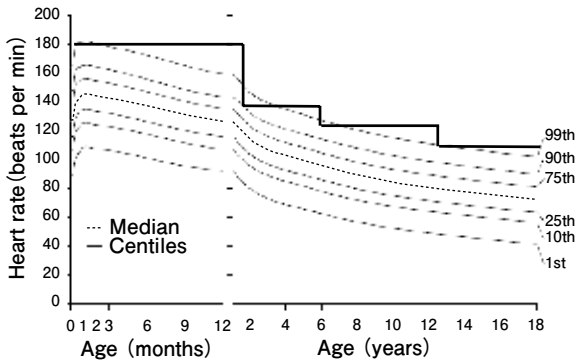


図 1 SIRS の基準 (HR) (文献 10) より引用)

低いということが問題となる。その一方で、SIRS 基準は共通言語として有用な役割を果たし、臨床研究を行ううえで重要である。血圧が基準項目に含まれないため、乳幼児を含めた評価について比較的簡便に用いることができるといった利点もある。

特異度が低いといわれる SIRS 基準を補うツールとしては、「第六感」が有用である可能性がある。見ための印象よりも重症感染症に罹患しているのではないかという直感、いわゆる「第六感」に関する研究では、臨床的には軽症にみえるが何かよくないと感じた児が重症感染症であったかどうかに関しては、特異度が 97.2% と高く、その「第六感」に最も寄与していたのは、両親のいつもと何かが違うという気づきであった¹³⁾。

2. 1 次・2 次・3 次医療機関、それぞれの運用の提案

これらを踏まえて現場でどのように SIRS 基準を運用していくかを提案する。

1) 1 次・2 次医療機関-搬送元

Septic shock において最も重要なことは、ショックの早期把握、迅速な治療介入である。そのため、SIRS 基準を早期認識における補助ツールとして用いることは有用と考えられる。また初期治療アルゴリズムの理解も重要である¹⁴⁾。米国の 1 次医療施設において、pediatric septic shock に対する初期治療アルゴリズムに基づいた初期蘇生を達成することで、死亡率が 38% から 8% へ改善したという報告がある¹⁵⁾。実際の臨床現場で septic shock に遭遇する機会は少ないと思われるが、

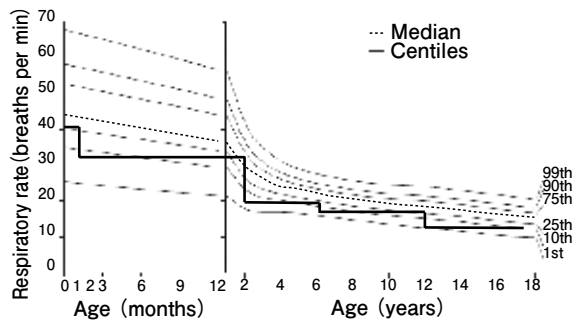


図 2 SIRS の基準 (RR) (文献 10) より引用)

PALS などの講習会を受講することで初期治療への理解を深めることはできる。そして搬送の際には、SIRS・sepsis 基準を踏まえた的確な児の状況を搬送先と共有する。

2) 3 次医療機関-搬送先

SIRS・sepsis 基準を基に搬送元と共有した児の情報振り返って、初診対応から 3 次医療機関への搬送時間をどう短縮することができるのか検討することができる。また、入院経過をみることでバイタルサインと現在の SIRS・sepsis 基準の相違点に関するデータを蓄積し、より適切な基準の提案も可能となる。

3. SIRS・sepsis の未来・PIRO score

SIRS・sepsis の定義・評価は将来どのように変わっていくのか、今後の展望を紹介する。

Sepsis, severe sepsis, septic shock についてのおのの定義はあっても、それが患者の正確な病態や重症度を反映しているわけではない。患者のリスク背景と、治療に対する反応を層別化することによって、臨床的に有用な層別化システムを確立することが期待されている^{16,17)}。

2000 年になされたカナダの外科医である John C. Marshall の提案をきっかけにして、腫瘍学の世界の TNM 分類をモデルにした、患者の重症度や病態を反映した PIRO という概念・評価方法が提唱されている。PIRO は、Predisposition・Infection・Response・Organ dysfunction の 4 つから構成される¹⁷⁾。

P は predisposition 「素因」を意味し、臨床所見としては年齢、合併症(糖尿病・肝硬変・腎不全・心不全・COPD など)、性別、人種、宗教、文化

的背景, ステロイドやその他の免疫抑制剤の使用歴などが該当する¹⁸⁾. IL-1 receptor antagonist 遺伝子の多型性, TNF- α 遺伝子や Toll-like receptor 1 遺伝子も sepsis の予後を左右する素因の可能性がある. I は infection 「感染」を示している. 感染病巣がどこなのか, 発症のタイミングがいつなのか, などが分類項目候補となる¹⁹⁾. R は response 「反応」で, 体温, 脈拍, 血圧, 心拍出量, SIRS などが層別化の対象となる²⁰⁾. O は organ dysfunction で血圧, 尿量, 意識レベルなど sepsis に伴う灌流障害からくる症状の層別化がなされる. PELOD score (pediatric logistic organ dysfunction score), PMOD score (pediatric multiple organ dysfunction score), MOSF score (multi-organ system failure score) などを選択し, 感度・特異度・臨床検査の汎用性が検討されている²¹⁾.

PIRO score は成人領域での市中肺炎や VAP, sepsis で予後予測に優れることが示されている. 一方, Response と Organ dysfunction は重なる項目も多く, 必ずしも明確な違いがあるわけではない. 実際, Moreno らの study では, Response と Organ dysfunction を一つにまとめて解析している²²⁾. また, 感度・特異度の高い新たなバイオマーカーが同定されるかもしれない. 遺伝学的研究が進んだり, 感染の特異的マーカーや治療経過の同定に役立つマーカーが発見されたりする可能性もある¹⁶⁾.

このように PIRO score 構成項目は多種多様のため, その設定に関しては国際的な合議を積み重ねて決定していくことが必要となる.

現在, 小児の PIRO score に関する前向き観察研究はない. 今後われわれがわが国から小児版 PIRO score を提案したいと考えている.

Conclusion

小児 SIRS・sepsis の基準は, 全身状態を客観的に評価する指標の一つとして使うことができる. しかし, 現在の基準は小児のバイタルサインと相違する部分があり, 検討課題である.

Sepsis へより適切な治療介入をするために, より一層児のバイタルサインに注目して小児 SIRS・sepsis の基準を活用することを提案する.

謝辞: 本セミナーを通じて, 今まで接点のなかった志高い仲間に出会い, 濃密な時間を過ごすことができたことに大変感謝しております. 直接ご指導いただいた B グループチューターの笠井先生, 熱心な講義と懇親会で熱い思いを語ってくれた講師の皆様, 朝早くから夜遅くまで面倒みていただきましたスタッフの皆様, 本当にありがとうございました.

文 献

- 1) Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al : The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 167 : 695-701, 2003
- 2) Shime N, et al : Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis : results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med* 38 : 1191-1197, 2012
- 3) Budelmann G : Hugo Schottmüller, 1867-1936. The problem of sepsis. *Internist (Berl)* 10 : 92-101, 1969
- 4) Geroulanos S, Douka ET : Historical perspective of the word "sepsis." *Intensive Care Med* 32 (12) : 2077, 2006
- 5) Bone RC, et al : Sepsis syndrome : a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 17 : 389-393, 1989
- 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* 20 : 864-874, 1992
- 7) Levy MM, et al : 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31 : 1250-1256, 2003
- 8) Goldstein B, et al : International pediatric sepsis conference : Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6 : 2-8, 2005
- 9) Zhao H, et al : An evaluation of the diagnostic accuracy of the 1991 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine and the 2001 Society of Critical Care Medicine/European Society of Intensive Care Medicine/American College of Chest Physicians/American Thoracic Society/Surgical Infection Society sepsis definition. *Crit Care Med* 40 (6) : 1700-1706, 2012

- 10) Fleming S, et al : Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age : a systematic review of observational studies. *Lancet* 377 (9770) : 1011-1018, 2011
- 11) Thompson M, et al : Deriving temperature and age appropriate heart rate centiles for children with acute infections. *Arch Dis Child* 94 : 361-365, 2009
- 12) Nijman RG, et al : Derivation and validation of age and temperature specific reference values and centile charts to predict lower respiratory tract infection in children with fever : prospective observational study. *BMJ* 345 : e4224, 2012
- 13) Van den Bruel A, et al : Clinicians' gut feeling about serious infections in children observational study. *BMJ* 345 : e6114, 2012
- 14) Dellinger RP, et al : Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. *Crit Care Med* 36 : 296-327, 2008
- 15) Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al : Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 112 : 793-799, 2003
- 16) Brill R, Goldstein B : Pediatric sepsis definitions : Past, present, and future. *Pediatr Crit Care Med* 6 [Suppl.] : S6-S8, 2005
- 17) 山田 修 : PIRO score による臨床研究が敗血症の活路を拓く? *日集中医誌* 19 : 569-577, 2012
- 18) Angus DC, Burgner D, Wunderink R, et al : The PIRO concept : P is for predisposition. *Crit Care Med* 7 : 248-251, 2003
- 19) Vincent JL, Opal S, Torres A, et al : The PIRO concept : I is for Infection. *Crit Care Med* 7 : 248-251, 2003
- 20) Gerlach H, Dhainaut JF, Harbarth S, et al : The PIRO concept : R is for response. *Crit Care Med* 7 : 256-259, 2003
- 21) Vincent JL, Wenden J, Groeneveld J, et al : The PIRO concept : O is for organ dysfunction. *Crit Care Med* 7 : 260-264, 2003
- 22) Moreno RP, Metnitz B, Adler L, et al : SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 34 : 496-504, 2008

* * *