

総説

SIRS (systemic inflammatory response syndrome)/ Sepsis の定義、病態、診断、治療

丸藤 哲

北海道大学医学研究科侵襲制御医学講座 救急医学分野
(〒 060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目)

【歴史的展望】

従来敗血症 (sepsis) は病原性微生物、あるいは微生物が産生する「毒素」が血液中に進入した重症感染症と定義され、血液中から微生物あるいは毒素が検出されることが診断に必須とされていた。しかし、血中にこれらが証明されても敗血症患者の臨床症状は同一ではなく、敗血症や重症敗血症に合併する敗血症性ショック (septic shock) の病態・臨床症状に関する見解には世界的に大きな混乱があった。1980 年代後半に施行された sepsis/septic shock に対する薬理学的高用量ステロイドのランダム化比較試験でこの問題の解決が喫緊の課題と認識され、新たな定義として sepsis syndrome の概念が提唱された [1]。この意義は、sepsis を感染症の重症型ではなく独立した疾患概念と捉え、血中病原性微生物・毒素の有無に関わらず感染性生体侵襲が引き起こす全身性反応 (systemic response) が sepsis の本態と考えたことである。その後、外傷、肺炎、虚血 / 再灌流等の非感染性生体侵襲 (sterile insults) も全身性反応を起こすことが指摘され、感染 (infection) と sepsis を区別して定義すべきであり、sepsis は感染のみならず非感染性病態 (noninfectious diseases) が引き起こす全身性生体反応と捉えるべきであるとの反論がなされた [11]。すなわち sepsis は「感染 + 全身性反応」ではなく「感染あるいは非感

染 + 全身性反応」であると考え、感染に限定せず全ての生体侵襲による全身性反応を sepsis と定義すべきとの主張である。これらの議論をまとめるべく国際会議 (ACCP/SCCM Consensus Conference) が開催され、その結果現在使用されている SIRS/Sepsis の定義が公表された [9] (図 1C、表 1)。

【SIRS/Sepsis の定義と考え方】

図 1 および表 1 に明らかなように、これらの定義は上述した二つの考え方の折衷案である。すなわち、全ての生体侵襲 (感染性・非感染性) が引き起こす全身反応を全身性炎症反応候群 (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) と定義し、その中で感染が引き起こす SIRS のみを特別に sepsis と定義した。さらに重要な点は、血中に細菌、ウイルス、真菌等の病原性微生物が検出される状態を bacteremia と定義し、その存在は sepsis の診断に必須ではないと断定したことである。生体侵襲に伴う全身反応のうち発熱・頻脈・頻呼吸・白血球増多のうち二項目を満たした時に SIRS/Sepsis と診断されるが、重症生体侵襲では低体温や白血球数の減少が認められることに注意すべきである。

SIRS/Sepsis の概念の提唱により、これまで混沌としていた sepsis の定義に関する国際的合意ができたことが大きな進歩であった。し

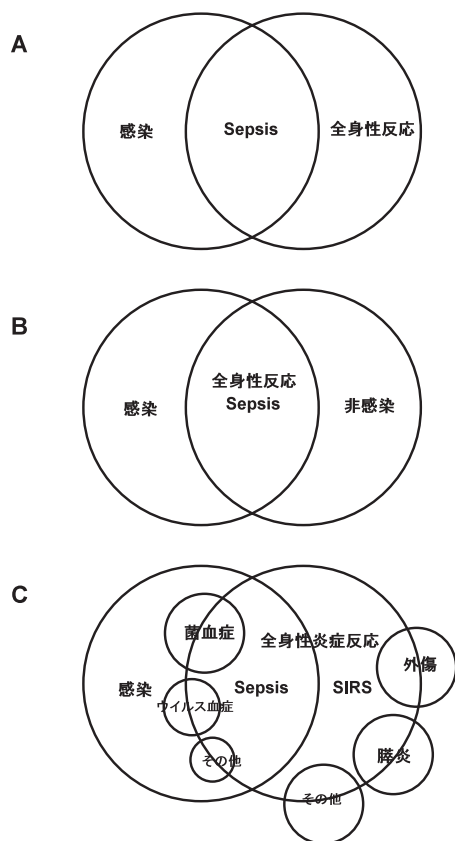


図 1 SIRS/Sepsis の定義の変遷

A : Sepsis syndrome は感染症のうち全身性反応を呈する病態を sepsis と定義した。B : A の考え方に対する反論は、感染症、非感染症を問わず全身性反応を呈する病態を sepsis と定義した。C : ACCP/SCCM の考え方は A と B の折衷案であり、全ての生体侵襲に伴う全身性反応を SIRS と定義し、その内感染症に伴う SIRS のみを sepsis と呼称すると定義した。故に、sepsis は感染に基づく SIRS である。

かし、それ以上に重要な貢献は、SIRS は感染性生体侵襲、非感染性生体侵襲問わず非特異的(同一に)に発現する全身反応であり、自然免疫・炎症反応が生体侵襲に対して果敢に戦っている最中であることを「発熱・頻脈・頻呼吸・白血球増多」により簡単に認識可能であることを知らしめたことである。生体侵襲が過大である場合には SIRS を呈するが、局所生体侵襲に対しては局所生体反応である「発赤・腫張・疼痛・熱感」が発現し、この生体反応も感染性・非感染性生体侵襲のいずれに対しても非特異的に発現することは古くから知られる周知の事実である。

[SIRS/Sepsis の病態]

感染および非感染と言う性質の異なる生体侵襲に対して同一の非特異的生体反応が引き起こされる機序はどのように考えれば良いのであろうか。ここでは侵襲の感知と情報伝達、その結果発現する生体反応、すなわち SIRS の病態を述べるが、現在 SIRS は自然免疫・炎症反応の臨床的発現と考えられている。

1) 生体侵襲

自己と非自己細胞を識別し非自己細胞(産物)

表 1 SIRS/ Sepsis/ とその関連病態の定義

Bacteremia :	血中に細菌が検出される状態。
Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) :	生体侵襲により引き起こされる全身性炎症反応 以下の 2 項目以上が該当するときに SIRS と診断 体温 : > 38℃ あるいは < 36℃ 心拍数 : > 90/分 呼吸数 : > 20/分 あるいは PaCO ₂ < 32torr 白血球数 : > 12,000/mm ³ , < 4000/mm ³ あるいは未熟顆粒球 > 10%
Sepsis :	感染が惹起する全身性炎症反応 感染の存在に加えて以下の 2 項目以上が該当するときに Sepsis と診断 体温 : > 38℃ あるいは < 36℃ 心拍数 : > 90/分 呼吸数 : > 20/分 あるいは PaCO ₂ < 32torr 白血球数 : > 12,000/mm ³ , < 4000/mm ³ あるいは未熟球 > 10%
Severe sepsis :	乳酸アシドーシス、乏尿、急性意識障害等の循環不全、臓器機能不全、あるいは低血圧を伴う sepsis
Septic shock :	乳酸アシドーシス、乏尿、急性意識障害等の循環不全、臓器不全を伴い、適切な輸液を施行しても低血圧が持続する sepsis
Hypotension :	収縮期血圧 < 90mmHg あるいは普段の収縮期血圧から > 40mmHg の血圧低下をきたした場合を低血圧と診断

を排除する生体防御機構が免疫系であり、非自己細胞による細胞・組織傷害を制御し、傷害された自己細胞を修復する過程が炎症反応である。自然免疫では非自己細胞特有の分子あるいは産物様式（パターン）を受容体が関知・識別して異物を排除して、獲得免疫では非自己細胞の蛋白・ペプチドを抗原として認識し抗体産生により、それぞれ生体を防御する機構であるが、前者には炎症反応を伴うことが特徴である。自然免疫炎症反応を引き起こす生体侵襲刺激（すなわち非自己細胞分子および産物様式）は danger-associated molecular patterns と総称され、微生物構成分子である蛋白、脂質、多糖、核酸等（pathogen-associated molecular pattern, PAMPs）と、alarminとも呼ばれ細胞・組織損傷産物、細胞外基質変性産物、活性化細胞分泌物質等からなる damage-associated molecular patterns (DAMPs) で構成される [6]。これらの構成内容から、PAMPs が感染性生体侵襲であり DAMPs が非感染性生体侵襲であることを理解するのは容易である。

2) 侵襲の感知

PAMPs/DAMPs の分子パターンを認識する受容体が pattern recognition receptor (PRR) である。現在 Toll-like receptor (TLR)、nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) を持つ NOD-like receptor (NLR)、retinoic-acid inducible gene-1 (RIG-I)-like receptor (RLR) が知られ、三受容体が密接に関連して自然免疫炎症反応を引き起こす [2]。

TLR は細胞外 leucine rich repeat (LRR) と細胞内 Toll/IL-1 receptor homology (TIR) ドメインを持つ膜貫通型 I 型受容体である。現在ヒトでは 1～10 のファミリー分子が存在し、そのうち TLR1, 2, 4, 5, 6 は細胞膜に、TLR3, 7, 8, 9 は細胞内小器官 (endosome) に存在

する。NLR は中央に全ての NLR サブファミリー共通の NOD ドメイン（最近では NACHT, domain present in NAIP, CIITA, HET-E, and TP1 と呼称される）を持ち C 末端に LRR、N 末端には TLR の TIR に相当する下流分子との結合ドメイン CARD、PYD、BIR を有する受容体であり細胞質内に局在する。RLR は helicase ドメインと N 末端の二つの CARD、C 末端の RD/CTD (repressor domain/C-terminal regulatory domain) からなる細胞質内受容体である。

3) 情報伝達

TLR の PAMPs/DAMPs 情報は TIR を介して 4 種類のアダプター分子 (MyD88, TRIF, TIRAP, TRAM) に伝えられ、その後 MyD88 依存性経路と MyD88 非依存性 (TRIF 依存性) 経路により核内へ伝達される。核内情報は転写制御因子 NF κ B、IRF3, 5, 7 および蛋白リン酸化酵素 MAPK 伝達経路を経て、抗ウイルス活性を持つ I 型 IFN α/β および炎症反応の主要な炎症性サイトカイン・ケモカイン (TNF- α , IL-6, IL-8 等) の発現が誘導される。

NLR は自身の持つ N 末端ドメイン CARD を介して同様に CARD を持つアダプター分子 RIP2 (別名 RICK) に結合する。RICK は MyD88 同様に TAK1/NEMO/IKK を介して IKK 複合体を活性化することにより NF κ B の核内移行による転写活性化を誘導し、同時に MAPK すなわち ERK2、JNK および p38 リン酸化による AP-1/EIk-1 の活性化を引き起こし炎症性サイトカインの発現誘導を惹起する。

RLR のアダプター分子は MAVS と STING である。会合した RLR と MAVS/STING は TRAF3/TBK1/IKK を介して転写因子 IRF3/IRF7 の発現を誘導して I 型 IFN α/β が産生される。RLR/MAVS/STING の情報は同時に TRADD/TRAF2, 6/RIP1 から NEMO/IKK を経て伝達され、NF κ B が核内移行して炎症性

サイトカイン発現が誘導される。

4) 生体反応

PAMPs/DAMPs としてパターン認識される生体侵襲が PRRs により感知・情報伝達された結果として発現誘導される炎症性サイトカイン・ケモカインが生体反応、すなわち炎症反応（血管拡張・血管透過性亢進・白血球/血管内皮細胞活性化）を惹起する。その結果、局所侵襲では局所生体反応（発赤・腫脹・疼痛・熱感）が、侵襲が過大な場合は全身に逸脱した炎症性サイトカインが全身性生体反応（SIRS、発熱・頻脈・頻呼吸・白血球増多）を発現する（図 2）。以上から、感染および非感染と言う性質の異なる生体侵襲に対して同一の非特異的生体反応が引き起こされる機序が理解できるであろう。抗原特異的獲得免疫機能発現には数日から数週を要し、その期間生体侵襲から生体を守る反応が、この炎症性サイトカインによる炎症反応と樹状細胞、好中球、単球/マクロファージ等による自然免疫反応であり、両者は自然免疫・炎症反応と総称される。

侵襲に伴いマクロファージ・血管内皮細胞に発現誘導される NOS2 (iNOS) が産生する NO (nitric oxide) に加え、PGI2 (prostaglandin I2)、神経ペプチド（サブスタンス P、calcitonin gene-related peptide, CGRP 等）等が NO 依存性に血管拡張を起こし侵襲局所の血流量が増加する。引き続きヒスタミン、キニン系（ブラジキニン）、プロスタノイド（ロイコトリエン）等が関与する内皮細胞間隙形成および炎症性サイトカインが関与する内皮細胞骨格再構成に伴い血管透過性亢進が起こる。同時に疼痛が局所侵襲の存在を生体に自覚させる警鐘を鳴らす。さらに炎症サイトカインが白血球および血管内皮細胞を活性化し白血球が内皮細胞上を回転・膠着・接着し、その後血管外遊出するが、この過程に関与するのが細胞接着分子である。P-セレクチンは血管内皮細胞

Weibel-Palade 小体に常時発現し侵襲に伴い数分で内皮細胞上に出現する。その後 E-セレクチンが発現し 4-6 時間後に最高値となり、十数時間で免疫グロブリンスーパーファミリー (ICAM-1, VCAM-1) の発現が誘導される。一方 L-セレクチンは白血球上に常時発現しているが、その活性化に伴い matrix metalloprotease (MMP) により分解され脱落する。これら P・E セレクチンは白血球に発現する細胞表面糖鎖シアリルルイス X (SLeX) を介して回転に関与し、ICAM-1, VCAM-1 は同様に白血球上のインテグリン (Mac-1, LFA-1, VLA-4) を介して膠着と強固な接着に関与する。その後白血球は侵襲局所へ内皮細胞間隙から PECAM-1 を介して浸潤・遊走 (transmigration) して外界異物 (PAMPs/DAMPs) との遭遇・反応が可能となるが、血管拡張・血流量増加・血流停滞と透過性亢進はこの過程の補助機能と理解される。

外界異物は白血球 (好中球・マクロファージ) の捕獲・貪食・殺菌 (傷害)・分解により処理される。活性化好中球はエラスターゼ、ヒストン等自身の顆粒・核内成分を含む neutrophil extracellular traps (NETs) を放出して外界異物を捕獲し殺菌・傷害するとともに、貪食した異物はアズール顆粒 (エラスターゼ、カテプシン G、プロテアーゼ 3、ミエロペルオキシダーゼ等) および特殊顆粒 (MMP8, MMP9、ラクトフェリン等) 内物質により直接あるいは活性酸素種産生により殺菌・傷害・分解して処理する。さらに核内物質ヒストンや細胞質内物質カルプロテクチンにも抗菌活性があることが知られている。好中球・マクロファージに発現する iNOS は NO を産生するが、NO は活性酸素種 (superoxide) と反応し ONOO- (peroxynitrite) を生じ殺菌・傷害作用を発揮するとともに、ミトコンドリアアチトクローム C 酸化酵素を阻害してミトコンドリア機能障害・ATP

産生低下を来す。

[SIRS/Sepsis と多臓器不全 (MODS, multiple organ dysfunction syndrome)]

生体侵襲に対して自然免疫・炎症反応と同時に神経内分泌反応と凝固炎症反応が発現し、これら三反応は炎症凝固反応連関を主体としてそれぞれが密接に関連した生理的生体反応として生体恒常性維持に重要な役割を担っている [5, 12]。しかし、生体侵襲が過大かつ持続する場合には、これらの生理的反応が病的反応へ変化して臓器不全を引き起こし生体の転帰を大きく左右する。図3に示すように生体侵襲自体による臓器不全は一次性臓器不全であり、胸部外傷による肺挫傷・呼吸不全などが該当する。感染性生体侵襲は繰り返し述べたように生体反応としてSIRSを惹起するが、このSIRSが遷延すると (sustained SIRS) と過度の自然免疫・

炎症反応となり二次性臓器不全が起こる。この際、凝固線溶反応も病的反応へ変化して播種性血管内凝固症候群 (DIC, disseminated intravascular coagulation) が発症する。重症敗血症 (severe sepsis) や敗血症性ショック (septic shock) では Sustained SIRS/DIC が相乗的に作用し、全身の複数臓器を障害してMODSとなり生体の予後が極めて不良となる。標的となる臓器は、中枢神経、心血管系、肺、肝、腎が代表であり、それぞれ septic encephalopathy, septic cardiomyopathy, acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS), fulminant hepatic failure, acute kidney injury (AKI) と呼称される。血管内皮細胞も重要な標的臓器であり、その活性化/傷害により capillary leak syndrome や体血管抵抗の減少が起こるが、この病態に高心拍出量を伴う状態が septic shock である。

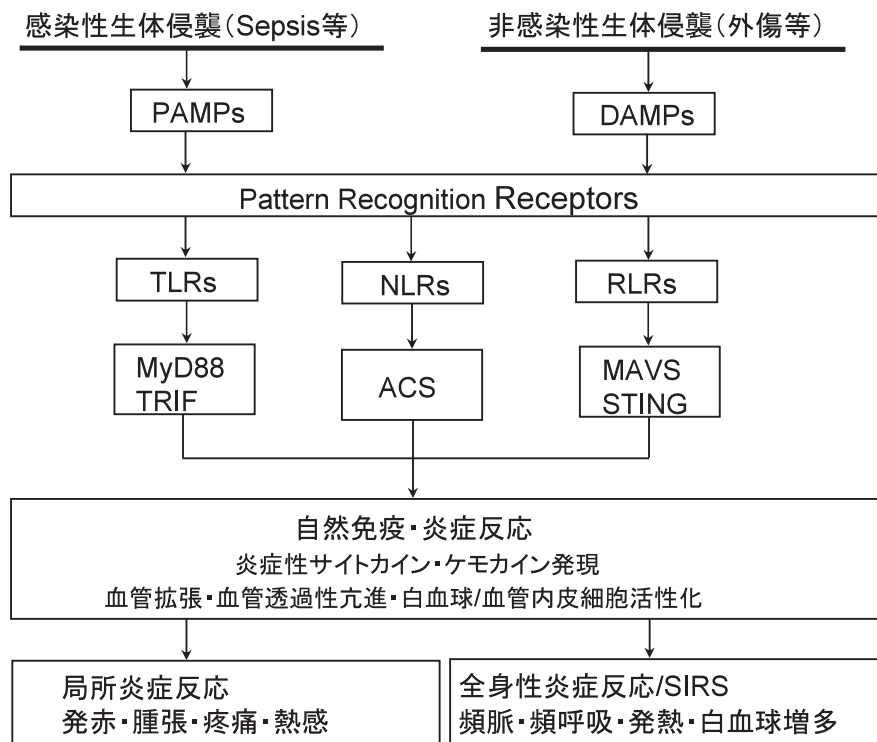


図2 感染性 (Sepsis)・非感染性生体侵襲と生体反応

感染性生体侵襲では PAMPs がリガンドとしてその受容体 TLRs/NLRs/RLRs へ作用する。リガンド刺激はこれらの受容体の細胞内情報伝達経路を経て炎症性サイトカイン・ケモカインを樹状細胞、単球/マクロファージ、好中球等の炎症細胞に発現させる。炎症性サイトカイン・ケモカインとこれらの炎症細胞と協同して自然免疫・炎症反応を引き起こす。この反応が全身性に発現した状態が SIRS/Sepsis である。

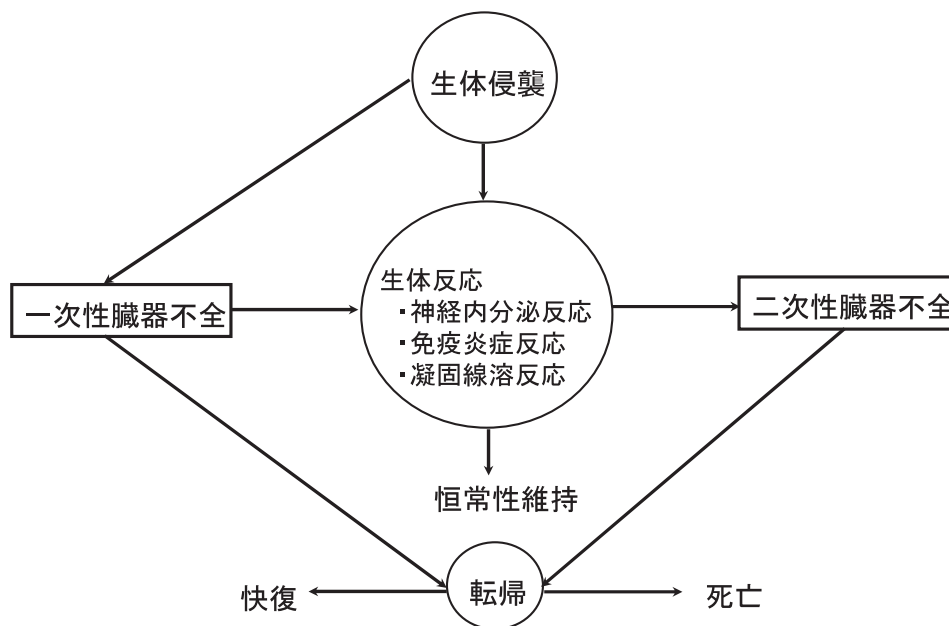


図3 生体侵襲・生体反応と臓器不全

生体侵襲に対して生理的生体反応（神経内分泌反応、免疫炎症反応、凝固線溶反応）が起こり生体の恒常性が維持されるが、侵襲が過大かつ持続する場合には、生理的反応が病的反応に変化して二次性臓器不全を惹起し生体の予後を規定する。

[SIRS/Sepsis の治療]

SIRS/Sepsis の定義確立とともに病態生理の解明が進み、その治療法確立のために1990年代に数十のランダム化比較試験が施行されたが悉く失敗に終わった。これらの結果の反省から sepsis の研究方法および臨床試験のあり方が国際的に大きな変換を余儀なくされ、2000年代の診療指針策定へと進展することになった [10]。

1) バルセロナ宣言

2001年には過去10年に施行されたランダム化比較試験失敗の反省から、SIRS/Sepsis の定義の再評価が行われたが、同定義は十分に臨床使用に耐えうるものであることが再確認された [8]。2002年には、sepsis は多くの人命を奪う病態であり、その診断・治療法の確立は健康管理および医療経済上も看過できない重要かつ喫緊の世界的課題であるとの認識から、「今後5年間でセプシスの死亡率を25%低下させる Surviving Sepsis Campaign (SSC) の開始」を謳ったバルセロナ宣言が公表された。

2) Surviving Sepsis Campaign guidelines (SSCG) 2004

SSC の Phase II として severe sepsis/septic shock の診療指針が SSCG として2004年に公表された [3]。SSCG2004の先進かつ画期的な特徴は、従来感染症の一亜型として抗菌薬治療等の感染対策のみが重要視されてきた sepsis を「SIRS を伴い発症し ICU での集中治療管理と集学的治療が重要且つ必須な病態であると強調した」ことである。このため、指針の内容は感染創の管理および抗菌薬治療による感染対策に加えて、ショックおよび組織低灌流改善のための初期蘇生法、昇圧薬、強心薬、鎮静・鎮痛薬等の使用方法、人工呼吸管理方法等多岐に渡る。

3) Surviving Sepsis Campaign guidelines (SSCG) 2008

2004年以降に新たに公表された科学的根拠のレベルの高い研究を組み込んだ SSCG2008 が公表された [4]。さらに、新たに公表された研究を採用して SSCG2008 では、ステロイ

ド、遺伝子組換え活性型プロテイン C、インスリンによる血糖管理方法等の推奨度に変更が加えられた。(表 2)

4) SSCG の効果と治療の束 (bundle) (ケアバンドル)

2000 年初頭、米国 Institute for Healthcare Improvement (IHI) は 10 万人の命を救う 100K Lives Campaign を開始した。IHI はその中で、科学的根拠レベルの高い研究で有用性が認められた幾つかの治療方法を個別に施行するのではなく、必須の治療方法の束 (bundle) としてまとめ、それらの全てを施行することにより最大限の治療効果を得るケアバンドルという手法を提唱した。SSC は phase III として、IHI と協働して SSCG2004 が推奨する科学的根拠の高い治療法を重症セプシスバンドル (severe sepsis bundle) としてまとめ、その実施により severe sepsis/septic shock の予後を改善すると言う仮説を検討した。重症セプシスバンドルは、重症セプシススクリーニング表 (severe sepsis screening table) に基づ

き患者が重症セプシスの定義を満たすことを確認した時点を発症日・時刻と定義し、その 6 時間以内に可及的速やかに施行すべき蘇生 (re-suscitation) バンドルと 24 時間以内に施行すべき管理 (management) バンドルで構成される(表 3)。この内容は web 上で公開され、両バンドル構成要素 (治療法) の施行の有無と施行 (達成) 日・時刻を記入することにより最終的に両バンドル構成要素 (治療法) の達成率が計算表示される。自主的に参加した欧米 165 病院 (15,022 症例) による研究結果が 2010 年に公表されたが、両バンドル内容の達成率の上昇とともに病院死亡率の低下が観察され、SSCG 実施により severe sepsis/septic shock の予後が改善することが証明された [12]。

[まとめ]

Sepsis の概念は大きく変わった。新しい定義により診断される sepsis は単純な血液感染症としてではなく、SIRS を伴い MODS を来

表 2 Surviving Sepsis Campaign guidelines (SSCG) 2008

I. Severe sepsis の管理	
A 初期蘇生	F 昇圧薬
B 診断	G 強心薬
C 抗菌薬療法	H ステロイド
D 感染創の管理	I 遺伝子組換え活性型プロテイン C*
E 輸液療法	J 血液製剤
II. Severe sepsis の支持・補助療法	
A Sepsis に合併する ALI/ARDS の人工呼吸管理	F 深部静脈血栓症の予防
B 鎮静薬、鎮痛薬、筋弛緩薬	G ストレス潰瘍の予防
C 血糖管理	H 選択的消化管内除菌療法
D 持続的腎機能代替療法	I 支持・補助療法と終末期医療
E 重炭酸の使用	
III. 小児 severe sepsis の管理	
A 抗菌薬	I 深部静脈血栓症の予防
B 人工呼吸管理	J ストレス潰瘍の予防
C 輸液による初期蘇生	K 持続的腎機能代替療法
D 昇圧薬・強心薬	L 血糖管理
E 治療目標値	M 鎮静と鎮痛
F Septic shock への対応	N 血液製剤
G ステロイド	O 免疫グロブリン
H 遺伝子組換え活性型プロテイン C*	P 膜型人工肺 (ECMO) による肺機能補助

*本邦未発売。ALI, acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation.

表 3 重症セプシスバンドル (Severe sepsis bundle)

I. Sepsis 蘇生バンドル

発症日・時刻確認後 6 時間以内に速やかに施行する

1. 血清乳酸値の測定
2. 抗菌薬投与前に血液培養を実施
3. 救急初療室から ICU 入室の場合は 3 時間以内、一般病室から入室、あるいは ICU 入室中の場合は 1 時間以内に広域抗菌薬を投与する
4. 低血圧あるいは乳酸値 $> 4\text{mmol/L}$ の場合、
 - a) 少なくとも 20ml/kg の晶質液 (あるいは等量の膠質液) で初期蘇生を行う
 - b) 初期蘇生に反応しない低血圧に対して平均動脈圧 $> 65\text{mmHg}$ を維持するよう昇圧薬を投与する
5. 初期蘇生に反応せず低血圧が持続する場合 (septic shock) あるいは乳酸値 $> 4\text{mmol/L}$ が持続する場合、
 - a) 中心静脈圧 (CVP) $> 8\text{mmHg}$ に維持する
 - b) 中心静脈血酸素飽和度 (ScvO₂) $> 70\%$ に維持する

II. Sepsis 管理バンドル

発症日・時刻確認後 24 時間以内に速やかに施行する

1. 各施設基準に準拠し septic shock に低用量ステロイドを使用する
2. 各施設基準に準拠し遺伝子組換え活性型プロテイン C を使用する
3. 血糖は正常値下限値以上かつ $< 150\text{mg/dL}$ に維持する
4. 人工呼吸中は吸気プラトー圧 $< 30\text{cmH}_2\text{O}$ に維持する

す予後不良の病態と認識すべきである。ICU における、SSCG 2008 に準拠した集中治療管理かつ集学的治療が重症セプシスの予後を改善することが期待される。

[引用文献]

1. Bone, R. C., Fisher, C. J. Jr., Clemmer, T. P. et. al. 1989. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. Crit. Care. Med. 17: 389-393.
2. Cregg, E. M. and O'Neill, L. A. J. 2006. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. TRENDS Immunol. 27: 352-357.
3. Dellinger, R. P., Carlet, J. M. Masur, H. et. al. 2004. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit. Care. Med. 32: 858-873.
4. Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M. et. al. 2008. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit. Care. Med. 36: 296-327.
5. Esmon, C. T. 2005. The interactions between inflammation and coagulation. Brit. J. Haematol. 131: 417-430.
6. Lamkanfi, M. 2011. Emerging inflammasome effector mechanisms. Nat. Rev. Immunol. 11: 213-220.
7. Levy, M. M., Dellinger, R. P., Townsend, S. R. et. al. 2010. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Crit. Care. Med. 38: 367-374.
8. Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C. et. al. 2003. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit. Care. Med. 31: 1250-1256.
9. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference committee. 1992. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Confer-

- ence. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use innovative therapies in sepsis. *Crit. Care. Med.* 20: 864-874.
10. Nasraway, S. A. 1999. Sepsis research: We must change course. *Crit. Care. Med.* 27: 427-430.
 11. Sibbald, W. J., MacCormack, D., Marshall, J. et. al. 1991. "Sepsis" - Clarify of existing terminology... or more confusion? *Crit. Care. Med.* 19: 996-998.
 12. Tracy, K. J. 2002. The inflammatory reflex. *Nature* 420: 853-859.

**Definition, pathophysiology, diagnosis, and treatments of
SIRS (systemic inflammatory response syndrome) and sepsis.**

Gando Satoshi

Division of Acute and Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology and
Critical Care Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine,
(N15W7, Kita-ku, Sapporo Japan)