

647	2006/6/9	A型07-0421-6357		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
648	2006/6/9	A型07-0521-6799		AE372	Suzuki	174.8	-	0.4504		MAP
649	2006/6/9	O型07-0525-6375		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
650	2006/6/9	B型07-0428-1202		AE372	Suzuki	134.6	-	0.7421		MAP
651	2006/6/9	A型07-0221-7089		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
652	2006/6/9	O型07-0525-6379		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
653	2006/6/9	O型07-0525-6388		AE372	Suzuki	143.6	±	0.6542		MAP
654	2006/6/9	O型07-0425-5677		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
655	2006/6/9	O型07-0425-5678		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
656	2006/6/9	O型07-0915-1586		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
657	2006/6/9	O型07-0924-9878		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
658	2006/6/9	O型07-0425-5679		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
659	2006/6/9	B型07-0228-1653		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
660	2006/6/9	AB型08-0229-6734		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
661	2006/6/9	A型07-0521-6803		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
662	2006/6/9	O型07-0425-5680		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
663	2006/6/9	O型07-0915-1590		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
664	2006/6/9	O型07-0915-1588		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
665	2006/6/9	A型07-0521-6796		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
666	2006/6/9	O型07-0915-1585		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
667	2006/6/9	O型07-0924-9879		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
668	2006/6/9	B型07-0117-7258		AE372	Suzuki	199.6	-	0.3529		MAP
669	2006/6/10	A型07-0221-7087		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
670	2006/6/10	A型07-0920-9908		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
671	2006/6/10	A型07-0421-6367		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
672	2006/6/10	A型07-0421-6366		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
673	2006/6/10	A型07-0221-7094		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
674	2006/6/10	A型07-0421-6369		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
675	2006/6/10	A型07-0221-7093		AE372	Suzuki	46.8	+	7.654		MAP
676	2006/6/10	A型07-0521-6805		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
677	2006/6/10	A型07-0221-7109		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
678	2006/6/10	A型07-0221-7096		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
679	2006/6/10	O型07-0936-2356		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
680	2006/6/10	A型07-0730-3860		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
681	2006/6/10	A型07-0331-2781		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
682	2006/6/10	O型07-0335-2460		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
683	2006/6/10	A型07-0421-6368		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
684	2006/6/10	A型07-0521-6811		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
685	2006/6/10	A型07-0221-7104		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
686	2006/6/10	B型07-0528-1336		AE372	Suzuki	169.2	-	0.4787		MAP
687	2006/6/10	B型07-0228-1667		AE372	Suzuki	186.8	-	0.3984		MAP
688	2006/6/10	A型07-0221-7102		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
689	2006/6/10	A型07-0521-6806		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
690	2006/6/10	A型07-0221-7110		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
691	2006/6/10	A型07-0421-6381		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
692	2006/6/10	A型07-0421-6378		AE372	Suzuki	157.6	-	0.5473		MAP
693	2006/6/10	A型07-0521-6809		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
694	2006/6/10	B型07-0127-9766		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
695	2006/6/10	A型07-0421-6383		AE372	Suzuki	127.4	-	0.8271		MAP
696	2006/6/10	B型07-0927-7235		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
697	2006/6/10	A型07-0421-6379		AE372	Suzuki	152.8	-	0.5805		MAP
698	2006/6/10	A型07-0521-6808		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
699	2006/6/10	B型07-0528-1374		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
700	2006/6/11	O型07-0924-9875		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP

701	2006/6/11	A型07-0221-7085		AE372	Suzuki	177	-	0.4401		MAP
702	2006/6/11	O型07-0525-6401		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
703	2006/6/11	O型07-0425-5696		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
704	2006/6/11	O型07-0125-3898		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
705	2006/6/11	O型07-0525-6415		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
706	2006/6/11	A型07-0521-6807		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
707	2006/6/11	O型07-0525-6408		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
708	2006/6/11	A型07-0121-3803		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
709	2006/6/11	O型07-0525-6400		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
710	2006/6/11	O型07-0525-6404		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
711	2006/6/11	O型07-0724-1475		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
712	2006/6/11	A型07-0720-1353		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
713	2006/6/11	O型07-0225-6668		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
714	2006/6/11	A型07-0121-3802		AE372	Suzuki	113.8	-	1.037		MAP
715	2006/6/11	O型07-0225-6684		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
716	2006/6/11	O型07-0425-5700		AE372	Suzuki	170	-	0.4745		MAP
717	2006/6/11	O型07-0525-6402		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
718	2006/6/21	AB型07-0939-7545		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
719	2006/6/21	A型07-0932-2339		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
720	2006/6/21	O型07-0936-2420		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
721	2006/6/21	A型07-0932-2338		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
722	2006/6/21	A型07-0932-2342		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
723	2006/6/21	A型07-0221-7212		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
724	2006/6/21	A型07-0521-6857		AE372	Suzuki	9.8	-	1155		MAP
725	2006/6/21	A型07-0211-2765		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
726	2006/6/21	A型07-0511-2283		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
727	2006/6/21	A型07-0511-2281		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
728	2006/6/21	A型07-0421-6451		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
729	2006/6/21	A型07-0421-6448		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
730	2006/6/21	A型07-0911-1710		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
731	2006/6/21	A型07-0221-7208		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
732	2006/6/21	A型07-0221-7173		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
733	2006/6/21	A型07-0421-6454		AE372	Suzuki	132.6	-	0.7643		MAP
734	2006/6/21	A型07-0121-3825		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
735	2006/6/22	O型07-0425-5792		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
736	2006/6/22	O型07-0225-6743		AE372	Suzuki	179.6	-	0.4283		MAP
737	2006/6/22	O型07-0225-6748		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
738	2006/6/22	B型07-0228-1726		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
739	2006/6/22	O型07-0125-3917		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
740	2006/6/22	B型07-0217-8753		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
741	2006/6/22	B型07-0217-9792		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
742	2006/6/22	O型07-0125-3923		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
743	2006/6/22	O型07-0125-3919		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
744	2006/6/22	O型07-0125-3915		AE372	Suzuki	78.8	±	2.256		MAP
745	2006/6/22	O型07-0215-2266		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
746	2006/6/22	O型07-0425-5807		AE372	Suzuki	113.4		1.044		MAP
747	2006/6/22	O型07-0125-3921		AE372	Suzuki	194.6		0.369		MAP
748	2006/6/22	O型07-0125-3910		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
749	2006/6/22	O型07-0225-6746		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
750	2006/6/22	B型07-0228-1721		AE372	Suzuki	147.6		0.62		MAP
751	2006/6/22	O型07-0225-6729		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
752	2006/6/22	O型07-0425-5793		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
753	2006/6/22	O型07-0425-5801		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
754	2006/6/22	O型07-0425-5804		AE372	Suzuki	195.6		0.366		MAP

755	2006/6/22	O型07-0924-9907		AE372	Suzuki	122		0.901		MAP
756	2006/6/22	O型07-0425-5794		AE372	Suzuki	113.6		1.041		MAP
757	2006/6/23	B型07-0938-5760		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
758	2006/6/23	B型07-0337-8707		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
759	2006/6/23	O型07-0936-2449		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
760	2006/6/23	O型07-0335-2501		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
761	2006/6/23	A型07-0121-3826		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
762	2006/6/23	A型07-0121-3837		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
763	2006/6/23	A型07-0421-6463		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
764	2006/6/23	A型07-0121-3830		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
765	2006/6/23	A型07-0221-7182		AE372	Suzuki	64	+	3.607		MAP
766	2006/6/23	A型07-0221-7188		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
767	2006/6/23	A型07-0421-6465		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
768	2006/6/23	A型07-0221-7180		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
769	2006/6/23	A型07-0121-3834		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
770	2006/6/23	A型07-0121-3827		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
771	2006/6/23	A型07-0121-3849		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
772	2006/6/23	O型07-0125-3933		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
773	2006/6/23	A型07-0421-6469		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
774	2006/6/23	A型07-0421-6479		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
775	2006/6/23	O型07-0924-9909		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
776	2006/6/23	A型07-0121-3850		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
777	2006/6/23	O型07-0425-5796		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
778	2006/6/23	A型07-0121-3843		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
779	2006/6/23	A型07-0920-9933		AE372	Suzuki	156.4	-	0.555		MAP
780	2006/6/23	A型07-0920-9935		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
781	2006/6/25	A型07-0932-2302		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
782	2006/6/25	A型07-0331-2797		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
783	2006/6/25	A型07-0932-2298		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
784	2006/6/25	A型07-0932-2294		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
785	2006/6/25	A型07-0932-2285		AF114	SHIOYA	164.5	(+)			PLT
786	2006/6/25	B型07-0938-5707		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
787	2006/6/25	B型07-0938-5721		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
788	2006/6/25	B型07-0337-8690		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
789	2006/6/25	B型07-0938-5719		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
790	2006/6/25	B型07-0938-5714		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
791	2006/6/25	O型07-0936-2280		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
792	2006/6/25	O型07-0936-2279		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
793	2006/6/25	B型07-0938-5701		AF114	SHIOYA	138	(+)			PLT
794	2006/6/25	B型07-0938-5624		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
795	2006/6/25	B型07-0938-5628		AF114	SHIOYA	47.2	(+)			PLT
796	2006/6/25	B型07-0938-5696		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
797	2006/6/25	A型07-0932-2288		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
798	2006/6/25	A型07-0932-2176		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
799	2006/6/25	A型07-0932-2287		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
800	2006/6/25	A型07-0932-2171		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
801	2006/6/25	A型07-0932-2173		AF114	SHIOYA	27				PLT
802	2006/6/25	A型07-0932-2201		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
803	2006/6/25	A型07-0932-2202		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
804	2006/6/25	A型07-0730-3842		AE372	SHIOYA	>200	(-)			PLT
805	2006/6/25	O型07-0225-6637		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
806	2006/6/25	O型07-0225-6635		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
807	2006/6/30	A型07-0121-3761		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
808	2006/6/30	A型07-0830-0843		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP

809	2006/6/30	A型07-0521-6767		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
810	2006/6/30	A型07-0720-1349		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
811	2006/6/30	A型07-0221-7038		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
812	2006/6/30	A型07-0830-0845		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
813	2006/6/30	B型07-0938-5695		AE372	SHIOYA	>200	(-)		PLT
814	2006/6/30	A型07-0932-2280		AE372	SHIOYA	>200	(-)		PLT
815	2006/6/30	A型07-0932-2282		AE372	SHIOYA	98.6	(+)		PLT
816	2006/6/30	O型07-0936-2374		AE372	SHIOYA	>200	(-)		PLT
817	2006/6/30	A型07-0221-7268		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
818	2006/6/30	A型07-0221-7264		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
819	2006/6/30	A型07-0521-6815		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
820	2006/6/30	A型07-0121-3815		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
821	2006/6/30	A型07-0920-9918		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
822	2006/6/30	A型07-0121-3807		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
823	2006/6/30	B型07-0528-1383		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
824	2006/6/30	B型07-0528-1378		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
825	2006/6/30	O型07-0525-6429		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
826	2006/6/30	O型07-0525-6436		AE372	SHIOYA	173	(+)		MAP
827	2006/6/30	O型07-0525-6422		AE372	SHIOYA	169.4	(+)		MAP
828	2006/6/30	O型07-0525-6437		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
829	2006/6/30	O型07-0525-6439		AE372	SHIOYA	86.4	(+)		MAP
830	2006/6/30	O型07-0525-6432		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
831	2006/6/30	O型07-0425-5720		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
832	2006/6/30	O型07-0525-6433		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
833	2006/6/30	O型07-0425-5719		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
834	2006/6/30	O型07-0425-5723		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
835	2006/6/30	O型07-0125-3904		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
836	2006/6/30	O型07-0125-3903		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
837	2006/6/30	A型07-0920-9913		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
838	2006/6/30	A型07-0920-9915		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
839	2006/6/30	A型07-0221-7011		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
840	2006/6/30	O型07-0125-3900		AE372	SHIOYA	>200	(+)		MAP
841	2006/6/30	A型07-0932-2281		AE372	SHIOYA	>200	(-)		PLT
842	2006/6/30	A型07-0932-2200		AE372	SHIOYA	>200	(-)		PLT
843	2006/6/30	O型07-0936-2372		AE372	SHIOYA	>200	(-)		PLT
844	2006/6/30	B型07-0528-1312		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
845	2006/6/30	B型07-0528-1316		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
846	2006/6/30	B型07-0228-1609		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
847	2006/6/30	O型07-0525-6324		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
848	2006/6/30	O型07-0125-3862		AE372	SHIOYA	69.6			MAP
849	2006/6/30	O型07-0924-9851		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
850	2006/6/30	A型07-0920-9891		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
851	2006/6/30	A型07-0920-9890		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
852	2006/6/30	A型07-0911-1596		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
853	2006/6/30	A型07-0121-3778		AE372	SHIOYA	86.4	(-)		MAP
854	2006/6/30	A型07-0221-7015		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
855	2006/6/30	A型07-0121-3762		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
856	2006/6/30	A型07-0920-9882		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
857	2006/6/30	A型07-0221-7039		AE372	SHIOYA	144	(±)		MAP
858	2006/6/30	A型07-0521-6765		AE372	SHIOYA	95.2	(+)		MAP
859	2006/6/30	A型07-0920-9865		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
860	2006/6/30	A型07-0221-7018		AE372	SHIOYA	174	(±)		MAP
861	2006/6/30	A型07-0221-7014		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
862	2006/6/30	O型07-0425-5721		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP

863	2006/6/30	O型07-0525-6419		AE372	SHIOYA	145.2	(+)		MAP
864	2006/6/30	B型07-0927-7213		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
865	2006/6/30	B型07-0228-1603		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
866	2006/6/30	B型07-0228-1598		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
867	2006/6/30	B型07-0528-1311		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
868	2006/6/30	B型07-0927-7220		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
869	2006/6/30	B型07-0228-1604		AE372	SHIOYA	88.8			MAP
870	2006/6/30	AB型07-0929-3295		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
871	2006/6/30	AB型07-0429-4625		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
872	2006/6/30	A型07-0121-3696		AE372	SHIOYA	178.8			MAP
873	2006/6/30	A型07-0521-6705		AE372	SHIOYA	103.2	(+)		MAP
874	2006/6/30	A型07-0121-3699		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
875	2006/6/30	A型07-0920-9850		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
876	2006/6/30	A型07-0121-3968		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
877	2006/6/30	A型07-0421-6435		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
878	2006/6/30	A型07-0421-6442		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
879	2006/7/3	A型07-0421-6438		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
880	2006/7/3	A型07-0221-7163		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
881	2006/7/3	A型07-0221-7166		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
882	2006/7/3	O型07-0525-6294		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
883	2006/7/3	O型07-0225-6571		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
884	2006/7/3	O型07-0924-9837		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
885	2006/7/3	O型07-0924-9841		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
886	2006/7/3	O型07-0125-3832		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
887	2006/7/3	O型07-0724-1461		AE372	SHIOYA	185.8	(-)		MAP
888	2006/7/3	O型07-0425-5635		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
889	2006/7/3	O型07-0125-3838		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
890	2006/7/3	O型07-0525-6299		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
891	2006/7/3	O型07-0924-9844		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
892	2006/7/3	O型07-0225-6579		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
893	2006/7/3	O型07-0924-9840		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
894	2006/7/3	A型07-0932-2131		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
895	2006/7/3	A型07-0932-2148		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
896	2006/7/3	A型07-0631-2776		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
897	2006/7/3	A型07-0730-3831		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
898	2006/7/3	O型07-0335-2416		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
899	2006/7/3	O型07-0635-2360		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
900	2006/7/3	AB型07-0939-7448		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
901	2006/7/3	AB型07-0739-1353		AE372	SHIOYA	>200	(-)		MAP
902	2006/7/3	O型07-0225-6886		KN604	SHIOYA	>200	(-)		MAP
903	2006/7/3	O型07-0125-4062		KN604	SHIOYA	>200	(-)		MAP
904	2006/7/3	O型07-0924-9980		KN604	SHIOYA	178.2			MAP
905	2006/7/3	O型07-0225-6888		KN604	SHIOYA	>200	(-)		MAP
906	2006/7/3	O型07-0125-4063		KN604	SHIOYA	>200	(-)		MAP
907	2006/7/3	O型07-0225-6887		KN604	SHIOYA	126.8	(+)		MAP
908	2006/7/3	O型07-0115-0526		KN604	SHIOYA	166			MAP
909	2006/7/7	B型07-0917-8365		KN604	SHIOYA	>200	(-)		MAP
910	2006/7/7	AB型07-0939-7624		KN604	SHIOYA	>200	(-)		PLT
911	2006/7/7	AB型07-0939-7623		KN604	SHIOYA	>200	(-)		PLT
912	2006/7/7	AB型07-0639-4066		KN604	SHIOYA	>200	(-)		PLT
913	2006/7/7	O型07-0936-2684		KN604	SHIOYA	>200	(-)		PLT
914	2006/7/7	O型07-0635-2603		KN604	SHIOYA	>200	(-)		PLT
915	2006/7/7	B型07-0938-5884		KN604	SHIOYA	91.2	(+)		PLT
916	2006/7/7	B型07-0938-5909		KN604	SHIOYA	>200	(-)		PLT

917	2006/7/7	B型07-0337-8766		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
918	2006/7/7	B型07-0938-5882		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
919	2006/7/7	B型07-0938-5879		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
920	2006/7/7	B型07-0938-5877		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
921	2006/7/7	B型07-0938-5889		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
922	2006/7/7	AB型07-0939-7616		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
923	2006/7/7	AB型07-0939-7615		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
924	2006/7/7	AB型07-0939-7614		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
925	2006/7/7	A型07-0932-2537		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
926	2006/7/7	A型07-0932-2529		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
927	2006/7/7	A型07-0932-2533		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
928	2006/7/7	A型07-0932-2522		KN604	SHIOYA	154.3	(-)			PLT
929	2006/7/7	A型07-0932-2536		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
930	2006/7/7	A型07-0631-2980		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
931	2006/7/7	A型07-0331-2924		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
932	2006/7/7	O型07-0936-2620		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
933	2006/8/20	O型07-0734-4000		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
934	2006/8/20	A型07-0631-3112		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
935	2006/8/20	A型07-0631-3114		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
936	2006/8/20	O型07-0734-3995		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
937	2006/8/20	A型07-0331-3056		AE372	Suzuki	138.8	±	0.6989		血小板
938	2006/8/20	O型07-0936-2962		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
939	2006/8/20	A型07-0631-3113		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
940	2006/8/20	A型07-0932-2825		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
941	2006/8/20	O型07-0936-2960		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
942	2006/8/20	AB型07-0339-4023		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
943	2006/8/20	AB型07-0529-4974		AE372	Suzuki	183.4	-	0.4121		MAP
944	2006/8/20	AB型07-0529-4975		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
945	2006/8/23	A型07-0932-2849		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
946	2006/8/23	O型07-0936-2976		AE372	Suzuki	193.4	±	0.3738		血小板
947	2006/8/23	O型07-0936-2974		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
948	2006/8/23	O型07-0936-2975		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板

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ポド 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ポド 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状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 世紀以上前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。

エンドトキシンはきわめて多彩な生物活性をもち、その殆ど全てをリポド A が担っている。エンドトキシンの主たる標的はマクロファージ・好中球である。マウスなどでは B 細胞にも作用する。その主な作用はサイトカイン、アラキドン酸の代謝産物（プロスタグランジン、ロイコトリエン）の産生である。エンドトキシンの活性の殆どがこれらを介した間接的なものである。ごく最近、エンドトキシンはアラキドン酸からつくられる内因性マリファナ（アナンダマイド）の産生もうながすことがわかった。アナンダマイドは一酸化窒素（NO）に比較して、有効時間が長く、敗血症における血圧低下の主役は NO よりもアナンダマイドであるとの見方もある。Maruyama らは、現在日本で用いられている敗血症の治療に適用されているポリミキシンカラムはエンドトキシンのみならずアナンダマイドも吸着し、このカラム使用後の患者の血圧上昇がアナンダマイドの吸着によっているとしている。また、DNA 結合蛋白である high mobility group protein-1 (HMG-1) はマクロファージから産生される、致死に関与する新しいメディエータと考えられている。

エンドトキシンが細胞に作用するためには最初に血清中の LPS 結合蛋白 (LBP) と結合し、次に膜上の CD14 に結合する、即ち CD14 が LPS の受容体と考えられてきた。しかし、CD14 は GPI アンカー蛋白であり、膜にはシグナル伝達部分がなく細胞内情報伝達の機構が謎であった。それは toll 様受容体 (TLR) の発見で解かれた。TLR は最初にショウジョウバエの微生物の防御反応に必要な drosomycin 遺伝子の発現した蛋白として報告されたが、ヒトやマウスでも toll 様受容体と相同性の高い蛋白が 10 数個見つかると、そのうち TLR-4 が LPS の受容体であることがわかっている。

マウスには C3H/HeJ や C57BL/10ScCr などのエンドトキシン耐性の変異株があるが、C3H/HeJ では TLR-4 の 712 番目のアミノ酸がヒスチジンからプロリンに置換していること、C57BL/10ScCr では TLR-4 遺伝子が欠損していることもわかっている。

TLR にはポリペプチド、ペプチドグリカンと結合する TLR-2、細菌 DNA と結合する TLR-9 などもみつけた。おそらく TLR は微生物の種々の菌体成分に対する特異性に弱い食細胞レパートアとして存在していると考えられる。即ち toll 蛋白はヒトまでの多彩な生物の異物を

認識する系すなわち特異免疫以前の感染防御を担う受容体蛋白である。

グラム陰性菌はエンドトキシン以外にも生物活性をもった成分を持っていることを知っておくべきである。グラム陰性菌外膜には腸内細菌科に共通の抗原や、莢膜多糖が存在する。ECA はマイトジェン活性や多クローン性 B 細胞活性化作用を示す。外膜に存在するポーリン蛋白、外膜リポ蛋白にもマイトジェン活性やポリクローナル B 細胞活性化をおこさせる活性をもつことが報告されている。Lipid A associated protein(LAP)または endotoxin protein (EP)と呼ばれている蛋白はヒトの B 細胞をよく活性化することで知られている。

LPS はヒト B 細胞を活性化出来ないことと対照的である。外膜の内側に存在するペプチドグリカンにも多彩な生物活性があることはよく知られている。エンドトキシンとペプチドグリカン以外は、膜の認識蛋白は知られていないが、食細胞などは TLR-4 や TLR-2 以外にこれらの外膜蛋白をも認識する受容体を持っていると考えるべきである。感染症ではこれらの成分が総合的に作用して病態に関与していると思われる。

今回の検討では、輸血用血液製剤においてエンドトキシン値の陽性率が 5.9%であることが判った。本来無菌的であるべき血液製剤中でエンドトキシンが検出されることは非常に問題ではあるが、このエンドトキシンが生体に対しての作用を有しているかについては不明である。しかし、エンドトキシンが上述のように、生体に重要な作用をもたらすことはよく知られていることである。

【エンドトキシンの測定法】

このような結果が得られたのは、エンドトキシン特異的高感度測定法が開発されたことが大きな要因となっている。米国で開発されたエンドトキシン非特異的測定法である EAA 法、Endosafe-PTS 法などが正確な検証もされずに、認可され用いられることに大きな問題がある。

敗血症時に PCT 値が上昇し、そして敗血症の重症度を良く反映していることについては多くの報告がある。敗血症、重症敗血症および敗血症性ショック症例において PCT 値と、CRP、interleukin 6 (IL-6)、tumor necrosis factor α (TNF- α 値間には必ずしも有意な相関を認めるわけではないが、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) において PCT を測定することは、感染症の迅速な診断と重症度判定に有用であることが示唆されている。また、重症度についてみると PCT 値は TNF- α や IL-6、および CRP より優れている。

一般に感染症のマーカーとして IL-6 や CRP が有用であるといわれているが、感染徴候がなくとも侵襲が強い外傷患者において SIRS になると、TNF- α 、IL-6、CRP は上昇し、特に CRP の上昇が著明であり、SIRS を呈する感染症患者 (敗血症) との差が認められず、TNF- α 、IL-6、CRP から感染症を診断することは困難であるが、感染性 SIRS (敗血症) における PCT 値のカットオフ値を 2 ng/ml とすると、われわれの検討では、感受性が 75%、特異性が 83.3%である。カットオフ値については今後さらに検討する必要がある。

敗血症、重症敗血症、敗血症性ショック、いずれにおいても PCT 値の上昇はグラム陰性菌、グラム陽性菌の種類を問わず上昇し、また重症であるほど PCT 値が有意に高くなる。このことは、敗血症の迅速診断法として、PCT 値を用いることの重要性は示されたが PCT 値により

グラム陰性菌感染か、グラム陽性菌感染か、あるいは両者の混合感染による敗血症かを鑑別診断することは困難である。

感染症に併発する臓器不全は救急領域において治療が長引く要因の一つで、保健医療の大きな負担となっている。従って、生化学的／免疫学的マーカーをモニタリングし、適切な治療を行うことが必要である。従来、感染症の診断としては、発熱、白血球数、CRP、細菌培養などが用いられてきた。しかし、循環血液中に微生物が検出されない炎症性反応が頻繁に発生していることから、敗血症を含む感染症に関して新たな理解と定義が導入されてきた。

重症感染症は一般的に敗血症、あるいは重症敗血症と同一と考えられる。このような病態に置いては大量のサイトカインが産生されると、不可逆性の病態が惹起される。すなわち、急性呼吸不全、血液凝固異常などで、そしてその最も重篤な病態が敗血症性ショックであり、たびたび多臓器不全症に進行し、死に至ることも度々みられる。そこで敗血症の迅速診断法が臨床の場においては必要とされてきた。

ROC 解析では、sCD14-ST は敗血症の診断能力として他の液性因子と比較して最も優れたものであることも示された。さらに、患者の病態の推移をも sCD14-ST はよく反映している。一方、CRP、IL-6 は敗血症から離脱しても高い値で推移することがあり、敗血症の診断マーカーとしては不十分のように思われる。

E. 結 論

輸血用血液製剤中のエンドトキシン陽性率が 5.9%をどのように捉えるのか問題のあるところではあるが、いずれにしても無菌的操作を行っているにもかかわらず、このような結果が得られたことは、どの課程でエンドトキシンが混入したのかをきちんと調査する必要があるであろう。

また、エンドトキシン値を測定するのみではなく、感染症のマーカーとなる新しい PCT、あるいは sCD14-ST なども測定することの有用性も示唆された。

総合資料目次

敗血症と全身性炎症反応症候群	33
敗血症治療における抗炎症療法の失敗と今後の展望	42
治療薬の使い方と評価	56
当科における血小板減少患者の検討	60
Group IIA-Soluble Phospholipase A ₂ Levels in Patients with Infections After Esophageal Cancer Surgery	67
Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis	74
Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis	82
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	87
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	92
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	96
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	99
敗血症と生体反応 (11)	105
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	113
Evaluation of New Japanese Diagnostic Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation in Critically Ill Patients	120
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	126
エンドトキシン測定法の評価	131
敗血症の迅速診断法	133
高感度エンドトキシン測定法の評価	139
敗血症	143
敗血症と生体反応 (12)	147
診断法	153
敗血症と生体反応 (13)	157
Blood levels of type II phospholipase A ₂ and platelet-activating factor acetylcholinesterase are elevated in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome	167
敗血症と生体反応 (15)	174
敗血症と生体反応 (16)	184

ヘルペス脳炎にエンドトキシンショックを合併した症例のプロカルチニン値の検討	190
Increased serum and hepatic tissue levels of interleukin-18 in patients with fulminant hepatic failure	194
敗血症と生体反応 (12)	200
Correlations of surfactant protein with type II phospholipase A ₂ in the presence of ALI/ARDS associated with diffuse peritonitis	206
Local elevation of the anti-inflammatory interleukin-10 in the pathogenesis of chronic subdural hematoma	212
高エンドトキシン血症に対するエンドトキシン吸着療法施行時の High mobility group box 1 値と肺酸素化能の検討: 症例報告	216
Clinical significance of interleukin 18 in cases of multiple organ dysfunction syndrome associated with diffuse peritonitis	220
エンドトキシン測定の新規開発	226
血清サイトカイン濃度の推移を検討し得た治療抵抗性EBウイルス関連血球貪食症候群 (EBV-AHS) の一例	229
A study of hamatopoietic factors in the presence of disseminated intravascular coagulation associated with diffuse peritonitis	234
Nuclear matrix protein and tumor necrosis factor a levels in patients with septic acute lung injury/acute respiratory distress syndrome	239
敗血症における可溶性 CD14 と可溶性 CD14 サブタイプの比較検討	244
The procalcitonin level does not elevate in the serum in deep mycosis	249
敗血症性多臓器不全症候群に対するエンドトキシン吸着療法施行時の MMP-1 値と重症度を検討した 1 例	255
PMX-DHP 施行時の IL-18 と sFas の検討	260
PMX-DHP が有効と思われた敗血症性多臓器不全症候群における IL-18, IL-12 の検討: 1 症例報告	266
PMX-DHP 施行時の HMGB 1 値の検討	273
PS-CHD 血液浄化法が奏効した septic ARDS 症例	278
敗血症および PMX-DHP におけるエンドトキシン測定法の検討	281
当センターにおける血小板減少患者の検討	283
敗血症と生体反応 (17)	288
敗血症迅速診断法としてのイムノクロマトグラフィー法によるプロカルチニン値測定の意義	296
Relationship of the serum procalcitonin level with the severity of acute pancreatitis	301
Procalcitonin level as a reliable indicator of the severity of abdominal sepsis	306
プロカルチニン値は敗血症時の組織酸素代謝と皮下血流量を反映する	313
敗血症に対する抗 TNF モノクローナル抗体投与時のプロカルチニン値の推移: 症例報告	318
敗血症と生体反応 (18)	322
重症敗血症に対する長時間エンドトキシン吸着療法	332
敗血症診断法としてのプロカルチニン値測定の意義	336
新しいエンドトキシン測定法 (Endotoxin Activity Assay) の有用性と問題点	345

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試験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き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有し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

表 1. 敗血症と臓器不全の定義

感染 (infection)

微生物の存在ないし微生物の本来無菌の宿主組織への侵襲に対する炎症反応によって特徴づけられる微生物現象

菌血症 (bacteremia)

血液中の生菌の存在

全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome : SIRS)

種々の重篤な臨床的侵襲に対する全身性の炎症反応。この反応は以下の2つないしそれ以上の項目により明らかにされる。

- (1) 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ ないし $<36^{\circ}\text{C}$ ，(2) 心拍数 $>90/\text{分}$ ，(3) 呼吸数 $>20/\text{分}$ ないし $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- (4) 白血球数 $>12,000/\mu\text{l}$ ， $<4,000/\mu\text{l}$ ，ないし桿状核好中球 $>10\%$

敗血症 (sepsis)

感染に対する全身反応。感染の結果としていかの2つないしそれ以上の項目により明らかにされる。

- (1) 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ ないし $<36^{\circ}\text{C}$ ，(2) 心拍数 $>90/\text{分}$ ，(3) 呼吸数 $>20/\text{分}$ ないし $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- (4) 白血球数 $>12,000/\mu\text{l}$ ， $<4,000/\mu\text{l}$ ，ないし桿状核好中球 $>10\%$

重症敗血症 (severe sepsis)

臓器機能障害，あるいは低血圧を伴う敗血症。低灌流と灌流異常は乳酸アシドーシス，乏尿，ないし精神状態の急性変化を含むが，これだけに限定されない。

敗血症性ショック (septic shock)

乳酸アシドーシス，乏尿，ないし精神状態の急性変化を含むが，これだけに限定されない灌流異常の存在を伴って適切な輸液反応しない敗血症起因性低血圧。強心薬ないし昇圧薬を投与されている患者は灌流異常をみても低血圧を示さないことがある。

敗血症起因性血圧 (septic-induced hypotension)

他に低血圧をきたす原因が見当たらない場合の収縮期血圧 $<90\text{mmHg}$ ないし基準となる血圧から $>40\text{mmHg}$ の低下

多臓器機能障害症候群 (multiple organ dysfunction syndrome: MODS)

急性疾患患者において無治療では恒常性を維持しえないほどの臓器機能の変化の存在

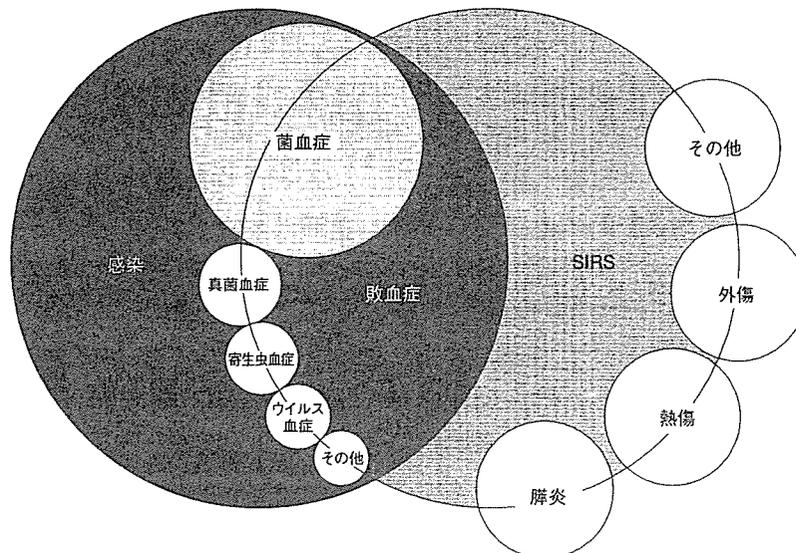


図 1. 全身性炎症反応症候群 (SIRS)，敗血症と感染の相互関係

るSIRSの発現と感染の立証)。コンセンサス会議において、これまで健常とみなした腎盂腎炎、高熱、白血球増多症の女性に限定して敗血症という用語を使用する場合もあれば、感染による低血圧と臓器機能障害で集中治療室に入院した患者に対してSIRSという用語を使用する場合もあった。敗血症のガイドラインとして前者か後者、またはいずれにも使用しないかを決定しなければならなかった。SIRSは侵襲による炎症のガイドラインとして確立されたため、敗血症を感染による全身性炎症の最低レベルとする決定を下した。その後、生命にかかわる敗血症および敗血症による臓器機能障害、低灌流障害または低血圧を伴う患者を表すために、新しく'重症敗血症'という用語が作られた。

敗血症による低血圧および敗血症性ショックは非常に特異的な定義であり、低灌流障害の種類を明瞭にした。臓器機能障害(肝、腎、凝固)のガイドラインを確認できるような適当な文献がなかったため、これらについてのガイドラインは確立しなかった。

最終的には、多くの人々に対し、多くの異なる事柄を意味する2つの用語を使用しないよう勧告している。すなわち、敗血症症候群(これまでは感染の存在を表すことも、敗血症様状態を表すこともあった)、およびsepticemia(敗血症および菌血症を表すことも、感染による全身性感染症状を表すこともあった)である。

コンセンサス会議において確立された定義は生理学的変化に基づくものであり、コンセンサス会議のメンバーは敗血症に関する我々の知識基盤がないという認識に立脚していた。また、敗血症の発現、自然経過、転帰に関する当時の知識は乏しいものであった。このような理由から、コンセンサス会議により確立された定義はその後に批判を招いた^{6,11-13)}。これらの批判のほとんどは正当な問題点を表しており、最も主要なものは定義

が生理学的変化に基づき、敗血症およびその病因学上の病理生理学的メカニズムや生物学的マーカーなどを考慮していないことを指摘している。敗血症が単一の疾患であると定義したり、または敗血症を発現する患者がすべて同一の病理生理学的メカニズムを共有することとは、今日我々の知るところでは事実と反する。最終的にコンセンサス会議は敗血症を連続体と定義し、敗血症の後遺症で最も恐ろしいものが重症敗血症、敗血症性ショック、多発臓器不全であるとした。しかし、SIRSによる同様の進展や非感染による臓器機能障害のエビデンスについて定義することには一致をみななかった。

コンセンサス会議のメンバーは定義の限界を認識し、将来敗血症やそのメカニズムをよりよく定義できるような研究を行う、としている。

V. 敗血症の臨床的意義

感染性および非感染性のいずれの侵襲に対しても全身性炎症反応を発現した患者を定義するよう導入されたSIRSという用語は、最初から議論的であった⁸⁾。SIRSは微妙で過度に非特異的で、さらに医師がSIRSまたは明らかな感染源のない患者の感染源を調査する動機を低くする危険性がある点で非難された¹²⁾。

しかし、SIRSの概念およびどのような使用意図があるかについて擁護する者もいた^{26,28)}。敗血症が連続体と定義されたことで、SIRSと感染は敗血症の低いガイドラインと定義された。1995年、Rangel-Fraustoら²⁹⁾はSIRSの自然史を定義することを試みた初めてのプロスペクティブ試験を発表した。彼らは患者サブグループ、すなわち敗血症発現の特別のリスクを有する患者をICUか一般病棟の患者とするかを決定するには、SIRSの基準が3つ以上ある場合とすると有用であると結論した。この研究において、軽度のSIRS→敗血

症→重症敗血症→敗血症性ショックを表すSIRSの仮説も証明された。

SIRSという用語を定義することは、全身性炎症反応は起きるが感染とは無関係の侵襲を区分するのに有用であるという点でも重要であった。SIRSは、感染がない（肺炎など）場合も、感染が疑われるが感染源が確認できない場合も、臓器機能障害に至り得ることが認められていた。重症感染症の大規模臨床試験において、SIRSという用語およびそれら試験の参加患者に対してSIRSにおいて定義された基準を使用していた^{30,31}。SIRSの存在と多臓器不全のようなさらに重症な状態との関係を示した研究もあった^{29,32}。しかし、その他の研究はSIRSが疾患の重症度を予測するには有用でないことを非難した^{6,33}。

それらに共通する訴えは、感染のないSIRSから多臓器不全が連続して発現することについてSIRSの定義が考慮していないことである。そのような理由で、一部には重症SIRSという用語を創り出し、それが感染の臨床的エビデンスがない場合の臓器機能障害、低灌流異常や低血圧発現を意味するよう主張するものもいた^{32,34}。

近年、敗血症の生物学的環境および複雑な多数のメディエーターとフィードバック経路の解明が急速に進歩を遂げた。異なる侵襲による炎症反応に焦点を当てた動物およびヒトにおける研究が広範に行われた^{13,28}。これらの知見に基づき、我々は最初の侵襲が異なる異なる炎症メカニズムが活性化される結果と成ることを学んだ^{13,23,35}。さらに、共存する疾患により転帰が予測されるだけでなく、重度炎症反応の発現傾向もあることを学んだ（例えば、糖尿病ではARDSが発現しにくいことなど）³⁶。我々は抗炎症治療の成功と侵襲の病因とが関係する可能性を確認した。例えば、グラム陽性菌が敗血症性ショックの原因である場合、抗-TNF治療への反応が損なわれると思われる³⁷。

敗血症の生物学的マーカーと敗血症の病期との関係を確立することに対しても強い関心ももたれる。IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , 可溶性TNFレセプターの上昇が敗血症で認められている³⁸⁻⁴⁴。これらの前炎症性および抗炎症性メディエーターの動態は臨床的意義を持っているように思われた⁴⁵。例えばインターロイキン等のサイトカインは熱傷、外傷、手術、慢性肝疾患、肺炎等の別の状態においても高値を示すことがある⁴⁶⁻⁵³。有望な結果は最初に敗血症におけるTNF- α 阻害に関する研究から得られた。抗-TNF療法に関するオープンラベル試験において、敗血症性ショック患者の酸素化能および心室機能の増大が示唆された⁵⁴。抗-TNF療法に関するいくつかの研究では、試験登録時のTNF基底値を測定している^{38,55}。TNF- α は迅速測定法が利用できないため、TNF- α の数値を登録基準として使用できなかった。登録時のTNF- α 値が上昇している患者のサブグループ分析では、この群が抗-TNF療法により利益を受ける可能性があることを示唆するものはなかったが、炎症プロフィールと細胞活性化状態のさらに精巧なアッセイ法であればもっと有用であったと思われる⁴⁵。

近年の試験では、CRPとプロカルシトニン(PCT)が敗血症のマーカーとして使用されている⁵⁵⁻⁵⁸。CRPが高値の場合、細菌感染とウイルス感染を区別するのに役立つことが明らかとなった⁵⁹。また、CRP値が低下することで敗血症の回復相が予測される^{60,61}。CRPは敗血症の同定で発熱や白血球増多症よりも感度がよいと報告されているが、外傷や手術、特に心臓手術においても高値を示すことが立証されている。Ugarteら⁶²はCRPとPCTの組み合わせが敗血症に対して非常に特異的であることを見出した。しかし、その研究では感染に対してCRPのほうがPCTよりも感受性と特異性に優れていることが証明されたが、我々の結果とは異なる⁵⁸。一方、PCTは肺炎⁶³

および腎移植⁶⁴⁾患者の感染に良好なマーカーとなることが示された。PCTとCRPのいずれもが100%の感受性と特異性を備えているわけではない。感染を否定する正常値が最も有用であろう。これらのマーカーが敗血症の同定と分類を容易にすることが可能かどうかは明らかではなく、今後の課題である。

VI. おわりに

結論として、敗血症を定義することは敗血症に関する議論を統一し、臨床試験デザインを比較する上で不可欠と考えられる。現在の定義はないよりはよいが、免疫療法に対する反応を予測したり、ある種の患者が免疫療法

により利益を得るであろうとの仮定については不十分である。

エンドトキシンおよびサイトカインを迅速に検出する臨床試験が発展すれば(すでに行われつつある)、生物学的プロフィールは敗血症の有無、病期、免疫療法への反応を定義する際、バイタルサイン、白血球数、臓器の傷害や機能障害の試験に基づく臨床定義よりも有用であろうとの仮説を確認できる魅力的な手段である。エンドトキシンの測定に関しては、我々は現在高感度法を開発し臨床応用を始めた所であり、今後敗血症診断、治療において大きく貢献するものと思われる。

文 献

- 1) Stedman's Medical Dictionary : 26th edition. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995.
- 2) **Kreger BE, Craven DE, McCabe WR** : Gram-negative bacteremia. Reevaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* **68**, 344-355, 1980.
- 3) **Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J, et al.** : Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N Eng J Med* **307**, 1225-1230, 1982.
- 4) **Poole GV, Griswald JA and Mukkassa FF** : Sepsis and infection in the intensive care unit: are they related? *Am Surg* **59**, 60-64, 1993.
- 5) **Sibbald WJ, Marshall J, Christou N, et al.** : Multiple Organ Failure Study Group "Sepsis": clarity of existing terminology... or more confusion? *Crit Care Med* **19**, 996-998, 1991.
- 6) **Bossink AWJ, Groeneveld J, Hack EC, et al.** : Predictor of mortality in febrile medical patients. How useful are "SIRS" and sepsis criteria? *Chest* **113**, 1533-1541, 1998.
- 7) **Bone RC, Fisher CJ, Hack EC, et al.** : Sepsis syndrome: a valid clinical entity, Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* **17**, 389-393, 1989.
- 8) **Sprung CL** : Definitions of sepsis-Have we reached a consensus? *Crit Care Med* **19**, 849-851, 1991.
- 9) **Parker MM and Parrillo JE** : Septic shock: hemodynamics and pathogenesis. *JAMA* **250**, 3324-3327, 1983.
- 10) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference COmmittee : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit care Med* **20**, 864-874, 1992.
- 11) **Knaus WA, Sun X, Nystrom O, et al.** : Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* **101**, 1656-1662, 1992.
- 12) **Vincent J-L** : Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit care Med* **25**, 372-374, 1997.
- 13) **Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, et al.** : Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Time for a reevaluation. *Crit Care Med* **28**, 232-235, 2000.
- 14) **Marshall JC, Sweeney MA, Dinarello CA, et al.** : Microbial infections and the septic response in critical surgical illness. Sepsis, not infection, determines outcome. *Arch Surg* **125**, 17-23, 1990.
- 15) **Dinarello CA** : Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Eng J Med* **311**, 1413-1418, 1984.
- 16) **Beutler B and Cerami A** : Cachectin: more than a tumor necrosis actor. *N Eng J Med* **316**, 379-385, 1987.
- 17) **Watters JM, Bessey PQ, Dinarello CA, et al.** : Both inflammatory and endocrine mediators stimulate host response to sepsis. *Arch Surg* **121**, 179-190, 1986.