

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

重症感染症に抗菌薬治療以外の治療

グループワーク：グループA

清水彰彦¹⁾ 白石泰尚²⁾ 東村千寿³⁾ 尾川陽⁴⁾
岩崎由佳⁵⁾ 熊木達郎⁶⁾ 大内啓嗣⁷⁾
チューター
成相昭吉⁸⁾ 金兼弘和⁹⁾

要旨 重症感染症の治療において、適切な抗菌薬を迅速に投与すること、呼吸循環管理を中心とする全身管理が最も重要である。さらなる生存率の改善のためにさまざまな治療選択肢が臨床応用されているものの、特に小児においてはエビデンスが明らかでないものが多い。現時点では抗菌薬治療以外にエビデンスは乏しく、各患者の病態に応じた治療が重要であると考えられた。

はじめに

感染症は、発展途上国のみならず先進国でも小児の主要な死因であり、欧米先進国の小児集中治療室（PICU）で適切な治療を行っても死亡率は2～10%と推定されている。Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG)¹⁾により重症敗血症治療の指針が示され、迅速かつ適切な抗菌薬投与や呼吸・循環を中心とした全身管理が生存率向上のために重要である。実際には、抗菌薬以外にもさまざまな薬剤が、重症感染症に対して付加的に使用される。しかし、これらの治療効果については理論的に有効と考えられても、明確なエビデンスが存在するものは少ない。

今回、われわれは重症感染症に用いられる抗菌薬以外の治療について、現時点でのエビデンスや、

将来、治療選択肢となり得る治療法についての知見をまとめた。

I. ステロイド

ステロイドは、糖代謝に関与する他、血圧上昇作用や抗炎症作用をもち、さまざまな疾患の治療に用いられる。抗炎症反応制御を目的とした大量ステロイド療法に関しては、有効性は示されていない²⁾。小児の重症敗血症を対象として副腎皮質機能とショック時のカテコラミン反応性を評価した報告³⁾では、カテコラミン不応性ショックの大多数の患者で絶対的・相対的副腎機能不全が存在することが明らかになっている。このことから副腎機能不全が存在する場合、ステロイドの補充を行うことで循環動態の改善が得られる可能性がある。しかし、小児における大規模 RCT において、

Key words：敗血症，ステロイド，免疫グロブリン，Surviving Sepsis Campaign

1) 神奈川県立こども医療センター感染免疫科 2) 呉医療センター小児科 3) 対馬いづはら病院小児科
4) 長野県立須坂病院小児科 5) 高知医療センター小児科 6) 静岡県立こども病院 7) 長野県立こども病院総合小児科 8) 横浜南共済病院小児科 9) 富山大学医学部小児科

ステロイド補充療法による死亡率やショック離脱期間の改善は得られていない^{4,5)}。現在、日本集中治療医学会では、重症敗血症性ショックに紫斑を伴う小児、慢性疾患に対してステロイド治療を受けていた小児、下垂体や副腎機能に異常がある小児など、絶対的副腎不全のリスクがある症例に限定してステロイド補充療法を考慮してもよいとの見解である⁶⁾。なお、SSCG 2012 では、小児におけるステロイド使用は推奨度 1A¹⁾とされている。この背景として、欧米では小児の敗血症性ショックの原因として髄膜炎があり、Waterhouse-Friderichsen 症候群の併発なども考慮する必要があるためである。しかしながら、日本では当該疾患の頻度が低いことから、欧米と同程度の強い推奨をするには至っていない。

II. 免疫グロブリン静注療法 (IVIg)

免疫グロブリンの感染症に対する効果としては、オプソニン作用の促進、補体の活性化などがあげられる。わが国での感染症に対する IVIg の保険適用は、適切な抗菌薬治療によっても十分な効果の得られない重症感染症に限定されている。また、用法・用量は成人に 1 回 2,500~5,000 mg、小児には 1 回 100~150 mg/kg と、後述する論文にて用いられている量 (計 500~1,200 mg/kg) や、日本版敗血症診療ガイドライン⁷⁾で述べられている量 (できれば総投与量 1 g/kg 以上) と比して少ない。

敗血症に対する IVIg の効果を検証した試験は、数多く行われている。Werdan らの成人敗血症患者の多施設 RCT では、IVIg 計 0.9 g/kg 投与群で生存率の改善は認められなかった⁸⁾。また、Brocklehurst らの敗血症の新生児に対する多施設 RCT では、IVIg 500 mg/kg 投与群で、生存率もしくは後遺症の発生率の改善は認められなかった⁹⁾。新生児期以降の 1~24 カ月の PICU 入院児を対象とした El-Nawawy らの RCT では、IVIg 400 mg/kg 3 日間投与群で生存率・入院期間などの改善が認められた¹⁰⁾。しかし、これは単施設の小規模 RCT であり、今後小児を対象とした多施設の大規模 RCT やメタアナリシスが期待される。日本版敗血症診療ガイドラインでは使用を検討してもよいと

されている⁷⁾が、SSCG 2012 では成人の重症敗血症/敗血症性ショックに対して IVIg 投与は推奨されていない¹⁾。小児に対してはまだ統一見解が得られていないが、少なくとも敗血症に対してルーチンで使用すべきとはいえないと考えられる。

III. 抗凝固療法

感染症により炎症反応が惹起されるが、炎症と凝固は密接に関連している。凝固系が活性化するとトロンビンやフィブリンを産生して血液凝固を完成させる。凝固系が亢進すると、生体では抗凝固作用をもたらす経路が存在する。トロンビンとトロンボモジュリンが結合し、プロテイン C を活性化型プロテイン C (APC) に変換する。APC は抗凝固作用だけでなく、好中球の遊走抑制、組織因子の発現抑制、単球からのサイトカイン放出の抑制などの抗炎症作用があることが知られている¹¹⁾。

APC のリコンビナント製剤を成人の重症敗血症に応用した研究 (PROWESS study) で、死亡率の有意な改善を認め¹¹⁾、SSCG 2004 で推奨された¹²⁾。

しかし、小児を対象にした研究 (RESOLVE trial)¹³⁾や敗血症性ショックを呈した成人患者群を対象にした研究 (PROWESS shock study)¹⁴⁾などでは、APC の有効性が否定され販売中止となった。

トロンボモジュリンは、炎症性サイトカインの産生抑制、抗アポトーシス作用などさまざまな抗炎症作用を有する。リコンビナントトロンボモジュリン製剤 (rTM) が、日本で市販されている。敗血症による成人 DIC 患者での死亡率低下が示唆された研究¹⁵⁾もあるが、エビデンスレベルの高い研究はない。小児においては、DIC、HUS などに有効であったという症例報告^{16,17)}がなされている。今後、さらなるエビデンスの集積や、rTM が有効な疾患や患者背景の解明が期待される。

IV. 抗サイトカイン療法

サイトカインは重症感染症に続発する臓器障害に中心的な役割を果たしており、臓器障害発症に至るメディエーター・ネットワークのなかで重要

な位置を占めている。そのトリガーとなるサイトカインである TNF- α (tumor necrosis factor- α) に対する抗体や受容体拮抗物質、可溶性受容体などが開発され、抗サイトカイン療法が試みられてきた^{18,19)}。現時点では、死亡率が有意に低下したという報告はなく、有効な抗サイトカイン療法はいまだ確立されていない。また、サイトカインに対する治療法として、ポリメチルメタクリレート (PMMA) 膜ヘモフィルタを用いた持続的血液濾過透析が、サイトカインをはじめとするメディエーターを血中より効率よく除去可能であることが報告されている。IL-6 が高値を示す重症敗血症患者に PMMA-CHDF を施行したところ、速やかな血圧上昇と尿量増加、細胞障害度の低下を認め、臓器障害を予防するうえで有用である可能性がある²⁰⁾。

V. 抗血小板療法

PAF (platelet activating factor) は、炎症によりホスホリパーゼ A2 が活性化され、前駆体が血管内で活性化されることにより生成される。PAF は IL-1 などの合成、好中球、単球、血小板を活性化し、血管内皮と白血球、血小板と白血球、血小板と内皮の相互作用などに影響を与える。その結果、血管透過性の亢進、血小板凝集などの作用を起こす。

PAF 分解酵素の PAF-AH (platelet activating factor-acetyl hydrolases) を成人の ARDS ではない重症敗血症の患者において使用した研究があるが、生存率の改善を認めなかった²¹⁾。PAF 受容体拮抗薬である TCV309, BB-882, BN52021 を成人の SIRS, 敗血症患者に使用した研究があるが、いずれも生存率の改善を認めなかった^{22~24)}。PAF-AH は、今後、使用対象を検討するなどで有意な結果が示される可能性はあるが、現時点では有効な治療法としてのエビデンスはない。TCV309 は臓器障害の改善が示されており、今後の研究が期待される。他の PAF 受容体拮抗薬の明らかな有効性は示されていない。

VI. アラキドン酸療法

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は、シクロ

キシゲナーゼ (COX) を阻害する。その結果、プロスタグランジン (PG) 産生を抑制し、さまざまな効果を示す。

重症感染症に対する NSAIDs の効果を評価する研究は散見される。オーストラリアの ICU 入室患者のコホート研究では、SIRS 患者においてアスピリン使用群で院内死亡率の低下を認めた²⁵⁾。また、市中肺炎の入院患者の研究で、抗血小板薬使用患者は ICU 治療頻度が低下し、入院期間が短かった²⁶⁾。抗血小板薬使用者は ALI/ARDS の発症率が有意に低かったという報告もある²⁷⁾。

効果がなかったとする研究結果もみられる。Bernard らは、sepsis 患者に対してイブプロフェンの使用で死亡率の低下は認めなかった²⁸⁾。また、アメリカとトルコの 22 病院で行われた大規模研究では、アスピリン治療は ALI/ARDS の発症予防効果はなかったと報告している²⁹⁾。

小児の重症感染症に対する NSAIDs の効果を示す報告はない。また、小児科で頻用されているアセトアミノフェンの効果を示す臨床報告もみられない。現段階では小児重症感染症に対する NSAIDs 使用は推奨するものではない。

VII. 抗エンドトキシン療法

エンドトキシンは lipopolysaccharide (LPS) のことで、グラム陰性桿菌の外膜の構成成分である。LPS は LPS 結合蛋白と結合すると、単球-マクロファージ上の CD14 に運ばれて複合体を形成する。LPS-CD14 複合体は、単球-マクロファージに発現している Toll-like receptor と結合し、細胞内情報伝達を誘導する。そして、サイトカインや脂質メディエーター、凝固因子が放出され、全身に炎症およびショックを引き起こす。

エンドトキシンショックに対して抗エンドトキシン療法、抗サイトカイン療法の研究が行われたが、臨床的に有意な効果は認められなかった³⁰⁾。その後、エンドトキシンの血中濃度を低下させる体外除去療法に注目がおかれた。わが国では polymyxin-B 固相化カラムを用いた直接血液吸着療法 (DHP-PMX) が行われている。PMX はエンドトキシンの除去、あるいは殺菌効果がある。

Nakamura らによる RCT³¹⁾ は、対象は急性腎不

表 主要な治療法に関する研究結果

治療法	研究 (患者数)	デザイン (主な対象)	主要な結果	文献番号
ステロイド	Valoor, et al (38 人)	RCT (小児)	大量輸液不応性ショックをきたした septic shock 患者に低用量ステロイド投与. 生存率に差を認めない	4)
	Zimmerman, et al (477 人)	後方視的研究 (小児)	ショックから離脱までの期間. 28 日全死亡率に差なし	5)
IVIg	Werdan, et al (653 人)	RCT (成人)	28 日全死亡率の改善を認めず	8)
	Brocklehurst, et al (3,493 人)	RCT (新生児)	2 歳時の死亡率もしくは重篤な障害の発生率は有意差を認めず	9)
	El-Nawawy, et al (100 人)	RCT (小児)	死亡率の低下・入院期間の短縮などを認めた	10)
rTM	Yamakawa, et al (65 人)	後方視的研究 (成人)	有意差はないものの, 28 日全死亡率は低い傾向	15)
	Yagasaki, et al (25 人)	Case series (小児)	感染症と血液疾患患者対象, 20 名が DIC から回復した	16)
抗サイトカイン	Morris, et al (70 人)	RCT (成人)	抗 TNF- α 抗体である AZD9773 を使用. 2 時間以内に TNF- α の血中濃度が低下する	18)
	Aikawa, et al (20 人)	RCT (成人)	日本人に抗 TNF- α 抗体である AZD9773 を使用した. TNF- α の血中濃度は速やかに低下する	19)
PAF-AH	Opal, et al (1,425 人)	RCT (成人)	28 日全死亡率に差を認めない	21)
TCV309	Poeze, et al (98 人)	RCT (成人)	56 日全死亡率に差を認めない. 14 日後の臓器障害は改善	22)
BB-882	Vincent, et al (152 人)	RCT (成人)	28 日全死亡率に差を認めない	23)
BN52021	Dhainaut, et al (609 人)	RTC (成人)	28 日全死亡率に差を認めない	24)
NSAIDs	Eisen, et al (7,945 人)	後方視的研究 (成人)	アスピリン内服は院内死亡率を低下させた. 腎障害は有意に増加した	25)
	Bernard, et al (455 人)	RCT (成人)	イブプロフェンは死亡率を改善しなかった	28)
	Kor, et al (3,855 人)	前方視的研究 (成人)	アスピリン治療は ALI/ARDS の発症予防効果を認めなかった	29)
PMX	Nemoto, et al (98 人)	RCT (成人)	PMX 群で死亡率が低下した. APACHE score >30 の重症例では改善を認めず	32)
	Vincent, et al (36 人)	RCT (成人)	死亡率・ICU 入院期間などに有意差なし	33)

全と敗血症性横紋筋融解症を有する患者で, PMX 使用群で生存率が高かったと結論づけている. Nemoto らによる RCT³²⁾は, 対象は成人の敗血症, 重症敗血症, 敗血症性ショックを呈した患者であ

るが, PMX による生存率改善は軽症～中等症の患者のみで認められた. Vincent らによる RCT³³⁾は, 欧州 6 施設の多施設で行われたものである. 対象は外科に入院中の重症敗血症患者, 原因が腹腔内

からのグラム陰性桿菌と考えられるもので、PMX群で致命率や重症度には有意差は認められなかった。

結論として、ショックを伴うような重症敗血症に対して生存率が改善したという RCT はない。軽症、中等症の敗血症、急性腎不全と横紋筋融解症を伴う敗血症に対しては生存率改善の可能性があるが、今後、大規模な標準治療との比較が必要と考えられる。現時点では敗血症に対する PMX の効果は限定的であるといえる。

結 語

今回、われわれは小児重症感染症における抗菌薬以外の治療法について検討を行った。表に概要をまとめた。いずれの治療法も、すべての重症感染症に対して有効というものはなく、またエビデンスが成人領域に限られているものも多かった。これらの治療を臨床で応用してゆくためには、それぞれの患者の病態を把握し、病態に応じた治療として使用してゆくことが重要である。また、質の高いエビデンスを作ってゆくことにより、重症感染症の予後改善が期待される。

文 献

- 1) Dellinger RP, et al : Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012. Crit Care Med 41 : 580-637, 2013
- 2) Bone RC, et al : A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 317 : 653-658, 1987
- 3) Pizarro CF, et al : Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. Crit Care Med 33 : 855-859, 2005
- 4) Valoor HT, et al : Low-dose hydrocortisone in pediatric septic shock : an exploratory study in a third world setting. Pediatr Crit Care Med 10 : 121-125, 2009
- 5) Zimmerman JJ, et al : Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis : observations from the RESOLVE study. Pediatr Crit Care Med 12 : 2-8, 2011
- 6) 日本集中治療医学会小児集中治療委員会 : 日本での小児敗血症診療のための推奨, 2013
- 7) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会編 : 日本版敗血症診療ガイドライン The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis. 日集中医誌 20 : 124-173, 2013
- 8) Werdan K, et al : Score-based immunoglobulin therapy of sepsis (SBITS) Study Group. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis : The SBITS study. Crit Care Med 35 : 2693-2701, 2007
- 9) Brocklehurst P, et al : INIS Collaborative Group. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. N Engl J Med 365 : 1201-1211, 2011
- 10) El-Nawawy A, et al : Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients : A prospective study in a pediatric intensive care unit. J Trop Pediatr 51 : 271-278, 2005
- 11) Bernard GR, et al : Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 344 : 699-709, 2001
- 12) Fourrier F : Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis : an evidence-based review. Crit Care Med 32 : S534-541, 2004
- 13) Nadel S, et al : Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis : a multicenter phase III randomized controlled trial. Lancet 369 : 836-843, 2007
- 14) Ranieri VM, et al : Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. N Engl J Med 366 : 2055-2064, 2012
- 15) Yamakawa K, et al : Recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation : a multicenter propensity score analysis. Intensive Care Med 39 : 644-652, 2013
- 16) Yagasaki H, et al : Treatment responses for disseminated intravascular coagulation in 25 children treated with recombinant thrombomodulin : a single institution experience. Thromb Res 130 : e289-293, 2012
- 17) Honda T, et al : A novel strategy for hemolytic uremic syndrome : successful treatment with

- thrombomodulin α . *Pediatrics* 131 : e928-933, 2013
- 18) Morris PE, et al : A placebo-controlled, double-blind, dose-escalation study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics of single and multiple intravenous infusions of AZD9773 in patients with severe sepsis and septic shock. *Critical Care* 16 : R31, 2012
 - 19) Aikawa N, et al : A Phase II study of polyclonal anti-TNF- α (AZD9773) in Japanese patients with severe sepsis and/or septic shock. *J Infect Chemother* 19 (5) : 931-940, 2013
 - 20) 織田成人, 他 : 重症感染症の病態とメディエーター. *日外会誌* 104 (7) : 511-517, 2003
 - 21) Opal S, et al : Recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase for treatment of severe sepsis : results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Crit Care Med* 32 : 332-341, 2004
 - 22) Poeze M, et al : Decreased organ failure in patients with severe SIRS and septic shock treated with the platelet-activating factor antagonist TCV-309 : a prospective, multicenter, double-blind, randomized phase II trial. *TCV-309 Septic Shock Study Group. Shock* 14 : 421-428, 2000
 - 23) Vincent JL, et al : Phase II multicenter clinical study of the platelet-activating factor receptor antagonist BB-882 in the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 28 : 638-642, 2000
 - 24) Dhainaut JF, et al : Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis : a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *BN 52021 Sepsis Investigator Group. Crit Care Med* 26 : 1963-1971, 1998
 - 25) Eisen DP, et al : Acetyl salicylic acid usage and mortality in critically-ill patients with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Crit Care Med* 40 (6) : 1761-1767, 2012
 - 26) Winning J, et al : Anti-platelet drugs and outcome in severe infection : clinical impact and underlying mechanisms. *Platelets* 20 : 50-57, 2009
 - 27) Erlich JM, et al : Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury : a population-based cohort study. *Chest* 139 : 289-295, 2011
 - 28) Bernard GR, et al : The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 336 : 912-918, 1997
 - 29) Kor DJ, et al : Association of prehospitalization aspirin therapy and acute lung injury : results of a multicenter international observational study of at-risk patients. *Crit Care Med* 39 : 2393-2400, 2011
 - 30) Opal SM, et al : Confirmatory interleukin-1 antagonist trial in severe sepsis : A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care Med* 25 : 1115-1124, 1997
 - 31) Nakamura T, et al : Effect of polymyxin B immobilized fiber hemoperfusion on sepsis induced rhabdomyolysis with acute renal failure. *Nephron* 86 : 210, 2000
 - 32) Nemoto H, et al : Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif* 19 : 361-368, 2001
 - 33) Vincent JL, et al : A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartilage in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock* 23 : 400-405, 2005

* * *