

JSEPTIC クイズ第 10 弾

(2019 年 2 月実施)

J S E P T I C 症例クイズ

クイズ作成者

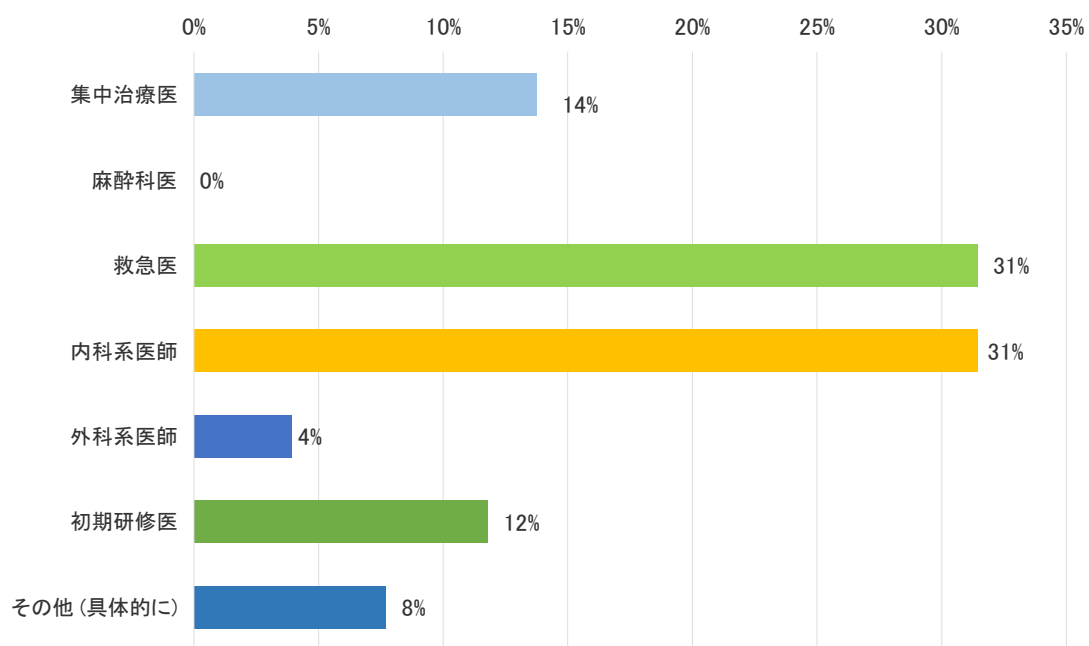
自治医科大学附属さいたま医療センター

麻酔科集中治療部 岩崎夢大

2019年2月の問題の解答

今回は2019年3月15日の時点で50名の方が解答して下さいました。問題と皆様の答え、解答および解説を掲載したいと思います。

<回答者内訳>



※その他

- ・看護師
- ・感染症内科
- ・小児科医
- ・理学療法士

以下の症例についてのクイズに教えてください。

症例：50代男性

現病歴：救急搬送となる2日前より下痢が持続し、家人が救急要請をしたが本人が拒否したため不搬送となっていた。症状が改善しなかったため再度家人が救急要請をし、当院に搬送された。下痢に血は混じっていなかった。食事に関しては、生ものなど含め特記すべき事項はなし。

既往歴：高血圧、脳幹梗塞で入院歴あり

近医で糖尿病を指摘されていたが、生活習慣の改善を指導されただけで薬物加療は行われていなかった。

内服薬：ラフチジン、ベタヒスチン、アスピリン、カンデサルタン シレキセチル/アムロジピン合剤、ドンペリドン

アレルギー歴：なし

社会歴：喫煙歴なし、飲酒習慣なし。

来院時バイタル；GCS E2V2M5, HR 110/min, BP 80/50 mmHg, RR 28/min, SpO2 98% (O2 6L)

来院時身体所見；項部硬直はつきりせず、口腔内衛生不良、胸部両側ラ音あり、末梢冷感あり、腹部圧痛は意識障害にて不明、明らかな皮疹などはなし、外傷もなし

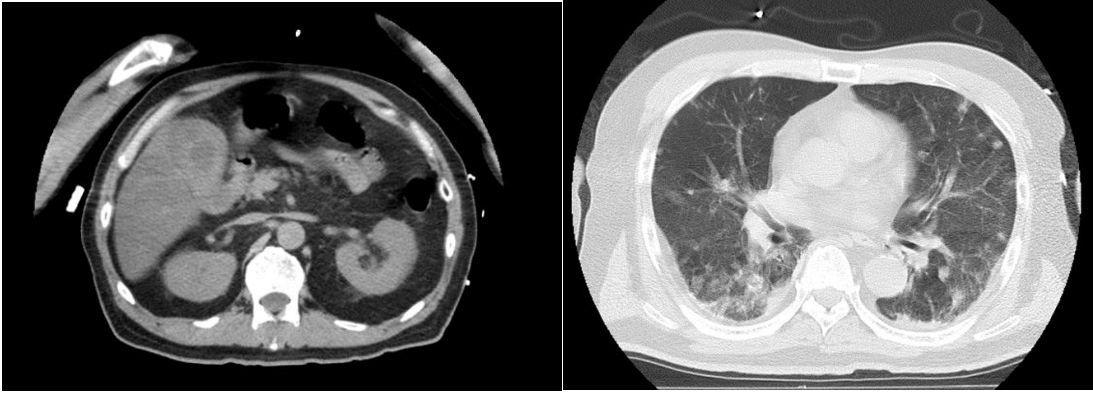
心臓超音波検査：頻脈で poor study だが明らかな局所壁運動異常はなく、全体的に hyperdynamic の印象。有意な弁膜症の指摘もなし。

採血検査所見：pH 7.352, PaCO2 22.7mmHg, PaO2 72mmHg, HCO3⁻ 13 mEq/L, BE -11, 乳酸値 3. mmol/L, TP 5.8 g/dl, Alb 2.8g/dl, T-bil 0.54mg/dl, D-Bil 0.37mg/dl, Na 128mEq/L, K 5.1mEq/L, Cl 92 mEq/L, BUN 70mg/dl, Cre 1.53mg/dl, Glu 709mg/dl, HbA1c (NGSP) 14.1%

尿定性検査所見：比重 1.027、糖定性 4+、アセトン体 2+、尿中白血球 (-)、亜硝酸塩 (-)

髄液検査所見：比重 1.007, フィブリン+, 総蛋白定量 152g/dl, 髄液糖定量 343mg/dl, 細胞数 8

来院時腹部 CT 及び胸部の単純 CT を下に示す。



Q1. この患者の病態は糖尿病性ケトアシドーシス及び高浸透圧高血糖症候群（以下DKA/HHS）DKA/HHS だが、Sepsis も合併していると考えられた。Sepsis の診断基準を述べよ。また他の合併疾患として可能性があるものも挙げよ。

<皆様の回答>

qSOFA

- GCS<15 sBP≤100 呼吸数≥ 22 左記 2 項目以上
- HR>100 GCS<15 RR>22 胆嚢炎の合併。
- qSOFA 3 点で CT 上胆嚢壁肥厚を認める
- qSOFA GCS13 点未満、sBP100mmHg、呼吸数 22 回/分のうち 2 項目を満たす。
- qsofa 呼吸数 22 回以上、GCS14 点未満、SBP90 以下を全て満たしている。血液ガスで AG が開大している。
- qSOFA 誤嚥性肺炎、脱水、脂肪肝、胆嚢炎
- qSOFA : 2 点以上～呼吸・意識の変容 CT で胆嚢壁腫大～胆嚢炎疑い
- qSOFA : 2 点以上 (呼吸数、血圧、意識レベル) 急性胆嚢炎
- qSOFA ≥ 2
- qSOFA2 点以上で SOFA2 点以上の増加。感染に起因する制御不能な宿主反応から臓器不全に陥った状態。髄膜炎？髄液糖比の低下？が気になる。
- 感染症であり qSOFA2 点以上
- 感染症が疑われ、qSOFA ≥ 2 + SOFA ≥ 2 (ベースが不明だが) より敗血症と診断した。また CT で胆嚢腫大と Septic emboli が疑われる所見がある。
- 非 ICU 患者のため、qSOFA 2 点以上 市中肺炎、AKI、腹腔内感染症
- ICU 患者：感染症が疑われ、SOFA スコアが 2 点以上の急上昇。非 ICU 患者：qSOFA で 2 点以上で敗血症を疑う。SOFA 2 点以上の急上昇で確定診断。本症例 qSOFA 3 点 SOFA 2 点以上の上昇 (呼吸器、循環器、腎機能、中枢神経) 合併疾患 急性胆嚢炎、septic emboli
- 感染症が疑われる患者で、qSOFA2 項目以上合致し、SOFA2 点以上の時敗血症と診断する。合併疾患として肝膿瘍、敗血症性塞栓症、感染性心内膜炎、低栄養、脱水症を疑う。
- 呼吸回数 22 回以上 意識レベルの低下 収縮期血圧 110 以下 両側肺炎、胆嚢炎
- 収縮期血圧 < 100 呼吸数 > 22 意識レベル低下

SOFA に関連するもの

- 感染+SOFA2 点以上増悪
- 感染を伴った SOFA2 点以上

- ・感染による SOFA スコアの 2 点以上の急な上昇。
- ・感染が疑われ、SOFA 2 点以上増加
- ・感染症に起因する SOFA score 2 点以上の増加
- ・感染症および SOFA スコアの 2 点以上の上昇 合併疾患：急性胆嚢炎、敗血症性肺塞栓症。
- ・感染症が疑われ、SOFA score が 2 点以上上昇したもの septic emboli または shower emboli (感染性心内膜炎含む)
- ・感染症の疑いがあり、SOFA スコアの 2 点以上の急上昇があること。クレブシエラが検出されたため肺炎が合併疾患の可能性あり。
- ・感染症を基礎疾患とし、SOFA スコアが 2 点以上上昇したもの。糞線虫感染、ATL 眼内炎、髄膜炎、脳膿瘍、敗血症性肺塞栓
- ・感染症を疑い、SOFA score 2 点以上の上昇を認める症例。胆嚢炎 AMI 脳塞栓症 腸管壊死。
- ・感染に伴う臓器障害 SOFA 2 点以上の上昇。感染性心内膜炎、悪性腫瘍、結核
- ・感染症 (疑いを含む) と SOFA スコア 2 点以上。肺炎、心不全
- ・敗血症の診断基準 感染症 (疑いを含む) と Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアの 2 点以上の上昇 他の合併疾患 ・ARDS ・副腎不全

Q1. 解答・解説

解答：救急外来の胆嚢炎疑い患者で qSOFA 3 点、SOFA score も 2 点以上のため Sepsis と診断する。他の合併疾患として、心筋虚血、膵炎などの虚血疾患・炎症性疾患も鑑別となる。SGLT2 阻害薬使用に伴う医原性の DKA 発症も鑑別となる。

解説：Sepsis の診断基準は変遷している。かつての“感染に伴う SIRS=Sepsis”というのは成人の感染症患者では使用されなくなり⁽¹⁾⁽²⁾、sequential organ failure assessment score (以下 SOFA score)を用いて Sepsis を診断するのが主流である。Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock⁽³⁾によれば、救急外来に来院した感染症が疑われる患者は quick SOFA score (以下 qSOFA)を用いてスクリーニングを行い、臓器障害の評価を SOFA score を用いて行った後に Sepsis と診断する (文献 3、page 808 の図を参照)。qSOFA は ER、一般病棟にて Sepsis のスクリーニングのために用いられるスコアであり、呼吸数 22/min 以上、意識障害、収縮期血圧 100mmHg 以下、の 3 項目のうちいくつを満たすかでスコアが決定する。本症例では理学所見が意識障害の影響で把握しにくいものの、画像上胆嚢炎を疑う所見を認める。かつ、本症例では、呼吸数、

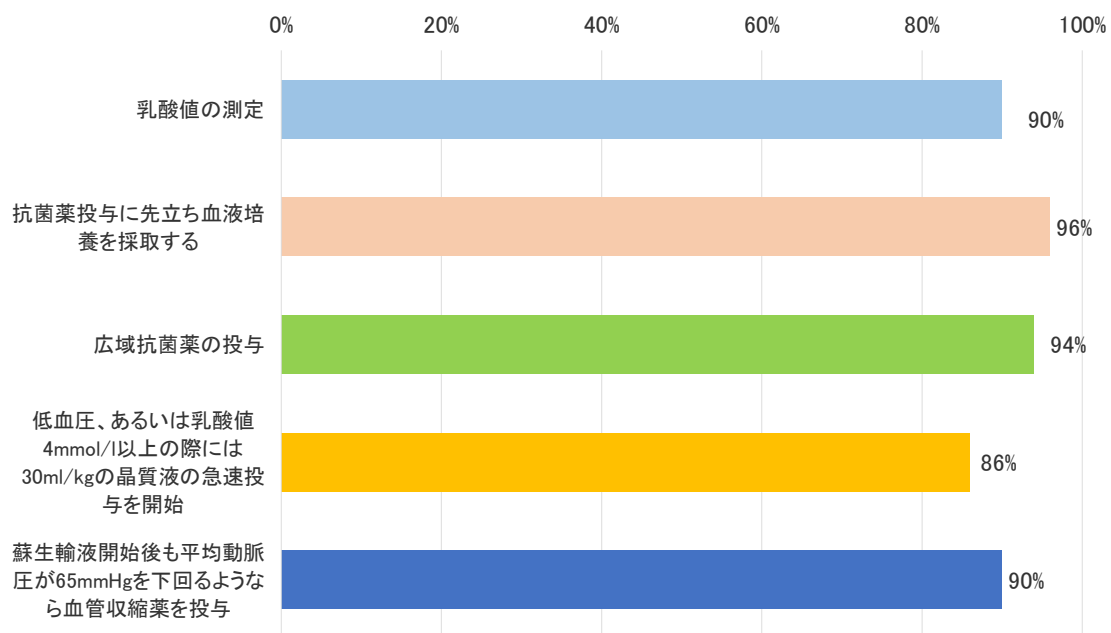
意識障害、低血圧があり qSOFA3 点、SOFA score も 2 点以上の上昇がある。Sepsis3 においては、平均動脈圧 65mmHg 以上を維持するために昇圧剤が必要である事かつ乳酸値 2mmol/l 以上である事が敗血症性ショックの定義である。本症例では血管収縮薬はまだ使用していないことから、まだこれらの条件は満たされていないが、総合的な臨床像から本症例ではすでに敗血症性ショックを合併した重症の患者として積極的な治療を進めていく必要がある。本症例のように、変遷していく診断基準に当てはまらない場合でも、病態生理学的に“敗血症性ショック”であることは珍しくなく、実臨床では用語の定義に過度にこだわる必要はない。DKA/HHS の患者を診た際には、高血糖の加療や脱水・電解質補正が重要なことは周知な事項であるが、それに加えて原因検索も非常に重要である。感染症、急性膵炎、心筋虚血、インスリンの不使用や、近年では医原性のもとして糖尿病患者に使用されている SGLT2 阻害薬なども DKA の原因になることは知られている。ショックの対応に加え、超音波検査を用いた各種病態の鑑別、問診での内服歴の確認などが初期対応として必須となる。

余談だが、ここでは初日の肺野 CT を挙げた。Septic emboli を疑わせるようなびまん性浸潤影が認められる。今後この CT 所見がどのような変化をしていくかも見えていただきたい。

Q2. 本症例では、急性胆嚢炎が原因でDKA/HHSを発症したと考えた。循環血液量減少性ショックもあるものの、Sepsisの合併からもSeptic shockの合併も考える。Septic shockの患者に対して行う初期治療として、1時間以内に行うべき処置を全て挙げよ。

- A, 乳酸値の測定
- B, 抗菌薬投与に先立ち血液培養を採取する
- C, 広域抗菌薬の投与
- D, 低血圧、あるいは乳酸値 4mmol/l 以上の際には 30ml/kg の晶質液の急速投与を開始
- E, 蘇生輸液開始後も平均動脈圧が 65mmHg を下回るようなら血管収縮薬を投与

<皆様の回答>



Q2. 解答・解説

解答：A-E すべて

解説：昨年 The Surviving Sepsis Campaign Bundle の Update が発表された⁽⁷⁾。元々は SSCG 2012 にて 3hours bundle, 6hours bundle として時間内での治療到達目標が設定されていた⁽⁴⁾。それらは 3 時間以内に乳酸値の測定、血液培養を採取、広域スペクトラムの抗菌薬の投与、蘇生輸液の投与を行い、6 時間以内に（低血圧の場合は）血管収縮薬の投与をして平均動脈圧 65mmHg 以上を目指す、CVP・ScvO₂ の測定を行う、乳酸値高値の場合には再検を行う、といった内容であった。このバンドルの評価を行った研究も存在し⁽⁵⁾（⁶）これらのバンドルの導入に伴い、死亡率の減少が認められたと報告されている。ただし、3hours bundle などを見て、これでは実臨床の敗血症治療において治療介入が遅すぎるのでは、と感じたことがある人も少なくないのではなかろうか。抗菌薬投与の時間に関しては様々な研究が存在するが、投与遅れにより 1 時間ごとに 4% ずつ死亡率が減少する⁽⁶⁾ という研究も存在する。実際に敗血症診療に当たる救急医・集中治療医などは、1 時間以内の抗菌薬投与を目標にしている臨床医が実情であると思われる。

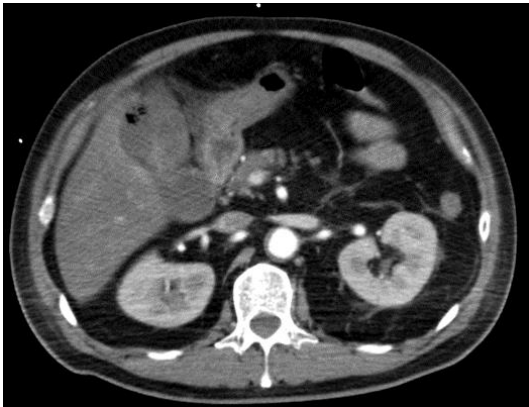
今回のアップデート⁽⁷⁾では SSCG2012 の各種バンドルに盛り込まれていた内容は hour-1 bundle として一括りにされ（図 2 参照）、①乳酸値を測定し、2mmol/l を超えている場合には再検する（クリアランス、上昇の有無の評価を行う）、②抗菌薬投与に先立ち血液培養を採取する③広域抗菌薬の投与を行う（ガイドラインとしては広域抗菌薬と謳っているが、感染のフォーカスに合わせ抗菌薬の種類の選択を行うのは妥当と考える）、④低血圧に対する十分な蘇生輸液、⑤血行動態が改善しない場合の血管収縮薬の投与を初期の 1 時間で行う、というように変更された。すなわち今まで 3 時間以内に行うべき処置を全て 1 時間以内に行うように簡略化され、6 hours bundle の大部分は削除された。この内容の方がより実臨床に即している印象を受けるかもしれない。しかしこの hour-1 bundle の踏襲を行うことにより、Sepsis でない患者への医原性の過剰輸液、不要な抗菌薬投与とそれに伴う弊害として耐性菌の増加、*C. difficile* infection の増加が懸念される、との指摘もある⁽⁸⁾ため、どの患者にこの bundle を適応するか十分に吟味する必要があることは、記憶にとどめておいていただきたい。本症例では DKA/HHS の誘因として画像上胆嚢炎があり Sepsis と診断されること、心臓超音波検査の所見上心筋梗塞を疑わず、未治療の糖尿病があることから易感染状態であることを考えると、早期から Septic shock を考え hour-1 bundle を踏襲することのメリットはあるのではないだろうか。今後の研究が待たれる。なお、Surviving Sepsis Campaign のホームページに、Hour-1 bundle についての教育ツールがアップされている。興味のある方は下記の URL より、内容を確認いただきたい。

<http://www.survivingsepsis.org/Bundles/Pages/default.aspx>

1, Measure lactate level, Remeasure if initial lactate is > 2mmol/L.
2, Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics.
3, Administer broad-spectrum antibiotics.
4, Begin rapid administration of 30ml/kg crystalloid for hypotension or lactate > 4mmol/L
5, Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain MAP > 65mmHg
“Time zero” or “time of presentation” is defined as the time of triage in the Emergency Department or, if presenting from another care venue, the earliest chart annotation consistent with all elements of sepsis (formerly severe sepsis) or septic shock ascertained through chart review.

表 1 : Hour-1 bundle の概要 (文献 7 より引用)

Q3. 来院時よりメロペネムとバンコマイシンの投与を開始した。翌日、バイタルサインの悪化、腹部所見の悪化から CT の再検査を行い、胆嚢内に air の所見が認められ、壊死性胆嚢炎と診断し、緊急手術が施行された。後日血液培養にて *Klebsiella pneumoniae* が検出された。感受性を以下に示す。追加で行う検査、処置、治療として正しいのはどれか。全て選べ。



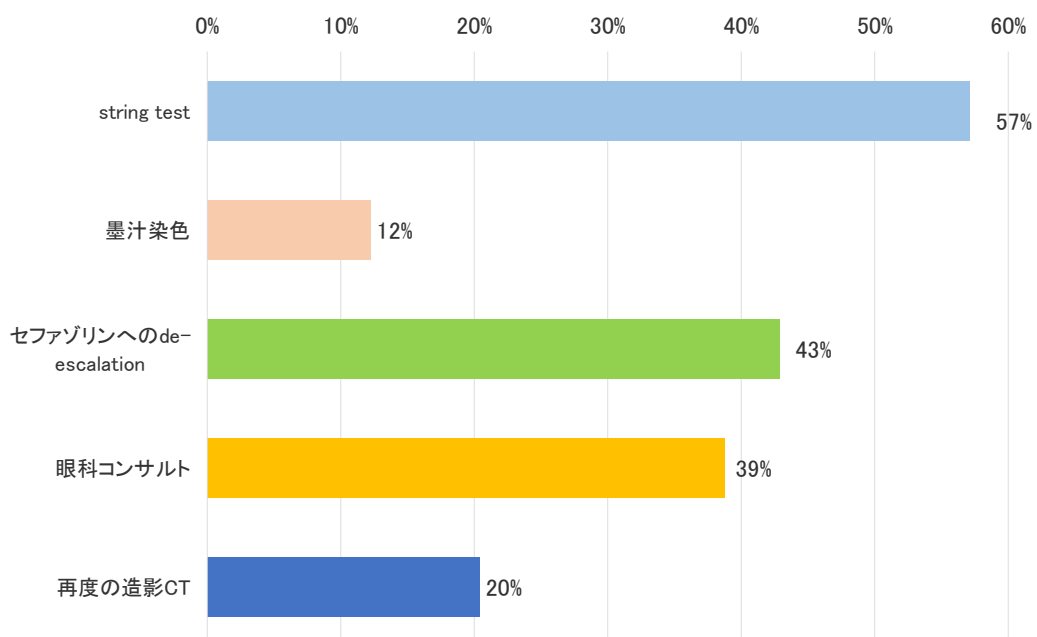
腹部造影 CT

ABPC	R	16	AZT	S	<1
PIPC	S	<16	IPM/CS	S	<1
ABPC/SBT	S	<8	MEPM	S	<1
TAZ/PIP	S	<16	GM	S	<4
CEZ	S	<1	AMK	S	<8
CTX	S	<1	CPFX	S	<0.063
CAZ	S	<1	LVFX	S	<2
CFPM	S	<1	ST	S	<40

感受性試験

- A, string test
- B, 墨汁染色
- C, セファゾリンへの de-escalation
- D, 眼科コンサルト
- E, 再度の造影 CT

<皆様の回答>



Q3. 解答・解説

解答: A, D, E

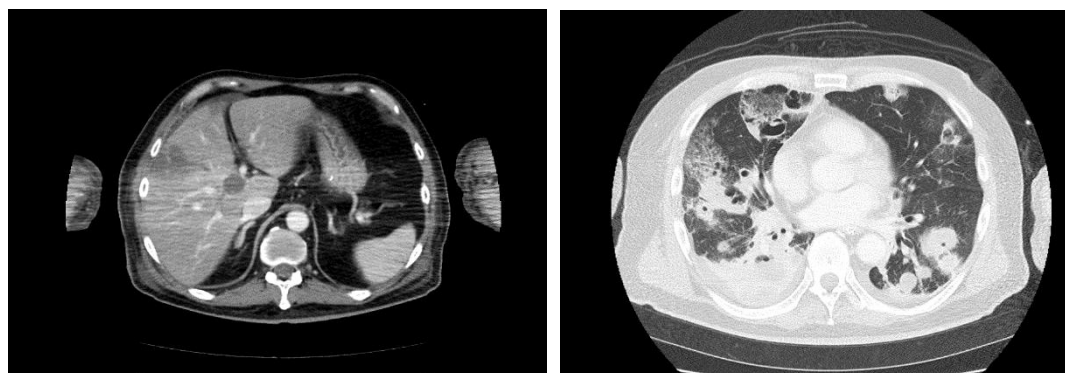
解説: 本症例のような *K. pneumoniae* の感染症において、必ず考えなければならないのは Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hv-KP) の存在である⁽⁹⁾。*K. pneumoniae* は菌体表面にある粘稠性の莢膜多糖体により、食細胞による貪食に抵抗して病原性を発揮する、とされている。この莢膜多糖体の粘稠性が極めて高い、過粘稠性株による重篤な感染症が、1990年代より東南アジアに局限して市中感染型として発生していたことが2004年に報告された⁽¹⁰⁾。3~42%と幅はあるものの、高い死亡率を有することも本疾患の特徴である。本病原菌は市中感染として免疫不全のない若年者にも発症すると言われており、肝膿瘍脾膿瘍・肺炎・肺膿瘍・髄膜炎・眼内炎などの原因となり、各々が合併することがあることがある。従って造影CTなどでの全身の膿瘍のスクリーニングや眼科の診察が治療方針確定のためにも必要となる。眼内炎・特に外傷などに伴わず Sepsis を契機に発症する Endogenous endophthalmitis に関しては、*K. pneumoniae* に限らず、*S. aureus*、*Streptococci*、*Escherichia Coli*、*Candida species*、*Aspergillus* なども起因菌となることが知られている⁽¹¹⁾。これらの病原体による菌血症では眼内炎の合併が報告されており、時として眼球摘出が治療のために必要となる。患者の眼症状、身体所見から眼内炎の合併の可能性が考えられる時は眼科コンサルトの閾値を低くしておくべきである。アジアでの疫学を考慮に入れると、特にクレブシエラ菌血症で肝膿瘍を合併している時は無条件で眼科コンサルトを行っても良いかもしれない⁽¹²⁾。

また薬剤感受性も参考になる。ESBL 産生菌の場合には hv-KP である可能性が低く、⁽¹³⁾ 報告されているほとんどの hv-KP は AMPC を除いて感受性良好である。ただし、その結果を見て安易に CEZ に de-escalation するのは危険かもしれない。過粘稠性株に限らず、*K. pneumoniae* が原因の肝膿瘍において CEZ で治療した場合、CTX に比べて他部位の感染症・膿瘍が発症することが明らかになっている⁽¹⁴⁾。特に本研究は、hv-KP が認識されていなかった時期の台湾で発症した肝膿瘍症例に対して、抗菌薬の優位性を比較しており、遺伝子検査は行っていないにしろある一定の割合で hv-KP が原因であった可能性がある。hv-KP に限ったの抗菌薬の研究というのは見つけられなかったが、髄液への移行性なども加味すると第3世代セフェムまでの de-escalation にとどめるのが現実的な選択肢と考える。

問題はどのように hv-KP と特定するかである。hv-KP の血清型は K1, K2 株と言われるものが多い。他に染色体性の *magA* とプラスミド性の *rmpA* の2つの遺伝子が高い粘稠性に関係するというのがこの hv-KP の特徴である。遺伝子検査でないと hv-KP の確定ができないが、スクリーニングとして存在するのが string test である⁽⁹⁾。これは羊血液寒天培地

で培養したコロニーを釣菌することで行う簡便なスクリーニング検査で、5mm 以上糸を引く株が magA と rmpA の存在と相関があるため陽性と診断される。引用文献 9 に String test の写真が掲載されているため、参照していただきたい。5mm をカットオフとした場合、感度 90% 近くであり簡便なものの有用な検査であるが、特異度 60% 台で決して高くはないことは覚えておく必要がある⁽¹⁵⁾。

本症例は *K. pneumoniae* が血液培養から検出された段階で、検査室で String test を行ってもらい、検査技師から String test 陽性の連絡を受け、Hypervirulent *K. pneumoniae* infection による胆嚢炎が想定された。意識障害の遷延から髄膜炎の合併も想定し CTRX 2g/ 12 hour での加療を開始した。眼科診察を依頼したが明らかな眼内炎所見は認められなかった。血液培養の陰性化は第 3 病日で確認したが、9 病日に造影 CT を再検した際に、新規の肝膿瘍を疑わせる所見、並びに肺膿瘍の顕在化が認められた。抗菌薬の継続、可能な範囲での経皮ドレナージを施行した。状態は徐々に安定し、第 60 病日に転院となる。本症例の原因菌は現在遺伝子検査にて菌株の同定を行っている。



造影 CT：腹部造影 CT にて肝臓の一部の Low density area が認められ、肝膿瘍形成が疑われる。肺野造影 CT においては、初期に Septic emboli と思われた部分が空洞形成・膿瘍化している所見が認められる。

まとめ

今回は DKA/HHS の背景に Septic shock を合併していた比較的良好に遭遇する症例を提示したが、hv-KP による感染症で全身への膿瘍形成をきたし、治療に難渋した 1 例であった。起病菌が分かれば de-escalation を行い治療終了、というわけではない。Septic shock の初期対応に加え、菌毎の特性を理解した治療介入が必要であり、ドレナージなどの外科的処置を適切な時期に施行し感染源のコントロールを行う必要がある。

参考文献

1. 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.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2001; 31:1250-06.
3. Singer M, Deutchman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2016; 315:801-10.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;39(2):165-228
5. Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med*. 2015 Sep;41(9):1620-8.
6. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2235-2244.
7. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*. 2018 Jun;46(6):997-1000.
8. Marik PE, Farkas JD, Spiegel R, et al. POINT: Should the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Be Retired? Yes. *Chest*. 2019 Jan;155(1):12-14
9. Alyssa S. Shon, Rajinder P.S. Bajwa, and Thomas A. Russo. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*. A new and dangerous breed. *Virulence*. 2013 Feb 15; 4(2): 107-118.
10. Fang CT, Chuang YP, Shun CT, et al. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic

- complications. J Exp Med. 2004 Mar 1;199(5):697-705
11. Durand ML. Bacterial and Fungal Endophthalmitis.
 12. Chew KL, Lin RTP, Teo JWP. Klebsiella pneumoniae in Singapore: Hypervirulent Infections and the Carbapenemase Threat. Front Cell Infect Microbiol. 2017 Dec 12;7:515.
 13. Lin YT, Jeng YY, Chen TL, Fung CP. Bacteremic community-acquired pneumonia due to Klebsiella pneumoniae: clinical and microbiological characteristics in Taiwan, 2001-2008. BMC Infect Dis 2010; 10:307;
 12. Hsiao-Pei Cheng, L. K. Siu, and Feng-Yee Chang. Extended-Spectrum Cephalosporin Compared to Cefazolin for Treatment of Klebsiella pneumoniae-Caused Liver Abscess. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Jul; 47(7): 2088-2092.
 13. Tan TY, Cheng Y, Ong M. Performance characteristics and clinical predictive value of the string test for detection of hepato-virulent Klebsiella pneumoniae isolated from blood cultures. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 Feb;78(2):127-8

JSEPTIC 症例クイズに対するご意見やご要望をご記入ください。

- ・臨床に即しており、誰にとっても知っておくべき集中治療のイロハを、今回のように症例ベースで学べるクイズであってほしい。
- ・最初の血液ガス分析が、PaCO₂ 22.7mmHg, PaCO₂, 72mmHg??
- ・クイズってとても刺激的です!!有難うございます。
- ・これからも楽しみにしています。コメディカルも回答しやすいクイズもご検討ください。
- ・勉強不足のため問題の意図する所がわかりませんでした。