

敗血症

國軍左營總醫院

急診醫學科 主治醫師

蔡秉昆

前言

- 全球敗血症發病率高達 437/100000
- 占美國住院人數的6%
- 敗血症(Sepsis) 意指人體針對感染產生一系列反應，導致器官功能失常(dysfunction) 的一種現象

前言

- 器官功能失常未能得到控制，將進一步惡化成多重器官衰竭(multiple organ failure) 或稱多重器官功能失常(multiple organ dysfunction syndrome)。
- 時至今日，敗血症及其併發症仍於全球造成相當多死亡

定義及診斷標準

- 1992 年 American College of Chest Physicians (ACCP) 及 Society of Critical Care Medicine(SCCM) 提出敗血症的定義
- 感染 (或疑似因感染) 造成的全身性炎症反應 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)
(四項指標中符合兩項 以上，即為 SIRS)
 - (1) 體溫大於 38 度 C 或 小於 36 度 C
 - (2) 心跳次數大於每分鐘 90 下
 - (3) 呼吸次數大於每分鐘 20 下或 PaCO₂ (動脈血二氧化碳分壓) 小於 32 mmHg
 - (4) 白血球 (white blood count)大於 $12000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 或是 小於 $4000 \times 10^3/\mu\text{L}$ 或是分類中有大於 10% 不成熟(band form)白血球

定義及診斷標準

- 嚴重敗血症 (severe sepsis)：因敗血症造成器官功能失常、組織灌流不足或低血壓
- 敗血性休克 (septic shock)：因敗血症導致即使在輸液復甦 (resuscitation) 後，仍呈現低血壓（定義為收縮壓小於 90 mmHg 或是比原先基準收縮壓降低 40mmHg）合併灌流異常。

定義及診斷標準

- 2001年共識會議增加
生理 (如: 水腫、高血糖、低血氧)、
實驗室 (如: C 反應蛋白 (C-Reactive protein, CRP)、前降鈣素
(Procalcitonin)、乳酸)、血行動力學(如: 心指數 (Cardiac
index)) 指標描述，期待及早診斷
- 仍維持先前因感染造成的 SIRS，即診斷為敗血症的定義

定義及診斷標準

- 2016 年修改敗血症的診斷標準
- 定義為因人體對感染的反應失調 (dysregulated)，導致危及生命的器官功能失常。
- 器官功能失常定義為 Sepsis- related Organ Failure Assessment (SOFA) score 急性上升兩分以上

SOFA score

- 心:MAP 與升壓劑
- 肝:Bilirubin
- 肺:P/F ratio
- 腎:Creatinine 與尿量
- 血:Platelet
- 神:Coma scale

SOFA score

系統	分數				
	0	1	2	3	4
呼吸 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 並使用呼吸器	< 100 並使用呼吸器
凝血 血小板 $\times 10^3/\text{uL}$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
肝臟 膽紅素 , mg/dL	< 1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	> 12
心血管	平均動 脈壓 $\geq$ 70 mmHg	平均動 脈壓 $<$ 70 mmHg	Dopamine < 5 (ug/kg/ min) 或任何 dobutamine	Dopamine 5.1-15 或 epinephrine $\leq$ 0.1 或 norepinephrine ≤ 0.1 (ug/kg/min)	Dopamine > 15 或 epinephrine $>$ 0.1 或 norepinephrine > 0.1 (ug/kg/min)
中樞神經 昏迷指數	15	13-14	10-12	6-9	< 6
腎臟 Creatinine, mg/dL 小便量 , mL/day	< 1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 < 500	> 5.0 < 200

定義及診斷標準

- 時提出 Quick SOFA (qSOFA) 準則 (criteria)，即若因感染（或是疑似因感染）造成

意識狀態改變

呼吸次數大於每分鐘 22 下

收縮壓小於 100 mmHg

- 三項指標符合兩項，也可診斷敗血症。

定義及診斷標準

- 敗血性休克:定義為，在適當的輸液復甦後，持續低血壓，需血管收縮藥物 (vasopressor) 維持平均動脈壓 (mean arterial pressure, MAP) 在 65 mmHg 以上，且血中乳酸大於 2 mmol/L (18 mg/dl)
- 捨棄“嚴重敗血症”，因敗血症已合併器官功能失常，極可能危及生命，只要診斷敗血症，即為嚴重狀態，不可等閒視之

定義及診斷標準

- 2021 年 guideline 捨棄 qSOFA，認為其相較於其他指標缺乏敏感度，不建議單獨使用 qSOFA 篩選病人是否為敗血症

1992, 2016 及 2021 年敗血症定義比較

	1992 年	2016	2021
敗血症	因感染 (或是疑似因感染) 造成的 SIRS	因感染造成 SOFA score 急性上升 2 分以上或 qSOFA 三項符合兩項	因感染造成 SOFA score 急性上升 2 分以上 (不建議單獨使用 qSOFA)
嚴重敗血症	因敗血症造成器官功能失常、組織灌流不足或低血壓	無此定義	無此定義
敗血性休克	因敗血症導致即使在輸液復甦後， 仍呈現低血壓合併灌流異常	在適當的輸液復甦後， 需藥物維持血壓， 且血中乳酸上升	在適當的輸液復甦後， 需藥物維持血壓， 且血中乳酸上升

qSOFA & SIRS

	敏感度	特異度
qSOFA	29.7%	96.1%
SIRS	61%	72.1%

治療

- 抗生素
- 輸液治療
- 昇壓藥物
- 類固醇

一、抗生素

- 及早給予適當的抗生素能有效降低敗血症 / 敗血性休克死亡率
- 若高度懷疑敗血症或 敗血性休克，應於一小時內給予抗生素
- 和 2016 年的建議不同，若總是追求及早給予抗生素，有抗生素濫用的危機。2021 年指引建議，若敗血症或敗血性休克的可能性不強，應繼續監測臨床變化，若仍有感染疑慮，仍建議使用抗生素

一、抗生素

- 2016 年指引建議起始的經驗性抗生素抗菌範圍應涵蓋所有可能的致病菌
- 2021 年指引則建議若 MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 或 / 以及黴菌感染風險高，應使用相對應抗生素
- 針對有高風險感染多重抗藥性革蘭氏陰性菌應使用兩種抗生素予以治療

一、抗生素

- 為了避免抗藥性產生，在確定致病菌後，應調整抗生素避免濫用
- 2016 年指引建議七到十天，視個別病情、治療反應、感染部位、致病菌種…等予以增減 使用天數
- 2021 年指引則建議，相較於長天數，更偏好短天數抗生素療程
- 搭配前降鈣素 (procalcitonin) 作為停用抗生素的參考，可能有減少抗生素使用天數及降低死亡率好處

二、輸液治療

- 2016 年指引建議，因敗血症引起的組織灌流不足，於前三小時內至少需給予每公斤理想體重 30ml crystalloid fluid (晶 體 溶 液)
- 2021 年指引仍維持此建議
- 對於容易因 大量輸液產生併發症的族群，如末期腎病、心 衰竭、肝硬化…等病人，治療指引未給予額外建議

二、輸液治療

- 2016 年指引建議，若血行動力學持續改善，可持續給予輸液
要用何種指標當作評估或治療目標，未多加著墨
- 2021 年指引則提到 lactate (乳酸) 或 capillary refill time (微血管 回
充時間) 可做為復甦的指引

二、輸液治療

- 病人無明顯組織灌流不足證據，採取保守輸液策略並不會增加風險
- 輸液應視同一般藥物，若無明確適應症，則不該貿然給予，避免增加可能的副作用
- 復甦結束後，要採取何種輸液策略，目前無足夠證據可建議。

二、輸液治療

	Crystalloid Saline	Balanced crystalloid	Colloid Albumin
特點	鈉及氯濃度高於血漿	除含有鈉、氯離子外， 亦含有鉀 鈣、離子	膠體溶液
	可能導致發炎、代謝性 酸中毒、腎動脈收縮、 降低 microcirculation (微 循環)	相較於 saline，可能較低 腎損傷及死亡風險	昂貴 相較於晶體溶液，較能 改善生理數值，但死亡 率無差異

二、輸液治療

- 2016 年指引建議，輸液選擇為 balanced crystalloids (平衡晶體溶液) 或 saline (生理食鹽水)
- 若需要大量輸液時，可考慮增加使用 albumin (白蛋白)
- 避免使用 hydroxyethyl starches (羥乙基澱粉) 因為會增加急性腎損傷及死亡風險
- Saline 的氯離子高於人體，有引起 hyperchloremic acidosis (高氯血酸中毒)，進而造成急性腎損傷的疑慮

二、輸液治療

- 分析發現，在敗血症，balanced crystalloids 相較於 saline 明顯降低 30 天死亡率 (balanced crystalloids 組:26.3% ， saline 組: 31.2% ， p 值 0.01)
- 2021 年指引建議復甦輸液選擇為 balanced crystalloids

二、輸液治療

- 敗血性休克可得到 albumin 補充的益處。
- 補充到血中 albumin 濃度到 30 g/l，平均 7 天給予 1100 毫升濃度 20% albumin
- 現行健保制度（僅血中 albumin 濃度未達 25 g/l 予以給付 albumin 滴注，上限為 50 克 albumin）有相當大鴻溝
- Fresh frozen plasma（新鮮冷凍血漿）和 albumin 一樣同為自然產生的 colloid（膠體溶液）。
- 於敗血症的角色不明確，治療指引未特別提及

三、昇壓藥物

- 治療指引建議目標 MAP 為 65 mmHg 以上
- 仍無法明確得知高血病史的敗血性休克，應設定的血壓目標
- 敗血性休克合併急性腎損傷血壓目標亦無定論。

三、昇壓藥物

- 2016 年指引建議 norepinephrine 作為首選升壓藥物。
- 若仍無法達到目標血壓，建議加入 vasopressin 或 Epinephrine
- 2021 年指引維持 norepinephrine 為第一線昇壓藥物的建議
- 2021 年指引則提到，若無法達到目標血壓，建議予以第二種藥物而非增加 norepinephrine 劑量。建議實務上若 norepinephrine 已達 0.25~0.5 μ g/kg/min，則開始給予 vasopressin
- 對於 norepinephrine 反應不佳的敗血性休克病人，及早併用其他藥物可能更容易達到目標血壓

三、昇壓藥物

- 2015 年系統性回顧 (systematic review) 及統合分析 (meta- analysis) 發現，相較於 Dopamine，用 norepinephrine 治療的病人死亡率較低、血行動力學較佳、副作用較少
- 第一線升壓劑使用 vasopressin 或 epinephrine 並無法比 norepinephrine 降低死亡率，考慮到證據等級，兩者使用順位在 norepinephrine 之後
- 血行動力學改善時升壓藥物 的調降治療指引未明確說明
- 2019 年回溯性研究發現，相較於先停用 norepinephrine，先停用 vasopressin，後續發生血行動力學不穩定的風險較高

升壓劑跟輸液

- 敗血症及敗血性休克的治療，通常在輸液復甦後仍無法恢復血壓，才考慮使用升壓藥物
- 2014 年回溯性研究發現，在外科加護病房發生敗血性休克後前六小時，每延遲一小時開始 norepinephrine 滴注增加 5.3% 死亡率
- 於敗血性休克前兩小時予以 norepinephrine 滴注比起超過兩小時後才給予 norepinephrine，二十八天死亡率較低

升壓劑跟輸液

- 2019 年研究，在輸液復甦中位數800ml時介入0.05 μ g/kg/min norepinephrine，相較標準治療，可得到較好的休克控制，死亡率無差距
- 1-hour bundle 亦提及，即便在輸液復甦尚未完成，若平均動脈壓無法達到 65 mmHg，應使用藥物維持血壓
- 為了達成敗血性休克目標血壓，輸液復甦與升壓劑兩者間的轉換時機，應視病人條件予以調整，不應用單一策略套用在所有病人。但目前仍未有好的指標可供參考

類固醇

- 2016 年指引建議，敗血性休克於輸液復甦及升壓劑使用後仍無法穩定血行動力學，予以 hydrocortisone，每天 200mg
- 2021 年指引未做調整。

類固醇

- 統合分析 發現，類固醇可加速休克緩解、減少升壓藥物使用、較低的第七天 SOFA 分數、減少加護病房住院天數、減少住院天數、減少呼吸器使用天數
- 類固醇的使用可望降低 28 天死亡率 或短期死亡率
- 類固醇常見的副作用包括高血糖、續發性感染、腸胃道出血、瞻妄 (delirium)、腦病變 (encephalopathy)

Sodium bicarbonate (碳酸氫鈉)

- 因灌流低下導致高乳酸酸血症，除非 pH 小於 7.15，2016 年指引反對使用 sodium bicarbonate
- 2018 年研究，於加護病房病人，代謝性酸血症 pH 小於 7.2，予以 sodium bicarbonate 使 pH 升高至 7.3 以上。雖未見死亡率差異
- 但於第 2 至 3 期急性腎損傷次分組中，使用 sodium bicarbonate 可降低死亡率
- 2021 年指引建議，敗血性休克合併代謝性酸血症 (ph 小於 7.2) 及第 2 至 3 期急性腎損傷，給予 sodium bicarbonate

Vitamin C (維他命 C) 及 thiamine (硫胺)

- Vitamin C 降低敗血症引起的器官損傷、於嚴重敗血症病人降低 SOFA score、C-reactive protein、procalcitonin、血管內皮損傷、減少嚴重燒傷病人所需復甦液體。Glucocorticoid 增加細胞攝取 vitamin C，vitamin C 可能回復 glucocorticoid receptor 功能，兩者間有協同作用
- 腎臟功能異常病人給予 vitamin C 可能增加 oxalate (草酸鹽) 於組織沉積及腎臟結石風險

Vitamin C (維他命 C) 及 thiamine (硫胺)

- Thiamine 缺乏影響 oxalate 代謝，使 glyoxylate (乙醛酸鹽) 於組織堆積，尿中排出增加，形成高草酸鹽尿
- 部分敗血性休克病人缺乏 thiamine，予以補充可降低死亡率
- Vitamin C 及 thiamine 不昂貴，相對安全且易於取得。之後，於敗血性休克合併使用這三種藥物的比例增加。後續研究發現其可降低加護病房住院天數、加速休克緩解、改善 SOFA score。
- 2021 年指引統整 RCT 結果發現 vitamin C 有降低死亡率傾向，但近期的兩篇 RCT 死亡率較偏向對照組，故反對於敗血症及敗血性休克使用維他命 C

Care bundle (組合式照護)

- 2015 年的觀察性研究發現，針對嚴重敗血症或敗血性休克，完成 3-hour 及 6-hour bundle (表四) 的病人死亡率較低

3-hour bundle	6-hour bundle
測量乳酸	追蹤乳酸 (如果初次測量 乳酸即偏高)
予以抗生素之前留取血液培養	若輸液復甦後仍持續低血壓則給予升壓
靜脈給予廣效性抗生素	若輸液復甦後仍持續低血壓或初次測量乳酸高於 4 mmol/L 則測量 CVP 及 ScvO2
若乳酸高於 4 mmol/L 或低血壓，則給予每公斤 體重 30 毫升 crystalloid	

Care bundle (組合式照護)

- 2018 年， 3-hour 及 6-hour bundle 修正為 1-hour bundle

1-hour bundle

測量乳酸。若測得數值大於 2 mmol/L，則需繼續追蹤

予以抗生素之前留取血液培養

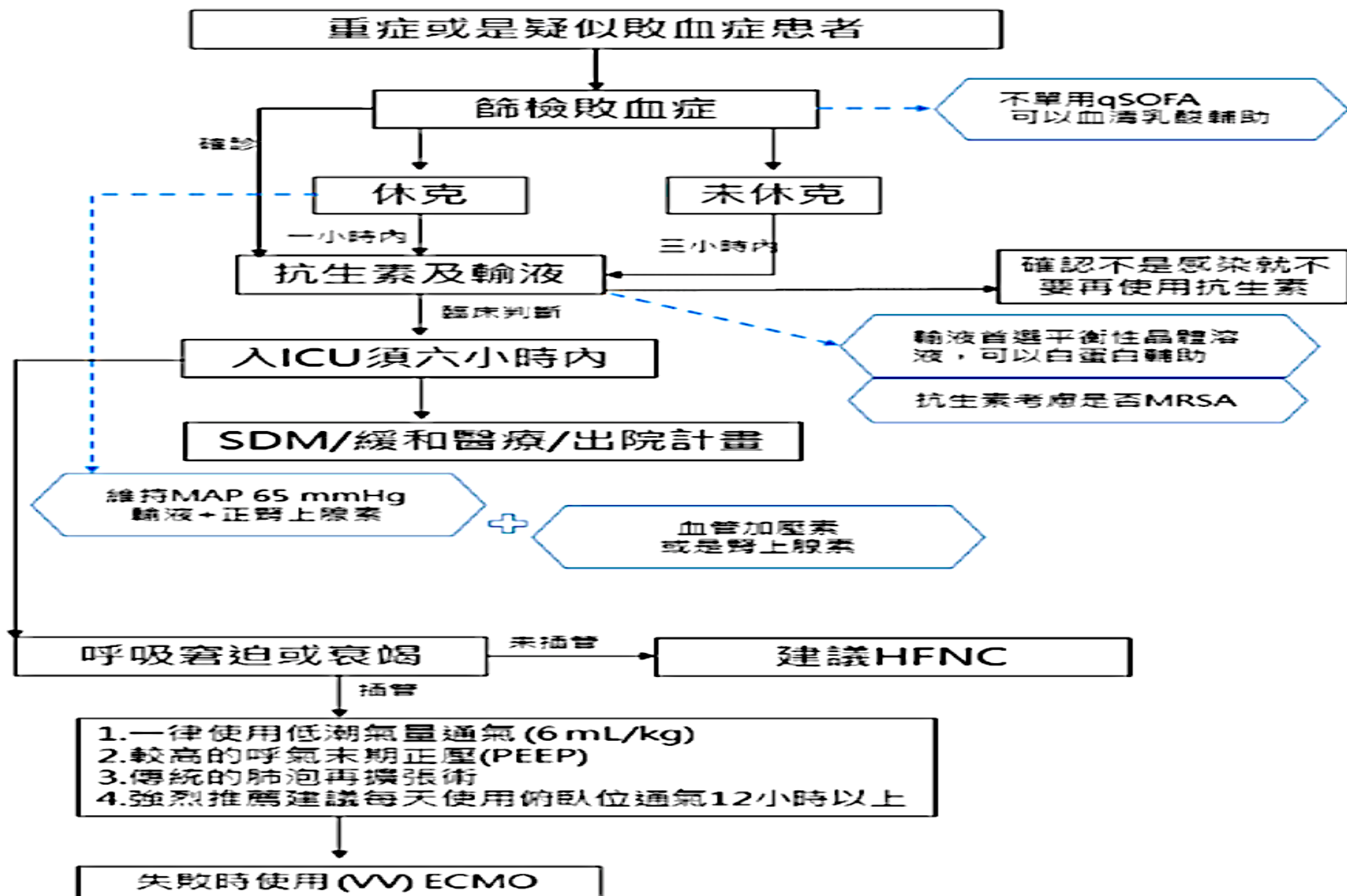
給予廣效性抗生素

於低血壓或是乳酸大於 4 mmol/L 的病人開始快速給予 每公斤體重 30 毫升
crystalloid

若病人在予以輸液復甦過程中或輸液復甦後低血壓， 給予升壓劑使平均動脈壓
大於等於 65 mmHg

Care bundle (組合式照護)

- 2021 年指引並未對 care bundle 多加著墨
- 臨床上使用亦需小心可能的副作用，如為了早期給予抗生素導致過度使用、輸液復甦造成的 fluid overload (過載)



結 論

- 敗血症病人異質性大，不應死守指引上的 治療建議套用在所有病人身上
- 臨床醫師應了解各 個治療策略的適應症、可能的好處及風險，為 每個病人打造最適當的治療方針，以期達到最 好的治療效果。