
総 説

敗血症性多臓器不全 —障害臓器数と病態、各種 mediator との関連—

谷内 仁^{*1}・池田 寿昭^{*1}・池田 一美^{*2}・松下美季子^{*2}・名倉 正利^{*1}
木内信太郎^{*1}・黒木 雄一^{*1}・鈴木 香里^{*1}

*¹ 東京医科大学八王子医療センター救命救急部, *² 同特定集中治療部

Correlation between Changes in Mediators and Number of Dysfunctional Organs in Sepsis-Associated Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)

Hitoshi Taniuchi, Toshiaki Ikeda, Kazumi Ikeda, Mikiko Matsushita, Masatoshi Nagura,
Shintarou Kiuchi, Yuichi Kuroki and Kaori Suzuki

Division of Critical Care and Emergency Medicine, Hachioji Medical Center, Tokyo Medical University

Summary Changes in hemodynamics and a variety of mediators such as cytokines were compared with respect to the number of dysfunctional organs in MODS cases treated with blood purification. This study included 116 cases of MODS which were treated with PMX-DHP. Background factors, circulatory parameters and inflammatory mediators were measured before the start of PMX-DHP. Organ dysfunction was evaluated using the MOF score according to Goris, where organ dysfunction was judged positive when the score was more than 1 point for each organ. The rate of survival for more than 28 days from the start of blood purification clearly decreased as the number of dysfunctional organs increased. The APACHE II score and the SOFA score significantly increased with an increase in dysfunctional organs, with a significant correlation ($p < 0.0001$). The mean IL-6 level was highest in cases with dysfunction of 4 organs. The BNP level appeared to increase as the number of organs in dysfunction increased. A variety of humoral mediators, including cytokines, increased as the number of dysfunctional organ increased, while the level of the increase differed for each mediator. Possible involvement of BNP was suggested in the development of sepsis-associated MODS and will be further studied in the future.

Key words: PMX-DHP, MODS, sepsis, BNP

1. はじめに

敗血症は多臓器不全(MOF)を高率に合併し、いまだ救命困難な病態である。敗血症の病態下では過剰に放出された炎症性メディエーターが白血球を活性化し、活性化された白血球から産生される好中球エラスターゼや活性酸素が血管内皮細胞を障害し、微小循環障害から最終的にMOFを引き起こすと考えられている。MOFに対する治療として、現在各施設で種々の血液浄化療法が行われており、その治療成績は多く報告されている。われわれは敗血症性ショックを呈した症例に対してエンドトキシン吸着療法(以下PMX-DHP)を施行しているが、今回PMX-DHPが施行された敗血症性多臓器不全症例において、障害臓器数別に血行動態および血管内皮細胞関連マーカーを中心に

測定し、障害臓器数との関連を検討した。

2. 対象および方法

対象は敗血症性多臓器不全にてPMX-DHPが施行された116例である。PMX-DHPの開始基準として当施設では以下の3項目の状態にあるときにその使用を考慮している。すなわち、1) グラム陰性桿菌感染症であるか、それが疑われる病態である、2) 十分な輸液療法を行っても安定した循環動態が得られずカテコラミンを必要とする、3) 感染性のSIRSである(敗血症)、の場合である。PMX-DHPにはトレミキシン®(東レ社製)を使用し血流量80~100mL/minにて1回2時間施行した。抗凝固剤にはメシリ酸ナフアモスタッフを使用し40mg/hrの持続投与で行った。検討項目は患者の背景因子、循環系パラメーター、各

種メディエーター (IL-6, IL-1ra, ICAM-1, ELAM-1, PAI-1, BNP) をPMX-DHP開始直前に測定した。尚、臓器障害の定義は、Goris¹⁾のMOFスコアを用い、各臓器項目で1ポイント以上あった場合を臓器障害 (+) とし、生存率は血液浄化開始28日後をもって評価した。

3. 結 果

PMX-DHP施行症例の背景は男性83例、女性33例であった。障害臓器数は生存例3.1±1.2、死亡例は4.3±1.0であり、障害臓器数が多くなるほど他の

Table 1 Background of subjects treated with PMX-DHP.
(n=116)

Number of dysfunctional organs	Sex (M/F)	Age (y)	Height (cm)	Weight (kg)	Rate of survival (%)
2 organs	14/5	66±9	160±9	51±10	84.2
3 organs	26/8	61±16	164±8	57±11	79.4
4 organs	25/8	64±16	161±10	53±11	72.7
5 organs	18/12	64±14	158±8	54±10	53.3

血液浄化の施行率は高くなり、4臓器、5臓器障害では90%近くに達していた。生存率は予想される如く障害臓器数が増えるに従い減少した (Table 1, 2)。APACHE IIスコア、SOFAスコアは障害臓器数の増加に伴い有意に増加し、スコア間に有意な正の相関 ($p<0.0001$) を認めた (Fig. 1, 2)。

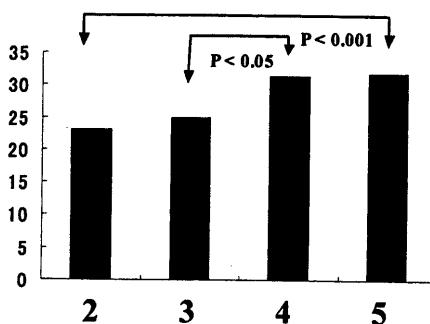
障害臓器数とIL-6、IL-1raとの間には有意な関係は認められなかったが両者とも平均値では4臓器障害で最も高値を示した (Fig. 3)。

ICAM-1、ELAM-1においては障害臓器数が増えるに従い增加傾向にあったが、必ずしも正の相関は得ら

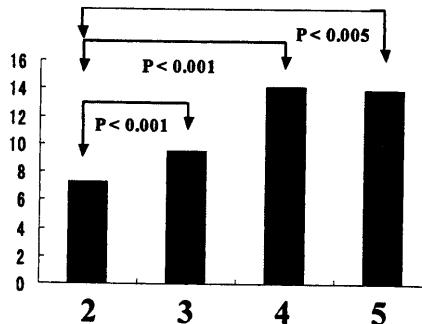
Table 2 Background of subjects treated with PMX-DHP.
(n=116)

Number of dysfunctional organs	PMX-DHP only	PMX-DHP with other blood purification
2 organs	11	8 (42.1%)
3 organs	16	18 (52.9%)
4 organs	4	29 (87.9%)
5 organs	3	27 (90.0%)

APACHE II SCORE



SOFA SCORE



Number of dysfunctional organs

Fig. 1 Number of dysfunctional organs and APACHE II score, SOFA score.

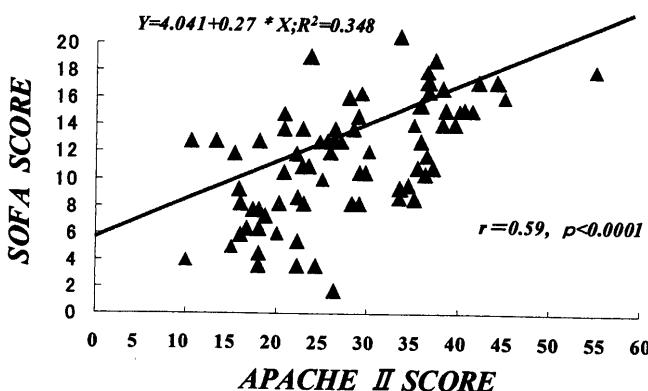
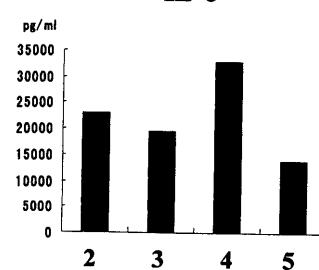


Fig. 2 Correlation between APACHE II score and SOFA score.

IL-6



Number of dysfunctional organs

IL-1ra

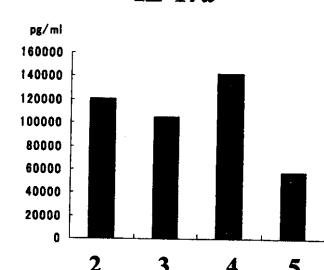
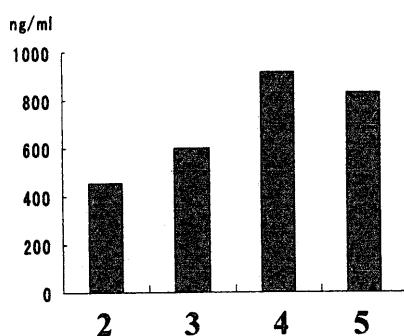
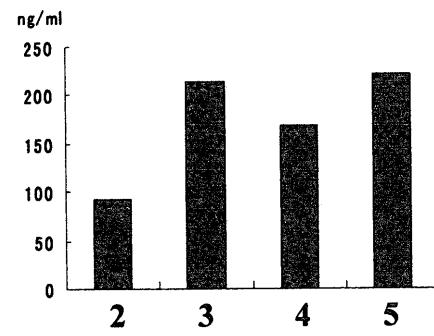


Fig. 3 Number of dysfunctional organs and IL-6, IL-1ra.

ICAM-1



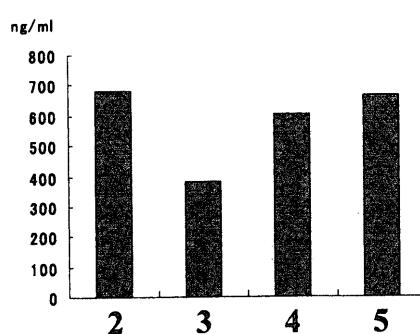
ELAM-1



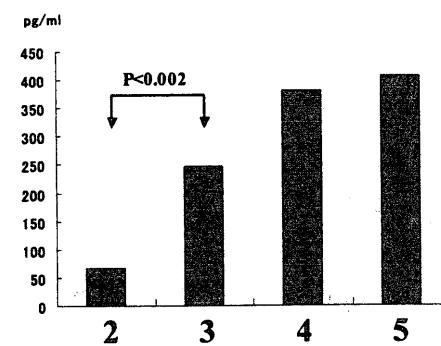
Number of dysfunctional organs

Fig. 4 Number of dysfunctional organs and ICAM-1, ELAM-1.

PAI-1

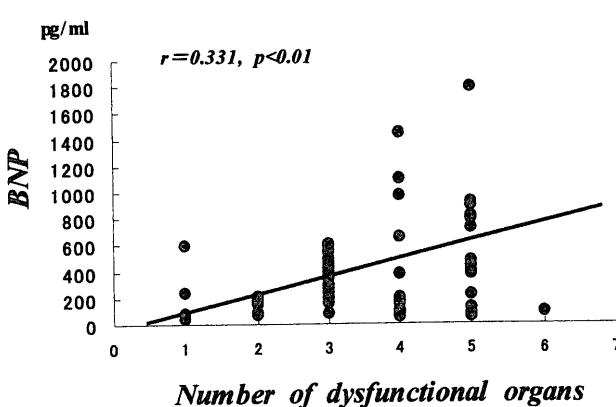


BNP



Number of dysfunctional organs

Fig. 5 Number of dysfunctional organs and PAI-1, BNP.



Mean Blood Pressure (MBP)

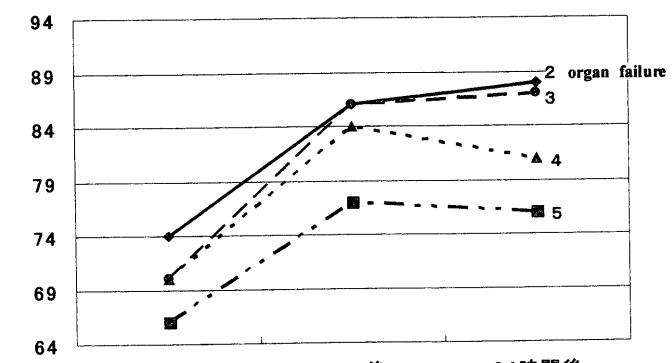


Fig. 7 Correlation between number of dysfunctional organs and MBP.

Fig. 6 Correlation between number of dysfunctional organs and BNP.

れなかった (Fig. 4).

PAI-1においても正の相関関係は得られなかつたが、BNPでは障害臓器数の増加に伴い上昇する傾向が認められ、特に2臓器障害群と3臓器障害群との間に有意差 ($p < 0.05$) を認め、障害臓器数との間に有意な

正の相関が得られた (Fig. 5, 6).

PMX-DHP 施行前の平均血圧は障害臓器数が増えるに従い低下していたが、施行前後での血圧上昇率は、障害臓器数は影響を及ぼしていなかった (Fig. 7).

4. 考 察

過大侵襲時に見られる臓器障害では、血管内皮細胞障害が重要な役割を果たしており、結果的に MOF を発症する大きな原因であると考えられている。今回対象となった敗血症性多臓器不全を発症するような病態下では、炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6) および抗炎症性サイトカイン (IL-1 ra, IL-10) はともに増加していたが、体内で過剰に産生されたサイトカインをはじめとする炎症性メディエーターが白血球を活性化し、活性化された白血球から産生される好中球エラスターーゼや活性酸素が血管内皮細胞を障害し、血栓が形成され微小循環障害から臓器障害を引き起こすと考えられている。また最近、産生されたトロンビンの酵素活性により好中球と血管内皮細胞上に protein-activated receptor (PAR) が誘導されることがわかってきていている¹⁾。両細胞が活性化されると PAR が膠着性のリガンドとして作用し、好中球は血管内皮細胞上に膠着、吸着、血管外へ遊走し局所に集積するようになる。その結果、血管内皮は障害され、血管の攣縮、血栓形成、微小循環障害、虚血から臓器障害へと進展していくと考えられている。よって血管内皮細胞が障害されればされるほど臓器障害は進行する、つまり血管内皮細胞機能と障害臓器数との間には相関関係があるということになる。しかしあれわれの結果からは障害臓器数が増えるに従い、各種メディエーターは増加する傾向を認めたが、各メディエーターにより増加の程度も異なり、障害臓器数との間に有意な相関は認められなかった。その原因としては以下のようなことが考えられる。その一つにサイトカイン関連遺伝子多型が考えられる。近年、敗血症と遺伝子多型との関係について Tabrizi ら²⁾は TNF や IL-1 など侵襲早期に産生されるサイトカインの遺伝子多型が予後に影響を及ぼすことを報告している。また、渡邊ら³⁾は IL-6 は侵襲に対する早期生体反応の重要なメディエーターであるが、異常高値を示した症例では TNF- α , IL-1 ra の遺伝子解析において特定の genotype が認められ、サイトカイン産生能との関与を示唆している。このようにサイトカイン産生能は侵襲の大きさのみならず個々の症例の遺伝子多型による侵襲に対する反応性にも左右される可能性がある。

次に侵襲における SIRS, CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome), MARS (mixed antagonistic response syndrome) の概念が

あげられる。すなわち SIRS は侵襲によって全身的な炎症反応が惹起された状態をさしており、高サイトカイン血症 (= 炎症性サイトカイン血症 : IL-1, IL-6, TNF- α など) であると捉えられて来ている。しかし Bone⁴⁾ らが提唱した SIRS に拮抗する CARS の状態では生体は好中球やマクロファージの機能が低下し免疫不全、易感染性となりこの時感染を生ずると予後はきわめて不良となるとされている。また SIRS と CARS の状態が入り紛れて病態が進行していく MARS という状態が考えられている。生体に侵襲が加わった場合には炎症性サイトカインと同時に抗炎症性サイトカインも産生されており、上記の概念を念頭におくと個々の症例において、SIRS なのか CARS なのかまたは MARS なのか、どの時期において各メディエーターを測定したのか、ひいてはどの時期に治療を開始したのかも大きく影響していると思われる。

さらに別の原因として MOF は侵襲に伴い複数の重要臓器が障害された状態をさすが、産生されるサイトカイン、各種メディエーターは障害臓器の侵襲に対する反応性の違い、またその障害の重症度によっても大きく影響を受けると考えられる。例えば肺に侵襲が加わった場合、呼吸不全の代表として ARDS がある。生体への侵襲により好中球は肺に集積しやすい。活性化した好中球から放出されたエラスターーゼを中心とした蛋白分解酵素はマクロファージなどの免疫担当細胞を刺激しその細胞から種々のサイトカインが放出されるが、肺は組織マクロファージに富んでいるため、放出されるサイトカインやサイトカインによって誘導される各種メディエーターは多くなると考えられる。よって今回検討はしていないが障害臓器数ではなく客観的重症度である APACHE-II スコア、SOFA スコアの重症度とメディエーターの関連についても検討していく予定である。

PMX-DHP 施行前の平均血圧は、障害臓器数が増えるに従い低下していたが、PMX-DHP 施行による昇圧効果は、障害臓器数には影響を及ぼさなかった。その理由としては PMX-DHP のエンドトキシン吸着による直接作用だけでなく、丸山⁵⁾の報告にあるように、内因性カンナビノイドを吸着することにより障害臓器数に関係なく昇圧効果が認められたと考えた。

今回の検討で、障害臓器数と最も相関が認められたのは BNP であった。BNP は心不全における有用なマーカーとされ、心室への圧および容量負荷の増大にて分泌が促進される⁶⁾。しかし敗血症における変動と

その意義は明らかにされていない。敗血症においてBNPの分泌が増強されるメカニズムは、1) サイトカインによる心筋への直接作用、2) 肺障害による肺血管抵抗増大に伴う心筋負荷、3) 過剰輸液による容量負荷、4) MODSの結果としての心機能低下による心筋の伸展などが考えられるが、治療開始時は hyper dynamic な血行動態の症例がほとんどであること、急性呼吸不全をきたすような病態のみではBNPはそれほど高値は示さない⁷⁾ことなどを考えると、何らかのサイトカインによって分泌が促進されている可能性があると考えられる。いずれにしろBNPは敗血症における障害臓器数に少なからず関与している可能性があり、今後症例を積み重ねさらに検討を加えていきた
い。

文 献

- 1) Goris RJA, te Boekhorst TPA, Nuytinet JKS, et al: Generalized autodestructive inflammation. Arch Surg **120**: 1109-1115, 1995
- 2) Tabrizi AF, Zehnbauer BA, Freeman BD, et al: Genetic markers in sepsis. J Am Coll Surg **192**: 106, 2001
- 3) 渡邊栄三, 平澤博之, 織田成人, ほか: Cytokine 産生に関する遺伝子多型. ICU と CCU **27**: 3-10, 2003
- 4) Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med, **24**: 1124-1128, 1996
- 5) 丸山征郎: エンドトキシンショックの俯瞰図: LPS から 内因性マリファナ, HMG-1 へ. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 **5**: 196-206, 2001
- 6) Levin ER, Gardner DC, Sason WK: Natriuretic peptides. N Engl J Med **339**: 321-328, 1998
- 7) L Katherine M, Alex H, Padma K, et al: Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Car **39**: 202-209, 2002