

- 18) Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* **184**, 333-341, 1976.
- 19) **Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al.** : Ineffectiveness of highdose methyl-prednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in septic shock. *Am Rev Respir Dis* **138**, 62-68, 1988.
- 20) The Veterans administration Systemic Sepsis Cooperative Study group : Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis. *N Eng J Med* **317**, 659-665, 1987.
- 21) **Bone RC, Fisher CJ and Clemmer TP** : A controlled trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med* **317**, 653-658, 1987.
- 22) **Sprung CL, Caralis PV and Marcial EG** : The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock: A prospective, controlled study. *N Eng J Med* **311**, 1137-1143, 1984.
- 23) **Zeni F, Freeman B and Natanson C** : Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock; A reassessment . *Crit Care Med* **25**, 1095-1100, 1997.
- 24) **Bone RC, Sibbald WJ and Sprung CL** : The ACCP^SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* **101**, 1481-1483, 1992.
- 25) **Bone RC** : Let's agree on terminology: definition of sepsis. *Crit Care Med* **19**, 973-976, 1991.
- 26) **Dellinger RP and Bone RC** : to SIRS with love. *Crit Care Med* **26**, 178-179, 1998.
- 27) **Bone RC** : Sepsis, sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definition. *Ann Intern Med* **114**, 332-333, 1991.
- 28) **Bone RC, Grodzin CJ and Balk RA** : Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* **112**, 235-243, 1997.
- 29) **Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al.** : The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* **273**, 117-123, 1995.
- 30) **Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, et al.** : Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis and outcome in critically ill patients. *Crit care Med* **26**, 1536-1544, 1998.
- 31) **Fein AM, Bernard GR, Griner GJ, et al.** : Treatment of severe inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, Deltibant (CP-0127). *JAMA* **277**, 482-487, 1997.
- 32) **Muckart DJJ and Bhagwanjee S** : American College of Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit care Med* **25**, 1789-1795, 1997.
- 33) **Pittet D, Rangel-frausto S, Li N, et al.** : Systemicinflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Int care Med* **21**, 302-309, 1995.
- 34) **Bernard GR** : Sepsis trials: intersection of investigation, regulation, funding and practice. *Am J Respir Crit Care Med* **152**, 4-10, 1995.
- 35) **Folkesson HG, Matthay MA, Hebert CA, et al.** : Acid aspiration-induced lung injury in rabbits is mediated by interleukin- 8 dependent mechanisms. *J Clin Invest* **96**, 107-116, 1995.
- 36) **Moss M, Steinberg K, guidot D, et al.** : Diabetic patients with septic shock have decreased incidence of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Am J Respir Crit Care Med* **155**, A503, 1997.
- 37) **Wayte J, Silva AT, Krausz T, et al.** : Observations on the role of tumor necrosis factor alpha in a murine model of shock due to *Streptococcus pyrogenes*. *Crit Care Med* **21**, 1207-1212, 1993.
- 38) **Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F, et al.** : Assessment of the safety, and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* **24**, 733-742, 1996.
- 39) **Hack CE, DeGroot ER, Felt-Bersma RJF, et al.** : n plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood* **7**, 1704-1710, 1989.
- 40) **Dinarello CA, Gelfland JA and Wolff SM** : Anticytokine strategies in the treatment of systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* **269**: 1829-1835, 1993.
- 41) **Endo S, Inada K, Inoue Y, et al.** : Endotoxin and cytokines in patients with gastrointestinal tract perforation. *Mediator Inflamm* **1**, 45-48, 1992.
- 42) **Endo S, Inada K, Inoue Y, et al.** : Two types of septic shock classified by the plasma levels of cytokines and endotoxin. *Circ Shock* **38**, 264-274, 1992.
- 43) **Takakuwa T, EndoS, Nakae H, et al.** : Plasma levels of TNF-a, endothelin-1 and thrombomodulin in patients with sepsis. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* **84**, 261-269, 1994.
- 44) **Endo S, Inada K, Ceska M, et al.** : Plasmainterleukin 8 and polymorphonuclear leukocyte elastase concentrations in patients with septic shock. *J Inflamm* **45**, 136-142, 1995.

- 45) **Dellinger RP** : Tumor necrosis factor in septic shock and multiple system trauma. *Crit Care Med* **25**, 1771-1773, 1997.
- 46) **Strieter R, Kunkel S and Bone R** : Role of tumor necrosis factor- α in disease states and inflammation. *Crit Care Med* **21** (Suppl.), S447-463, 1993.
- 47) **Roumen R, Hendriks T, van der Ven-Jongerkrig J, et al.** : Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg* **218**, 767-776, 1993.
- 48) **McClain C, Hill D, Schmidt J, et al.** : Cytokines and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* **13**, 170-182, 1993.
- 49) **Bell S, Chavali S, Bistran B, et al.** : Dietary fish oil and cytokine and eicosanoid production during human immunodeficiency virus infection. *JPEN* **20**, 43-49, 1996.
- 50) **Brivet FG, Emilie D and Galanaud P** : Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: and early and sustained response although unpredictable of death. Parisian Study group on acute pancreatitis. *Crit Care Med* **27**, 749-755, 1999.
- 51) **Endo S, Inada K, Yamada Y, et al.** : Plasma tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in patients with burn. *Burns* **19**, 124-127, 1993.
- 52) **Endo S, Inada K, Yamada Y, et al.** : Plasma endotoxin and cytokine levels in patients with hemorrhagic shock. *Crit Care Med* **22**, 949-955, 1994.
- 53) **Miura M, Endo S, Inada K, et al.** : Tumor necrosis factor α and NOx levels in patients with pancreatitis. *Crit Care Shock* **3**, 189-194, 2000.
- 54) **Vincent JL, Bakker J, Marecaux G, et al.** : Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients: Results of pilot study. *Chest* **101**, 810-815, 1992.
- 55) **Abraham E, Glauser MP, Butler T, et al.** : p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock: a randomized controlled multicenter trial. *JAMA* **277**, 1531-1538, 1997.
- 56) **Kushner I** : C-reactive protein and the acute phase response. *Hosp Pract* **25**, 13-28, 1990.
- 57) **Chwals WJ, Fernandez M, Jamie A, et al.** : Detection of postoperative sepsis in infants with the use of metabolic stress monitoring. *Arch Surg* **129**, 437-442, 1994.
- 58) 遠藤重厚, 葛西 健, 稲田捷也 : 全身性炎症症候群における感染症および重症度診断としてのプロカルチニン値測定の意義. *感染症学誌* **73**, 197-203, 1999.
- 59) **Shaw AC** : Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *J Clin Pathol* **44**, 596-599, 1991.
- 60) **Yentis SM, Soni N and Sheldon J.** : C-reactive protein as a indicator of resolution of sepsis in the intensive care unit. *Inten Care Med* **21**, 602-605, 1998.
- 61) **Provoa P, Almeida E, Moreira P, et al.** : C-reactive protein as an indicator of sepsis. *Inten Care Med* **24**, 1052-1056, 1998.
- 62) **Ugarte H, Silva E, Mercan D, et al.** : Procalcitonin as a marker of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* **27**, 498-504, 1999.
- 63) **Rau B, Steinbach G, Gansauge F, et al.** : The potential role of procalcitonin and interleukin8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Gut* **41**, 832-840, 1997.
- 64) **Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, et al.** : Procalcitonin in the early phase after renal transplantation-will it add to diagnostic accuracy? *Clin Transplant* **12**, 206-211, 1998.

敗血症治療における抗炎症療法の失敗と今後の展望

遠藤重厚, 佐藤信博

岩手医科大学医学部, 救急医学講座

Failure of anti-inflammatory therapies in the treatment of sepsis and their future prospects

Shiteatsu ENDO and Nobuhiro SATO

Department of Emergency Medicine, School of Medicine,
Iwate Medical University, Morioka, Japan

(Received on August 11, 2004 & Accepted on August 16, 2004)

Abstract

Humans have to contend with various diseases resulting from inadequate or excessive activation of host defense mechanisms. A typical example of such diseases is sepsis, which is generally considered as a disease induced by excessive systemic release and activation of endogenous inflammatory mediators. Inflammatory mediators are known to be involved in the regional release or release into the circulatory system of cytokines (cytokinemia), activation of neutrophils, monocytes, macrophages, endothelial cells, platelets, and other cells, activation of plasma protein cascades, such as those of complement, coagulation, fibrin, and contact systems, release of proteases in injured tissue, formation of lipid mediators, such as eicosanoids and platelet activating factor; and generation of oxygen and nitrogen radicals. In addition, many substances which attenuate inflammatory reactions, such as anti-inflammatory cytokines, soluble cytokine receptors, protease

inhibitors, and acute-phase proteins, including stress hormones, are released during host defense responses. Over the past 20 years, the mainstream view is that in most cases, the mortality and morbidity from sepsis is attributable to excessive inflammatory responses of the host to bacteria and bacterial products. Since promising results were obtained in preclinical studies, drugs designed to restrict these host inflammatory responses have been examined in a number of clinical studies. However, at present, activated protein C is the only drug whose benefit has been demonstrated in clinical studies in human subjects. It is unclear whether the failures are associated with a lack of biological activity of the test drugs, or whether this approach itself is inappropriate. This paper outlines the results of clinical studies of drugs targeted against host inflammatory responses in sepsis, and describes the problems associated with them and their future prospects.

Key words : sepsis, anti-inflammatory therapy, steroid, cytokine, endotoxin

I. はじめに

進化の過程において, 人類は多くの病原性微生物に対処しなければならなかった。つまり, 我々が生き延びるためには有効な宿主防御メカニズムの発達が必要であった。微生物の侵入に対する反応におけるこれら防御メカ

ニズムには, 炎症性メディエーターとしても知られている内因性蛋白および細胞の放出と活性化が介在している。これらのメディエーターは, 微生物の体内への侵入を防御し, 効力を消滅させる, 死滅および損傷した細胞は除去され, 組織修復が開始する。遺伝的また

は後天的な炎症性メディエーターの欠乏は感染リスクを増加することから、宿主防御メカニズムの重要性が強調されている。しかし現代社会において、人類は宿主防御メカニズムの不適切な、または過剰な活性化から生じるさらに多くの疾患に対処しなければならない。典型的な例が敗血症であり、これは内因性炎症メディエーターの過剰な全身性放出と活性化により誘発される¹⁾。

支持療法や医療技術の進歩にもかかわらず敗血症の死亡率は依然として高い。米国においては毎年80万人以上の重症敗血症が発症し、その約40%が死亡している^{2, 3)}。敗血症は非心臓系の集中治療室において最多の死亡原因であり、またその発生率は増加しているように思われる⁴⁾。さらに敗血症を合併すると集中治療室入院期間の延長や多くの薬剤等の使用による経済的影響も大きい。この結果、敗血症による転帰改善のための治療戦略決定にはこれまで多大な注意が払われてきた。

従来の敗血症治療は、感染源の根絶、迅速な蘇生と生理学的支援、適切な抗菌療法から成ってきた。敗血症による臓器障害や、死亡における宿主の過剰な防御反応の重要な役割に関する理解が進歩してきたことにより、最近の研究は免疫調節療法の適応にも向いてきた²⁾。この20年の主流な考え方は、敗血症の罹患・死亡の多くは細菌や細菌産生物質に対する宿主の過剰な炎症反応によるというものである。前臨床試験において、この宿主の炎症性反応を制限するようにデザインされた薬物が有望な効果を示し、多数の臨床試験が行われてきた。

宿主の炎症反応を抑制する方法としては2つの方法がある。第1は炎症性メディエーターの産生やその生物学的効果を直接抑制する薬物である。第2は血流中の細菌産生物質の炎症性反応を誘発する能力を中和する薬物である。第1の方法では、炎症を阻害するため

に敗血症の発生時に高用量のグルココルチコイドが使用されたが、この方法は奏効しないことが判明したが、最近、敗血症の後期の低用量グルココルチコイド療法が試験され、任意の患者群における小規模ないくつかの試験ではこの療法の有用性が示唆されている。また、バイオテクノロジーが急速に進歩したこの20数年間に、特定の炎症性メディエーター(tumor necrosis factor α , interleukin-1など)を標的にした療法も開発されている。これらの薬物はグルココルチコイドと同様、炎症を阻害するが、特定のメディエーターをより選択的に標的にするものである。これらメディエーター特異的抗炎症薬は、個々の試験では効果が証明されなかったが、一括して解析した場合には多少の治療効果が示唆され、敗血症による罹患・死亡には炎症性メディエーターの過度の産生が関係するという仮説の意義が示された。しかし、動物試験でみられるような抗炎症薬の著明な効果が臨床試験でなぜ再現されないのか、その理由はいまだ明確でない。

感染に対する宿主の過剰反応を抑制する第2の方法は、抗エンドトキシン療法である。グルココルチコイドやメディエーター特異的抗炎症療法とは対照的に、この療法は、細菌毒素の中和が宿主の炎症性反応の制限と転帰の改善をもたらすことを期待して、血中の細菌産生物質を標的に薬物を投与するものである。抗エンドトキシン療法の臨床試験は、敗血症患者や敗血症リスクの高い患者を対象にこれまで10数件行われているが、敗血症患者において一貫した効果は示されていない。

バイオテクノロジーが急速に進歩した過去20年間に、敗血症治療の新たな治療ターゲットを同定するため、17,000人以上が、少なくとも35件の免疫調節療法の効果を検討する第II, III相試験に登録された。これらには、大量コルチコステロイド、エンドトキシンに対する抗体、特異的な宿主メディエーターを選

的に阻害するようにデザインされた薬剤などが含まれている。ここでは、敗血症における宿主の炎症反応を標的にしたこれらの臨床試験を要約し、いくつかの問題点について記述するとともに今後の展望について述べたい。

II. 抗炎症療法

1. 敗血症におけるグルココルチコイド療法

敗血症におけるグルココルチコイド療法の役割を示唆する実験は最初1930年代に行われた。それによると、副腎を摘出された動物においてグルココルチコイドの補充が生存率の改善をもたらすものであった⁵⁾。また、髄膜炎菌血症患者が副腎出血とショックを発現するという事実から、副腎ホルモン補充療法の役割が示唆された⁶⁾。さらに、細菌やエンドトキシンのような細菌産生物質が強力な炎症反応を刺激することが見出され、動物において、抗生物質併用または非併用のステロイド療法が炎症性反応を制限し生存を改善することも示された⁷⁻¹²⁾。これらの試験をもとに、敗血症患者や敗血症リスクの高い患者において短期・高用量のグルココルチコイド療法の臨床試験が行われた。しかし残念なことに、これらの試験は敗血症や敗血症性ショックにおけるグルココルチコイドの使用に関して一貫した効果を示せなかった¹³⁻²⁰⁾。

これらの臨床試験の結果をより十分に理解するために、いくつかのメタアナリシスが行われた²¹⁻²³⁾。その結果、ほとんどのメタアナリシスにおいても、個々の試験でみられた本療法の有益性はみられなかったが、Schumerら²⁴⁾の1試験のみが他の試験と有意に異なる有益な効果を証明した ($p=0.001$)。メタアナリシスからこの外れ値を除外すると、高用量グルココルチコイドは、実際には敗血症性ショック患者において有意に有害であることが判明した。この有害な結果の原因

は、一つには、一部の試験^{15, 16)}でグルココルチコイドが免疫抑制をもたらし、投与患者の2次感染率が高くなったためと考えられる。これらの試験でみられた有効性の欠如、および有害な効果の可能性から、敗血症患者における補助療法としての高用量・短期グルココルチコイド療法は推奨されなくなった²¹⁻²³⁾。

しかし、最近のいくつかの報告では、異なる方法で投与されたグルココルチコイドが敗血症患者において有効である可能性が示唆されている。敗血症患者は視床下部-脳下垂体-副腎系が不十分な可能性があること、これが生存率の低下をもたらすことがいくつかの試験において示唆されている。この系が不十分であることが、グルココルチコイドの相対的な産生低下によるものなのか、あるいは標的組織がグルココルチコイドに十分反応できないことによるものなのかははっきりしていない²⁵⁾。これらの知見に触発されて、生理的“ストレス量”のステロイドが敗血症の治療に有効か否かを調べる試験が行われた。

その一つ、Bollaert らの試験では、昇圧薬を48時間以上必要とする敗血症性ショック患者41例が、標準的療法に加えて、ヒドロコルチゾンまたはプラセボに無作為割り付けされた²⁶⁾。患者登録前に、短期コルチコトロピン刺激テストが行われ、明白な副腎皮質機能低下症（絶対血漿コルチゾール濃度 $>18\mu\text{g/dL}$ ）が除外された。一次エンドポイントはショックの回復、二次エンドポイントは28日間の死亡率とされた。試験の結果、ヒドロコルチゾン群の患者は生存が改善する傾向を示した ($p=0.09$)。また、ヒドロコルチゾン群の患者は7日目、28日目に昇圧薬から離脱する可能性が有意に高かった（両日とも $p<0.005$ ）。他の2つの試験もこの結果を支持するものであった。ハイパーダイナミック状態を呈する敗血症性ショック患者を対象にした Breigel らの試験では²⁷⁾、心係数が4 L/分以上でシ

ック状態が72時間以内の患者がヒドロコルチゾン(100mg静脈内ボラス投与後, 0.18mg/kg/h注入)またはプラセボに無作為割り付けされた。その結果, プラセボ群とヒドロコルチゾン群で死亡率に有意差はなかった。一方, ヒドロコルチゾン群はプラセボ群に比べ昇圧薬からの離脱が有意に速かった($p=0.005$)。また Chalwa らも, 昇圧薬が長時間必要な者において低用量グルココルチコイド療法を試験した²⁸⁾。72時間以上ショック状態が続く患者をヒドロコルチゾン100mg 8時間毎投与群またはプラセボ群に無作為割り付けした。試験の結果, ヒドロコルチゾン群はプラセボ群よりもショックから回復する可能性が有意に高かった。しかし, 死亡率に有意差はなかった。

これら3試験は小規模であるが(1試験は41例, 他の2試験は共に40例), 全試験が必要な昇圧薬の量と投与時間を有意に減少させることができた²⁷⁻²⁹⁾。しかしこれら3試験のいずれもが, おそらく症例数が少ないため, グルココルチコイド療法による生存率の有意な改善を示さなかった。これら最近の試験とそれ以前の多施設試験の相違には, 患者選択, およびグルココルチコイド療法の用量・投与時期が関係している。すなわち以前の試験では, 過剰な炎症反応に対抗しようとして, グルココルチコイドが敗血症診断後の早期に生理的用量を上回る用量で投与された。また, これらの用量は短期間, ほとんどの場合72時間以内の投与であった。それに対し最近の試験では, 治療抵抗性の昇圧薬依存性ショック患者のみを登録しており, それが臨床経過の後期になればなるほどグルココルチコイド療法が長期となっていた。またその用量も以前の試験の1/5~1/30であった。さらに患者選択基準も, 短期・高用量グルココルチコイド試験では, 昇圧薬投与患者だけでなく昇圧薬非投与患者も含んでいた。

2. 敗血症におけるメディエーター特異的抗炎症療法

1) 抗tumor necrosis factor α (TNF- α) 療法

TNF- α のモノクローナル抗体については9試験が公表され, 4000例以上が登録されている。また, 循環血中のTNF- α の効果を制限する可溶性腫瘍壊死因子受容体(sTNFr)についても3試験が公表されている。

敗血症の主たるメディエーターの一つとして, TNF- α は強い科学的根拠をもっている。すなわち, エンドトキシンを投与された正常被験者は血清中のTNF- α 濃度が上昇するとともに, 敗血症患者でみられるのと同じ頻脈, 頻呼吸, 血圧低下をきたす²⁹⁾。また, 敗血症の動物モデルではTNF- α の投与によって, 敗血症でみられる心血管障害のほとんどが再現される。さらに, 髄膜炎菌感染症において, 血清中のTNF- α 濃度が死亡率と相関することが証明されている。また敗血症の動物モデルにおいて, 抗TNF- α 抗体の前投与が生存率を改善することも示されている。これらの前臨床試験をもとに, 敗血症症候群患者における抗TNF- α 抗体の臨床試験が行われた。

TNF- α のモノクローナル抗体(TNF-MAb)については9件の臨床試験が公表されている。そのうちの5件は二重盲検試験^{23, 30-33)}, 4件はオープンラベル試験で³⁴⁻³⁷⁾, 平均して二重盲検試験の方がオープンラベル試験よりも規模が大きかった。これら9試験は, いずれも生存率の有意な改善を示さなかった。対照群の死亡率は32~60%, 平均42%であるのに対し, 抗TNF MAbの治療効果は9試験とも同様であった($p=0.87$)。これら9試験をまとめて解析した場合には, 抗TNF MAb療法を受けた患者で生存率のわずかな改善傾向が認められたが有意ではなかった。

可溶性TNF受容体(sTNFr)もヒトの臨床試験が行われた。sTNFrは血中の細胞から放出され, 生物工学的手法によって大量に生

成することができる。この受容体は血中のTNFと結合して、その生物学的活性を低下させる。これまで二重盲検臨床試験が3件公表され、計約2000例が登録されている^{33, 38, 39)}、これらのどの試験も死亡率の有意な低下を示せなかった。そのうちの1試験では、高用量の高分子量 p80 sTNFr で死亡率が有意に高いことが示された⁴⁰⁾。この高分子量グループよりもはるかに低用量の低分子量 p55 sTNFr を使った2試験では、抗TNF MAbと同様のわずかな効果が認められたが有意ではなかった。しかし、血中TNF- α の生物学的効果を抑制するようにデザインされたこれらの薬物は、臨床試験においては、どちらも死亡率を有意に改善することはなかった。

2) インターロイキン1拮抗薬 (interleukin 1 receptor antagonist ; IL-1ra)

インターロイキン-1は、ヒトや動物への投与時に敗血症における多くの症状を再現する強力な炎症性サイトカインの一つである。IL-1raはマクロファージが産生する蛋白で、インターロイキン受容体と結合することによってインターロイキン-1の生物活性を制限する。これらIL-1阻害薬は、3件の臨床試験において、敗血症および敗血症性ショック患者に投与されている。そのうちの小規模な1試験はオープンラベル試験で、99例が登録されている⁴¹⁾。696例、893例を登録したより大規模な2試験は二重盲検試験である^{42, 43)}。これらの試験のうち、オープンラベル試験ではIL-1raの大きな治療効果が示唆されたが、第III相二重盲検試験ではこの大きな効果が確認されなかった^{42, 43)}。また、これらのどの試験も生存率の有意な改善を示さなかった。これら3試験をまとめて解析した結果では、対照の死亡率36%、投与患者の死亡率31%と、TNF MAb試験と同様、生存率のわずかな改善が認められたが有意ではなかった。

3) その他のメディエーター特異的抗炎症療法

PAF 受容体拮抗薬 (PAF_{ra}) : 血小板凝集因子 (PAF) は、ARDS や敗血症中のサイトカイン放出に關与するリン脂質である。血小板活性化因子受容体拮抗薬 (PAF_{ra}) が2件の二重盲検試験において試験されている^{44, 45)}。これらの試験は対照患者の高い死亡率(50%)が注目されるが、PAF_{ra} はなお、わずかな効果を示したが有意ではなかった。

非ステロイド性抗炎症薬：エンドトキシンはプロスタグランジンの合成を増し、敗血症の動物モデルにおいては、それにより気道抵抗の増大、低酸素血症、肺高血圧、頻脈、低血圧が起きる^{46, 47)}。プロスタグランジン阻害薬のイブプロフェンは敗血症の動物モデルにおいてこれらの心肺機能を回復させることが示されている^{46, 47)}。敗血症患者におけるイブプロフェンの使用が3件の二重盲検試験において試験されている^{46, 49, 50)}、これらの試験のいずれもが死亡率に対する有意な効果を示さなかった。まとめて解析した結果では、対照患者の死亡率40%、投与患者の死亡率37%と、この場合も生存率のわずかな改善が示唆されたが有意ではなかった (p=0.14)。

ブラジキニン拮抗薬：ブラジキニンはTNFやインターロイキン-1のような炎症性サイトカインの放出を刺激し、血管拡張を促進し血管透過性を亢進することが示されている。敗血症症候群患者におけるブラジキニン拮抗薬の使用が2件の二重盲検試験において試験されているが^{48, 51)}、両試験ともに生存率の有意な改善を示さなかった。これらの試験をまとめて解析した場合も、生存率に対する有意な効果はみられなかった。

全体として個々の試験はメディエーター特異的免疫調節薬による有意な有効性を示さなかった。しかし6種類の薬剤によるデータをプールした場合、生存率において比較的軽度(<10%)ではあるが有意な治療効果が観察

された (39% vs. 36%, $p=0.023$). 6種類の薬剤が同一の薬剤クラスを代表すると仮定できる場合, この成績は敗血症に対する抗炎症薬の使用にいくらかの正当性があることを示唆する. どの抗炎症薬においても生存率の有益性を示すための敗血症試験には非常に多数の登録者 (6000~7000人) が必要であることが Natanson らにより算出されている⁵²⁾. したがって, これら試験が敗血症に失敗した理由を理解することは, より効果的な薬剤の探索へのより良い方向性を示すとともに, 治療アプローチのための患者集団のより良い選択に役立つ可能性がある.

3. 敗血症における抗エンドトキシン療法
特異的抗エンドトキシン治療, 例えば加熱殺菌 E.coli J5 に対する超免疫性ポリクローナルヒト免疫グロブリンG, 内毒素の lipid A に対するマウス (E5) および humanized (HA1A) モノクローナル抗体が, 重度のグラム陰性菌感染症患者を対象として検討されている.

Natanson らは, 敗血症における抗エンドトキシン療法の臨床試験10件を一括してメタアナリシスした^{23, 53)}. これら10試験のうち7試験は治療投与⁵⁴⁻⁶⁰⁾, 3試験は高リスク集団に対する予防投与^{54, 61, 62)}であった. 全10試験の登録患者2605例を一括して解析した結果では, 抗エンドトキシン薬の投与は有意な効果を示さなかった ($p=0.24$). 治療試験7件の結果では, 抗エンドトキシン薬に有益な傾向がみられたが有意ではなかった. これら7試験の一致性を調べたところ, 2試験が有意な外れ値であった ($p=0.04$)^{54, 55)}. この Ziegler らによる2試験は, それ以外の5試験でみられた効果の欠如 ($p=0.84$) とは有意に異なる有益な効果 ($p=0.001$) を示していた.

以上のことから, エンドトキシンに対する抗体や抗血清を使った試験のほとんどは, 敗血症患者において一貫した効果を示していな

い⁶³⁾. 懸念されるのは, ヒト臨床試験において使われた薬物がエンドトキシンと十分結合しなかったり中和しないことを示す *in vitro* 実験が存在することである⁶⁴⁾. 抗エンドトキシン療法の効果欠如の原因が, それらが必要な生物学的効果をもたないためなのか, 敗血症においてエンドトキシンを治療標的にすべきという仮説が不適当なためなのかははっきりしない. しかし日本における小規模な抗エンドトキシン療法の試験においては有用な結果が得られている^{65, 66)}.

エンドトキシンと結合する好中性顆粒由来の蛋白 (Bactericidal/permeability-increasing protein; BPI) の検討も行われているが⁶⁷⁾, BPI は出血性ショックでは利益を示さないことが示唆されている⁶⁸⁾. ポリミキシンB 固定化線維を使った小規模な血液吸着試験では, 血液吸着がエンドトキシン濃度を低下させることが示唆されているが, 転帰を評価する大規模な試験は行われていない⁶⁹⁾.

III. なぜ敗血症の臨床試験は失敗したのか?

おそらく効果的な治療法がないという臨床的問題のうち敗血症のように広く検討されているものはない. これまでの敗血症の臨床試験はいくつかの理由のため失敗した可能性がある. 試験薬剤が無効であったかもしれない. 選ばれたターゲットが間違っていたかもしれない. 臨床試験デザインが適切でなかったかもしれない.

敗血症の研究では生物医学的研究が一般的であるので, 様々な科学的目的のために様々な実験アプローチが行われる. *in vitro* モデルは実験状況下で最大限のコントロールが可能であるため, 生物学的機序の決定に最適なモデルである. 通常動物モデルを用いる前臨床試験は, *in vivo* での生理学的効果を生み出す生物学的過程を明らかにできる. 最終的には, 動物モデルで観察された生理学的効果

の臨床的有益性を明らかにするためにヒトでの臨床試験が必要である。効果がみられるように動物実験をデザインすることは比較的簡単であるが、前臨床モデルでの活性の証明はヒトでの効果を確実に予測しない。

メディエーター調節の生理学的影響を測定するためにはエンドトキシンをヒトボランティアに投与するが、敗血症における宿主反応を調節するための新たなアプローチの前臨床試験は通常動物を使用する。敗血症の理想的な動物モデルは、敗血症性反応の自然史がヒトと非常に似ているものである。ヒト敗血症試験に登録された患者の不均一性を考慮すれば、そのようなモデルは明らかに存在しない。したがって、新規治療はヒトでの試験を行う前に様々なモデルシステムを用いた一連の前臨床分析を条件とすべきである。ヒト臨床試験にメディエーター指向性治療の実験成績を適応する場合には、各動物モデルの長所と限界を考慮すべきである。実際、敗血症研究における主要な概念的チャレンジの一つはヒト疾患を反映する動物モデルをあまり見出さず、むしろ特殊な動物モデルを反映する均一なヒト疾患の同定および研究となることが立証できる。

欧米における抗エンドトキシン療法において大きなあるいは一番の問題点は、血中のエンドトキシン濃度測定に際し、エンドトキシン特異的測定法を用いずに臨床試験が進められていることと、対象疾患の病態と血中のエンドトキシン濃度との関わりについての認識の違いであろう。これが本邦における成績と異なる結果に結びつくものと思われる^{65, 66)}。

また、検討した一部の薬剤は臨床的に不十分な活性を有していた可能性がある。これは絶対的生物活性が欠如していたか、他のメディエーターにより *in vivo* で不活性化されたためである。あるいはまたサイトカイン（例、TNF あるいは IL-1）のような媒介となる特異的宿主メディエーターに対する薬剤

の活性にもかかわらず、敗血症中の他の有害な宿主システム（たとえば凝固あるいは補体カスケードなど）の独立した活性化が無効にした可能性がある。敗血症患者、例えば心不全のような重度の基礎疾患を有した患者の死亡も、炎症反応そのものとは別の因子に関係する可能性がある。そのような患者において、炎症性メディエーターの抑制は臨床転帰にほとんど関与しないかもしれない。宿主の TNF のような炎症性メディエーターの発現レベルにおける遺伝的変動も、一部の患者ではその薬剤を有益に、他では有害にする可能性がある⁷⁰⁾。

前臨床モデルにおける抗炎症薬の有効性とこれまでの失望させられた臨床経験との相違は、モデルの適切性について重要な疑問を提起する。敗血症と臨床診断された患者と既知の細菌感染症あるいはエンドトキシン血症を呈した動物との、生化学的および免疫学的反応の差によって、実験研究と臨床試験を比較した場合の成績の相違は説明できる。動物モデルにおいて、初期刺激開始から死亡までのカスケードは予測可能で、通常迅速な時間経過をたどる。そのようなモデルにおいてもたらされたサイトカイン産生は認知されたパターンで起こり、コントロールできる⁷¹⁾。したがって、動物モデルにおいて活性化されたカスケードの一つあるいは他のサイトカインを遮断して転帰に影響を及ぼすことは比較的容易である。ヒトの敗血症性ショックおよび敗血症多臓器障害に到る病態はより複雑である。われわれは、多くの敗血症患者が動物モデルの場合とは異なり長く複雑な疾患経過を示すことを以前から認識している。例えば、初めは回復に向かっている汎発性腹膜炎の患者は、その後ベンチレーター関連肺炎や腹腔内膿瘍形成のような続発性合併症の結果として再発する可能性がある。動物実験からの一般化を妨げる2つの他の問題点がある。炎症性サイトカインの活性遮断は、前投与された

場合通常成功する。サイトカイン遮断は何10億という *E. coli* や大量の内毒素のボラス静注により示されるように、実験が超急性である場合特に有効である。実際、動物モデルでも盲腸結紮や盲腸穿刺による腹膜炎や肺炎のように亜急性の場合には、サイトカインカスケードの遮断はほとんど不成功か有害である^{1, 71, 72)}。ヒトにおいて細菌感染症の部位と発症形態は非常に様々である。また患者は多様な基礎疾患を有している。最終的に自らを有害反応に導く⁷²⁾ 可能性のある他の治療、例えば抗生物質（エンドトキシン放出）、麻薬（院内感染のリスク増加）、ドパミン（プロラクチン分泌の拮抗）、 β アドレナリン作動薬（抗炎症薬）、同種赤血球輸血（免疫抑制）などを日常的に受ける。

敗血症における抗炎症薬についての乏しい経験は、炎症性組織障害により明確に特徴づけられる良く確定されたクローン病や慢性関節リウマチのような疾患において抗 TNF MAb のような薬剤が示す有効性とは対照的である。この差は敗血症と同定された大規模集団において病因機序の不均一性の存在の可能性があることを強調する。したがって慢性関節リウマチとクローン病は病態が、特殊な免疫学的、放射線医学的、病態生理学的診断基準で均一化が可能であるのに対し、敗血症の明らかな特徴は主に適切な臨床状況で発症する臓器障害に基づく¹⁾。敗血症のはなはだしく広範な定義は、より厳しく同定された患者集団においてのみみられる抗炎症薬の有効性の証拠を全て否定する可能性がある。

多くの敗血症試験で使用された評価基準は、American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) により提唱された敗血症の定義を基本としている。定義の標準化にもかかわらず重症敗血症の免疫療法に関する治験が成功するように改善されないのはなぜであろうか。これらの基準は概念的には有用である

が非特異的であることが主たる原因と思われる。非特異性についての理解が乏しいと、敗血症試験において不適切な非敗血症患者が登録される可能性がある。またACCP/SCCMによる基準はあまりにも限定されているため、発熱のようなエントリーに必要な基準を満たすことができない重度の感染症患者を除外する可能性がある。このように、これら基準は非特異的であるだけでなく、敗血症性ショック患者の同定に対する感受性が低いことも問題である¹⁾。

敗血症の臨床試験に登録された患者における実際の感染症の存在の有無とタイプも、抗炎症薬の効果に影響する可能性がある。これら試験のエントリー基準は、主に臓器障害に関連した最近の感染症発症という臨床エビデンスを有した患者を含むようにデザインされた。さらに、臨床経過早期に登録する必要性が認められたため、多くの試験で細菌培養陽性は要求されなかった。しかし最近の多くの試験において、最終的に登録された患者のうち血液培養陽性であるのは比較的少ない(30%) ことが明らかになった¹⁾。実際この数は観察研究で測定された集団における血液培養陽性率の期待値（すなわち50~60%）よりも低い。したがって感染症患者登録の必要条件の欠如は、敗血症における免疫調節薬の有益性を検討する試験において転帰に悪影響を及ぼす可能性がある。この可能性は抗炎症療法（抗TNF MAbなど）の効果改善により支持され、盲検データ安全性モニタリング委員会が試験において感染症の明らかなエビデンスのない患者を除外した場合有効であった⁷³⁾。大部分の臨床試験で使用された敗血症の定義は感染症罹病期間やその解剖学的部位も含まなかった。先に強調したように、動物実験において一次的血管内菌血症のより迅速な発症に比べ腹腔内あるいは肺内感染症のより緩徐な発症では、抗サイトカイン治療に対し様々な反応パターンがみられる^{1, 71, 72)} た

め、そのような分類は特に重要である。さらに抗炎症療法への反応は感染状況下でより明らかになるだけでなくグラム陽性菌感染症とグラム陰性菌感染症とで異なる可能性があるにもかかわらず、微生物学的分類は免疫調節薬のプロスペクティブな臨床試験において用いられなかった⁷⁴⁾。

エンドトキシン、TNF、IL-1 および PAF が敗血症の病態生理における重要なメディエーターとして同定され、最近の臨床試験でターゲットになっているのに実際の過剰濃度の存在は試験へのエントリーに必要ではなかった。むしろショックを伴う、あるいは伴わない1種類以上の臓器障害の存在のような臨床基準が使用された。敗血症患者では興味深いメディエーターの上昇が臓器障害を伴うための前提条件であったが、IL-1ra および抗TNF による臨床転帰より集められた試験データは少数でのみ相関がみられることを示唆した。例えば、NORASEPT II試験（敗血症性ショック患者における抗TNF MAbの試験）では、40%のみが登録時に循環TNF濃度が検出可能であった¹⁾。このように試験薬剤が直接関与するメディエーターの血漿中濃度上昇がみられる患者を集めるための必要条件の欠如は、敗血症試験における免疫調節薬の有益性に悪影響を及ぼす可能性がある。これを支持するものとして、NORASEPT II試験において登録時に検出可能な循環TNF濃度を示した患者は、MAb投与によりプラセボに比し死亡率が18%減少した¹⁾。一方血中TNF濃度が上昇していない患者では抗TNF治療が無効であった。先に述べたように、抗TNF MAbによる新たな第III相試験は有望である可能性を有している。

敗血症試験における実際的なエンドポイントは死亡率であろうか？ 転帰の疑問は議論の余地がある。現在、薬剤は28日死亡率が有意に減少した場合のみ価値があると考えられる。我々は複合的疾患を有する患者を扱って

おり必ずしも単一の回答を期待するべきではない。多くの専門家は、将来の臨床試験では臓器障害から離脱するまでの日数、人工呼吸器から離脱するまでの日数、透析の必要性などの病的状態エンドポイントが死亡率の代わりになると信じている。さらに全生存率の改善のない生存期間延長は、単にQOLの改善がみられず重症管理資源の利用が増加する集中治療室内入院期間の延長と解釈される可能性がある。

試験薬剤の失敗理由に関する説明は最近のレビューで発表されている。抗炎症薬投与のタイミングや方法の変化が臨床試験における効果を変化させる可能性がある⁷⁵⁾。また試験集団が外科的感染源コントロール、抗菌薬、併用した集中治療の妥当性を含む併用治療の有無に関して非常に不均一であった可能性がある⁷³⁾。

IV. 今後の試験のために何が必要か？

我々は敗血症の臨床試験におけるこれまでの経験から多くのことを学んだことは疑いがない。20年前に行われた大量コルチコステロイドによる敗血症試験のデザインと、メディエーター特異的薬剤による最近の試験の一つとの単純な比較により非常に良く判る。現在リスク評価、基礎疾患の重症度、抗菌治療の適切性、手術の妥当性などのような転帰に重大な影響を及ぼす可能性のある因子について非常に注意深く考慮している。我々の経験は今後の試験に対する勧告の基礎となるものであろう。

感染症により発症する臓器障害のリスクで患者集団を同定する ACCP/SCCM 基準の使用¹⁾は、より特異的で理解でき再現性のある定義に改良するか代えるべきである。感染部位による^{1, 71, 72)}のと同様、グラム陰性菌感染症とグラム陽性菌感染症により開始される細胞内情報伝達カスケードにはかなりの相違がある⁷⁴⁾ため、将来の免疫調節薬の試験

に登録される患者において、感染症の性質と部位を限定することは理にかなっていると思われる¹⁾。例えば免疫調節療法は最初に髄膜炎菌血症あるいは肺炎球菌肺炎の患者においてのみ検討された可能性がある。Jarisch-Herxheimer 反応の予防のための抗 TNF 治療¹⁾や髄膜炎菌血症に対する抗エンドトキシン抗体⁶⁷⁾における陽性の結果は、感染症患者の特定グループが一部の免疫調節薬の有効性に感受性が高い可能性を示唆する。

ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) のような迅速な微生物学的診断法は、細菌検査を加速し感受性を高める可能性がある。検査は試験における感染症患者の早期での正確な登録をより確実にする。

免疫学、炎症あるいは生化学的経路における明らかな異常に基づいた感染症患者の分類は、臓器障害が不可逆性になる前の臨床経過のより早期により均一の集団を含める可能性がある。これらの検査は試験薬剤が阻害あるいは置換するようデザインされた特異的メディエーターに焦点をあてた。血漿中エンドトキシン濃度はエンドトキシン遮断を目的とした試験で測定し、血漿中 TNF あるいは IL-6 濃度は抗 TNF MAb の試験で測定された。血漿中 ATIII あるいは活性化プロテイン C 濃度は、これら因子が治療で使用された場合に測定された⁷⁶⁾。プロテイン C 濃度減少は、敗血症中の持続的前凝固状態、敗血症による急性肺障害、外傷、髄膜炎菌血症と関連する。プロテイン C 濃度は生存と逆相関するため、ヒト敗血症における転帰の強力な予測因子となる。大量活性化プロテイン C の効果を検討する第 II 相試験は、有望な成績を示した⁷⁶⁾。この種の薬剤としては FDA は制限付きながら初めて認可した。重度敗血症患者を対象とした大規模第 III 相試験の予備的成績は死亡率の有意な改善を示唆する。そのような戦略が重度敗血症患者における死亡率を減少させることができたというのは初めてである⁷⁷⁾。視

床下部 — 副腎系はコルチステロイド試験において評価された⁷⁹⁾。炎症の免疫学的マーカーと宿主防御反応のモニタリング技術の改善は、敗血症における臓器障害発症に関与する機序に対する将来の治療効果の評価に重要である⁸⁰⁻⁸⁴⁾。

転帰に関しては、エンドポイントとして 14 および 28 日生存の使用を再度検討するべきである^{85, 86)}。QOL や使用資源、費用に関する長期転帰の情報は、将来の敗血症試験において重大である。

確かに「臨床評価委員会」を設置し厳密に検討することは試験の質を著明に改善するであろう⁷³⁾。この委員会は、死因とともにエントリーおよび除外基準、基礎疾患の重症度、微生物学的データ、抗菌治療および手術の適切性についての妥当性を分析した。このような委員会の設置は薬剤の試験において標準とすべきであろうし、今後の臨床試験において抗菌薬、血行動態および呼吸管理のような併用療法の一定した管理を確実にするプロトコルの実行は有益と思われる。確実な均一性はできる限り常に標準とするべきであろう。

一方で、国民皆保健制度の整った本邦においてプラセボを置いた試験がどの程度可能かという問題が惹起される。そのために海外のデータとのブリッジングが更に重要性をましてくるであろう。

V. おわりに

敗血症が動物モデルにおいて細菌感染により誘導される全身性炎症性反応の増強により生じるというエビデンスは説得力がある。しかし、炎症性メディエーターを調節することで敗血症患者の臨床経過が改善されることについて十分な説明を示した研究は現在までほとんどなく、ヒト敗血症もまた炎症性メディエーター系の過剰な刺激と活性化から生じるという概念は依然として立証されていない。しかし我々は、炎症性メディエーターはヒト

敗血症の病因において重要な役割を担っていると確信している。これは主に多くの研究において敗血症患者ではこれらメディエーターが活性化，放出されていることを示していることによる。

分子遺伝学と細胞生物学における画期的変化は，これからの医療における劇的な変化を約束するであろう。基礎科学における最近の進歩を敗血症患者の病態の改善のために適応可能な診断・治療に応用することは，きわめて重要である。しかし，そのような進歩はどれも注意深く臨床的検討を行わなければならない。基礎科学者と臨床医はベンチとベッド

サイドをつなぐのに必要な橋を提供するために互いに協力して研究しなければならない。そのような協力が抗凝固／線溶と炎症カスケードの双方に影響する化合物である活性化プロテイン C の適応成功の可能性をもたらし，重度敗血症患者における死亡率を減少させたことは現時点で非常に希望がもてる。

最後に，敗血症に対する炎症性メディエーターに対する我々の認識をさらに展開させることにより，最終的に敗血症患者に対する有効な治療法の提供が可能になると確信している。

文 献

- 1) **Abraham E** : Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis ? *Intensive Care Med* **25**, 556-566, 1999.
- 2) **Wheeler AP and Bernard GR** : Treating patients with severe sepsis. *N Eng J Med* **340**, 207-214, 1999.
- 3) **Servansky JE and Natanson C** : An analysis of clinical trials of mediator-specific anti-inflammatory agents. *Sepsis* **3**, 11-19, 1999.
- 4) **Linde-Zwirble WT, Angus DC, Carcillo J, et al.** : Age specific incidence and outcome of sepsis in the US. *Crit Care Med* **27**, A33, 1999.
- 5) **Hartman FA and Scott WJM** : Protection of adrenalectomized animals against bacterial intoxication by an extract of the adrenal cortex. *J Exp Med* **55**, 63-69, 1932.
- 6) **Sacks MS** : fulminant septicemia associated with purpura and bilateral adrenal hemorrhage (Waterhouse-Friderichsen Syndrome) ; report of two cases with review of the literature. *Ann Int Med* **6**, 1105-1114, 1936.
- 7) **Hinshaw LB, Archer LT and Beller-Todd BM** : Survival of primates in LD100 septic shock following steroid/antibiotic therapy. *J Surg Res* **28**, 151-170, 1980.
- 8) **Fabian TC and Patterson R** : Steroid therapy in septic shock. Survival study in a laboratory model. *Am Surgeon* **48**, 614-617, 1982.
- 9) **Hinshaw LB, Beller-Todd BK, Archer LT, et al.** : Effectiveness of steroid antibiotic treatment in primates administered LD 100 *Escherichia coli*. *Ann Surg* **194**, 51-56, 1981.
- 10) **Hinshaw LB, Flournoy DJ, Archer LT, et al.** : Recovery from lethal *Escherichia coli* shock. *Surg Gynecol Obstet* **149**, 545-553, 1979.
- 11) **White GL, Archer LT, Beller-Todd BK, et al.** : Increased survival with methylprednisolone treatment in canine endotoxin shock. *J Surg Res* **25**, 357-364, 1978.
- 12) **Beller-Todd BK, Archer LT, Passy R, et al.** : Effectiveness of modified steroid-antibiotic therapies for lethal sepsis in the dog. *Arch Surg* **118**, 1293-1299, 1983.
- 13) **Bennett IL, Finland M, Hamborger M, et al.** : The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infection. *JAMA* **183**, 462-465, 1963.
- 14) **Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al.** : Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* **138**, 62-68, 1988.
- 15) The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group : Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Eng J Med* **317**, 653-658, 1987.
- 16) **Bone R, Fisher C, Clemmer T, et al.** : A controlled trial of highdose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* **317**, 653-658, 1987.
- 17) **Sprung C, Caralis P, Marcial E, et al.** : The effects of high dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med* **311**, 1137-1143, 1984.
- 18) **Thompson WL, Gurley HT, Lutz BA, et al.** :

- Inefficacy of glucocorticoids in shock (double-blind study). *Clin Res* **24**, 258A, 1976.
- 19) **Schmer W** : Steroids in the treatment of clinical shock. *Ann Surg* **184**, 133-139, 1976.
 - 20) **Klastersky J, Cappell R and Debusscher L** : Effectiveness of betamethasone in management of severe infections. *N Engl J Med* **284**, 1248-1250, 1971.
 - 21) **Cronin L, Cook DJ and Carlet J** : Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* **23**, 1430-1439, 1995.
 - 22) **Lefering R and Neugebauer A** : Steroidcontroversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* **23**, 1294-1303, 1995.
 - 23) **Zeni F, Freeman B and Natanson C** : Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock : a reassessment. *Crit Care Med* **25**, 1095-1100, 1997.
 - 24) **Schmer W** : Steroid in the treatment of clinical septic shock. *Arch* **184**, 537-541, 1976.
 - 25) **Medurei G and Chrousos G** : Duration of glucocorticoid treatment and outcome in sepsis. *Chest* **114**, 355-359, 1998.
 - 26) **Bollaert P-E, Charpentier C, Levy B, et al.** : Reversal of late septic shock in with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* **26**, 645-650, 1998.
 - 27) **Briegel J, Forst H, Hallar M, et al.** : Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med* **27**, 723-732, 1999.
 - 28) **Chawla K, Kupfer Y, Goldman I, et al.** : Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med* **27**, A33, 1999.
 - 29) ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. 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* **20**, 864-874, 1992.
 - 30) **Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al.** : Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind multi-center clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA* **273**, 934-941, 1995.
 - 31) **Cohen J and Carler J** : An international, multi-center, placebo controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. *Crit Care Med* **24**, 1431-1440, 1996.
 - 32) **Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, et al.** : Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in human septic shock. *Lancet* **351**, 929-933, 1998.
 - 33) **Clark M, Plank L, Connolly A, et al.** : Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor alpha on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis. A randomized clinical trial. *Crit Care Med* **26**, 1650-1659, 1998.
 - 34) **Rheinhardt K, Wiegand-Lohnart C, Grimminger F, et al.** : Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal antitumor necrosis factor antibody-fragment MAK 19F in patients with sepsis and septic shock: a multicenter, randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med* **24**, 733-742, 1996.
 - 35) **Kay CA** : Can better measure of cytokine responses be obtained to guide cytokine inhibition? Presentation and handout Washington Dc, Cambridge Health Institutes February 20-1, 1996.
 - 36) **Dhainaut J, Vincent J, Richard C, et al.** : CDP571, a humanized antibody to tumor necrosis factor-alpha: safety, pharmacodynamics, immune responses and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock. *Crit Care Med* **21**, 1461-1469, 1995.
 - 37) **Fisher C, Opal S, Dhainaut J, et al.** : The CB0006 Sepsis Syndrome Study Group. *Crit Care Med* **21**, 318-327, 1995.
 - 38) **Abraham E, Glauser M, Butler T, et al.** : P55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with septic shock. *JAMA* **277**, 1531-1538, 1997.
 - 39) **Abraham E** : Immunomodulatory therapy in sepsis : failure in clinical trials or critical thinking. International Conference, American Thoracic Society, Chicago, Illinois, Tuesday April 28, 1998.
 - 40) **Fisher C, Agosti J, Opal S, et al.** : Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein. *N Engl J Med* **334**, 1697-1702, 1997.
 - 41) **Fisher C, Slotman G, Opal S, et al.** : Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized open label, placebo controlled clinical trial. *Crit Care Med* **22**, 12-21, 1994.
 - 42) **Opal S, Fisher C, Dhainaut F, et al.** : Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist in severe sepsis: a phase III, randomized double-blind,

- placebo controlled, multi-center trial. *Crit Care Med* **25**, 1115-1124, 1997.
- 43) **Fisher C, Dhainaut J and Opal S** : Recombinant human interleukin-1 receptor anagonist in the treatment of patients with the sepsis syndrome. *JAMA* **271**, 1836-1848, 1994.
 - 44) **Dhainaut J, Tenaillon A, deTulzo Y, et al.** : Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis : A randomized placebo controlled, multi-center clinical trial. *Crit Care Med* **22**, 1720-1728, 1994.
 - 45) **Dhainaut J, Tenaillon A, Hemmer M, et al.** : The confirmatory platelet-activating factor receptor-antagonist trial in patients with severe gram negative bacterial sepsis : a multi-center, randomized, placebo controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* **26**, 1963-1971, 1998.
 - 46) **Jacobs E, Sousby M, bone R, et al.** : Ibuprofen in canine endotoxin shock. *J Clin Invest* **70**, 536-571, 1982.
 - 47) **Wright PE and Bernard GR** : Mechanisms of late hemodynamic and airway dynamic responses to endotoxin in awake sheep. *Am Rev Resp Dis* **140**, 672-678, 1989.
 - 48) **Fein A, Bernard G, Griner G, et al.** : Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, deltbant (CP-O127) : results of a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *JAMA* **277**, 482-487, 1997.
 - 49) **Haupt M, Jastremski M, Clemmer T, et al.** : Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis; a randomized, double-blind multi-center trial. *Crit care Med* **19**, 1339-1347, 1991.
 - 50) **Bernard G, Wheeler A, Russel J, et al.** : The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The ibuprofen in sepsis study group. *N Engl J Med* **336**, 912-918, 1997.
 - 51) **Rodell T and Foster C** : Sepsis data show negative trend in second phase II sepsis trial. Press Release. Cortec, Inc, 7000 North Broadway, Denver Co 80821, July 18, 1995.
 - 52) **Natanson C, Esposito C and Banks SM** : The siren's song of confirmatory sepsis trials; selection bias and sampling error. *Crit Care Med* **26**, 1927-1931, 1998.
 - 53) **Natanson HW, Suffredini AF, Eichacker PQ, et al.** : Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Int Med* **120**, 771-783, 1994.
 - 54) **Ziegler EJ, Mccutchan JA and Fierer J** : Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. *N Engl J Med* **307**, 1225-1230, 1982.
 - 55) **Ziegler EJ, Fisher CJ and Sprung CL** : Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA- 1 A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* **324**, 429-436, 1991.
 - 56) The J5 Study Group : Treatment of severe infectious purpura in children with human plasma from donors immunized with *Escherichia coli* J 5 ; a prospective double-blind study. *J Infect Dis* **165**, 695-701, 1992.
 - 57) **Calandra T, Glauser MP, Schellekens J, et al.** : Treatment of gram-negative septic shock with human IgG antibody to *Escherichia coli* J 5 ; a prospective, double-blind, randomized trial. *J Infect Dis* **158**, 312-319, 1988.
 - 58) **Greenman RL, Scein RMH and Martin MA** : A controlled clinical trial E 5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA* **266**, 1097-1102, 1991.
 - 59) **Bone RC, Balk RA, Straube C, et al.** : A second large controlled clinical study of E 5 , a monoclonal antibody to endotoxin : results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* **23**, 994-1006, 1995.
 - 60) **McClosky RV, Straube RC, Sanders C, et al.** : Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA- 1 A. *Ann Int Med* **121**, 1-5, 1995.
 - 61) **McCutchan JA, Wolf JL, Ziegler EJ, et al.** : Ineffectiveness of single-dose human antiserum to core glycolipid (*Escherichia coli* J 5) for prophylaxis of bacteremic, gram-negative infection in patients with prolonged neutropenia. *J Swisse Med* **113**, 40-55, 1983.
 - 62) The Intravenous Immunoglobulin Collaborative Study group : Prophylactic intravenous administration of standard immune globulin compared with core-lipopolysaccharide immune globulin in patients at high risk of post-surgical infection. *N Engl J Med* **327**, 234-240, 1992.
 - 63) **Baumgartner JD, heumann D, Gerain J, et al.** : Association between protective efficacy of anti-lipopolysaccharide (LPS) antibodies and suppression of LPS-induced tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 . Comparison of O side chain-specific antibodies with core LPS antibodies. *J Exp Med* **171**, 889-896, 1990.
 - 64) **Baumgartner JD** : Immunotherapy with antibodies to core lipopolysaccharide: a critical appraisal. *Infect Dis Clinics NA* **5**, 915-917, 1991.
 - 65) 小林宏行, 河合 伸, 酒寄 亨, 他 : エドバコ

- マブ (E 5) のグラム陰性菌敗血症に対する臨床第 I 相試験. 感染症誌 68, 59-80, 1994.
- 66) 小林宏行, 河合 伸, 酒寄 亨, 他 : エドバコマブ (E 5) のグラム陰性菌敗血症に対する臨床第 II 相試験. 感染症誌 68, 81-115, 1994.
 - 67) Giroir BP, Quint PA, Barton P, et al. : Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment of human bactericidal/permeability-increasing protein in children with severe meningococcal sepsis. Lancet 350, 1439-1443, 1997.
 - 68) Demetriades DD, Stanley JS, Jacobson LE, et al. : Bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) in patients with hemorrhage due to trauma : Results of a multicenter phase II clinical trial. J Trauma 46, 667-677, 1999.
 - 69) Aoki H, Kodama M, Tani T, et al. : Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. Am J Surgery 167, 412-417, 1994.
 - 70) Mira JP, Cariou A, Grall F, et al. : Association of TNF 2, a TNF- α promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality. JAMA 282, 561-568, 1999.
 - 71) Cohen J, Heumann D and Glauser MP : Do monoclonal antibodies and anticytokines still have a future in infectious disease. Am J Med 99, 45S-1S, 1995.
 - 72) Chaudry IH : Sepsis: lessons learned in the last century and future directions. Arch Surg 134, 922-929, 1999.
 - 73) Sprung C, Finch RG, Thijs LG, et al. : International sepsis trial (INTERSEPT) : role and impact of a clinical evaluation committee. Crit Care Med 24, 1441-1447, 1996.
 - 74) Opal SM and Cohen J : Are there fundamental differences of clinical relevance between gram-positive and gram-negative bacterial sepsis ? Crit Care Med 27, 1608-1616, 1999.
 - 75) Vincent JL : Search for effective immunomodulating strategies against sepsis. Lancet 351, 922-923, 1999.
 - 76) Esmon CT : New potential therapeutic modalities: aPC. Sepsis 3, 161-172, 1999.
 - 77) Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, et al. : Safety and dose-relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. Crit Care Med 29, 2051-2059, 2001.
 - 78) Bernard GR, Vincent J-L, Laterre P-F, et al. : Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 344, 699-709, 2001.
 - 79) Annane D, Seville V, Troche G, et al. : 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA 283, 1038-1045, 2000.
 - 80) Cohen J : Adjuvant therapy in sepsis; a critical analysis of the clinical programme. Br Med Bull 55, 212-225, 1999.
 - 81) Sevransky JE and Natanson C : An analysis of clinical trials of mediator-specific anti-inflammatory agents. Sepsis 3, 11-19, 1999.
 - 82) Nylen ES, Whang KT, Snider RH, et al. : Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. Crit Care Med 26, 1001-1006, 1998.
 - 83) Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. : HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. Science 285, 248-251, 1999.
 - 84) Parent C, Natanson C, Cui X, et al. : Control mortality and exclusion criteria: factors potentially altering the effects of anti-inflammatory therapies in clinical sepsis. Am J Resp Crit care Med 159, A263, 1999.
 - 85) Petros AJ, Marshall JC and van Saene HKF : Is mortality an appropriate endpoint for clinical trials in critical illness ? Lancet 345, 369-371, 1995.
 - 86) Hebert PC : Mortality as an outcome in sepsis trial. Sepsis 1, 35-40, 1997.

治療の展開

治療薬の使い方と評価

遠藤重厚 佐藤信博

The usage of therapeutic drugs and its valuation

Shigeatsu Endo, Nobuhiro Sato

Department of Critical Care Medicine, Iwate Medical University School of Medicine

Abstract

Despite advances in supportive care and medical technology, the mortality rate from SIRS/sepsis remain high. Over the last 20 years, prevailing thought has attributed much of the morbidity and mortality of sepsis to an overexuberant host inflammatory response to bacterial products. In preclinical studies, agents designed to limit this host pro-inflammatory response showed promising effects, prompting numerous clinical trial. The purpose is to review the lessons learned from large clinical trials in SIRS/sepsis over last ten years.

Key words: therapeutic drug, crinical trial, endotoxin, cytokine, mediator

はじめに

SIRS・sepsisは、先天免疫反応の過剰刺激が炎症性メディエータの過剰な放出と、多様で複雑な蛋白分解カスケードの活性化をもたらす場合に発症する。このような防御反応は細菌毒素と感染を除去するが、自身が組織障害や死亡をもたらす可能性がある¹⁾。米国では毎年50万人以上が重度の敗血症を発症し約40%が死亡する^{2,3)}。更に敗血症の処置はICU入院期間の延長や資源使用増加により、重大な経済的影響をもたらす。この結果、SIRS・sepsisに対する治療効果改善のための戦略決定には多大な注意が払われてきた。

従来の治療は、迅速な蘇生と生理学的支援、感染源の根絶、適切な抗菌治療から成っている³⁾。敗血症による臓器障害や、死亡における

宿主の過剰な防御反応の重要な役割に関する理解が進歩してきたことにより、最近の研究は免疫調節療法の適応にも向いていた³⁾。しかし免疫調節薬は当初実験動物や幾つかの第II相試験の結果より推奨されたが、大規模臨床試験において生存を有意に改善することが必ずしも明らかになっていない。敗血症の転帰改善における免疫調節療法の失敗により、この分野の薬剤開発と臨床試験計画について重要な疑問が提起される。

I. これまでに学んだ知識

1. 臨床試験の分析

SIRS・sepsis治療目的で、過去二十数年間に、少なくとも35件の免疫調節療法の効果を検討する第II, III相試験に17,000人が登録された。これらには、大量コルチコステロイド、内毒素

に対する抗体, 特異的な宿主メディエータを選択的に阻害するようにデザインされた薬剤が含まれている。

a. 大量ステロイド

内毒素血症あるいは菌血症動物における前処置としての適応成功に基づき, 早期臨床試験は敗血症性ショック患者における大量ステロイドの効果を検討した。しかし大規模二重盲検試験では, 敗血症性ショックの発症初期に投与した場合でもコルチコステロイドの有益性はみられなかった⁴⁾。最近の試験は, 持続的敗血症性ショック患者あるいは消退しない敗血症誘発性臓器障害患者において, より少量のコルチコステロイド使用が生存を改善することを報告している⁴⁾。

b. 抗内毒素抗体

特異的抗内毒素治療, 例えば加熱殺菌 *E. coli* J5 に対する超免疫性ポリクローナルヒト免疫グロブリン G, 内毒素の lipid A に対するネズミ (E5) および humanized (HA1A) モノクローナル抗体が, 重度のグラム陰性菌感染症患者を対象として検討された⁵⁾。第 II 相の臨床成績は有望であったが, 大規模試験では有益性はみられず, 内毒素の影響を効果的に遮断できないためと思われた。現在, 殺菌性透過性亢進蛋白質 (BPI) のようなより特異的な抗内毒素薬について検討中である⁶⁾。

c. メディエータ特異的免疫調節薬,

抗 TNF 治療

抗 TNF 治療は, 抗 TNF モノクローナル抗体 (MAb) と可溶性 TNF 受容体を含んでいた。TNF は SIRS・sepsis の病態生理に強く関与する炎症性メディエータである。TNF に対する MAb による治療も多くの sepsis モデルにおいて生存を改善する。抗 TNF MAb による臨床試験は 9 件報告されており, 5 件は二重盲検試験である。個々の試験はラットにおける死亡率の有意な減少を示さなかった。試験結果をプールした場合, 若干の有意でない死亡率減少傾向を示すことができた (42% vs 39%, $p=0.14$)²⁾。しかし抗 TNF MAb を用いた第 III 相試験の予備成績では有望であった。循環中の細胞から自然に shed され生物工学的技術による産生が可能

な可溶性 TNF 受容体 (sTNFr) は, 第 2 の抗 TNF アプローチに使用された。3 件の二重盲検試験では有益性は示されず, 小規模試験では大分子量 sTNFr による死亡率増加さえみられた²⁾。

d. IL-1 受容体拮抗薬 (IL-1ra)

IL-1 も sepsis の多くの病態を惹起する。これらの影響は, マクロファージを含む様々なタイプの細胞で産生される天然の IL-1 受容体拮抗物質 IL-1ra により遮断することができる。重度敗血症患者を対象として施行された試験 3 件 (二重盲検 2 件) は, 治療群とプラセボ群に生存率の差がないことを示した。まとめて分析した場合には, IL-1ra 治療患者において若干の死亡率減少傾向を認めた (36% vs 31%, $p=0.10$)²⁾。

e. PAF 受容体拮抗薬 (PAFrac)

血小板凝集因子 (PAF) は, ARDS や敗血症中のサイトカイン放出に関与するリン脂質である。2 件の二重盲検試験は, PAF 受容体拮抗薬 (BN 52021) は生存を有意に改善しないことを示した。しかしメディエータ特異的抗炎症薬では, これまでで最大の有効性傾向が観察された (死亡率 50% vs 45%)²⁾。最近, 他の化合物 (BB-882) を用いた第 II 相試験において, 重度敗血症患者の生存を有意に改善しないことが再度示された。他の PAF 拮抗薬, PAF アセチルヒドロラーゼは第 II 相敗血症試験において有望な早期結果を示している。

f. 非ステロイド性抗炎症薬

抗プロスタグランジン薬イブプロフェンは, 二重盲検試験 3 件で検討された。イブプロフェンの有益性はいずれにおいても示されなかった。試験データ 3 件をプールした場合でも, 2 治療群間で死亡率に有意差はみられなかった (40% vs 37%, $p=0.14$)²⁾。

g. ブラジキニン拮抗薬

ブラジキニンは sepsis におけるサイトカイン放出と血管の変化に関与する生物活性ペプチドである。二重盲検試験 2 件ではブラジキニン拮抗薬による死亡率改善はみられなかった²⁾。

2. 臨床試験の結果

全体として個々の試験はメディエータ特異的免疫調節薬による有意な有効性を示さなかった。

しかし6種類の薬剤によるデータをまとめた場合、生存率において比較的軽度(<10%)ではあるが有意な治療効果が観察された(39% vs 36%, $p=0.023$)。どの抗炎症薬においても生存率の有益性を示すための敗血症試験には非常に多数の登録者(6,000-7,000人)が必要であることがNatansonらにより算出されている。したがって、これらの試験がsepsisに失敗した理由を理解することは、より効果的な薬剤の検索へのより良い方向性を示すとともに、治療アプローチのための患者集団のより良い選択に役立つ可能性がある。

II. なぜ SIRS・sepsis の臨床試験は失敗したか？

SIRS・sepsisの臨床試験は以下に示す理由のため失敗した可能性がある。

- (1) 試験薬剤が無効であったかもしれない。
- (2) 選ばれたターゲットが間違っていたかもしれない。
- (3) 臨床試験デザインが適切でなかったかもしれない。
- (4) 敗血症試験における実際的なエンドポイントは死亡率であろうか？

しかし、これらの試験の失敗は、前臨床試験に使用した動物モデルや特殊なタイプの治療に反応するSIRS・sepsis患者の、同定基準を明確に特徴づける能力といった点に関して他の疑問を提起する。

検討した一部の薬剤は臨床的に不十分な活性を有していた可能性がある。これは絶対的生物活性が欠如していたか、他のメディエータにより*in vivo*で不活性化されたためである。あるいはまたサイトカイン(TNFあるいはIL-1)のような媒介となる特異的宿主メディエータに対する薬剤の活性にもかかわらず、SIRS・sepsis中の他の有害な宿主システム(凝固あるいは補体カスケードなど)の独立した活性化が無効にした可能性がある。例えば心不全のような重度の基礎疾患を有した患者の死亡も、炎症反応そのものとは別の因子に関係する可能性がある。そのような患者において、炎症性メディエータの

抑制は臨床転帰にほとんど関与しないかもしれない。宿主のTNFのような炎症性メディエータの発現レベルにおける遺伝的変動も、一部の患者ではその薬剤を有益に、他では有害にする可能性がある⁷⁾。

前臨床モデルにおける抗炎症薬の有効性と失望させられた臨床経験との相違は、モデルの適切性について重要な疑問を提起する。敗血症と臨床診断された患者と既知の細菌感染症あるいは内毒素血症を呈した動物との、生化学的および免疫学的反応の差によって、実験研究と臨床試験を比較した場合の成績の相違は説明できる。動物モデルにおいて、初期の刺激開始から死亡までの病態の経過は予測可能で、通常迅速な時間経過をたどる。そのようなモデルにおいてもたらされたサイトカイン産生は認知されたパターンで起こり、コントロールできる⁸⁾。したがって、動物モデルにおいて活性化されたカスケードの一つ、あるいは他のサイトカインを遮断して、転帰に影響を及ぼすことは比較的容易である。ヒトをseptic shockおよびseptic MODSに導く過程はより複雑である。

SIRS・sepsisにおける抗炎症薬についての我々のこれまでの乏しい経験は、炎症性組織障害により明確に特徴づけられるよく確定された疾患(クローン病と関節リウマチなど)において、これらの薬剤(抗TNF Mabsなど)が示す有効性とは対照的である。この差はSIRS・sepsisと同定された大規模集団において病因機序の不均一性の存在の可能性があることを強調したい。したがって関節リウマチとクローン病は病態が、特殊な免疫学的、放射線医学的、病態生理学的診断基準で良好に述べられるのに対し、SIRS・sepsisの明らかな特徴は主に適切な臨床状況で発症する臓器障害に基づいている¹⁾。SIRS・sepsisの甚だしく広範な定義は、より厳しく同定された患者集団においてのみ見られる抗炎症薬の有効性の証拠をすべて否定する可能性がある。

多くの敗血症試験で使用された評価基準は、ACCP/SCCMにより開発された敗血症の定義を基本とした。これらの基準は概念的に有用で

あるが非特異的である。非特異性についての理解が乏しいと、SIRS・sepsis 試験において不適切な SIRS・sepsis 患者を登録する可能性がある。また ACCP/SCCM 基準はあまりにも限定されているため、発熱のようなエントリーに必要な基準を満たすことができない重度の感染症患者を除外する可能性がある。このように、これらの基準は非特異的であるだけでなく、敗血症性ショック患者の同定に対する感受性が低い⁹⁾。

敗血症試験における実際的なエンドポイントは死亡率であろうか？ 転帰の疑問は議論の余地がある。現在、28 日全死因死亡率は有効性のゴールドスタンダードとなっている(薬剤は 28 日死亡率が有意に減少した場合のみ価値があると考えられる)。Cohen らは次のように提言している⁸⁾。‘我々は複合疾患を扱っており必ずしも単一の回答を期待するべきではない。多くの専門家は、将来の臨床試験では臓器障害フリーの日数、ベンチレーターフリーの日数、透析の

必要性などの病的状態エンドポイントが死亡率の代わりになる’と。

おわりに

最後に今後の臨床試験において抗菌薬、血行力学および換気支持のような併用治療の一定した管理を確実にするプロトコルの実行は有益と思われる。確実な均一性はできるかぎり常に標準とするべきである。

分子遺伝学と細胞生物学における画期的変化は、将来の医療における劇的な変化を約束するであろう。基礎科学における最近の進歩を SIRS・sepsis 患者の治療改善のために適応可能な診断用器具として、また治療に応用することは、極めて重要であろう。しかし、そのような進歩はどれも注意深く臨床的検討を行わなければならない。基礎科学者と医師はベンチとベッドサイドをつなぐのに必要な橋を提供するために、協力して研究しなければならない。

■ 文 献

- 1) Abraham E: Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis? *Intensive Care Med* 25: 556-566, 1999.
- 2) Severansky JE, Natanson C: An analysis of clinical trials of mediator-specific anti-inflammatory agents. *Sepsis* 3: 11-19, 1999.
- 3) Wheeler AP, Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 340: 207-214, 1999.
- 4) Meduri GU: An historical review of glucocorticoids treatment in sepsis. *Sepsis* 3: 21-38, 1999.
- 5) Llewelyn M, Cohen J: Anti-endotoxin antibodies in sepsis: a critical evaluation. *Sepsis* 3: 39-45, 1999.
- 6) Gorioir BP, et al: Preliminary evaluation of recombinant amino-terminal fragment/permeability-increasing protein in children with severe meningococcal sepsis. *Lancet* 350: 1439-1443, 1997.
- 7) Mira JP, et al: Association of TNF2, a TNF- α promotor polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality. *JAMA* 282: 561-568, 1999.
- 8) Cohen J, et al: Do monoclonal antibodies and anticytokines still have a future in infectious disease. *Am J Med* 99: 45S-51S, 1995.
- 9) Opal SM, Cohen J: Are there fundamental differences of clinical relevance between gram-positive and gram-negative bacterial sepsis? *Crit Care Med* 27: 1608-1616, 1999.