

Journal Club

Sepsis & Septic shock

新定義 (Sepsis-3)

東京ベイ・浦安市川医療センター
内科 PGY4 宮村智裕

本日の論文

Clinical Review & Education

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

JAMA. 2016;315(8):801–810

Sepsisの定義が変更

Sepsisの定義

感染により起こる、
異常な宿主反応により
命を脅かすような臓器不全

以前のSevere Sepsisの概念を包括
SIRSを満たすことは不要とされた

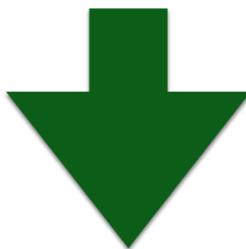
これまでの流れ

Sepsisの定義

2001年に最後に改定



病理生物学、マネジメント、疫学研究の進歩



定義の再検討が必要

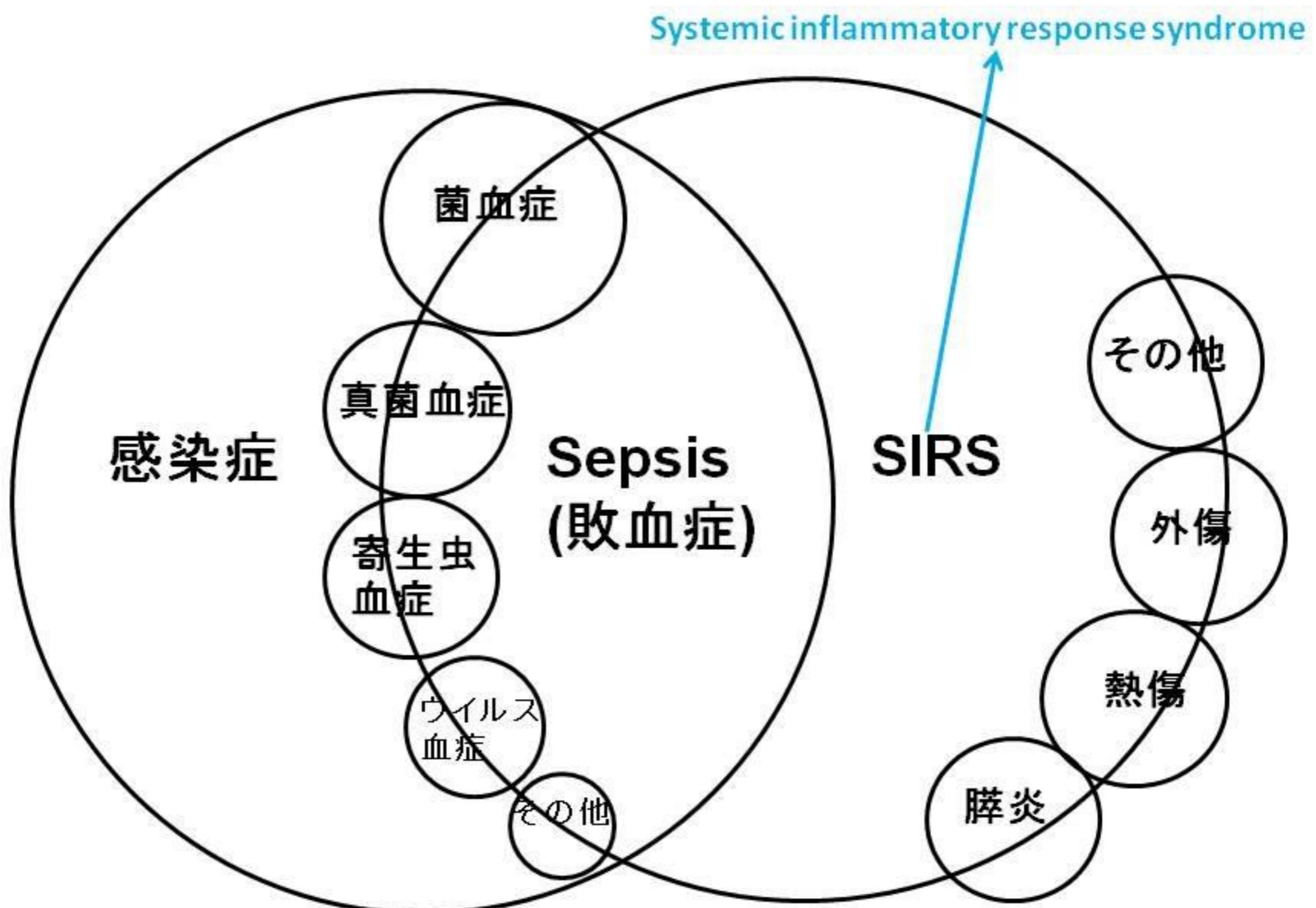
Sepsis 定義の流れ

1991年に最初に定義

感染によるSIRS

さらに臓器障害を伴えば

severe sepsisとされていた



SIRS基準

Box 1. SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

Two or more of:

Temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$

Heart rate $>90/\text{min}$

Respiratory rate $>20/\text{min}$ or $\text{Paco}_2 <32 \text{ mm Hg (4.3 kPa)}$

White blood cell count $>12\,000/\text{mm}^3$ or $<4000/\text{mm}^3$
or $>10\%$ immature bands

From Bone et al.⁹

2001年

- International Sepsis Definition Conference
- 定義を再検討
- SIRSは感度が過剰であり、非特異的である

新しい診断基準が発表

Infection^a

Documented or suspected *and* some of the following^b:

General parameters

- Fever (core temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$)
- Hypothermia (core temperature $<36^{\circ}\text{C}$)
- Heart rate $>90 \text{ bpm}$ or $>2 \text{ SD}$ above the normal value for age
- Tachypnea: $>30 \text{ bpm}$
- Altered mental status
- Significant edema or positive fluid balance ($>20 \text{ ml/kg}$ over 24 h)
- Hyperglycemia (plasma glucose $>110 \text{ mg/dl}$ or 7.7 mM/l) in the absence of diabetes

一般

Inflammatory parameters

- Leukocytosis (white blood cell count $>12,000/\mu\text{l}$)
- Leukopenia (white blood cell count $<4,000/\mu\text{l}$)
- Normal white blood cell count with $>10\%$ immature forms
- Plasma C reactive protein $>2 \text{ SD}$ above the normal value
- Plasma procalcitonin $>2 \text{ SD}$ above the normal value

炎症

Hemodynamic parameters

- Arterial hypotension^b (systolic blood pressure $<90 \text{ mmHg}$, mean arterial pressure <70 , or a systolic blood pressure decrease $>40 \text{ mmHg}$ in adults or $<2 \text{ SD}$ below normal for age)

循環

Mixed venous oxygen saturation $>70\%$ ^b

Cardiac index $>3.5 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2\text{c,d}}$

Organ dysfunction parameters

Arterial hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$)

Acute oliguria (urine output $<0.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ or 45 mM/l for at least 2 h)

Creatinine increase $>0.5 \text{ mg/dl}$

Coagulation abnormalities (international normalized ratio >1.5 or activated partial thromboplastin time $>60 \text{ s}$)

Ileus (absent bowel sounds)

Thrombocytopenia (platelet count $<100,000/\mu\text{l}$)

Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin $>4 \text{ mg/dl}$ or 70 mmol/l)

臓器障害

Tissue perfusion parameters

Hyperlactatemia ($>3 \text{ mmol/l}$)

Decreased capillary refill or mottling

還流障害

Infection^a

Documented or suspected *and* some of the following^b:

General parameters

Fever (core temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$)

Hypothermia (core temperature $<36^{\circ}\text{C}$)

Heart rate >90 bpm or >2 SD above the normal value for age

Tachypnea: >30 bpm

Altered mental status

Significant edema or positive fluid balance (>20 ml/kg over 24 h)

Hyperglycemia (plasma glucose >110 mg/dl or 7.7 mM/l) in the absence of diabetes

項目が多い
いくつ満たせばいいか示されていない
精度もそれほど高くない

or a systolic blood pressure decrease >40 mmHg in adults or <2 SD below normal for age)

Mixed venous oxygen saturation $>70\%$ ^b

Cardiac index $>3.5\text{ l min}^{-1}\text{ m}^{-2}$ ^{c,d}

Organ dysfunction parameters

Arterial hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$)

Acute oliguria (urine output <0.5 ml kg $^{-1}$ h $^{-1}$ or 45 mM/l for at least 2 h)

Creatinine increase >0.5 mg/dl

Coagulation abnormalities (international normalized ratio >1.5 or activated partial thromboplastin time >60 s)

Ileus (absent bowel sounds)

Thrombocytopenia (platelet count $<100,000/\mu\text{l}$)

Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin >4 mg/dl or 70 mmol/l)

Tissue perfusion parameters

Hyperlactatemia (>3 mmol/l)

Decreased capillary refill or mottling

Surviving Sepsis Campaign
Guideline 2012でも、
2001年の定義が踏襲されている
(乳酸値の数値が異なるなど
マイナーな変更はあり)

これまでの定義の問題点

1. 定義が曖昧であった
2. 炎症への過度なフォーカス
 - ・ 臓器障害へフォーカスすべき
3. SIRSの過剰感度、低特異度
 - ・ 軽症例、単なる感染を含んでしまう
4. Sepsisの定義の多様性
 - ・ 一貫性のある研究の妨げになる

これまでの定義の問題点

1. 定義が曖昧であった
2. 炎症への過度なフォーカス

重症度、死亡率の高い患者群の把握が不十分

質の高い研究ができるない

4. Sepsisの定義の多様性
 - ・一貫性のある研究の妨げになる

Sepsis

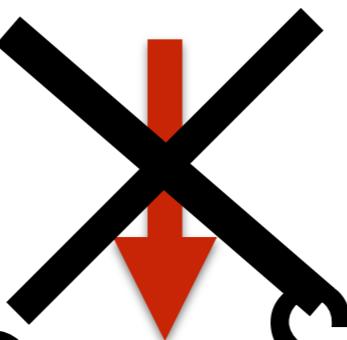


Severe Sepsis



Septic Shock

Sepsis



Severe Sepsis



Septic Shock

Sepsisの定義

感染により起こる、
異常な宿主反応により
命を脅かすような臓器不全

以前のSevere Sepsisの概念を包括
SIRSを満たすことは不要とされた

本文

背景

- ・ Sepsisはアメリカの医療費の5%を占める
- ・ 高齢化などにより発生率はさらに上昇
- ・ 世界中で最も死者が多い病気かもしれない
- ・ 生存しても、長期的な身体的精神的障害を起こす可能性

目的

1. 感染
2. 宿主の異常免疫反応
3. 臓器障害

というSepsisの概念を包括し、
かつ簡単に活用できる基準を作る

方法

- ・2014年7月ESICM、SCCMが
スクフォースを結成
- ・19の集中治療や感染症、外科医などの
スペシャリスト集団よりなる
- ・資金は学会が援助
- ・会議やメールでの議論、投票を通じて決定
- ・その後各学会へ周知

結果

Box 2. Key Concepts of Sepsis

- Sepsis is the primary cause of death from infection, especially if not recognized and treated promptly. Its recognition mandates urgent attention.
- Sepsis is a syndrome shaped by pathogen factors and host factors (eg, sex, race and other genetic determinants, age, comorbidities, environment) with characteristics that evolve over time. What differentiates sepsis from infection is an aberrant or dysregulated host response and the presence of organ dysfunction.
- Sepsis-induced organ dysfunction may be occult; therefore, its presence should be considered in any patient presenting with infection. Conversely, unrecognized infection may be the cause of new-onset organ dysfunction. Any unexplained organ dysfunction should thus raise the possibility of underlying infection.
- The clinical and biological phenotype of sepsis can be modified by preexisting acute illness, long-standing comorbidities, medication, and interventions.
- Specific infections may result in local organ dysfunction without generating a dysregulated systemic host response.

Sepsisの定義

感染により起こる、
異常な宿主反応により
命を脅かすような臓器不全

以前のSevere Sepsisの概念を包括
SIRSを満たすことは不要とされた

Severe Sepsis

廃止

臓器障害の評価

様々なスコアが用いられてきた
そのため、報告の矛盾、一貫性のなさの原因に

一般的には**SOFAスコア**が
用いられてきた

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /µL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (µmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (µmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure;Pao₂, partial pressure of oxygen.^a Adapted from Vincent et al.²⁷^b Catecholamine doses are given as µg/kg/min for at least 1 hour.^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

スコアが高いと死亡率増加に
関係
項目が多い
集中治療領域以外で馴染みが薄い

どのClinical criteriaが
Sepsis検出に優れているか？

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Christopher W. Seymour, MD, MSc; Vincent X. Liu, MD, MSc; Theodore J. Iwashyna, MD, PhD; Frank M. Brunkhorst, MD; Thomas D. Rea, MD, MPH;
André Scherag, PhD; Gordon Rubenfeld, MD, MSc; Jeremy M. Kahn, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MD, MSc; Mervyn Singer, MD, FRCP;
Clifford S. Deutschman, MD, MS; Gabriel J. Escobar, MD; Derek C. Angus, MD, MPH

Clinical Criteria

- SIRS
- SOFA
- LODS
(Logistic Organ Dysfunction System)
- q SOFA (quick SOFA)

Table 1. Variables for Candidate Sepsis Criteria Among Encounters With Suspected Infection

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Criteria (Range, 0-4 Criteria)	Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) (Range, 0-24 Points)	Logistic Organ Dysfunction System (LODS) (Range, 0-22 Points) ^a	Quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (qSOFA) (Range, 0-3 Points)
Respiratory rate, breaths per minute	Pao ₂ /Fio ₂ ratio	Pao ₂ /Fio ₂ ratio	Respiratory rate, breaths per minute
White blood cell count, 10 ⁹ /L	Glasgow Coma Scale score	Glasgow Coma Scale score	Glasgow Coma Scale score
Bands, %	Mean arterial pressure, mm Hg	Systolic blood pressure, mm Hg	Systolic blood pressure, mm Hg
Heart rate, beats per minute	Administration of vasopressors with type/dose/rate of infusion	Heart rate, beats per minute	
Temperature, °C	Serum creatinine, mg/dL, or urine output, mL/d	Serum creatinine, mg/dL	
Arterial carbon dioxide tension, mm Hg	Bilirubin, mg/dL	Bilirubin, mg/dL	
	Platelet count, 10 ⁹ /L	Platelet count, 10 ⁹ /L	
		White blood cell count, 10 ⁹ /L	
		Urine output, L/d	
		Serum urea, mmol/L	
		Prothrombin time, % of standard	

調査方法

- ・ 1300万人の電子カルテより、148097人の
疑い患者を抽出 感染
- ・ 体液を培養されていること
- ・ 抗生剤を投与されていること
- ・ 2つのアウトカムを評価に使用
- ・ 院内死亡率、合併症率
- ・ ICU滞在 3 日以上

調査方法

- ・AUROCの評価
- ・スコアが2点以上変化したか否かでのアウトカム（院内死亡）の比較

院内死亡の予測妥当性

(predictive validity) を評価

ICU内

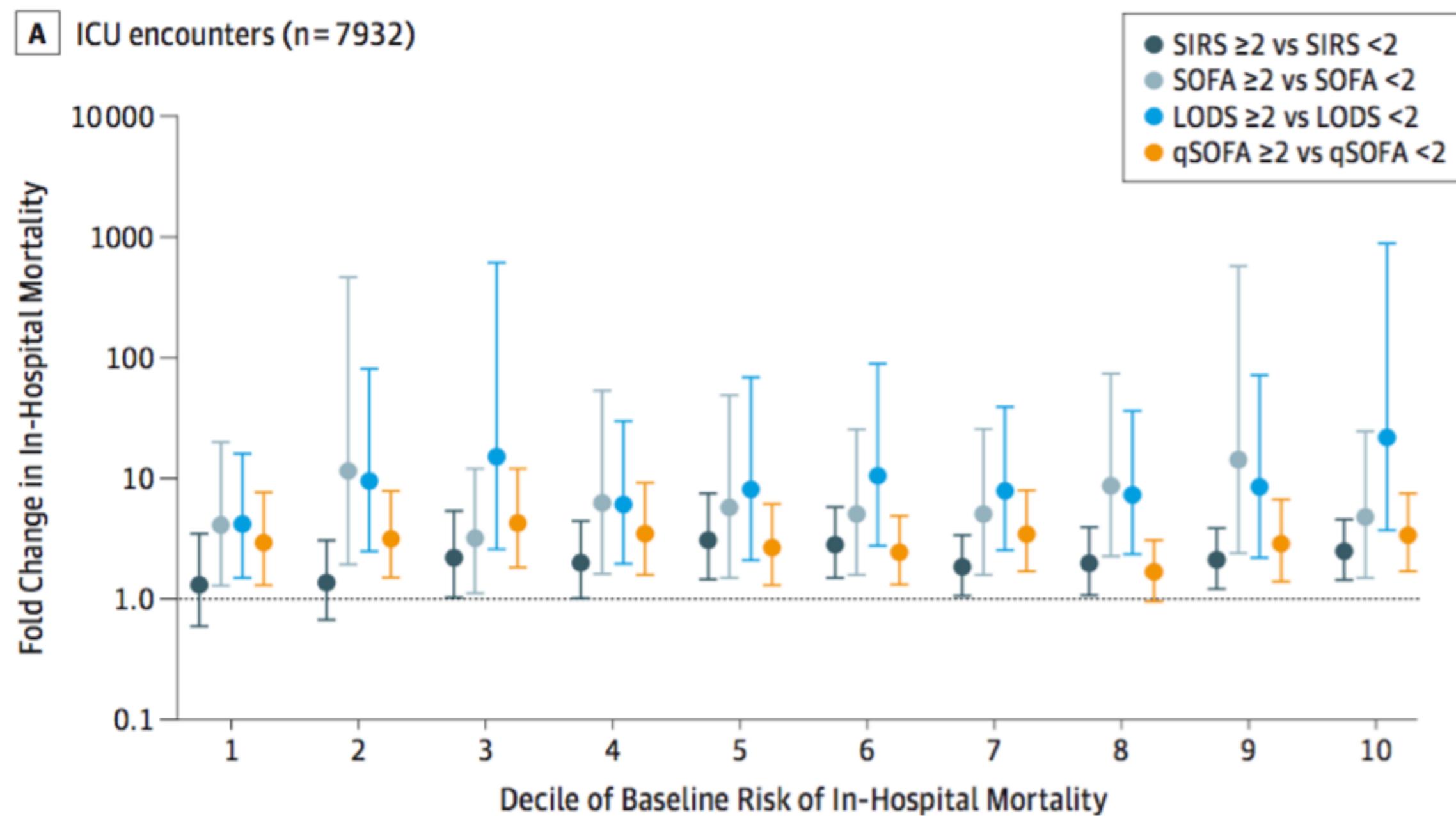
- SOFA、 LODS > SIRS
- スコアの2点以上の上昇も
同様のPredictive validityを持つ

SOFAスコアの2点以上の上昇で
院内死亡率が約10%増加する

A ICU encounters (n=7932)

	SIRS	SOFA	LODS	qSOFA
SIRS	0.64 (0.62-0.66)	0.43 (0.41-0.46)	0.41 (0.38-0.43)	0.46 (0.43-0.48)
SOFA	<.001	0.74 (0.73-0.76)	0.87 (0.87-0.88)	0.65 (0.63-0.66)
LODS	<.001	0.20	0.75 (0.73-0.76)	0.76 (0.75-0.77)
qSOFA	.01	<.001	<.001	0.66 (0.64-0.68)

Figure 4. Fold Change in Rate of In-Hospital Mortality (Log Scale) Comparing Encounters With ≥ 2 vs <2 Criteria for Each Decile of Baseline Risk in the UPMC Validation Cohort (N = 74 454)



Baseline risk, median (range), %	0.9 (0.6-1.1)	1.3 (1.1-13.2)	14.0 (13.3-14.6)	15.1 (14.6-15.6)	16.1 (15.6-16.5)	17.0 (16.6-17.4)	17.9 (17.4-18.3)	18.8 (18.3-19.2)	20.0 (19.2-20.9)	21.9 (20.9-26.8)
----------------------------------	------------------	-------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

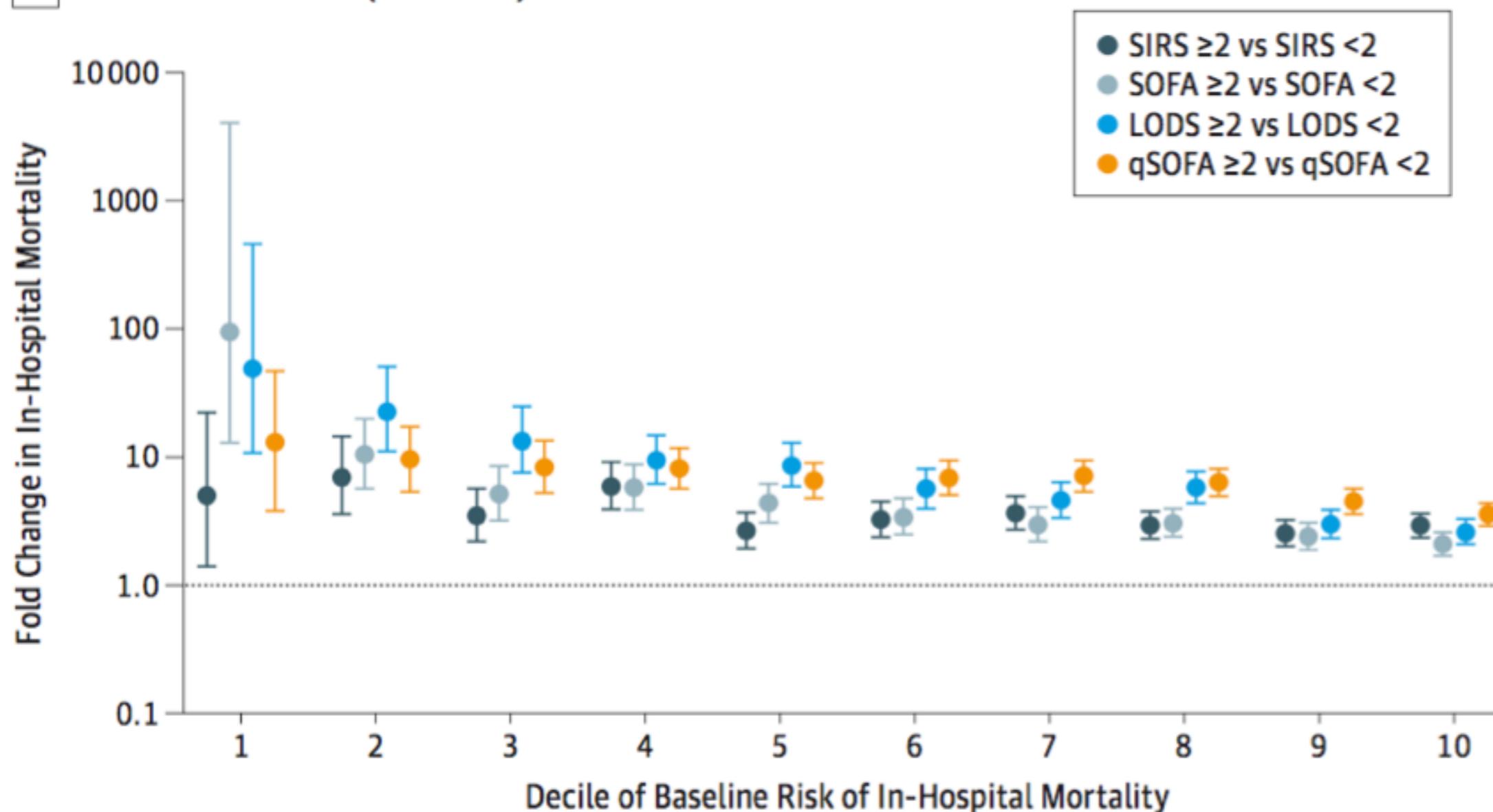
ICU外

- ・ SOFA、 LODS = S(RS)
- ・ スコアの 2 点以上の上昇も同様の結果

B Non-ICU encounters (n=66 522)

	SIRS	SOFA	LODS	qSOFA
SIRS	0.76 (0.75-0.77)	0.52 (0.51-0.53)	0.43 (0.42-0.44)	0.61 (0.61-0.62)
SOFA	<.001	0.79 (0.78-0.80)	0.80 (0.80-0.81)	0.59 (0.58-0.60)
LODS	<.001	<.001	0.81 (0.80-0.82)	0.68 (0.68-0.69)
qSOFA	<.001	<.001	.72	0.81 (0.80-0.82)

B Non-ICU encounters (n=66522)



Baseline risk, median (range), %	0.2 (0.2-0.6)	0.8 (0.6-1.0)	1.4 (1.1-1.6)	1.9 (1.6-2.1)	2.4 (2.1-2.6)	2.9 (2.6-3.1)	3.4 (3.1-3.6)	3.9 (3.6-4.2)	4.6 (4.2-5.2)	6.2 (5.2-17.7)
----------------------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	-------------------

臓器障害の指標

- ・ SOFAスコアはよく知られており、
LODSよりも簡便
- ・ SOFAスコアを指標として用いるこ
とを推奨

Box 3. New Terms and Definitions

- Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.
- Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA score ≥ 2 points consequent to the infection.
 - The baseline SOFA score can be assumed to be zero in patients not known to have preexisting organ dysfunction.
 - A SOFA score ≥ 2 reflects an overall mortality risk of approximately 10% in a general hospital population with suspected infection. Even patients presenting with modest dysfunction can deteriorate further, emphasizing the seriousness of this condition and the need for prompt and appropriate intervention, if not already being instituted.

SOFASコアの利点、問題点

- ・ 死亡リスクとの相関が証明
- ・ 後ろ向きにつけられる
機械によりつけることもできる
- ・ 採血検査や、昇圧剤の使用などが項目に入る
- ・ 機能不全を捉えるために時間がかかる

どのClinical criteria
がScreeningに適するか
?

qSOFAスコア

- ・ GCS 13点未満
- ・ SBP 100mmHg以下
- ・ 呼吸数 22回/分以上
- ・ 3つのうち2つを満たすと、AUROC 0.81

ICU外では、SOFAスコアと同等
→その後の検討でGCS 15未満でも同様の結果

B Non-ICU encounters (n=66 522)

	SIRS	SOFA	LODS	qSOFA
SIRS	0.76 (0.75-0.77)	0.52 (0.51-0.53)	0.43 (0.42-0.44)	0.61 (0.61-0.62)
SOFA	<.001	0.79 (0.78-0.80)	0.80 (0.80-0.81)	0.59 (0.58-0.60)
LODS	<.001	<.001	0.81 (0.80-0.82)	0.68 (0.68-0.69)
qSOFA	<.001	<.001	.72	0.81 (0.80-0.82)

qSOFAスコア

- ・さらなる臓器障害を調べるきっかけにできる
- ・治療の開始、escalationのきっかけにできる

簡便で、迅速に危機を認識し、対応するきっかけに

Sepsisの臨床的定義

感染症が前提にあり

- ・ ICUにおいては、SOFAスコアの2点以上の上昇
- ・ 院外、救急外来、一般病床においては

qSOFAスコアを最低2つ満たす

呼吸数22回以上 、意識障害 、SBP100mmHg以下

Septic shock

Septic Shock定義

- ・敗血症の中でも、死亡率を上昇させるような重篤な循環、細胞、代謝の異常を有する状態
- ・循環血漿量が十分な状態で、MAP65mmHg維持のために血管収縮薬が必要

かつ

- ・血清乳酸値が 2mmol/L (18mg/dl) 以上

- Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality.
- Patients with septic shock can be identified with a clinical construct of sepsis with persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP \geq 65 mm Hg and having a serum lactate level >2 mmol/L (18 mg/dL) despite adequate volume resuscitation. With these criteria, hospital mortality is in excess of 40%.

Abbreviations: MAP, mean arterial pressure; qSOFA, quick SOFA; SOFA: Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment.

Septic Shock定義

- ・低血圧 (MAP65以下)
- ・高乳酸血症
- ・昇圧剤の使用

上記3つの妥当性は

コホートスタディでテストされた

Research

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock

For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Manu Shankar-Hari, MD, MSc; Gary S. Phillips, MAS; Mitchell L. Levy, MD; Christopher W. Seymour, MD, MSc; Vincent X. Liu, MD, MSc; Clifford S. Deutschman, MD; Derek C. Angus, MD, MPh; Gordon D. Rubenfeld, MD, MSc; Mervyn Singer, MD, FRCP; for the Sepsis Definitions Task Force

昇圧剤必要高乳酸血症

VS

高乳酸血症のみ ($>2\text{mmol/L}$)

院内死亡率

42.3% VS 25.7%

他のデータベースからも
再現性のある結果が得られた

高乳酸血症について

- ・扱いに関して、意見が割れている
- ・潜在性ショックの重要なマーカーである
- ・測定できない環境ではSeptic Shockの診断が不可能になる
- ・感度は高いものの、特異度はそれほど高くない

- ・ 乳酸値測定は途上国などで一般的でない
- ・ だが、明らかに細胞機能の異常や死亡率の上昇に関係しており、低血圧、高乳酸血症の組み合わせを定義に用いた
- ・ 測定できなければ、CRTなどを用いることも必要かもしれない



Capillary refill time
(normal = < 2 seconds)

議論、限界

- ・ Sepsisの全容はまだ解明されていない
- ・ 完全な診断基準の確立は難しい
- ・ 一般化すること、すぐ使えること、
sepsisのメカニズムを反映することに重
点を置いた

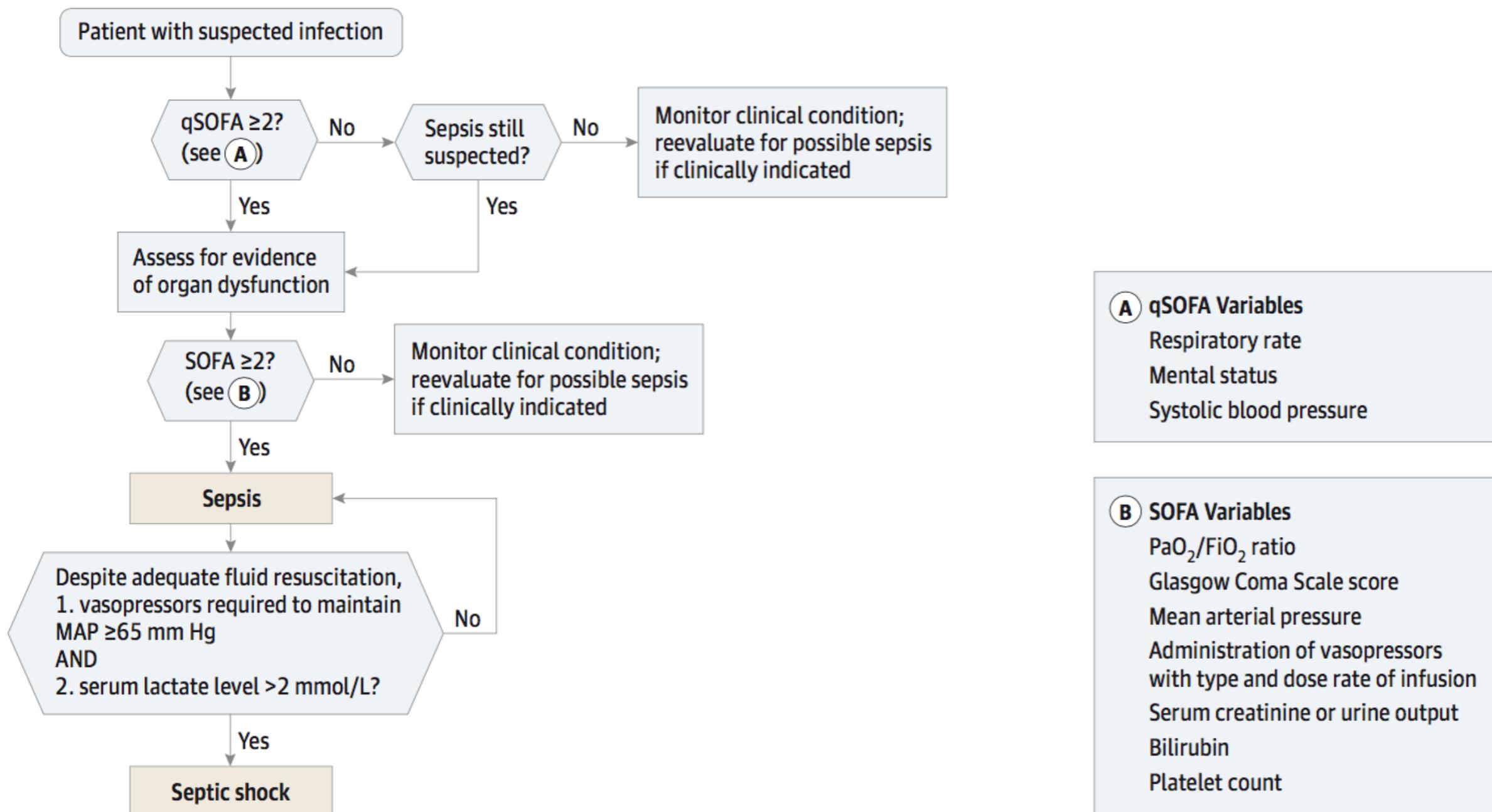
まずは感染症を疑わなければ、何も始まらない

qSOFAもSOFAも、それを満たさないからといってsepsisの否定はできない

精査や治療、ケア開始の遅れを起こしてはならない

実際の運用

Figure. Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock



The baseline Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score should be assumed to be zero unless the patient is known to have preexisting (acute or chronic) organ dysfunction before the onset of infection. qSOFA indicates quick SOFA; MAP, mean arterial pressure.

- qSOFAスコアは特にICU外で有用なツールになりうる
- ただし、データはほとんどアメリカからであり、アメリカ外でも前向きに検証が必要

考察

- ・ 救急外来や、時には院外でもqSOFAを用い、Sepsisの早期認識に努める必要がある
- ・ 今回の定義により、バイタルサイン把握の重要性がさらに強調された (RRSにもつながる?)
- ・ 乳酸値測定の重要性が増した
- ・ SOFA、qSOFAを満たさない患者を過小評価しないよう注意