

敗血症とは何なのか？

そもそも敗血症とは何でしょうか？ 感染症と何が違うのか皆さんわかりますか？ 敗血症の考え方の歴史の変遷を辿りながら一緒に紐解いていきましょう。

敗血症とは？ 歴史から考える

近代医学のなかで「敗血症」という考え方は、古くは1914年に Schottmüller により提唱された「微生物が局所から血流に侵入し、病気の原因となっている状態」という考え方から始まり、これは「敗血症＝菌血症」とほぼ同じものでありました。なので当時は血流から菌を検出することに主眼が置かれており、様々な方法で菌を検出しようとしてきました。しかしながら時が経つにつれ、血流から菌が検出される菌血症でなくても同じような全身症状を呈することが段々とわかり、菌の検出にこだわる必要がないのではとの考えが生まれます。そこで1989年に、“The Septic Syndrome”として Balk らによって敗血症の考え方が刷新されたのです¹⁾。血流からの菌の検出に関係なく、“全身症状を伴う感染症”のことを“敗血症”と呼ぶべきという風潮となりました。しかしながら一言で“全身症状”と言ってもどのような症状のことか今一つははっきりしませんでした。

敗血症とは？ メカニズムから考える

一方でメカニズムという視点で考えますと、“侵襲に対応して免疫細胞が血中に放出した大量の炎症性サイトカインによる全身性の急性炎症反応”を一つの症候群として捉えようという考えから、全身性炎症反応症候群（sys-

表 1 SIRS の臨床診断基準

呼吸数	>20 回/分, または PaCO ₂ <32 mmHg
脈拍	>90 回/分
体温	<36°C, >38°C
白血球数	>12,000/mm ³ , または<4,000/mm ³ , または幼若白血球 10%以上

上記 4 項目のうち, 2 項目以上を満たせば SIRS と診断する²⁾.

temic inflammatory response syndrome: SIRS) が注目されます. 通常炎症というのは生体を防御するために起こる反応ですが, 炎症の反応が強すぎると逆に生体に不利となることがわかってきたのです. IL-1, IL-6, TNF (tumor necrosis factor)- α などの炎症性サイトカインが放出され, いわゆる高サイトカイン血症 (hypercytokinemia) の状態となります. またサイトカインだけではなく炎症細胞や免疫担当細胞からアデノシン 3 リン酸 (adenosine triphosphate: ATP) なども放出され異常高値となり, これらも生体にとって非常に不利になります.

そのためこれらの炎症性サイトカインなどを調節することにより炎症を制御できないかという新しい治療への挑戦が始まります. つまり抗菌薬で菌を殺すという異物に対する治療だけでなく, 生体内の免疫力をコントロールしようというものです. その場合に SIRS 患者という対象をきちんと定義しないといけないということで SIRS の臨床的な定義が決まりました. SIRS は, ① 呼吸数, ② 脈拍, ③ 体温, ④ 白血球数の 4 項目で評価することになり, それぞれ① >20 回/分, または PaCO₂<32 mmHg, ② >90 回/分, ③ <36°C, >38°C, ④ >12,000/mm³, または<4,000/mm³, または幼若白血球 10%以上, と定義され, これらを 2 項目以上満たす症例が SIRS と診断されることになりました (表 1)²⁾. この SIRS 分類の利点や短所などは第 3 章でお話しますが, この定義により敗血症研究が一気に躍進することになります. “感染に伴う SIRS” を “敗血症” と規定したため (図 1), それまで “SIRS” や “敗血症” はあくまで疾患概念の域を出なかったのですが, 実臨床での患者の定義を作ることで治療などの介入が可能な対象となったからです.

これが 1991 年の出来事で, 以後これらの炎症や免疫を調整しようとした

敗血症の概念

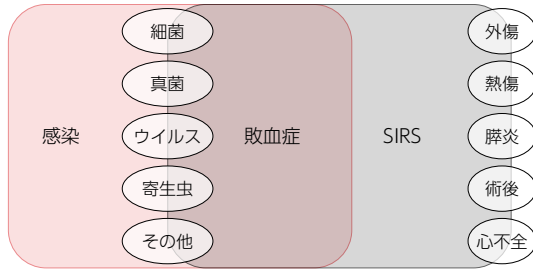


図1 敗血症は感染とSIRSから成り立つ

介入が行われることになり、これらは“敗血症治療”と呼ばれます。

敗血症治療とは？

敗血症が“感染に伴うSIRS”と定義されていることもあり、敗血症治療は二本柱から成り立っています。つまり、感染症の治療とSIRSの治療が必要なわけです。

感染症の治療は抗菌薬が主な治療法であり、1928年のペニシリンの発見以後目覚ましい発展を遂げています。1946年には結核菌にも有効なストレプトマイシンが発見されました。その後耐性を持つ菌も出現しましたが、様々な機序の抗菌薬が出現し、現在ではカルバペネム系抗菌薬などとても広域な抗菌薬も登場しています。敗血症の治療を成功させるためには感染とSIRS両方の治療が成功することが必要不可欠ですが、SIRS治療のほうは失敗の連続です。欧州を中心にTNF α 阻害薬(AZD9773)を用いてTNF- α を低下させ予後を改善しようという動きが出ましたが、結果として血中のTNF- α 濃度は低下するものの、予後は改善しませんでした³⁾。またToll様受容体4阻害薬(E5564)で主にエンドトキシンを標的にして炎症反応を制御しようというACCESS研究も行われましたが、こちらも予後を改善させるには至りませんでした⁴⁾。

私見としてはこれらの一番の要因は患者群の選定にあると思っています。SIRSの臨床的定義が定まったとは言え、その基準が実際にSIRSをどれほど

反映しているかは知る由もなく、敗血症は未だに学術的な疾患概念の域を脱きれていないように思います。現実的に臨床研究をするにあたっては、敗血症を原因疾患別もしくは起炎菌別に分ける必要があると考えています。原因疾患によって当然炎症性サイトカインの動きは異なりますし、そもそも敗血症というのは臨床の場面で人為的に“敗血症”という枠にくくっているだけであり臓器毎でその予後、症状、起炎菌が一緒ではないからです。肺炎、下部消化管穿孔、感染性膵炎、脳炎などがそれぞれ違う疾患であることを想起してみてください。そのため私は臓器別で敗血症を定義できるような modified SIRS スコアが必要なのではないかと考えています。しかしながらこれらに共通して言えることは、SIRS を理解しないと敗血症の理解はできないと言っても過言ではありません。2016年にはqSOFAが登場したため、敗血症の診断基準からSIRSの臨床診断基準が姿を消しましたが、今もなお、SIRSの概念自体は敗血症を語る上で外すことのできない礎となっています。敗血症がSIRSの概念をもとにしていることを忘れてはいけません。

敗血症とは？ 簡単にまとめると

敗血症を簡単に言うなら、“感染症” + “自分の体の免疫力の抑制状態”です。なので感染症との違いは自己免疫力の抑制状態が加わることです。感染症の原因は何でもよいので、色々な原因が敗血症となり得ます。



ブラッシュアップポイント

- 敗血症は感染症と自己免疫力の抑制が入り混ざった状態です（免疫の関与がないとただの感染症です）。
- 敗血症治療は失敗の連続であり、今後は原因や部位毎に分けた敗血症集団の臨床研究や斬新なアプローチが必要となるでしょう。

参考文献

- 1) Balk RA, Bone RC. The septic syndrome. Definition and clinical implications. Crit Care Clin. 1989; 5: 1-8.
- 2) Bernard GR, Francois B, Mira JP, et al. Evaluating the efficacy and safety of two doses of the polyclonal anti-tumor necrosis factor- α fragment antibody AZD9773 in adult patients with severe sepsis and/or septic shock: randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. Crit Care Med. 2014; 42: 504-11.
- 3) 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.
- 4) Opal SM, Laterre PF, Francois B, et al; ACCESS Study Group. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. JAMA. 2013; 309: 1154-62.

COLUMN

風邪も敗血症？

風邪（急性上気道炎）も敗血症と呼んでよいのでしょうか？
実は Sepsis-1 や Sepsis-2（第3章参照）の定義を用いると風邪の場合でも敗血症となるケースは多かったのです。風邪で熱が上がると容易に頻脈になり、その時点で SIRS の項目の2項目を満たしてしまい“敗血症”という診断となっていました。

しかしながら，“風邪ひいたの？”という言葉はよく耳にしますが，“敗血症になったの？”という表現をする人は皆無です。つまり敗血症とは一般には Sepsis-1 で言うところの“重症敗血症”を指して用いられていたのです。

そのため、この矛盾を回避するべく Sepsis-3 では重症敗血症である臓器不全を伴う敗血症をそのまま“敗血症”と呼ぶことにしました。この定義の変更は敗血症を市民によりよく理解してもらう上で非常に重要なポイントとなりました。風邪で臓器障害を伴うことはほとんどないので、2019年の現在では風邪は敗血症ではありません！