

総 説

敗血症の病態生理と疾患概念の変遷

森 口 武 史

山梨大学医学部救急集中治療医学講座

要 旨：敗血症は感染を契機に発症する重篤な状態である。現在では敗血症の病態は、病原微生物由来の PAMPs や内因性の alarmins が TLR などの PRRs に認識され cytokine を産生しそれが全身を循環することで発症する臓器不全である、とされている。従来敗血症は「細菌ないしトキシンが血中に侵入し、全身的な反応を引き起こしている状態」と定義されていた。しかしこの菌血症、トキシン血症を前提とした定義には色々問題があり、それを整理すべく 1992 年に “infection-induced SIRS” と定義され、菌血症やトキシン血症を前提としないものとなった。しかし特異度の低さなどが問題とされ 2016 年に現在の診断基準が上梓され、“Life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection” と、感染によって臓器不全が引き起こされた状態と定義されるとともに、敗血症を専門としない医師が ICU 外で使うことを想定した極めて簡便な基準である qSOFA が提唱され、実際の臨床現場で適用しやすい現在の形となった。

キーワード 敗血症, PAMPs, DAMPs, SIRS, SOFA score

はじめに

敗血症 (sepsis) は実際の患者を前にする救急医学あるいは集中治療医学を専門とする臨床医に対し、その知識と技能を最大限に要求する疾患である。また学問の面から眺めても、sepsis の病態の解明と治療法の探索には膨大な努力が重ねられている一方、病態解明も道半ばであり、決定的な治療法も未だ見つけられていないという事実は、sepsis が挑戦に値する大きな山であることを示している¹⁻³⁾。sepsis は重篤化すると多臓器不全をもたらす、生命危機はもちろん、救命した後も患者の QOL の著しい低下の原因となることも多い。救命率は向上しているとはいえ、世界では 1 秒に約 20 名が sepsis で命を落としている事実、総死因の 19.7% を占めるという現実、またあらゆる年齢

層が罹患する疾患であるということは、この sepsis という疾患の重要性を示していると考えられる²⁾。

私は現在までこの sepsis の病態解明と治療成績の向上を目指してきた。医の歴史全体のなかでこの時間はとても長いとは言えないものであるが、その時間のなかでも sepsis の研究は徐々に進み、治療成績は不十分であるものの向上を続けてきた。本項では現在までに明らかになった sepsis の病態生理の概略を述べ、sepsis の疾患概念の変遷を診断基準の面から概説する。

敗血症 (sepsis) とは

現在の定義では、sepsis は “Life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection”, 調節不能となった感染に対する生体反応によって引き起こされる、生命危機をもたらす臓器障害とされている⁴⁾。臓器障害は程度によっては life-

〒 409-3898 山梨県中央市下河東 1110 番地
 受付：2022 年 12 月 13 日
 受理：2022 年 12 月 14 日

threatening であるため、感染によって臓器障害が発症したらその臓器障害の程度を評価することで sepsis の診断や重症度評価が可能となる。臨床医としてこの定義は非常に理にかなったものであると評価していると同時に、これは臨床像をよく反映していると感じており、種々の報告もそれを裏付けている。この現在の定義にたどり着くまでに sepsis の疾患概念や診断基準は変化してきた。

敗血症 (sepsis) の病態生理

Sepsis の病態生理に関してはこの四半世紀、大きなパラダイムシフトは起こっていない⁵⁻⁷⁾と言える。Sepsis の key players はやはり cytokine であり、それが過剰に産生され、放出され、全身を循環して過剰な生体反応を惹起する状態、すなわち hypercytokinemia とそれによって引き起こされる臓器障害が病態の首座であるという考え方である³⁾⁸⁾。一方でこの cytokine の産生を惹起する仕組みや物質については大きく研究が進んだ部分もある。すなわち、微生物特有の分子群 (PAMPs: pathogen-associated molecular patterns) は TLRs (toll-like receptors) に代表されるパターン認識受容体 (PRRs: pattern-recognition receptors) によって認識され炎症反応を引き起こす¹⁾⁹⁾。一方で過剰な炎症で損傷されたり壊死に向かっている細胞から放出される数々の分子はダメージ関連分子パターン (DAMPs: damage (or danger)-associated molecular patterns) (alarmins) と呼ばれ、PAMPs と同様に PRRs に認識され各種反応のトリガーとなる¹⁰⁾¹¹⁾。病原体のいない無菌状態であっても、損傷を受けた細胞は DAMPs を放出し免疫および炎症反応を惹起することになるが、特に感染の場合には PAMPs および DAMPs が過剰に産生されることで細胞障害から臓器不全を起こし sepsis が完成すると考えられてる (図1)¹¹⁾。

しかしながら、これらの病態生理に関する知見は決定的な治療に結実しているとはまだ言い

難い。これまでに試みられた cytokine の産生抑制や cytokine をターゲットにした免疫療法などはすべて失敗に終わっているという重い現実がある⁸⁾¹²⁾。

一方で我々はこの過剰な cytokine を血中から除去することを企図し血液浄化療法を施行し効果を上げてきた¹³⁻¹⁶⁾。Cytokine 吸着を企図した血液浄化療法が sepsis などに有効であるとの報告もあり¹⁷⁾¹⁸⁾、更なるエビデンスの集積が期待される。

敗血症 (sepsis) の概念の成立

ここからは sepsis の疾患概念を過去から徐々に現在に向かって概説する。

敗血症 “sepsis” はギリシャ文字の “σηψις” を語源とし、元は有機物が微生物により劣化する現象を表現するために用いられており、紀元前 430 年にヒポクラテスはその意味で使用したことが確認されている。近代においては Hugo Schottmüller が sepsis の発症には感染の存在が不可欠であることを示した¹⁹⁾。その前後では sepsis, septicemia, bacteremia, toxemia などの用語が概念が統一されぬまま利用されていたが、概ね血中から病原菌や毒素が検出されるもの、という意味を持つ重篤な感染症という概念の域をでなかった。感染の首座が血液であることが重視されていたと言える。ところが 1989 年に Roger C Bone らはこれら疾患概念を sepsis syndrome として整理し²⁰⁾、1992 年には専門家らが中心となり、sepsis を “the invasion of microorganisms and/or their toxins into the bloodstream of patients and induction of the host’s immune response against the microbial invasion called systemic inflammatory response syndrome (SIRS)” と定義した²¹⁾。簡単に言えば infection induced SIRS, 感染による SIRS が sepsis であるという考え方である (図2)。

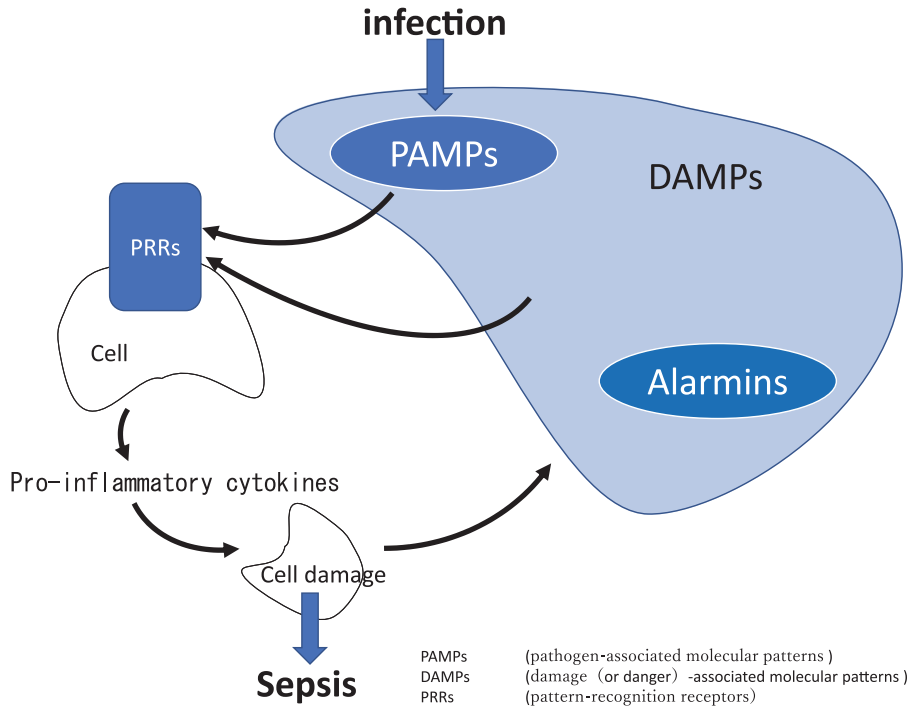


図1. Sepsisの病態

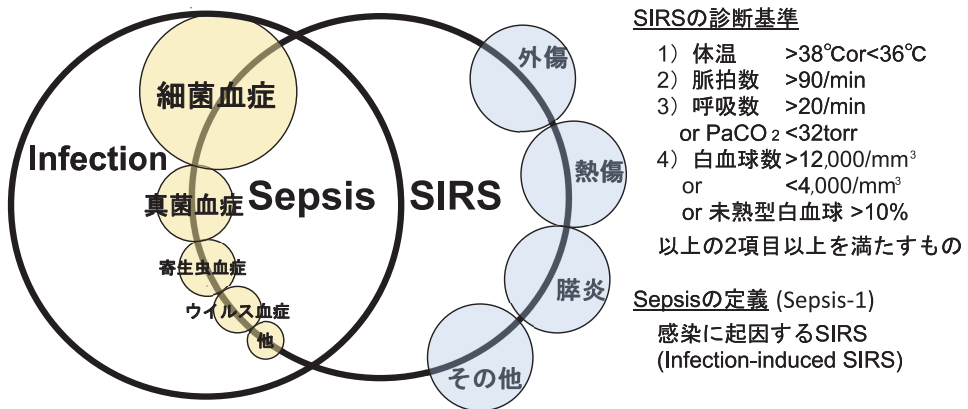


図2. Sepsis-1の基準によるSIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome 全身性炎症反応症候群)の概念と診断基準

Sepsis-1 SIRS の時代

1992年以降、sepsisは全身性の「炎症」として定義された。感染が原因で全身性の炎症を起こせばそれがsepsisであると明確に示された。これは病原体そのものや毒素が流血中に存在することを前提とした従来の概念を大幅に変更するものである。図2にSIRS、sepsisの診断基準を示した。SIRSはいわゆる温度板（体温、心拍数、血圧の推移をグラフにしたもの）と、血算を取れば診断できる。この定義は簡単であり、また感度が高い点で優れていると考えられていた。感染や手術侵襲などで一時的に具合が悪くなる人は多いが、そのなかで重篤になり死亡する人を温度板と血算だけでpick upできれば非常に都合が良い。SIRSの診断基準がこの領域で非常に重視され、好まれ、普及したのはこのためであると考えられる。この定義以降、sepsisの診断にはSIRSの有無の判断が必要になり、病態生理に関する研究や治療の焦点はこの全身性の「炎症」をどう説明し、制御するかと言う点に集中することとなる。

しかし、この広く用いられたsepsisの概念—infection induced SIRS—にもさまざまな問題があることが次第に明らかとなった。一言で言えば特異度の低さである。

実際に当時現場で冗談混じりに「100 m ダッシュすれば皆 SIRS」などと言っていたことを思い出すが、同じ不満は世界中で徐々に共有されてきた。“Dear SIRS, I’m sorry to say that I don’t like you”と冠された総説では、SIRSを基準にしたsepsisの診断基準の問題点について臨床医として、また研究者の視点から生の不満の声が述べられている²²⁾。曰く、感度が高すぎて、特異度が低すぎて、病態生理の理解を深めることができず、治験では有効性が示せず、臨床的な意思決定の役に立たない、と散々な言われようである。確かに臨床医の手応えとしてもSIRSの診断基準だけで、例えば病棟で発生した重症感染症患者をICU（intensive care unit）に転棟させ1時間バイタルチェック下に置き4時

間おきに血液ガス分析を実施、人工呼吸管理やCHDF（持続的血液濾過透析：continuous hemodiafiltration）などの徹底的な全身管理を開始するかという判断を下すのは不可能であった。実際にはSIRSの持続時間、皮膚の色調、臓器不全の程度を示す各種検査結果、血中乳酸値の値、意識の変容、そして血小板や凝固因子などから播種性血管内凝固症候群（DIC：Disseminated intravascular coagulation）の程度を掴み、総合的に判断していた。Sepsisの診断基準を満たしていたとしても、「そのsepsisは本物か？」のようなdiscussionがしばしば症例ごとになされていたわけである。これは診断基準としては満足できるものではないことを示していると考えられた。

Sepsis-2 改良されたが続SIRSの時代

Sepsis-1のSIRSを全面に押し出した診断基準はさまざまな問題があることが早期から指摘され、その小改良バージョンとしてSepsis-2の診断基準が2001年に提示された²³⁾（図3）。これは従来のようにsepsisの診断にSIRSのみをその基準として使うことを改め、概念を「感染に起因する全身症状を伴った症候」とした。それに伴い診断基準に従来のSIRSの基準に加え、多くの項目を追加した。その数はなんと24項目にも及ぶ煩雑なものとなった。また、これら項目のいくつを満たせばsepsisと呼べるのか、それぞれの項目のcut-off-pointの根拠も不明確であり、sepsis-1診断基準の現場での運用を大きく変えたとは言い難いものであった。またそのsepsis-2のsepsisの診断に関する肝心の感度特異度はsepsis-1のそれに比べて大きく改善したとは言い難かった²⁴⁾。前述の通りsepsis-1の時から既にSIRSの基準のみで治療方針を決定していたわけではないため、このsepsis-2の診断基準は多くの臨床医にとってインパクトを与えたものではなかった。

これらの問題が取り沙汰され、新しいsepsisの診断基準の登場が望まれ上記のことはさま

感染症の確定もしくは疑いがあり、かつ以下のいくつかを満たす(項目数規定なし)

(1)全身所見

- ・発熱: 核温 > 38.3° C
- ・低体温: 核温 < 36° C
- ・頻脈: 心拍数 > 90 /min, もしくは > 年齢平均の 2SD
- ・頻呼吸
- ・精神状態の変容
- ・著明な浮腫または体液過剰: 24 時間で輸液バランス 20 mL/kg 以上
- ・高血糖: 糖尿病の既往のない状態で血糖値 > 120 mg/dL

(2)炎症所見

- ・白血球上昇 > 12,000 / μ L ・白血球低下 < 4,000 / μ L ・白血球正常で 10%を超える幼若白血球 ・CRP > 基準値の 2SD ・プロカルシトニン > 基準値の 2SD

(3)循環変動

- ・血圧低下: 収縮期血圧 < 90 mmHg, 平均血圧 < 70 mmHg, もしくは成人では正常値より 40 mmHg を超える低下, もしくは年齢に対する正常値の 2SD 未満 ・混合静脈血酸素飽和度(SvO₂) > 70% ・心係数(CI) > 3.5 L/min/m²

(4)臓器障害所見

- ・低酸素血症: PaO₂ / FIO₂ < 300 mmHg ・急性乏尿: 尿量 < 0.5 mL/kg/hr が少なくとも 2 時間持続 ・血中クレアチニン値の増加: > 0.5 mg/dL ・凝固異常: PT-INR > 1.5, もしくは APTT > 60 秒 ・イレウス: 腸蠕動音の消失
- ・血小板減少: < 10 万/ μ L
- ・高ビリルビン血症: > 4 mg/dL

(5)組織灌流所見

- ・高乳酸血症 > 1 mmol/L ・毛細血管の再灌流減少, もしくは斑状皮膚所見

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical care medicine* 2003;31(4):1250-6

図 3. Sepsis-2 の診断基準

ざまな場所で議論された。感度が 87.9% と低く、8 人に 1 人は重症 sepsis 患者を見逃す可能性があること²⁵⁾、全入院患者のほぼ半数が滞在中に少なくとも 1 回は SIRS を発症していることから、sepsis 患者を特定するために SIRS 基準を用いてスクリーニングすることは現実的でないことなど²⁶⁾、感度特異度に大きな問題があることが認識された。また sepsis と診断されても非常に多くの軽症症例を含むため、ICU などで高度に専門的な医療を受ける対象となるべきだとは言えず、本来の目的である重症症例のスクリーニングの目的を果たしていないことは診断基準として致命的であり、sepsis としてはより重症な患者を感度よく、また特異度が高く発見できるものが望ましいと考えられた²⁴⁾。現場からのこれらの声を集約する形で European Society of Intensive Care Medicine および Society of Intensive Care Medicine (SCCM) により、sepsis の新定義が

提唱された。

Sepsis-3 そして臓器不全へ

この sepsis-3 ガイドライン⁴⁾の最大の特徴は、sepsis を感染による「炎症」ではなく感染による「臓器不全」と定義したところである。ここでようやく冒頭の定義，“Life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection”までたどり着いた。炎症は原因であり、病勢自体を反映していない、sepsis の病勢を反映するのはその結果の臓器不全であるという考えが貫かれた基準である。臓器不全の評価として採用されたものは、1996 年に提唱された SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score である(図 4)²⁷⁾。これは sepsis の診断に sepsis 由来の臓器不全診断システムを使うのか、という矛盾に整合性を取る形で現在では SOFA (sequential organ failure

	0	1	2	3	4
呼吸 PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 400	400~300	300~200	≤ 200 呼吸器補助	≤ 100 呼吸器補助
凝固機能 血小板数 (10 ³ /mm ²)	> 150	150~100	100~50	50~20	≤ 20
肝機能 ビリルビン値 (mg/dL)	< 1.2	1.2~1.9	1.0~5.9	6.0~11.9	> 12.0
循環機能 血圧低下	—	平均動脈圧 <70(mmHg)	DOA ≤ 5y or DOB使用	DOA > 5y or Ad ≤ 0.1y or NAd ≤ 0.1y	DOA > 15y or Ad > 0.1y or NAd > 0.1y
中枢神経機能 GCS	15	14~13	12~10	9~6	6未満
腎機能 クレアチニン値 (mg/dL) or 尿量	< 1.2	1.2~1.9	2.0~3.4	3.5~4.9 or 1日尿量が 500ml未満	> 5.0 or 1日尿量が 200ml未満

The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive care medicine 1996;22(7):707-10.

図 4. SOFA score

assessment) score とされている。重要臓器として一般的である脳心肺肝腎に、血管内皮機能の破綻を反映する凝固を加えた6要素の評価で構成されている。このSOFAはICUにおける死亡率予測能力がSIRSより高く²⁸⁾、sepsisの診断基準として適切だと考えられた。感染が疑われる患者であって、かつこのSOFA scoreが2点以上の状態であればsepsisと診断する。

しかしそもそもsepsisの診断は、sepsisの専門家以外が必要とするものである。受持患者が感染症に陥った時、通常の治療を施しながら経過を見て良いのか、sepsisを専門とする救急医や集中治療医にconsultするかどうか判断する際に必要とされるものである。それにしてはSOFA scoreを全面に押し出したsepsis-3の診断基準はまだ煩雑だと考えられた。そのためその判断を大幅に簡略化したquick SOFA score (qSOFA, 図5)の利用がSOFA scoreと合わせて提案された²⁸⁾。qSOFAは同様にベッ

ドサイドで簡単に診断できるとされたSIRSの基準よりさらに簡便でありながら、ICU外の院内死亡予測率はSIRSより高く²⁸⁾、ICU外でsepsis患者のスクリーニングを行うには最適だと考えられた。図6にこれらを合わせたsepsis-3によるsepsisの診断のフローチャートを示した。ICU外で感染患者が発生した場合は、まずqSOFAを用いてこれが2点以上の場合には救急医や集中治療医などに相談、ここでSOFA scoreを用いてスコアリングして確定診断に至る。これは実臨床の現場の実態によく合致した流れであるといえる。

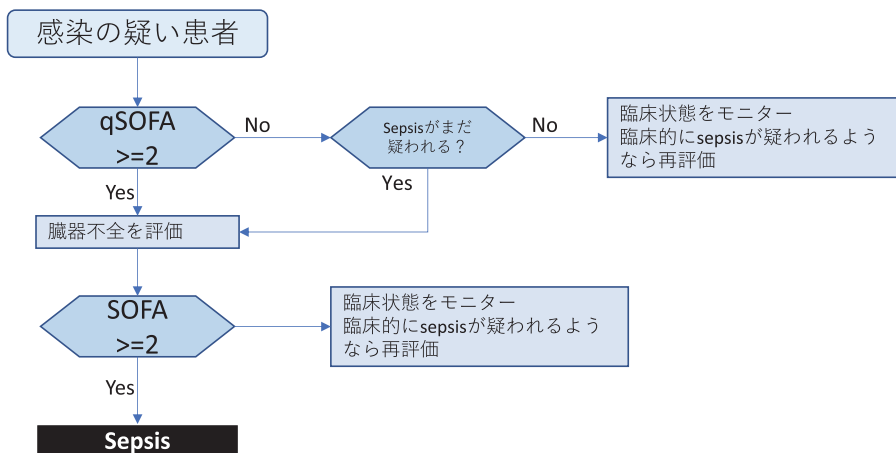
このsepsis-3の診断基準やqSOFAにも現在さまざまな問題提起が行われている²⁹⁾³⁰⁾。これは世の常であり、また新たなより良い診断基準が追求され続けることになることは間違いないことであると考えられる。しかしこのsepsis-3は、四半世紀の間重症感染症の診療にあたってきた者の実感として、よく臨床に適応

	Score
収縮期血圧 $\leq 100\text{mmHg}$	1
呼吸回数 ≥ 22 回/分	1
意識の変容	1

ICU以外の一般病棟や救急外来でSepsisを疑うための指標
感染症が疑われる患者 qSOFAが2点以上でSepsisの疑い

The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive care medicine 1996;22(7):707-10.

図5. quick SOFA score



The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810.

図6. Sepsis-3の診断フローチャート

した優れた判断基準であると判断している。なによりICUの外でsepsis, sepsisを専門としない人専用に提案されたqSOFAの簡便性と実用性は白眉である。臨床医の「カン」の領域であり数値化しにくいと考えていた「なんとなく意識状態がおかしい」という「SIRSでは見極められない本物のsepsisの匂い」を「意識の変容(altered mentation)」という一語に落とし込み、3つしかない判断要素の1つに放りこんだこの

決断に最大限の敬意を表するものである。

おわりに

以上, sepsisの病態生理と疾患概念の変遷を駆け足で紹介した。治療法についても現在の治療³¹⁾に帰着するまで多くの語るべき試行錯誤の歴史と展望があるが、これも相当な分量を要するものとなるため別の機会に譲ることとす

る。医療に限ったことではないが、常識は常に変化しつづける。Sepsis の疾患概念だけを追いかけてもそこには無数の努力と貢献の結果による前進があることを感じていただければ幸いである。

文 献

- 1) van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG: The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol*, 17(7): 407–420, 2017.
- 2) Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, *et al.*: Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 395(10219): 200–211, 2020.
- 3) Tang XD, Ji TT, Dong JR, Feng H, Chen FQ, *et al.*: Pathogenesis and Treatment of Cytokine Storm Induced by Infectious Diseases. *Int J Mol Sci*, 22(23): 2021.
- 4) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, *et al.*: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8): 801–810, 2016.
- 5) Christman JW, Holden EP, Blackwell TS: Strategies for blocking the systemic effects of cytokines in the sepsis syndrome. *Crit Care Med*, 23(5): 955–963, 1995.
- 6) Bone RC: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med*, 24(1): 163–172, 1996.
- 7) Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, *et al.*: Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med*, 167(15): 1655–1663, 2007.
- 8) Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF: Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*, 39(5): 517–528, 2017.
- 9) Kieser KJ, Kagan JC: Multi-receptor detection of individual bacterial products by the innate immune system. *Nat Rev Immunol*, 17(6): 376–390, 2017.
- 10) Darden DB, Kelly LS, Fenner BP, Moldawer LL, Mohr AM, *et al.*: Dysregulated Immunity and Immunotherapy after Sepsis. *J Clin Med*, 10(8): 2021.
- 11) Lelubre C, Vincent JL: Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol*, 14(7): 417–427, 2018.
- 12) Riedemann NC, Guo RF, Ward PA: Novel strategies for the treatment of sepsis. *Nat Med*, 9(5): 517–524, 2003.
- 13) Moriguchi T, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K, *et al.*: A patient with severe acute pancreatitis successfully treated with a new critical care procedure. *Ther Apher*, 6(3): 221–224, 2002.
- 14) Matsuda K, Moriguchi T, Harii N, Goto J: Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA membrane hemofilter and a PAN membrane hemofilter in the treatment of a patient with septic acute renal failure. *Transfus Apher Sci*, 40(1): 49–53, 2009.
- 15) Matsuda K, Moriguchi T, Oda S, Hirasawa H: Efficacy of continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Contrib Nephrol*, 166: 83–92, 2010.
- 16) Matsuda K, Moriguchi T, Harii N, Yanagisawa M, Harada D, *et al.*: Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA high-performance membrane dialyzer and a PAN membrane hemofilter in the treatment of septic shock patients with acute renal failure. *Contrib Nephrol*, 173: 182–190, 2011.
- 17) Shiga H, Hirasawa H, Nishida O, Oda S, Nakamura M, *et al.*: Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report. *Blood Purif*, 38(3-4): 211–218, 2014.
- 18) Doi K, Iwagami M, Yoshida E, Marshall MR: Associations of Polyethylenimine-Coated AN69ST Membrane in Continuous Renal Replacement Therapy with the Intensive Care Outcomes: Observations from a Claims Database from Japan. *Blood Purif*, 44(3): 184–192, 2017.
- 19) Budelmann G: [Hugo Schottmüller, 1867–1936. The problem of sepsis]. *Internist (Berl)*, 10(3): 92–101, 1969.
- 20) Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, *et al.*: Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med*, 17(5): 389–393, 1989.
- 21) 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(6): 864–874, 1992.
- 22) Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med*, 25(2): 372–374,

- 1997.
- 23) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, *et al.*: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 31(4): 1250–1256, 2003.
- 24) Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ: Sepsis definitions: time for change. *Lancet*, 381(9868): 774–775, 2013.
- 25) Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R: Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*, 372(17): 1629–1638, 2015.
- 26) Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP: Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 192(8): 958–964, 2015.
- 27) Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, *et al.*: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 22(7): 707–710, 1996.
- 28) Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, *et al.*: Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8): 762–774, 2016.
- 29) Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA: Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev Bras Ter Intensiva*, 29(1): 4–8, 2017.
- 30) Waligora G, Gaddis G, Church A, Mills L: Rapid Systematic Review: The Appropriate Use of Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) in the Emergency Department. *J Emerg Med*, 59(6): 977–983, 2020.
- 31) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, *et al.*: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*, 49(11): e1063–e1143, 2021.