

博士論文（要約）

A nationwide comparison between Sepsis-2 and Sepsis-3 definition
in Japan

（本邦での重症敗血症・敗血症性ショックの多施設共同後ろ向き
観察研究から解析した Sepsis-2 と Sepsis-3 定義の比較）

高氏 修平

（早川 峰司, 藤田 智）

学位論文題目

A nationwide comparison between Sepsis-2 and Sepsis-3 definition in Japan

(本邦での重症敗血症・敗血症性ショックの多施設共同後ろ向き観察研究から解析した Sepsis-2 と Sepsis-3 定義の比較)

共著者名

早川 峰司、藤田 智

Journal of intensive care medicine

(Online First: First Published January 13, 2019)

研究目的

2016年に敗血症の定義が Sepsis-2 から Sepsis-3 へと改定された。しかし、この新しい Sepsis-3 定義は特異度が高いものの感度が低いことに対する批判や先進国でのデータをもとに作られた定義であるため、すべての国において妥当なものであるかどうかについては議論が分かれている。本研究の目的は、本邦での敗血症についての多施設後ろ向きレジストリから Sepsis-3 と Sepsis-2 定義を比較することで Sepsis-3 の妥当性及び臨床的な有用性を検討することである。

材料・方法

本邦の 42ICU 施設からなる敗血症の多施設共同後ろ向き研究(The Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation: JSEPTIC-DIC study)のレジストリデータを用いた。JSEPTIC-DIC study は 2011 年 1 月から 2013 年 12 月までに Sepsis-2 基準により重症敗血症および敗血症性ショックと診断された 16 歳上の患者を対象としたデータセットである。本研究では、このレジストリの中から血清の乳酸値が欠落した症例を除いたデータを研究対象とした。対象患者は、Sepsis-2 基準により “Severe sepsis” 群と “Sepsis-2 shock” 群、および Sepsis-3 基準により “Sepsis-3 sepsis” 群と “Sepsis-3 shock” 群に分類された。さらに “Sepsis-2 shock” 群のうち、Sepsis-3 基準ではショックと分類されなかった群を “Sepsis-2 shock-only” 群と分類した。本研究は、この中から “Severe sepsis”、“Sepsis-2 shock-only”、“Sepsis-3 shock” 群の 3 群について比較し、検討を行った。

主要評価項目は ICU 死亡率とした。また副次評価項目は院内死亡率、Event-free days、最大 SOFA スコア、臓器不全数とした。

統計解析の手法は Fisher の正確確率検定および Kruskal-Wallis test (ボンフェローニ補正) を用いた。生存率は Kaplan-Meier 法を使用し、ログランク検定を用いた。さらに予後因子解析として多変量ロジスティック回帰分析を用いた。P 値<0.05 を統計学的有意水準と

した。統計解析ソフトとして EZR をすべての解析で使用した。

成績

JSEPTIC DIC 研究のレジストリデータに含まれる重症敗血症・敗血症性ショック 3195 例のうち、血清の乳酸値が欠落している 387 例を除いた 2797 例が本研究の対象となった。従来の Sepsis-2 基準により、“Severe sepsis” 群(N=1154)および“Sepsis-2 shock” 群(N=1643)に分類された。また Sepsis-3 基準により“Sepsis-3 sepsis” 群(N=1602)および“Sepsis-3 shock” 群(N=1195)に分類された。“Sepsis-2 shock” 群のうち Sepsis-3 基準ではショックと診断されなかった“Sepsis-2 shock-only” 群は 448 例(27.3%)おり、Sepsis-3 基準においても敗血症性ショックと診断された“Sepsis-3 shock” 群は 1195 例(72.7%)であった。

Severe sepsis, Sepsis-2 shock only, Sepsis-3 shock 群の 3 群比較

“Severe sepsis”、“Sepsis-2 shock-only”、“Sepsis-3 shock” 群の 3 群について比較検討を行った。主要評価項目である ICU 死亡率は“Severe sepsis” 群 (14.1%)、“Sepsis-2 shock-only” 群 (10.9%)、“Sepsis-3 shock” 群 (28.5%) であり、“Sepsis-3 shock” 群で有意に死亡率が高かった。生存時間分析では“Severe sepsis” 群と“Sepsis-2 shock-only” 群の間には有意差は認められなかった(P=0.098)。一方で、“Sepsis-3 shock” 群は他の群と比べ有意に死亡率が高かった(P<0.01)。

院内死亡に関わる予後因子の検討

さらに上記 3 群の院内死亡に関わる予後因子について多変量ロジスティック回帰分析を用いて解析した。肝機能障害と易感染状態は“Sepsis-2 shock-only” 群の独立した予後因子であった(肝機能障害: オッズ比(OR)=2.44、95%信頼区間(CI) 1.19-5.01、易感染状態: OR=2.66、CI 1.72-4.13)。一方、慢性心不全と慢性腎不全は“Sepsis-3 shock” 群の独立した予後因子であった(慢性心不全: OR=1.99、CI 1.12-3.53、慢性腎不全: OR=2.28、CI 1.36-3.84)。

考案

本研究の結果、Sepsis-2 基準で敗血症性ショックと診断された患者のうち、72.7%の患者は Sepsis-3 基準においても敗血症性ショックと診断されていた。一方で残り 27.3%の患者では Sepsis-3 基準では敗血症性ショックと診断されなかった。この“Sepsis-3 shock” 群は“Sepsis-2 shock-only” 群と比較して ICU 死亡率および院内死亡率が有意に高かった。一方で“Severe sepsis” 群と“Sepsis-2 shock-only” 群の間には ICU 死亡率および院内死亡率に有意差は認めなかった。これらの結果から Sepsis-3 基準による敗血症性ショックの診断は、集中治療を要する真に重症な患者を的確に抽出していると考えられた。

予後因子についての検討では、それぞれの敗血症群によって死亡に関連する基礎疾患の種類に違いがあることが明らかとなった。自明なことではあるが、Sepsis-3 基準の中には基礎疾患という項目は含まれていない。したがって Sepsis-3 基準で診断された敗血症患者のマネージメントを行っていく上で注意すべき点として基礎疾患の種類を考慮に入れた治療戦略をたてることが重要であると考えられた。

本研究の限界点は次の通りである。第一に本研究は後ろ向き研究であり、対象となった患者は Sepsis-3 基準によって診断されていない。さらに集積されたデータ項目にベースラインとなる SOFA スコアのデータが含まれていない問題がある。第二として基礎疾患の重症度に関するデータは欠落している点および、基礎疾患患者のサンプル数が少ない点があげられる。以上のことが本研究の結果に影響を与えている可能性がある。しかしながら、本邦での大規模なデータによって Sepsis-3 定義の妥当性や有効性について検討した研究はなく、本研究の意義は大きい。

結論

“Sepsis-2 shock-only” 群の ICU 死亡率および院内死亡率は “Sepsis-3 shock” 群と比較して有意に低かった。Sepsis-3 基準による敗血症性ショックの診断は従来の “Sepsis-2 shock” 群の中から、より重症な患者群を抽出している。

引用文献

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
2. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. 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). *JAMA*. 2016;315(8):775-787.
3. Ko BS, Kim K, Choi SH, et al. Prognosis of patients excluded by the definition of septic shock based on their lactate levels after initial fluid resuscitation: a prospective multicenter observational study. *Crit Care*. 2018;22(1):47.

参考論文

1. Takauji S, Hayakawa M, Ono K, Makise H. Respiratory extracorporeal membrane oxygenation for severe sepsis and septic shock in adults: a propensity score analysis in a multicenter retrospective observational study. *Acute Medicine & Surgery*. 2017;4(4):408-417.
2. 高氏修平, 早川峰司, 大野浩太, 藤田智. 成人重症敗血症・敗血症ショックに対する V-A ECMO についての後ろ向き研究. *日本救急医学会雑誌*. 2017;28(12):904-909.