

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

輸血用血液製剤中のエンドトキシンに関する研究

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 遠藤 重厚

平成 19 (2007) 年 11 月

目 次

I. 総合研究報告書

輸血用血液製剤中のエンドトキシンに関する研究

遠藤重厚 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 15

III. 研究成果の刊行物・別冊 17

輸血用血液製剤中のエンドトキシンに関する研究

主任研究者 遠藤 重厚 岩手医科大学医学部救急医学 教授

研究要旨

輸血に用いた濃厚赤血球（278 検体）、凍結人血漿（13 検体）、血小板（67 検体）の計 358 検体について、比濁時間法を用いたエンドトキシン高感度測定法で測定した。我々が敗血症におけるエンドトキシン血症としている 1.1pg/ml を越える陽性率は、濃厚赤血球において 5.3%、凍結人血漿において 20%、血小板において 7.4%であった。

その値は、濃厚赤血球で平均 48.3 pg/ml (1.03-514.2pg/ml)、凍結人血漿で平均 7.73 pg/ml (15.-6.23 pg/ml)、血小板で 5.8 pg/ml (3.8-12.2 pg/ml) であった。

分担研究者

佐藤 信博	岩手医科大学医学部救急医学 講師
諏訪部 章	岩手医科大学医学部臨床検査医学 教授
浅井 康文	札幌医科大学救急医学 教授
池田 寿昭	東京医科大学八王子医療センター救命救急部 教授
真弓 俊彦	名古屋大学医学部附属病院集中治療部 講師
坂本 照夫	久留米大学医学部救急医学 教授
徳永 章二	九州大学医学部予防医学 助手

A. 研究目的

我々は、無菌的手術時に輸血を施行した患者の血中エンドトキシン値が上昇する症例を散見した（測定時の汚染でないことを確認済み）。そこで我々の施設に置いて輸血に用いた患者用の濃厚赤血球、凍結人血漿、血小板中のエンドトキシン値を測定したところ、濃厚赤血球で5.3%、凍結人血漿で20%、血小板で7.4%の割合でエンドトキシン値が陽性であることが判明した。直接血中に入る血液製剤中においてエンドトキシンが検出されることは、エンドトキシンの有する生物活性を考えると非常に憂慮される問題である。特に大量輸血を行うような患者は、侵襲により易感染性の状態にあり、血中のエンドトキシンにより種々の細胞が活性化され何らかの合併症が惹起される可能性も考えられる。今後、さらに多くの血液製剤中のエンドトキシンについて検討し、エンドトキシン陽性率について、またエンドトキシン陽性の血液製剤の生物活性を検討する。さらに感染症マーカーとして有用なプロカルチニンと可溶性 CD14 サブタイプ、あるいは炎症性サイトカインを測定することにより、検出されるエンドトキシンが献血由来であるのか、あるいは献血後の血液の処理過程における汚染なのかについて検討する。さらにエンドトキシン陽性の血液製剤が生体に及ぼす影響について検討する。

B. 研究方法

【1】リムルステストの原理について

エンドトキシン定量法として知られるリムルステストの名はアメリカ産カブトガニの学名 *Limulus polyphemus* から由来している。このテストは、カブトガニ血球が微量のエンドトキシンで凝固する現象が契機となり開発された。カブトガニ血球の抽出液（ライセート）に存在する C 因子が エンドトキシン (lipopolysaccharide; LPS) の受容体であり、これは哺乳動物の補体の C1s や C1q との構造類似性が明らかにされている。その後、岩永らにより詳細に研究され、LPS によって活性化される系 (C 因子系) と、真菌の細胞壁成分である β -D-グルカンなどによって活性化される系 (G 因子系) が存在することがわかった。その結果、エンドトキシン、 β -D-グルカンそれぞれ特異的に反応するキットが開発された。さらに定量方法においては、比濁時間分析法が開発された。これは、ゲル化に伴う濁度を透視光量値の変化として捉えて定量化している。市販のものには比濁時間分析法キット（和光純薬工業）がある。なお、このキットでは過剰量のグルカンを加えて G 因子の活性化を抑制することでエンドトキシン特異的にしてある。

【2】高感度エンドトキシン測定法

比濁時間分析法はトキシノメーターを用いて、検体とカプトガニ血球から調整されたリムルス試薬を混和させた溶液のゲル化時間（リムルス反応）を測定する方法である。これには、リムルス反応を利用しているため特異度は非常に高い一方で、感度に関しては測定時間が短いと低下することや、試薬によりばらつきがでるといった弱点があった。これまでのエンドトキシンのカットオフ値は、特異度と測定時間の短縮を重視し、3.5～5pg/ml に設定されることが多く、感度が低いという問題があった。

MT-251 型のトキシノメーターは、生化学分析用に生産されているもので、カプトガニのライセートのゲル化時間を 999 分まで観察可能である。理論的には、0.01pg/ml までのエンドトキシン濃度が測定できる。しかし、これでは臨床的に利用することに難点があり、我々は、測定時間を 200 分とすることにより、0.1pg/ml まで測定することができた。本法により、敗血症診断にけるエンドトキシン値の最適カットオフ値は 1.1pg/ml とした（図 1）。これによると敗血症診断における感度は 81.3%、特異度は 86.1% となり、従前のカットオフ値を 5.0pg/ml に想定した場合に比べてその感度は 3 倍以上になった。これまでマスクされていた 1.1～5pg/ml のエンドトキシン血症症例に対して、エンドトキシンをターゲットとして治療を行うことにより、著明な臨床効果が得られることは、エンドトキシン高感度測定法の位置づけにおいて临床上非常に重要であることを指示するものである（図 2）。

本法は、エンドトキシン測定法としては現時点においてはゴールドスタンダードであると思われ、既に一部の臨床検査会社でも採用している。しかし、実際の測定に際しては、採血後室温で長時間放置することなく、なるべく早期に血漿を分離し低温保存しておくことが重要である（図 3）。

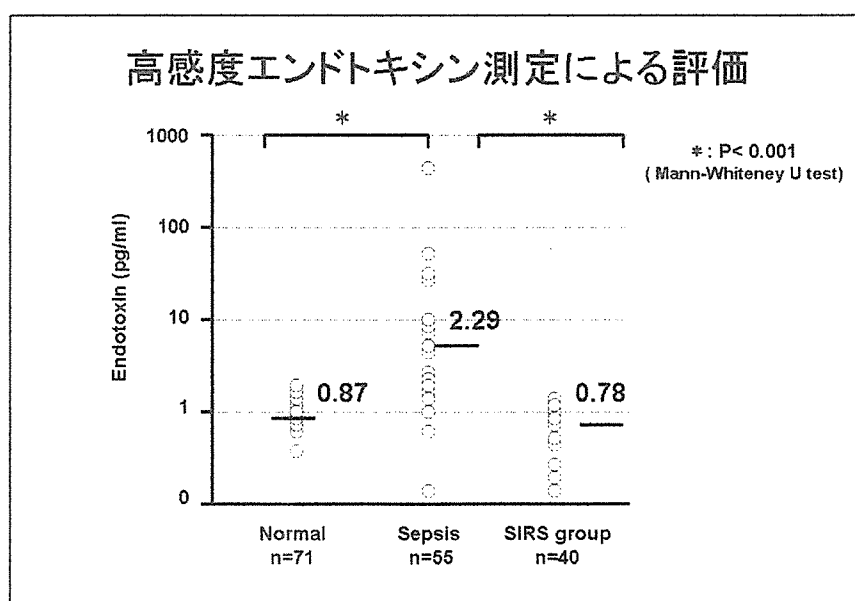


図 1

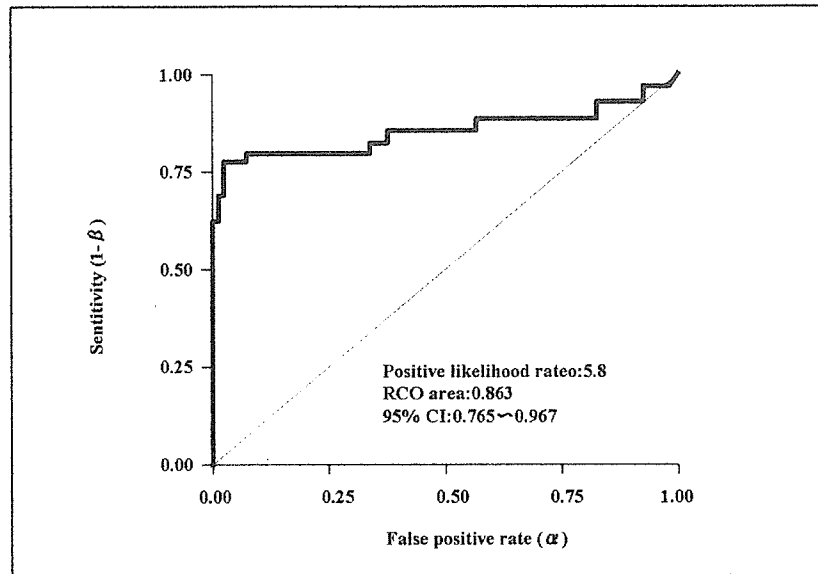


図 2

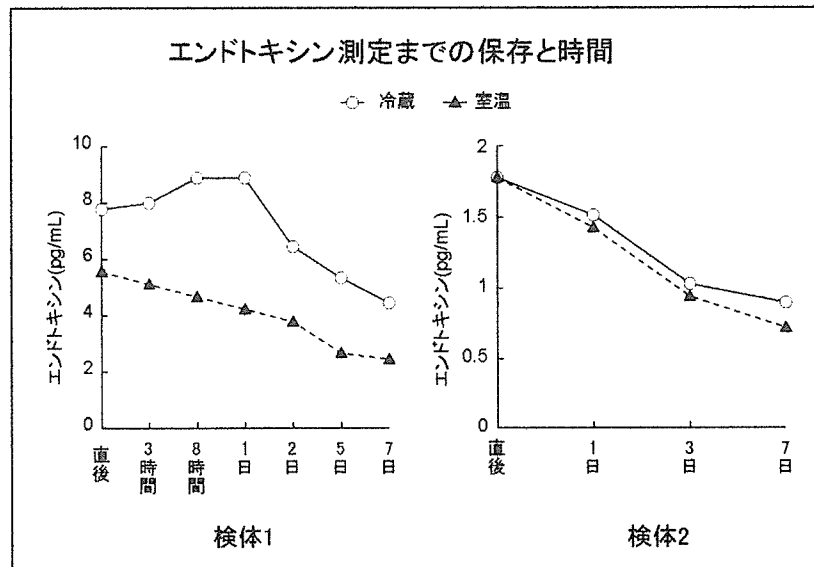


図 3

C. 研究結果

濃厚赤血球 (278 検体)、凍結人血漿 (13 検体)、血小板 (67 検体) の計 358 検体について、比濁時間法を用いたエンドトキシン高感度測定法で測定した。

我々が敗血症におけるエンドトキシン血症としている 1.1pg/ml を越える陽性率は、濃厚赤血球において 5.3%、凍結人血漿において 20%、血小板において 7.4%であった (次項<表>参照)。

	受取日	Sample No.	Tube No.	Reagent lot No.	Analyst	Gelation time	Gel	イントキシ	Recheck	BLOOD
1	2005/4/22	B型07-0917-7982	609U6169	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
2	2005/4/22	O型53-3014-6003	S72-8411	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
3	2005/4/22	O型07-0525-6148	S45-6009	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
4	2005/4/22	O型07-0525-6143	S45-3982	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
5	2005/4/22	A型07-0221-6757	K12U2296	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
6	2005/4/22	O型07-0425-5493	S45-4279	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
7	2005/4/22	B型07-0528-1183	S45-3804	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
8	2005/4/22	O型07-0225-6408	X12V2421	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
9	2005/4/22	A型07-0932-1845	AB02038985	AE372	Suzuki	>200.0	±	<0.3517		
10	2005/4/22	B型07-0428-1063	S45-3752	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
11	2005/4/22	A型07-0920-9729	X12U2928	AE372	Suzuki	156.6	±	0.554		
12	2005/4/22	O型07-0525-6157	S45-6244	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
13	2005/4/22	A型07-0521-6524	S45-6207	AE372	Suzuki	>200.0	±	<0.3517		
14	2005/4/22	O型07-0515-1540	S72-9639	AE372	Suzuki	154.4	-	0.5691		
15	2005/4/22	O型07-0225-6407	X12V7139	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
16	2005/4/22	O型07-0225-6416	X12U8500	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
17	2005/4/22	O型07-0525-6138	S45-4799	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
18	2005/4/22	O型52-6114-3995	S19-1194	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
19	2005/4/22	B型07-0228-1459	S45-6412	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
20	2005/4/22	B型07-0428-1053	S45-6054	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
21	2005/4/22	B型07-0417-7878	610C4700	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
22	2005/4/22	A型07-0911-1376	S73-0386	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
23	2005/4/22	O型07-0734-3816		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
24	2005/4/22	B型07-0528-1175	S45-6589	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
25	2005/4/22	A型07-0730-3792		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
26	2005/4/22	A型07-0911-1381	S72-9525	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
27	2005/4/22	A型07-0221-6759	X12V7889	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
28	2005/4/22	B型07-0228-1461	S45-4837	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
29	2005/4/22	O型07-0936-1943		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
30	2005/4/22	A型07-0521-6530	S45-4847	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
31	2005/4/22	A型07-0221-6766	X12X4125	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
32	2005/4/22	B型07-0428-1054	S45-5581	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
33	2005/4/22	A型07-0221-6765	X12X4211	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
34	2005/4/22	A型07-0221-6771	X12U9339	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
35	2005/4/22	A型07-0421-6156	S45-5512	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
36	2005/4/22	B型07-0337-8546	410-3292	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
37	2005/4/22	A型07-0421-6159	S45-5956	AE372	Suzuki	83.8	+	1.972		
38	2005/4/22	A型07-0911-1385	S73-0477	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
39	2005/4/22	O型07-0936-1947		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
40	2005/4/22	B型07-0528-1182	S45-6222	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
41	2005/4/22	A型07-0521-6526	S45-3790	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
42	2005/4/22	B型07-0428-1060	S45-5366	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
43	2005/4/22	A型07-0521-6523		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
44	2005/4/22	B型07-0337-8547	410-3492	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
45	2005/4/22	O型07-0734-3815		AE372	Suzuki	68	+	3.139		
46	2005/4/22	B型07-0428-1051	S45-5501	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
47	2005/4/22	A型07-0911-1384	S73-0342	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
48	2005/4/22	O型07-0936-1942	410-3124	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
49	2005/4/23	O型07-0335-2310	410-3359	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
50	2005/4/23	B型07-0637-8561	410-3583	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
51	2005/4/23	A型07-0932-1851	453 ? 2578	AE372	Suzuki	51	+	6.189		
52	2005/4/23	O型07-0335-2311	410-2976	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
53	2005/4/23	A型07-0631-2666	410-3219	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		

54	2005/4/23	AB型07-0939-7323	410-3045	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
55	2005/4/23	A型07-0331-2595	410-3339	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
56	2005/4/23	AB型07-0939-7321	410-3648	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
57	2005/4/23	A型07-0631-2670	410-3589	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
58	2005/4/23	B型07-0337-8557	410-2954	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
59	2005/4/23	A型07-0331-2592	410-2968	AE372	Suzuki	55	±	5.154		
60	2005/4/23	A型07-0932-1854	410-3043	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
61	2005/4/23	O型15-1124-4839	X12X1620	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
62	2005/4/23	O型07-0215-2096	609Y2200	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
63	2005/4/23	A型07-0221-6779	X12X4136	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
64	2005/4/23	A型07-0221-6781	K12U6735	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
65	2005/4/23	A型07-0521-6544	S45-4455	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
66	2005/4/23	A型07-0221-6778	X12U6564	AE372	Suzuki	55.4	±	5.066		
67	2005/4/23	A型07-0421-6177	K12V2578	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
68	2005/4/23	O型07-0115-0275	609X4980	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
69	2005/4/23	O型15-1824-4248	X12K4490	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
70	2005/4/23	A型07-0221-6784	X12U7121	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
71	2005/4/23	O型70-6625-7737	S80-3062	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		
72	2005/4/26	O型07-0425-5511	X12U8739	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
73	2005/4/26	O型75-2126-0044	K12V7344	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
74	2005/4/26	O型07-0425-5519	X12V2886	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
75	2005/4/26	O型07-0125-3663	X12V7702	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
76	2005/4/26	O型07-0425-5512	X12U2898	AE372	Suzuki	40.6	+	214		
77	2005/4/26	O型07-0215-2103	609Y4879	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
78	2005/4/26	O型07-0225-6440		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
79	2005/4/26	O型07-0225-6449		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
80	2005/4/26	O型59-1024-5853	X11K1480	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
81	2005/4/26	O型07-0425-5522	X12X3741	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
82	2005/4/27	O型07-0724-1451	S45-6291	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
83	2005/4/27	O型07-0225-6454	609X5002	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
84	2005/4/27	A型07-0421-6184	X12U2628	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
85	2005/4/27	A型07-0121-3549	X12U2510	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
86	2005/4/27	A型07-0121-3554	X12U2496	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
87	2005/4/27	O型07-0115-0288	610C4731	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
88	2005/4/27	AB型07-0229-5022	X12V2621	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
89	2005/4/27	O型07-0115-0286	610C4948	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
90	2005/4/27	A型07-0221-6823	X12V1436	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
91	2005/4/27	AB型08-0129-3589	X11C4678	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
92	2005/4/27	A型07-0221-6807	X12V7303	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
93	2005/4/27	A型07-0121-3540	X12U0552	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
94	2005/4/27	O型07-0125-3689	X12V2183	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
95	2005/4/27	O型07-0125-3687	X12V2714	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
96	2005/4/27	A型07-0121-3544	X12V2392	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
97	2005/4/27	O型07-0115-0285	609Y5131	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
98	2005/4/27	A型07-0121-3542	X12U0594	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
99	2005/4/27	A型07-0121-3541	X12U0533	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
100	2005/4/27	AB型08-3229-8716X1311428		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
101	2005/4/27	AB型07-0939-7318	S45-5354	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
102	2005/5/10	O型07-0115-0298	609Y5160	AE372	Suzuki	82.8	+	2.024		
103	2005/5/10	O型07-0415-1149	610C4724	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
104	2005/5/10	O型07-0225-6470	X12V0209	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
105	2005/5/10	O型07-0525-6185	S45-4708	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
106	2005/5/10	A型07-0521-6559	S45-6621	AE372	Suzuki	152.2	-	0.5849		
107	2005/5/10	O型07-0915-1343	S72-7864	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		

108	2005/5/10	O型07-0415-1150	609Y5183	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
109	2005/5/10	A型07-0121-3576	X12V2102	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
110	2005/5/10	A型07-0521-6566	S45-4582	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
111	2005/5/10	A型07-0221-6848	X12U7208	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
112	2005/5/10	A型07-0521-6560	S45-3784	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
113	2005/5/10	A型07-0121-3581	X12V7895	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
114	2005/5/10	A型07-0221-6857	X12U2262	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
115	2005/5/10	O型07-0225-6466	X12X4144	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
116	2005/5/10	A型07-0920-9769	S45-6114	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
117	2005/5/10	O型07-0225-6467	X12U8239	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
118	2005/5/10	O型07-0225-6463	X12V2440	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
119	2005/5/10	A型07-0221-6846	X12U8626	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
120	2005/5/10	A型07-0221-6851		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
121	2005/5/10	O型07-0525-6161		AE372	Suzuki	182.2	-	0.4171		
122	2005/5/10	AB型07-0229-5028	X12U2934	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
123	2005/5/10	O型07-0425-5538	X12V1490	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
124	2005/5/10	AB型07-0939-7338	S73-0599	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
125	2005/5/10	AB型07-0429-4587	X12U8482	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
126	2005/5/10	AB型07-0219-3753	609X4759	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
127	2005/5/10	AB型07-0419-3648	609Y7039	AE372	Suzuki	156.4	-	0.5227		
128	2005/5/10	AB型07-0929-3262	S45-4704	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
129	2005/5/10	AB型07-0519-3775	S72-9265	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
130	2005/5/10	AB型07-0229-5031	X12V7459	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
131	2005/5/10	B型07-0927-7144	S45-4374	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
132	2005/5/10	A型16-0222-3577	X15X6336	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
133	2005/5/10	A型16-0222-3573	X13X9316	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
134	2005/5/10	O型07-0924-9748	S45-6825	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
135	2005/5/10	AB型07-0929-3263	S45-3759	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
136	2005/5/10	O型07-0225-6464	X12V7304	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
137	2005/5/10	A型19-7721-3137	X14V7494	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
138	2005/5/10	A型07-0421-6188	X12U6539	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
139	2005/5/10	A型07-0221-6830	X12U3037	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
140	2005/5/10	AB型07-0429-4586	609X5159	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
141	2005/5/10	B型07-0228-1480	X12U2811	AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
142	2005/5/10	A型07-0911-1410		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
143	2005/5/10	B型07-0228-1483		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
144	2005/5/10	B型07-0228-1482		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
145	2005/5/10	A型07-0221-6831		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
146	2005/5/10	B型07-0127-9622		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
147	2005/5/10	B型07-0127-9633		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
148	2005/5/10	B型07-0127-9627		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
149	2005/5/10	B型07-0127-9632		AE372	Suzuki	64.8	±	3.505		
150	2005/5/10	B型07-0127-9624		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
151	2005/5/10	B型07-0127-9629		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
152	2005/5/10	A型07-0121-3563		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
153	2005/5/10	B型07-0127-9630		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
154	2005/5/10	A型07-0421-6201		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
155	2005/5/10	A型01-0610-6341		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
156	2005/5/10	A型01-0310-0974		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
157	2005/5/10	A型01-1113-4490		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
158	2005/5/10	A型07-0221-6834		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
159	2005/5/10	A型01-1113-4491		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
160	2005/5/10	A型07-0121-3568		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		
161	2005/5/10	O型07-0936-1988		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		血小板

162	2005/5/10	O型07-0936-1990		AE372	Suzuki	91.2	+	4.655		血小板
163	2005/5/10	A型07-0932-1886		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		血小板
164	2005/5/10	A型07-0730-3802		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		血小板
165	2005/5/10	A型07-0331-2611		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		血小板
166	2005/5/10	A型07-0331-2614		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		血小板
167	2005/5/10	AB型07-0939-7341		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		血小板
168	2005/5/10	A型07-0932-1893		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		血小板
169	2005/5/10	A型07-0221-6828		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		MAP
170	2005/5/10	B型07-0228-1486		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		MAP
171	2005/5/10	B型07-0228-1485		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		MAP
172	2005/5/10	AB型07-0129-4093		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		MAP
173	2005/5/10	B型07-0428-1075		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		MAP
174	2005/5/10	A型07-0421-6195		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		MAP
175	2005/5/10	B型07-0127-9617		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		MAP
176	2005/5/10	A型07-0221-6832		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		MAP
177	2005/5/10	B型07-0228-1481		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.208		MAP
178	2005/5/11	B型07-0428-0680		AK888	SHIOYA	302		0.14		FFP
179	2005/5/11	B型07-0528-0808		AK888	SHIOYA	57.8		6.23	★	FFP
180	2005/5/11	B型07-0528-1092		AK888	SHIOYA	317.8		0.1		MAP
181	2005/5/11	A型07-0221-6247		AK888	SHIOYA	240	-	0.02		FFP
182	2005/5/11	A型07-0421-5672		AK888	SHIOYA	460.4	-	0.05		FFP
183	2005/5/11	A型07-0221-6280		AK888	SHIOYA	107	+	1.5	★	FFP
184	2005/5/11	A型07-0421-6049		AK888	SHIOYA	96.6	+	1.95	★	MAP
185	2005/5/11	A型07-0820-1236		AK888	SHIOYA	205.2	-	0.3		FFP
186	2005/5/11	A型07-0820-1241		AK888	SHIOYA	295.6	-	0.11		FFP
187	2005/5/11	A型07-0221-6321		AK888	SHIOYA	535.4	-	0		FFP
188	2005/5/11	A型07-0121-3028		AK888	SHIOYA	481.8	-	0		FFP
189	2005/5/11	A型07-0421-6045		AK888	SHIOYA	368	-	0		FFP
190	2005/5/11	O型07-0425-5423		AK888	SHIOYA	12	-	514.2	★	MAP
191	2005/5/11	O型07-0125-3576		AK888	SHIOYA	240.6	-	0.15		MAP
192	2005/5/11	A型07-0521-6438		AK888	SHIOYA	284.4	-	0.11		MAP
193	2005/5/11	O型07-0924-9677		AE372	SHIOYA	430.1	-	0.09		MAP
194	2005/5/11	A型07-0920-9704		AE372	SHIOYA	235.2	-	0.26		MAP
195	2005/5/11	A型07-0521-6474		AE372	SHIOYA	190.2	-	0.38		MAP
196	2005/5/11	O型07-0525-6151		AE372	SHIOYA	81.6	+	2.89	★	MAP
197	2005/5/11	O型08-0625-7131		AE372	SHIOYA	205.4	-	0.37		MAP
198	2005/5/11	O型07-0525-6150		AE372	SHIOYA	126.4	±	1.03	★	MAP
199	2005/5/11	O型07-0724-9677		AE372	SHIOYA	162.6	-	0.58		MAP
200	2005/5/11	O型07-0125-3644		AE372	SHIOYA	198.8	-	0.36		MAP
201	2005/5/11	O型07-0225-6418		AE372	SHIOYA	401	-	0.1		MAP
202	2005/5/11	O型53-2014-8666		AE372	SHIOYA	89	-	2.3	★	MAP
203	2005/5/11	O型53-3214-8702		AE372	SHIOYA	223.8	-	0.28		MAP
204	2005/5/11	A型07-0331-2585		AE372	SHIOYA	182.6	-	0.44		PLT
205	2005/5/11	A型07-0730-3795		AE372	SHIOYA	259.8	-	0.22		PLT
206	2005/5/11	A型07-0932-1849		AE372	SHIOYA	127.8	±	1	★	PLT
207	2005/5/11	O型07-0936-1949		AE372	SHIOYA	258.6	-	0.22		PLT
208	2005/5/11	A型07-0421-6168		AE372	SHIOYA	210.2	±	0.32		MAP
209	2005/5/11	A型07-0221-6770		AE372	SHIOYA	238.8	±	0.25		MAP
210	2005/5/11	A型07-0421-6169		AE372	SHIOYA	278	-	0.19		MAP
211	2005/5/11	A型07-0421-6171		AE372	SHIOYA	238.2	+	0.25		MAP
212	2005/5/11	B型07-0938-5425		AE372	SHIOYA	69	±	4.2	★	PLT
213	2005/5/11	B型07-0637-8553		AE372	SHIOYA	289.2	±	0.18		PLT
214	2005/5/11	A型07-0920-9733		AE372	SHIOYA	182.4	+	0.41		MAP
215	2005/5/11	O型07-0225-6013		AE372	SHIOYA	147.4	±	0.73		FFP

216	2005/5/11	B型07-0337-8563		AE372	SHIOYA	331.4	-	0.14		PLT
217	2005/5/11	B型07-0337-8561		AE372	SHIOYA	321	-	0.15		PLT
218	2005/5/11	AB型07-0339-3906		AE372	SHIOYA	502.2	-			PLT
219	2005/5/11	AB型07-0939-7325		AE372	SHIOYA	72.4	+	3.75	★	PLT
220	2005/5/11	O型07-0425-5505		AE372	SHIOYA	92.6	-	92.6	★	MAP
221	2005/5/11	O型07-0425-5507		AE372	SHIOYA	135.4	-	0.83	★	MAP
222	2005/5/11	O型07-0924-9732		AE372	SHIOYA	244.2	-	0.24		MAP
223	2005/5/11	O型15-0424-2756		AE372	SHIOYA	245	-	0.24		MAP
224	2005/5/11	O型15-0125-3664		AE372	SHIOYA	240	-	0.25		MAP
225	2005/5/11	O型07-0425-5508		AE372	SHIOYA	154.6	-	0.56		MAP
226	2005/5/11	O型07-0425-5510		AE372	SHIOYA	243.2	-	0.24		MAP
227	2005/5/11	A型07-0932-1875		AE372	SHIOYA	122.6	+	0.89		PLT
228	2005/5/11	A型07-0932-1881		AE372	SHIOYA	194.2	±	0.37		PLT
229	2005/5/11	A型07-0932-1876		AE372	SHIOYA	159	+	0.53		PLT
230	2005/5/11	A型07-0932-1879		AE372	SHIOYA	139.4	+	0.69		PLT
231	2005/5/11	A型07-0932-1873		AE372	SHIOYA	245	-	0.24		PLT
232	2005/5/11	A型07-0932-1874		AE372	SHIOYA	280.8	-	0.19		PLT
233	2005/5/11	AB型07-0939-7336		AE372	SHIOYA	323.6	-	0.15		PLT
234	2005/5/11	AB型07-0939-7334		AE372	SHIOYA	122	+	0.9		PLT
235	2005/5/11	O型07-0936-1975		AE372	SHIOYA	497.6	-	0.07		PLT
236	2005/5/11	O型07-0936-1966		AE372	SHIOYA	213.6	-	0.31		PLT
237	2005/5/11	A型07-0411-1640		AE372	SHIOYA	306.2	-	0.16		MAP
238	2005/5/11	A型07-0421-6199		AE372	SHIOYA	265.4	-	0.21		MAP
239	2005/5/11	A型07-0221-6835		AE372	SHIOYA	360.4	-	0.12		MAP
240	2005/5/11	A型07-0911-1402		AE372	SHIOYA	308.4	-	0.16		MAP
241	2005/5/11	A型07-0121-3556		AE372	SHIOYA	273.8	-	0.2		MAP
242	2005/5/11	A型07-0121-3567		AE372	SHIOYA	71.2	+	2.82		MAP
243	2005/5/11	A型07-0221-6817		AE372	SHIOYA	229.2	-	0.27		MAP
244	2005/5/11	O型07-0936-1974		AE372	SHIOYA	155.8	+	0.55		PLT
245	2005/5/11	O型07-0734-3829		AE372	SHIOYA	375	-	0.11		PLT
246	2005/5/11	O型07-0936-1964		AE372	SHIOYA	76	+	2.44		PLT
247	2005/5/11	A型07-0331-2601		AE372	SHIOYA	422.4	-	0.09		PLT
248	2005/5/11	AB型07-0129-4090		AE372	SHIOYA	178.8	-	0.43		MAP
249	2005/5/11	AB型07-0229-5026		AE372	SHIOYA	725.2	-			MAP
250	2005/5/11	AB型08-0229-6640		AE372	SHIOYA	260.8	-	0.21		MAP
251	2005/5/11	AB型08-3229-8733		AE372	SHIOYA	317.6	-	0.15		MAP
252	2005/5/11	A型07-0221-6816		AE372	SHIOYA	245.8	+	0.13		MAP
253	2005/5/11	A型07-0121-3559		AE372	SHIOYA	181.4	+	0.42		MAP
254	2005/5/11	A型07-0121-3562		AE372	SHIOYA	419	-	0.1		MAP
255	2005/5/11	A型07-0421-6191		AE372	SHIOYA	311.8	-	0.16		MAP
256	2005/5/11	A型07-0421-6198		AE372	SHIOYA	226.2	±	0.28		MAP
257	2005/5/11	A型07-0221-6829		AE372	SHIOYA	55.4	+	0.5		MAP
258	2005/5/11	A型07-0221-6824		AE372	SHIOYA	112.6	+	1.06		MAP
259	2005/5/11	B型07-0228-1490		AE372	SHIOYA	281.2	±	0.19		MAP
260	2005/5/11	A型07-0511-2153		AE372	SHIOYA	278	-	0.19		MAP
261	2005/5/11	A型07-0111-0271		AE372	SHIOYA	453	-	0.08		MAP
262	2005/5/11	A型07-0221-6865		AE372	SHIOYA	648	-			MAP
263	2005/5/11	A型07-0111-0270		AE372	SHIOYA	739.6	-			MAP
264	2005/5/11	A型07-0911-1423		AE372	SHIOYA	263.2	-	0.21		MAP
265	2005/5/11	A型07-0521-6584		AE372	SHIOYA	125.2	+	0.85		MAP
266	2005/5/11	B型07-0428-1084		AE372	SHIOYA	66.4	+	3.31	★	MAP
267	2005/5/11	B型07-0127-9646		AE372	SHIOYA	194.2	-	0.37		MAP
268	2005/5/11	B型07-0127-9638		AE372	SHIOYA	250.6	-	0.23		MAP
269	2005/5/11	B型07-0127-9645		AE372	SHIOYA	167.8	+	0.48		MAP

270	2005/5/11	B型07-0428-1093		AE372	SHIOYA	386.6	-	0.11		MAP
271	2005/5/11	B型07-0428-1087		AE372	SHIOYA	246.2	-	0.24		MAP
272	2005/5/11	B型07-0428-1089		AE372	SHIOYA	233	±	0.26		MAP
273	2005/5/11	B型07-0228-1509		AE372	SHIOYA	254.6	-	0.22		MAP
274	2005/5/11	AB型07-0429-4585		AE372	SHIOYA	283.6	-	0.19		MAP
275	2005/5/11	AB型07-0929-3260		AE372	SHIOYA	371.2	-	0.12		MAP
276	2005/5/11	AB型07-0939-7344		AE372	SHIOYA	406.2	-	0.1		PLT
277	2005/5/11	AB型07-0939-7347		AE372	SHIOYA	350	-	0.13		PLT
278	2005/5/11	AB型07-0939-7351		AE372	SHIOYA	481	-	0.08		PLT
279	2005/5/11	A型07-0932-1897		AE372	SHIOYA	260.6	-	0.22		PLT
280	2005/5/11	A型07-0932-2007		AE372	SHIOYA	550.8	-			PLT
281	2005/5/11	A型07-0932-1995		AE372	SHIOYA	999	-			PLT
282	2005/5/11	A型07-0932-1997		AE372	SHIOYA	999	-			PLT
283	2005/5/11	A型07-0932-2000		AE372	SHIOYA	790.8	-			PLT
284	2005/5/11	A型08-3132-3266		AE372	SHIOYA	315.2	-	0.15		PLT
285	2005/5/11	A型07-0932-1914		AE372	SHIOYA	284.4	-	0.18		PLT
286	2005/5/11	A型07-0932-1922		AE372	SHIOYA	448.8	-	0.08		PLT
287	2005/5/11	A型07-0932-2002		AE372	SHIOYA	130.6	+	0.78	★	PLT
288	2005/5/11	A型59-5030-5008		AE372	SHIOYA	440.2	-	0.09		PLT
289	2005/5/11	A型59-0030-5836		AE372	SHIOYA	733.4	-			PLT
290	2005/5/11	A型07-0932-1999		AE372	SHIOYA	898.6	-			PLT
291	2005/5/11	A型08-3132-3268		AE372	SHIOYA	124.6	-	0.86	★	MAP
292	2005/5/11	A型07-0121-3601		AE372	SHIOYA	161.6	-	0.52		MAP
293	2005/5/11	A型07-0121-3604		AE372	SHIOYA	246.8		0.24		MAP
294	2005/5/11	A型07-0121-3599		AE372	SHIOYA	274.2		0.2		MAP
295	2005/5/11	A型07-0920-9809		AE372	SHIOYA	199.4		0.35		MAP
296	2005/5/11	A型07-0920-9805		AE372	SHIOYA	316		0.15		MAP
297	2005/5/11	A型07-0521-6632		AE372	SHIOYA	247		0.24		MAP
298	2005/5/11	A型07-0920-9808		AE372	SHIOYA	180.2		0.42		MAP
299	2005/5/11	O型22-4035-5657		AE372	SHIOYA	346.6		0.13		PLT
300	2005/5/11	O型07-0936-2089		AE372	SHIOYA	493.6	-	0.07		PLT
301	2005/5/11	O型07-0936-2021		AE372	SHIOYA	342.2		0.13		PLT
302	2005/5/11	O型07-0734-3835		AE372	SHIOYA	257.2	+	0.22		PLT
303	2005/5/11	AB型07-0939-7353		AE372	SHIOYA	350.6	-	0.13		PLT
304	2005/5/11	AB型07-0939-7381		AE372	SHIOYA	47.2	+	7.49		PLT
305	2005/5/11	A型07-0932-2018		AE372	SHIOYA	289.4	-	0.18		PLT
306	2005/5/11	A型07-0932-2017		AE372	SHIOYA	334.6	-	0.14		PLT
307	2005/5/11	A型07-0111-0283		AE372	SHIOYA	302.8	-	0.17		MAP
308	2005/5/11	A型07-0121-3634		AE372	SHIOYA	313	-	0.16		MAP
309	2005/5/11	O型07-0515-1585		AE372	SHIOYA	219.2	-	0.29		MAP
310	2005/5/11	O型07-0125-3724		AE372	SHIOYA	203	-	0.34		MAP
311	2005/5/11	O型07-0525-6223		AH455	SHIOYA	47.4	+	5.93		MAP
312	2005/5/11	O型07-0525-6217		AH455	SHIOYA	219.2	-	0.18		PLT
313	2005/5/11	A型07-0932-1910		AH455	SHIOYA	200<	-	<0.2211		PLT
314	2005/5/11	A型07-0932-1906		AH455	SHIOYA	200<	-	<0.2211		PLT
315	2005/5/11	A型07-0932-2008		AH455	SHIOYA	328	-	0.08		PLT
316	2005/5/11	A型07-0631-2711		AH455	SHIOYA	245	-	0.14		PLT
317	2005/5/11	B型07-0938-5467		AH455	SHIOYA	243.4	±	0.15		PLT
318	2005/5/11	B型07-0337-8581		AH455	SHIOYA	258.2	±	0.13		PLT
319	2005/5/11	B型07-0938-5521		AH455	SHIOYA	349.8	-	0.07		PLT
320	2005/5/11	B型07-0337-8580		AH455	SHIOYA	270.8	-	0.12		PLT
321	2005/5/12	A型07-0521-6655		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
322	2005/5/12	O型07-0915-1429		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
323	2005/5/12	O型07-0525-6242		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP

324	2005/5/12	O型07-0215-2139		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
325	2005/5/12	O型07-0924-9733		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
326	2005/5/12	A型08-3132-3959		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
327	2005/5/12	A型07-0920-9819		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
328	2005/5/12	O型07-0525-6257		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
329	2005/5/12	A型07-0121-3625		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
330	2005/5/12	A型07-0521-6662		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
331	2005/5/12	A型07-0421-6248		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
332	2005/5/12	O型07-0525-6238		AE372	Suzuki	135.6	±	0.7314		MAP
333	2005/5/12	O型07-0425-5569		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
334	2005/5/12	A型08-3222-9821		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
335	2005/5/12	A型08-3222-1552		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
336	2005/5/12	A型08-3222-1556		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
337	2005/5/12	O型07-0525-6260		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
338	2005/5/12	A型07-0521-6664		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
339	2005/5/12	A型08-0221-9441		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
340	2005/5/12	A型07-0421-6240		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
341	2005/5/12	O型07-0525-6243		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
342	2005/5/12	A型07-0521-6659		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
343	2005/5/12	B型07-0117-7197		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
344	2005/5/12	A型08-3222-9794		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
345	2005/5/12	A型08-3222-9802		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
346	2005/5/12	A型08-0221-9433		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
347	2005/5/12	O型07-0734-3843		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
348	2005/5/12	AB型07-0939-7397		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
349	2005/5/12	O型07-0335-2353		AE372	Suzuki	39	+	12.21		血小板
350	2005/5/13	AB型07-0529-4819		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
351	2005/5/13	O型07-0924-9787		AE372	Suzuki	178.4	-	0.4337		MAP
352	2005/5/13	AB型07-0529-4817		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
353	2005/5/13	O型07-0525-6232		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
354	2005/5/13	O型07-0125-3737		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
355	2005/5/13	O型07-0425-5571		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
356	2005/5/13	AB型07-0529-4816		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
357	2005/5/13	O型07-0525-6225		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
358	2005/5/13	O型07-0525-6250		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP

D. 考 察

【1】グラム陰性敗血症の疫学

Sands らによる、米国国内の 8 カ所の大学医療センターにおける敗血症症候群についての最近のプロスペクティブ試験は、特に敗血症の発症率について言及している。本試験では、過去 15 ヶ月間にわたって、12,759 例の患者における 1342 の敗血症症候群エピソードを明らかにした。敗血症症候群を発症した患者の約 55%が以前に ICU に入室しており、12%が救急部門、33%が非 ICU 患者ケア施設からの患者であった。敗血症症候群患者における最も頻出な感染部位は呼吸器系(42%)、原発性菌血症(12%)、泌尿器系(11%)、腹部(10%)であった。病原菌が特定された患者のうち、敗血症症候群症例の約 40%にグラム陰性菌が関与していた。これら 40%のうち、約 2/3(67%)に *Enterobacteriaceae* (腸内細菌科) が関与しており、25%に *Pseudomonas* 属が関与していた。グラム陰性菌が関与する敗血症症候群患者の 45%に菌血症が認められた。主に ICU 患者に対する Brun-Buisson の報告でも同様な疫学的所見が得られた；細菌学的に立証された重度敗血症症例では、最も多い感染症部位は肺(41%)、腹部(32%)、骨・関節(13%)と尿道(11%)であった。敗血症、重度敗血症を呈した菌血症患者のうち、44%がグラム陰性菌による感染症であり、これらのうち 85%が *E. coli* (大腸菌) であった。

【2】グラム陰性敗血症の病因におけるエンドトキシンの役割

グラム陰性菌はグラム陽性菌に比べて複雑な外細胞膜を有しており、細胞壁の固定ペプチドグリカン層の外側にある機能的に重要な外細胞膜を含んでいる。この外膜は最も内層に通常のリン脂質を含む脂質単層を有する真の脂質二重層とリポ多糖類(LPS)で構成された外側単層で構成されている。LPS 分子はグラム陰性菌に対して構造的に固有なものであり、脂質と多糖類の共有構造からなる。グラム陰性感染症に関連した多くの病態に関与する宿主先天性、後天性免疫細胞と体液中のメディエータとの相互作用には LPS 構造の存在、特にこれら高分子の非常に強力な多能性作用が介在している。この LPS 高分子の存在は実際に全てのグラム陰性菌の一般的特徴であることを示していることは重要である。この点について、*E. coli*、*Proteus*、*Klebsiella*、*Aeromonas* 属を含む各種グラム陰性分離菌から由来する LPS の生物学的活性は、その炎症作用において全てほぼ同等の生物学的活性を発現しているという事実は注目すべきである。一方、ある種の嫌気性細菌 (例えば、*Bacteroides* 属、*Porphyromonas* 属) に由来する LPS は生物学的活性が顕著に低く、時にこれら LPS はより強力な LPS 物質における活性の発現を調整することが示されている。

非許容温度で LPS の最小限の構造的特徴を合成することができない *E. coli* の温度条件下変異株の研究に基づいて、LPS はグラム陰性菌の生育に対して必須であると考えられてきたが、最近この見解は全体的に LPS を欠如した *Neisseria meningitidis* 変異株が分離されたことから疑問となってきた。複製能力はあるものの、LPS 欠如 *N. meningitidis* 変異株の複製はより緩徐であり、固形培地上では野生型株に比べてより小さなコロニーを形成した。LPS は外部環

境において有害な可能性のある分子に対して選択的透過性バリアとして機能することが確認されており、この遮断機能的機能は細菌の生育性に顕著に関与していると思われる。これとは別に、外側単分子層における LPS の存在は脂質二重層を安定化させる作用もあると思われる。いずれにしても、外膜の外側近接層における LPS の存在が、外部環境に干渉するための至適部位における菌体構成成分であることは明らかである。グラム陰性菌が病原菌としての可能性がある場合、この外部環境には先天性および後天性の両方において各種宿主防御系が含まれ、細菌は宿主内に感染巣を確立するためにこれらに対峙しなければならない。この点に関して、LPS は潜在的保護抗体の生成に対する主要な免疫原として作用することが分かっている。この主要な細菌性 LPS 抗原は O 抗原と呼ばれており、一方、LPS 高分子の比較的免疫原性の少ない脂質成分はリピド A と呼ばれている。後者はこの菌体構成成分の‘毒性’成分として一般に認識されており、LPS のほとんど全ての生物学的活性に関与している。

O 抗原に対する抗体は、通常、抗原的に関連したグラム陰性菌による感染症に対して抗原特異的保護作用を示すことが分かっている。しかし、各グラム陰性菌株の O 抗原構造は固有の識別符号として機能できるほど十分に多様化しているという事実から、グラム陰性菌による感染症を予防するための一般化ワクチン候補としてそれらを使用することは不可能である。しかしまた LPS は高度に保存されたリピド A 成分とともに内部に免疫優性 O 抗原のある高度に保存された多糖構造領域を含んでいる (コア多糖類)。これらの保存された LPS の構造的特徴は過去数十年間において、予防的免疫療法ストラテジーの開発の機会を研究者に提供してきた。

実際、LPS のこの固有な特性は *in vitro* では 1~10pg/mL の低濃度において、*in vivo* ではマウスにおいて 1~10ng の低濃度で発現し得ることから、この LPS 分子は免疫病理学的刺激因子のプロトタイプ標準形として一般に採用されており、他の生物学的に活性な分子全てと比較される。これはまさに約 50 年前に Ivan Bennett が指摘した LPS の生物学的特徴であり、彼は、“ほぼ全ての分野における研究者は、陽性結果を得たいのであれば自身の実験系においてエンドトキシンについて検討すべきである”と述べている。

この *in vitro*、*in vivo* での LPS の過剰な生物学的活性はまさに、グラム陰性敗血症の治療に対する可能性のある新規治療法の開発において、この菌体構成成分を標的とすることにつながった。元々、これらの研究は抗生物質によるグラム陰性感染症の治療は多くの患者に臨床的症候の一過性の増悪を誘発することを示した早期の公表文献が基礎となっていた。もちろん、これは梅毒患者に対するヒ素などのスピロヘータ殺菌剤による治療が体温上昇を誘発することを報告した、Jarisch による 1 世紀以上に観察された最初のプロトタイプ反応である。これらの研究などから、炎症の細菌学的トリガーの放出に主に関与しているメカニズムである十分に立証された現在のヤーリッシュ・ヘルクスハイマー反応の公式化が導かれた。実際、ドキシサイクリン系抗生物質による治療後、エンドトキシン血症に一致した病態生理学的反応を呈した回帰熱ボレリア感染患者に対する最近のエビデンスからこの概念はさらに支持されている。スピロヘータが実際に LPS として識別可能な高分子構造を含むことを示す良好な

エビデンスがないことについては注意する必要がある。しかし、細菌への薬剤投与が細菌の構造的完全性の破壊または分解を誘導するという事実は、外部環境に対して菌体の構成成分の放出／曝露が炎症反応を増強し得るという概念に対するエビデンスとなっている。

従って、特に菌体の外膜構造から遊離した場合、グラム陰性菌により誘発された敗血症の病態生理に対する主要な寄与因子としてグラム陰性菌により合成された LPS を考慮することは納得できる仮説である。LPS と相互に作用することが明らかとなっている先天性、後天性宿主防御と保存系の非常に興味深いリストにおいて、この解釈との一致性がみられる。これらには血漿内凝固系の外因性、内因性経路の両方、血清中補体の典型的（抗体非依存的）および代替的経路、増殖と分化の両方に対する B リンパ球の活性化、 γ - δ T 細胞の活性化、向炎症性、抗炎症性メディエータの合成、分泌およびその配列の表面発現に対するマクロファージと単球の活性化の他、内皮細胞、上皮細胞、線維芽細胞、肝細胞の活性化が含まれる。

これまで述べたように、エンドトキシンは種々の炎症反応のトリガーとなる重要な毒素である。輸血という行為によりこのような毒素が生体内に入ることは、生体に対して炎症反応を惹起している可能性が窺われる。

E. 結 論

健常人においても流血中に微量のエンドトキシンが存在することは知られているが、今回の検討においては輸血製剤のエンドトキシン陽性率（いわゆるエンドトキシン血症）が 7.4% という結果が得られた。このエンドトキシンがどこから入ってきたのかを詳細に検討することによって、さらに安全な輸血製剤を作成することになるであろう。

17年度資料目次

敗血症と全身性炎症反応症候群	17
敗血症治療における抗炎症療法の失敗と今後の展望	26
治療薬の使い方と評価	40
当科における血小板減少患者の検討	44
Group IIA-Soluble Phospholipase A ₂ Levels in Patients with Infections After Esophageal Cancer Surgery	51
Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis	58
Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis	66
新しい敗血症の診断マーカーである可溶性 CD14 サブタイプの有用性について	71
高感度エンドトキシン測定法による PMX-DHP の効果判定について	76
長時間 PMX-DHP 療法が奏効した重症 <i>Klebsiella pneumoniae</i> 敗血症患者の1例	80
Evaluation of the correlation between the NOx and TGF- β_1 in cases of sepsis complicating diffuse peritonitis with the severity of the morbid condition	83
敗血症と生体反応 (11)	89
敗血症性多臓器不全症候群におけるインターロイキン18と可溶性 Fas の検討	97
Evaluation of New Japanese Diagnostic Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation in Critically Ill Patients	104
敗血症性多臓器不全症候群発現における炎症性液性因子	110
エンドトキシン測定法の評価	115
敗血症の迅速診断法	117
高感度エンドトキシン測定法の評価	123
敗血症	127
敗血症と生体反応 (12)	131
診断法	137
敗血症と生体反応 (13)	141
Blood levels of type II phospholipase A ₂ and platelet-activating factor acetylcholinesterase are elevated in acute lung injury / acute respiratory distress syndrome	151
敗血症と生体反応 (15)	158
敗血症と生体反応 (16)	168

敗血症と全身性炎症反応症候群

遠藤重厚

岩手医科大学医学部, 救急医学講座

(Received on December 1, 2003 & Accepted on December 5, 2003)

要 旨

定義することによって、一つの単語、あるいはもっと抽象的には、一つの出来事、概念、プロセスの本質、特性などを正確に知ることができる。また、定義の程度はその目的に応じて変化するため簡潔なものもあれば詳細にまとめられたものもある。重要なことは、定義とは確定的なものとして捉えられるのではなく、各項目についての新しい情報や知識が反映されるように適合、調整可能なものでなければならない。多くの医学分野に曖昧、不正確、不完全

な定義が氾濫している。また、特定の疾患や症候群については明確かつ簡潔な定義が可能となっている一方、その定義が紛らわしく、不明確、かつ、しばしば無用となっている疾患や症候群も認められる。敗血症はそんな疾患領域の一つで、その用語論や定義に縛られ、混乱し、その根元的概念に目が向けられなくなっている。ここでは、さまざまな定義について検討し、全身性炎症反応症候群という概念を構築した課程について述べる。

Key words :sepsis, SIRS, clinical trial

I. 敗血症とは？

ステッドマン医学辞典は敗血症を「血液または組織中に、種々の化膿性の細菌や他の病原体あるいは毒素が存在すること」と定義している¹⁾。

敗血症は古代より、重症なあるいは生命を脅かす感染症を表す用語として使われてきた。過去において敗血症を定義するためには、感染部位の存在に加えて感染の確認された部位から離れた器官における機能障害を含む全身性の炎症症状の存在が必要とされたてきた^{2,3)}。

この30年間、敗血症は救急・集中治療領域をはじめとして病院における死亡の主要な原因となっており、WHO の報告では世界中の死亡原因の約25%が敗血症によるとしている。医療技術が向上した今日、以前では救命が期待できないような状態の疾病においても延命が可能となってきている。同様に、以前には予後不良の急性で生命に関わるような状態の患者も現在は生存率が上昇してきてい

る。しかし、重篤な状態から生き延びる患者がこのように増加することは、次には生命にかかわる感染の危険性が高くなることと関連してくる。さらに、感染以外の重度の侵襲により、敗血症によるものと区別不可能な全身性の反応および多臓器不全を引き起こす可能性がある。

これまで多くの人々が敗血症を定義するために感染を立証することの必要性に疑問を抱いてきた⁴⁻⁶⁾。感染による全身症状を有する患者でも感染のエビデンスがない場合もある。また、一方では同様の患者で臨床明らかな感染原因を有するにもかかわらず、感染源から何ら微生物が分離されない場合もあるからである。

II. 標準的定義の必要性

20世紀の前半の3分の2においては、臨床医は感染の症状を有する重症患者を定義する際多様な用語を用いてきた。感染の予後がより重篤な場合に一般的に用いられる用語に

は、敗血症 (sepsis), 菌血症 (bacteremia), 敗血症 (septicemia), 敗血症性ショック (septic shock) のようなものが混在していた。80年代に入ると革新的な抗炎症治療薬の有効性を試験する大規模臨床試験が続々登場し、これが敗血症の定義に関する論争の主たる原因となった。septicemiaおよび敗血症性ショックのような敗血症の異なる特徴を現す用語が臨床試験の際に混在して用いられることによって、結果の比較が困難または不可能なものとなってしまった。そして、敗血症症候群 (sepsis syndrome) という新しい用語が現れ、感染を示す臨床的エビデンスがあったり、感染によるいくつかの全身症状 (体温の変化, 頻脈, 頻呼吸, 臓器不全または低血圧など) を有する患者を表現している^{7,8)}。

アメリカにおいては毎年約50万人に敗血症が発現すること⁹⁾, また臨床試験の登録に用いられる用語を標準化する必要性から、米国の2つの学会が敗血症を定義するための基準的用語の制定のためにコンセンサス会議を開催した¹⁰⁾。このコンセンサス会議はまた、大規模で費用のかかる敗血症に対する臨床治療で用いられる判定基準が関連する学界の承認が得られるものであることを保証してほしいとの産業界からの要望もあって開催された経緯がある。現在、敗血症の疫学やそれに不随する合併症に対する知識はますます重要となってきた¹¹⁻¹³⁾。新しい治療法は日に日に高額となり、臨床試験を要するため新しい病態生理学的経路, メディエーター, そしてマーカーなどを正確に反映する優れた定義の必要性は緊急のものであった。

III. コンセンサス会議以前の 敗血症に対する考え方

30年程前より、感染と様々な病態との関連が確立され、細菌により誘発される「敗血症」という概念が確立した。菌血症とは臨床試験の目的上、研究者が敗血症を定義するために

必要な用語であった。菌血症という用語は大規模多施設試験の開始基準として使用されることさえあった⁷⁾。グラム陰性桿菌が原因となる菌血症による敗血症の存在と、生存率に及ぼす抗生物質の有効性との関係も立証された²⁾。その研究においてはグラム陰性桿菌が原因となる菌血症は敗血症と同義語とみなされた (いわゆるエンドトキシン血症)。やがて、感染による生体侵襲に対する生体の反応は転帰の決定因子と同等と考えられ、時にはそれ以上に重要なものと理解されてきた。この炎症性反応は敗血症症候群と定義された⁷⁾。さらに、肺炎や熱傷のような非感染性の状態で同様の炎症反応がみられる患者の存在についても議論されるようになった⁵⁾。敗血症患者の生存に影響するような炎症反応の役割について広く議論され、感染症による病態生理学がより理解されるようになった¹⁴⁾。Interleukin 1 (IL-1) と発熱の関連性¹⁵⁾ および宿主由来反応における腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor α ; TNF- α) の役割¹⁶⁾ は、感染に対する生体の炎症反応に対する我々のこれまでの認識を大きく変えるものであった。IL-2, IL-6, IL-8, プロスタグランジンE2のような液性因子, 酸素フリーラジカルおよび凝固経路の重要な役割などもまたこの炎症反応と密接に結びついていたことが解明されてきた。同様の炎症反応は非感染性の侵襲においても認められた^{5,17)}。臨床試験によりショックや多臓器不全の患者では生存率が低下することが確認された⁷⁾。後期死亡の原因である臓器不全の発現もまたサイトカインの作用に関連すると考えられた。抗炎症性の治療がこの炎症反応を調節し生存率向上を可能とすることを立証することを期待して、大規模な臨床試験が次々とデザインされたのである¹⁸⁻²²⁾。ほとんどの臨床試験は新規の治療薬による当初期待されたほど有益な効果を示すことはできなかったが、敗血症, 敗血症症候群, 敗血症性ショック患者

の死亡率に大きな違いがあることは注目に値した。敗血症性ショックによる死亡率は10～90%と報告されている²³⁾。この大きな格差を説明する多くの解釈が示唆されたが、敗血症および敗血症性ショックの定義が各治意毎に多様であったことがこのような差の大きな原因であると考えられた^{24,25)}。この定義の問題は臨床治験の開始時に用いられる用語のみでなく、治験中のサブグループの分類にもみられた。同じ用語が異なる定義で用いられた場合、敗血症研究の結果を比較することは困難であった。敗血症の医学文献は「バベルの塔」と呼ばれるが²⁶⁾、それは敗血症の定義を各人それぞれの意味で使用するからである。

IV. コンセンサス会議後の敗血症に対する考え方

1991年8月に、敗血症の定義に標準化をもたらすため、敗血症研究に携わる十分な経験をもったグループがシカゴに集まった¹⁰⁾。敗血症の臨床試験に参画する新規の革新的治療薬の増加に伴い、治験の比較が可能となるためにはより正確で標準化された定義が必要となったからである。また、研究が成功するチャンスを最大限とするためにも開始時の登録基準として使用するためにより適切な定義が必要でもあった。

その数ヵ月前、Boneが敗血症を定義するための統一基準を確立する目的で2件の論文を発表した^{25,27)}。それらの定義に対して2論文が質問を投げかけている^{5,8)}。非感染性の状態において敗血症という用語を使用すること、および非感染ではあるが敗血症様の状態を呈していることをいかに定義するべきかに論争は集中した。臓器機能障害および臓器不全を引き起こす感染を表す正確な用語の必要性、septicemiaおよび敗血症症候群という用語の有用性、敗血症ショックの正確な定義、どの程度の全身的異常が「敗血症」となるのか、敗血症の程度、これらは1991年のコンセンサ

ス会議で呼びかけられた根本的問題であった。

コンセンサス会議で菌血症、敗血症、重症敗血症および敗血症性ショックの用語定義についての意見がまとまった(表1)。

コンセンサス会議の特異な提案は敗血症およびその後遺症を連続体とみなすことであった。全身性反応は感染徴候前に発現し、医師が感染について調査するよう警告するものである。敗血症は重症敗血症および敗血症性ショックの前駆症状であるかもしれない。また、敗血症の早期診断とその治療がその後引き続いて起こる病態による影響を最小限に食い止め、臓器機能障害の発現が抑制されることが望まれる。敗血症に続発する臓器機能障害が発現する場合を重症敗血症と定義した。低血圧が発現し、輸液に反応せず、昇圧剤投与を必要とし、低灌流異常と関連する場合を敗血症性ショックと定義した。

確かに、コンセンサス会議が最も独創的な貢献を果たしたのは、全身性炎症反応症候群を表すSIRS (systemic inflammatory response syndrome) という用語を創り出したことであった。この用語は感染性または非感染性過程に起因する全身性の炎症エビデンスを表すために作られた。SIRSは感染または肺炎、熱傷、多発外傷のような非感染性侵襲によっても生じる(図1)。SIRSの診断基準は4つの基準のうち少なくとも2つ以上を満たす必要がある(表1)。感染によるSIRSのみが敗血症と定義されたのであった。

コンセンサス会議は敗血症と感染をリンクさせており、臨床診断なしにこの用語を使用すべきでないことを繰り返している。理想的には細菌学的に感染の存在が診断された場合にこの用語が当てはまる(すなわち菌血症、膿瘍のグラム染色または培養による立証)。

敗血症の定義に関する第2の主要な決定は、この用語を低レベルで始まったSIRS発現が存在する場合に特定したことであった(単な