

〔特別講演〕

敗血症の病態と治療up-to-date

千葉大学名誉教授

(地独) 東金九十九里地域医療センター理事長/

東千葉メディカルセンターセンター長 平澤博之

2006年に行った私の最終講義は「敗血症性多臓器不全の病態と治療－これまでのこと、これからのこと－」と題するものだった。そして定年退職後も後任の織田成人教授と協力して、敗血症の病態生理の解明とそれに立脚した治療法の確立に関する検討を続けている。本日は主として最終講義後の進歩に関し概説したい。

従来敗血症とは「細菌ないし細菌が産生したトキシンが血中に侵入し、全身的な反応、臓器障害等を引き起こしている状態」と定義されていた。しかしこの菌血症、トキシン血症を前提とした敗血症の定義には色々問題があり、それを整理すべく、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) なる概念が1992年に提唱され、敗血症は感染により全身性炎症反応症候群が発症した状態 (infection-induced SIRS) と定義され、菌血症やトキシン血症を前提としなくなった。この定義は特異性に欠けるきらいはあるものの、これにより敗血症の概念はかなり整理された。

一方敗血症の病態生理に関してもここ10年の間に大きな進歩があった。現時点で敗血症の病態生理を論じる場合のkeywordsは、pattern recognition receptors (PRRs), pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), damage (or danger)-associated molecular patterns (DAMPs) (alarmins) および hypercytokinemiaである。すなわち現在では病原微生物由来のPAMPsや内因性のalarminsが toll-like receptors等のPRRsに認識され、細胞内でcytokineが産生され、細胞外に放出され、血中に吸収され、全身を循環する状態、すなわちhypercytokinemiaとそれにより引き起こされる数々の生体反応が敗血症の病態の首座であると考えられている。この説に立てば従来敗血症の病態生理において重要な役を担うとして研究が盛んに行われていたendotoxinは、い

まやPAMPsのひとつに過ぎないという位置づけであり、病態生理上の重要性は否定されつつある。またneutrophil extracellular trap (NET) や、dysoxiaによるanoxic necrosisのみならずstunning, apoptosis, autophagy, necroptosisなどによる細胞死や細胞障害、さらにはglycocalyx layerやendothelial tight junctionの破綻に起因するendothelial hyperpermeability、さらにはimmunoparalysisなどが病態生理としては重要である。

治療に関しては、私も日本代表として参加した重症敗血症、敗血症性ショックに関する国際的なガイドラインであるSurviving Sepsis Campaign guidelinesや、私や織田教授が中心となり日本集中治療医学会が策定した日本版敗血症診療ガイドラインが広く用いられている。しかしながらわれわれはそれに加えて、敗血症の病態生理の首座はhypercytokinemiaであるとの立場から、感染巣に対する根治的な治療を行った上で、われわれが開発したcytokine-adsorbing hemofilterを用いた持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration: CHDF) によりhypercytokinemiaを制御する治療法を確立し、良好な治療成績を挙げている。

以上、本講演では、敗血症の病態生理に関する最近の知見と、それに立脚したcytokine-adsorbing hemofilter CHDFを中心とした治療法に関し述べたい。

参考文献

- 1) Hirasawa H. Indications for blood purification in critical care. *Contrib Nephrol* 2010; 166: 21-30.
- 2) 平澤博之. Severe sepsis/septic shockの病態生理と急性血液浄化法によるその制御. *日本急性血液浄化学会雑誌* 2010; 1: 3-16.
- 3) 平澤博之. 重症敗血症/敗血症性ショックの今日的病態生理と持続的血液濾過透析によるその制御. *日本救急医学会雑誌* 2011; 22: 85-116.

- 4) 平澤博之. 敗血症の病態生理と cytokine adsorbing hemofilter-CHDF を用いたその制御. 日本急性血液浄化学会雑誌 2011; 2: 143-51.
- 5) Hirasawa H, Oda S, Nakamura M, et al. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter for sepsis. Blood Purif 2012; 34: 164-70.
- 6) 平澤博之. 敗血症の病態生理と診療の最近の話題. 日本腹部救急医学会雑誌 2014; 34: 250-60.
-