敗血症性心筋症の病態形成機構の解明と 新たな治療への応用

鈴木登紀子, 酒井 麻里, 山下 重幸, 富田 賢吾, 服部 裕一

要約: 敗血症は、高齢者人口の増加、悪性腫瘍や移植時の化学療法などによる免疫機能の低下、多剤耐性菌の出現などにより、症例数は増加の一途をたどり、現在においてもなお高い死亡率を有している。敗血症の定義は、これまで「感染によって引き起こされた全身性炎症反応症候群」とされてきたが、2016年になって「感染に対する制御不能な宿主反応による生命に関わる臓器不全」として15年ぶりに改訂された。新しい定義における「臓器不全」には、急性肺傷害、播種性血管内凝固、脳症、肝障害、腎障害に加えて、心機能障害も含まれている。心機能障害により酸素の需要・供給のバランスが損なわれ、多臓器不全の進展につながることから、心機能障害の有無は、敗血症の予後に非常に重要である。実際、敗血症患者で心機能障害が存在した場合は、非常に高い死亡率に関係すると報告されている。国際敗血症ガイドラインで、敗血症性ショックにおいて推奨されている強心薬はドブタミンであるが、その臨床成績には限界が指摘されている。本稿では、敗血症性心機能障害について、これまで報告されてきた病態生理学的メカニズムについて概説し、ドブタミンに替わる新たな強心薬の治療効果の可能性について考察する。

1. はじめに

心機能低下は、敗血症病態における臓器障害の一つとしてよく認められる症候であるが、一般に受け入れられている定義がないことや、大規模な疫学研究がなされていないことから、その発症頻度などはよく知られていない。敗血症患者のうち、敗血症性ショックを呈している患者の50%、ショックを起こしていない患者の25%に、駆出率 (ejection fraction: EF) の低下が認められると報告されている(1, 2)。さらに、2日以上続く敗血症性ショック患者の24%から48%に収縮期の

左室機能低下がみられ、同様に半数近くに心エコー上で拡張機能の低下も示されている(3-5)。興味深い点として、心機能低下を有する敗血症患者は、有しない患者に比べ、ICUでの最初の24時間により大量の輸液を必要とし、全体的な死亡率も高い(4)。実際、ICUに入院するような敗血症患者の半数以上が心機能低下の臨床所見を呈し、臓器不全を伴い、その死亡率は70%から90%に達し、心機能不全のない敗血症患者の死亡率20%よりはるかに深刻な数値を示している(6, 7)。すなわち、心機能低下は、敗血症の転帰の重要な予測因子の一つであり得る。

2. 敗血症性心機能障害のメカニズム

敗血症時の心機能は、体循環や微小循環の変化、自律神経機能障害、そして炎症による心筋自体の抑制によって、損なわれている。心筋抑制のメカニズムには、筋原線維レベルでの電気機械的なカップリングの障害や、カルシウム輸送障害が関与しているとされている。また、ミトコンドリア機能障害の関与も示唆されている(図1)。

敗血症性ショックや敗血症早期では、血管内血液量の低下や、血管拡張に関係して循環障害が起きている。結果として心臓における血液の充填不足となり、心拍出量の低下をもたらす。これにより、各種臓器での酸素需要供給の不均衡が起きる可能性がある。敗血症性ショックの患者では冠血流量は増加していると報告されているが(8, 9)、微小循環の役割については一定した結論は得られていない。菌血症のイヌの心臓では、その微小循環血流量の不均一性が示されたが(10)、低酸素イメージ薬である¹⁸F-fluoromisonidazoleを用いた研究では、敗血症ラット心臓で低酸素部位は認められなかった(11)。

敗血症性ショックの患者では、ショックの発症に先

図1 敗血症による心機能低下のメカニズム

敗血症時の心機能低下には、体循環や微小循環の変化、自律神経機能障害、線維芽細胞の活性化、心筋自体の障害（筋原線維、カルシウム輸送、ミトコンドリア機能など）が、メカニズムとして考えられている。

行した心血管系の自律神経中枢のアポトーシスと関係して、自律神経障害が起こっている(12, 13)。敗血症発症による自律神経活動の変調は、心拍変動（heart rate variability：HRV）に変化をもたらすとされ、敗血症時の自律神経活動の評価法として使用する試みがなされている(14)。

敗血症時には、過剰に産生される炎症性メディエーターの中でも、特に炎症性サイトカインの過剰産生が病態形成に大きく関わっていると考えられている。敗血症における免疫学的な病態部分の多くを、TNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインが担っているとされ、サイトカインと免疫担当細胞間の positive feedback loop からなる免疫反応は、サイトカイン・ストームと呼ばれ、ときに致命的となり得る。すなわち、免疫システムが病原体を攻撃する際に、サイトカインはリンパ球やマクロファージのような免疫細胞を炎症部位に移送させ、活性化させて、さらにエフェクターとしてのサイトカインを産生させる。いったんこの positive feedback loop が制御できない状態となると、大量の免疫細胞が限局した部位で活性化され、近接の臓器に傷害を引き起こす。さらに、血流中に漏出したサイトカインは、遠隔臓器近在の免疫細胞を活性化して、その臓器を傷害する機序も考えられている。すなわち、サイトカイン・ストームは、体内の臓器に極度な損傷を与える可能性を持っている。われわれは、盲腸結紮穿孔（cecal ligation and puncture：CLP）敗血症マウスを用いて、肺や肝組織などと同様に、心臓においても、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 および MCP-1 など炎症性サイトカイン・ケモカインの遺伝子が高レベルで上昇していることを報告した(15)。これは、血液由来の炎症細胞の

心組織内への浸潤の結果であると考えられるが、われわれはまた、心臓線維芽細胞も炎症性サイトカインの産生源であることを見出している(16)。CLPによる多菌性敗血症では、マウスの血漿中への心筋トロポニン-Iの逸脱が有意に増加しており、敗血症により心筋に損傷が生じていることが示唆された(15)。心臓線維芽細胞の活性化は、マトリックスメタロプロテアーゼである MMP-9 の発現・活性が上昇して、心臓の線維化が促進される原因となり、これも心機能低下に寄与している可能性がある(16)。

心筋の収縮・弛緩の制御には、筋肉の細いフィラメントに周期的に分布しているトロポニンが関与しており、ミオシン・アクチンの収縮反応に抑制的に作用しているが、カルシウムによって脱抑制され、それにより収縮反応が活性化される。トロポニンは3つの成分（I、C、T）によって構成される複合タンパク質で、トロポニン-Iは収縮反応の抑制因子であり、トロポニン-Cは狭義のカルシウム受容体タンパク質で脱抑制を示し、トロポニン-Mに結合するトロポニン-Tはトロポニンの制御機構にカルシウム濃度依存性を与える統合因子としての役割を果たしている(17)。心筋スキンドファイバーを用いた研究では、ミオフィラメントのカルシウム感受性が、エンドトキシンを投与したウサギやラットにおいて、有意に低下していることが示されている(18-20)。CLPによる敗血症誘発後18時間でのラットでは、トロポニン-Iと-Cのリン酸化が減弱しており、これは筋原線維のATPase、ミオフィラメントのカルシウム感受性、そして左室収縮能・拡張能の低下に関係していると示唆された(21)。

エンドトキシンを投与した齧歯類から単離した心室

筋細胞では、L型カルシウム電流が減少していることが報告されている(22, 23)。われわれも、エンドトキシンを与えたモルモットから単離した心筋細胞で、カルシウムチャネルのサブユニットであるCav1.2とCav1.3の発現低下を認めたが、活動電位の短縮やL型カルシウム電流の低下は、iNOSによって産生された過剰なNOによるニトロソ化に起因することを見出している(24)。細胞内カルシウム貯蔵部位である小胞体膜上のカルシウムチャネルであるリアノジン受容体もまた、その発現が敗血症動物モデルで減少していることが示されていて、これらの変化もiNOSの抑制によって拮抗される可能性がある(25-27)。結果としてリアノジン受容体数の減少により、カルシウム誘発性カルシウム放出が損なわれ、細胞内カルシウムレベルが低下しているものと考えられている。

心筋細胞のミトコンドリアの超微細構造が損傷していることは、敗血症動物においても敗血症患者においても認められており(28-30)、敗血症におけるミトコンドリア機能不全が提唱されている(31, 32)。ミトコンドリア電子伝達系酵素複合体の活性低下もまた敗血症動物で報告されている(29, 33, 34)。このメカニズムには、敗血症時のスーパーオキシドおよびNOの産生増加とミトコンドリア内の抗酸化物質の枯渇による活性窒素種(reactive nitrogen species)と活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)が、酸化リン酸化反応とATP産生を抑制するためと考えられている(35)。

3. 敗血症病態における心筋 β_1 受容体シグナル伝達障害

β_1 受容体を選択的なアゴニストであるドブタミンは、国際敗血症ガイドラインで、敗血症性ショックにおいて推奨されている唯一の強心薬である(36)。しかしながら、敗血症性ショックの患者にドブタミンを投与しても、その低血圧や心拍出量の低下がドブタミンに不応性であるケースが報告されている(37, 38)。実際、種々の敗血症動物モデルでも、 β_1 受容体を介した心臓刺激作用が損なわれていることが認められている(39-42)。敗血症病態においては、慢性心不全の場合と同様に、循環血液中のカテコラミン濃度が増加していることが知られており(43, 44)、それと関係して、心筋の β_1 受容体数の減少が敗血症動物モデルで報告された(40, 45, 46)。Gタンパク質にも変化が報告されており、われわれは菌血症ウサギにおいて心筋のGs発現量の低下を見出し(41)、CLP敗血症ラットではGi発現量の増加が認められた(47)。しかしながら、心臓における β_1 受容体およびそのシグナル伝達の敗血症による修飾的影響は、その病態の重症度や発症後からの経過時間によって変わっている可能性がある(図2)。

われわれは、心エコーを用いて、ドブタミンをマウスに静注したときの左室機能を評価したところ、CLP誘発性多菌性敗血症後18時間では、その反応が有意に低下していることを見出した(15)(図3)。このとき、心筋細胞膜上の β_1 受容体数も、Gs, Gi, Gqの α -サブユニットの発現レベルにも変化は見られなかった。ドブタミンを静注したときの血中cyclic AMPレベルは、

図2 敗血症における心筋 β_1 受容体シグナル伝達の変化

健康な心臓では、 β_1 受容体にアゴニストであるドブタミンが結合すると、Gsがアデニル酸シクラーゼを活性化させ、ATPからcAMPを産生することによりプロテインキナーゼAを介して、心収縮力の増強が得られる。敗血症の心臓ではPDE4Dの発現上昇により、cAMPから5'-AMPへの水解が増加し、その結果として心収縮量の増強が見られないという機序が考えられる。DOB: ドブタミン, AC: アデニル酸シクラーゼ, PDE4D: ホスホジエステラーゼ4D, PKA: プロテインキナーゼA。

図3 心エコーによる強心薬の評価

マウスの心エコーの測定は、sham operationあるいはCLP後18時間で行われた。ドブタミン、ミルリノン、レボシメンダンを0.01 mg/kgを尾静脈より静注する前と、それらが最大反応を表わしたときの画像が示されている。LVDs：左室収縮末期径，LVDd：左室拡張末期径。

対照の疑似手術をした群（sham operation）のみ有意な増加を示した。興味深いことに、心筋においてcyclic AMP 水解に関わっている主要な phosphodiesterases (PDEs) のうち、PDE3A は変化がなかったが、PDE4D については、その発現が定量的 PCR 法、ウェスタンブロット法、蛍光抗体を用いた免疫組織化学染色法のいずれにおいても敗血症により有意に増加していた。すなわち、敗血症病態においては、PDE4D の発現がアップレギュレーションされており、それによる cyclic AMP 分解が高まることによって、ドブタミンの心収縮力増強作用が損なわれているものと考えられる（図2）。近年、敗血症は遺伝子関連疾患として捉えられており、NF- κ B をはじめとするいくつかの転写因子によって遺伝子の発現が多彩に変化して病態形成に重要な役割を果たしていると考えられていることから、PDE4D 発現のアップレギュレーションにはどのような転写因子が誘発された結果なのか、さらに検討していく必要がある。

4. ミルリノンとレボシメンダン

ミルリノンは、PDE3 を阻害することにより、細胞内 cyclic AMP を増加させ、心筋収縮力増強作用および血管拡張作用を発現することから、急性心不全治療薬として用いられている。小動物用超音波イメージング装置（心エコー）を用いて、ミルリノンをマウスに静注したときの左室機能を評価したところ、術後18時

間では、sham operation 群と CLP 群の間には、その反応に差を認めなかった（図3）。さらに血中cyclic AMP レベルも、CLP 群でも sham 群と同様に、ミルリノンによって有意に増加していた(15)。ミルリノンは、PDE3 活性を抑制するばかりでなく、PDE4 も抑制することが知られている(48)。ミルリノンによる PDE4 抑制作用は、CLP 誘発性敗血症マウスにおいて、ミルリノンの強心作用の説明になりうる。敗血症患者の心機能低下例にミルリノンが有効性を示すかについては、今後の臨床研究が待たれる。

レボシメンダンは、カルシウム感受性増強薬として知られる強心薬で、欧米では非代償性心不全患者に対して用いられている。レボシメンダンには抗炎症作用があることが証明されており、敗血症患者の転帰を改善する可能性がある強心薬として注目されるようになった(49)。CLP 敗血症動物モデルでは、レボシメンダンは、急性肺傷害をはじめとする臓器障害を軽減し、延命効果をもたらすことが示された(50, 51)。さらに、レボシメンダンは、マウスにおいてエンドトキシンによる急性腎障害に対し保護的に働くことが報告されている(52)。われわれは、レボシメンダンの炎症性サイトカイン産生低下作用に、Rho キナーゼシグナル経路の抑制を介した HMGB1 (high mobility group B-1) 放出を抑制する機構が関与していることを提唱している(51)。HMGB1 は、マクロファージのような活性化された免疫細胞から能動的に放出されるばかりでなく、

傷害細胞や死にかけた細胞からも受動的に放出されるので、レボシメンダンの抗アポトーシス作用もまた敗血症時の HMGB1 放出の抑制効果に関与しているかもしれない(51)。いくつかの限定的な臨床研究からは、レボシメンダンが敗血症での心機能低下を補正し血行動態を改善したことを実証する有望なデータが得られた(53,54)。しかしながら、心エコーを用いて、レボシメンダンをマウスに静注したときの左室機能を評価したところ、sham operation 群では有意に収縮能の増強を示したのに対し、CLP 誘発性敗血症後 18 時間では、明らかなレボシメンダンの作用は認められなかった(図 3)。最近公表された二重盲検無作為化臨床試験でも、敗血症の成人患者に対する標準治療へのレボシメンダンの追加投与は、臓器不全の重症化低下にも、死亡率低下にも繋がらなかった(55)。

5. おわりに

心機能低下は、敗血症病態における臓器障害の一つとして、よく認められる症候である。敗血症性心機能障害には、さまざまなメカニズムが関与していると考えられており、そのメカニズムの一部には、サイトカインや NO が誘因となっているものもあるようである。敗血症病態で心血管系が十分な臓器への血流を保持し得ない場合に、ノルアドレナリンのような昇圧薬や、強心薬であるドブタミンが使用される。しかしながら、敗血症性ショック患者の管理において、ドブタミンの有用性を証明する臨床成績は限定的であり、ドブタミンの作用機序である心筋 β_1 受容体シグナル伝達が敗血症病態では損なわれていることが示唆されている。レボシメンダンは、抗炎症作用を有することから、敗血症には理論的に有望な強心薬として大規模な臨床試験が行われたが、期待された結果は得られていない。ミルリノンに関しては、敗血症動物モデルではドブタミンに優る強心作用を発揮することから、敗血症時の心保護作用や全身炎症に対する作用などさらなる基礎的な研究が必要であるとともに、今後の臨床研究の展開が待たれる。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Calvin JE, et al. Chest. 1981;80:579-586.
- 2) Parker MM, et al. Ann Intern Med. 1984;100:483-490.
- 3) Poelaert J, et al. Intensive Care Med. 1997;23:553-560.
- 4) Charpentier J, et al. Crit Care Med. 2004;32:660-665.
- 5) Morelli A, et al. Intensive Care Med. 2005;31:638-644.
- 6) Parrillo JE, et al. Ann Intern Med. 1990;113:227-242.
- 7) Vieillard-Baron A, et al. Crit Care Med. 2008;36:1701-1706.
- 8) Cunnion RE, et al. Circulation. 1986;73:637-644.
- 9) Dhainaut JF, et al. Circulation. 1987;75:533-541.
- 10) Groeneveld AB, et al. Cardiovasc Res. 1991;25:80-88.
- 11) Hotchkiss RS, et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 1991;261:R965-R972.
- 12) Sharshar T, et al. Lancet. 2003;362:1799-1805.
- 13) Schmidt HB, et al. Curr Opin Crit Care. 2001;7:314-322.
- 14) de Castiño FM, et al. PLoS One. 2017;12:e0180060.
- 15) Sakai M, et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017;312:H1224-H1237.
- 16) Tomita K, et al. J Surg Res. 2015;193:874-887.
- 17) 大槻磐男. 日薬理誌. 2001;118:147-158.
- 18) Tavernier B, et al. Cardiovasc Res. 1998;38:472-479.
- 19) Ming MJ, et al. Shock. 2000;14:652-656.
- 20) Tavernier B, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:362-367.
- 21) Wu LL, et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001;281:R408-R416.
- 22) Zhong J, et al. Am J Physiol. 1997;273:H2312-H2324.
- 23) Abi-Gerges N, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:1196-1204.
- 24) Aoki Y, et al. Br J Pharmacol. 2012;166:390-400.
- 25) Wu LL, et al. J Surg Res. 1992;53:82-90.
- 26) Dong LW, et al. Shock. 2001;16:33-39.
- 27) Cohen RI, et al. Crit Care Med. 2006;34:173-181.
- 28) Watts JA, et al. J Mol Cell Cardiol. 2004;36:141-150.
- 29) Suliman HB, et al. Cardiovasc Res. 2004;64:279-288.
- 30) Hersch M, et al. Surgery. 1990;107:397-410.
- 31) Gellerich FN, et al. Biosci Rep. 2002;22:99-113.
- 32) Crouser ED. Mitochondria. 2004;4:729-741.
- 33) Gellerich FN, et al. Shock. 1999;11:336-341.
- 34) Levy RJ, et al. Shock. 2004;21:110-114.
- 35) Brealey D, et al. Lancet. 2002;360:219-223.
- 36) Dellinger RP, et al. Intensive Care Med. 2008;34:17-60.
- 37) Silverman HJ, et al. Crit Care Med. 1993;21:31-39.
- 38) Cariou A, et al. Intensive Care Med. 2008;34:917-922.
- 39) Shepherd RE, et al. Circ Shock. 1986;19:371-384.
- 40) Shepherd RE, et al. Am J Physiol. 1987;252:410-416.
- 41) Matsuda N, et al. Anesthesiology. 2000;93:1465-1473.
- 42) Merx MW, et al. Circulation. 2004;109:2560-2565.
- 43) Bocking JK, et al. Surg Gynecol Obstet. 1979;148:715-719.
- 44) Bernardin G, et al. Intensive Care Med. 1998;24:1315-1322.
- 45) Tang C, et al. Am J Physiol. 1996;270:R254-R263.
- 46) Thangamalai R, et al. Shock. 2014;41:406-412.
- 47) Wu LL, et al. Shock. 2003;19:533-537.
- 48) Shakur Y, et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2002;16:417-427.
- 49) Hattori Y, et al. Pharmacol Ther. 2017;177:56-66.
- 50) Tao CM, et al. Crit Care. 2014;18:652.
- 51) Wang Q, et al. Crit Care Med. 2015;43:e508-e520.
- 52) Zager RA, et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;290:F1453-F1462.
- 53) Matejovic M, et al. Acta Anesthesiol Scand. 2005;49:127-128.
- 54) Morelli A, et al. Intensive Care Med. 2005;31:638-644.
- 55) Gordon AC, et al. New Engl J Med. 2016;375:1638-1648.

Septic cardiomyopathy: pathophysiology and potential new therapeutic approaches

Tokiko Suzuki, Mari Sakai, Shigeyuki Yamashita, Kengo Tomita, Yuichi Hattori

Department of Molecular and Medical Pharmacology, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

Abstract. Sepsis is the leading cause of death in critically ill patients, and its incidence continues to rise. Sepsis was defined as a systemic inflammatory response syndrome with an identifiable focus of infection, but therapeutic strategies aimed at eliminating the inflammatory response have only modest clinical benefit. The development of a failure of one or more organs poses a major threat to the survival of patients with sepsis, and mortality in sepsis is most often attributed to multiple organ dysfunction. Accordingly, sepsis has been recently redefined as life-threatening organ dysfunction due to a dysregulated host response to infection. Cardiac dysfunction is a well-recognized important component of septic multiple organ failure and can compromise the balance between oxygen supply and demand, ultimately leading to the development of multiple organ failure. The existence of cardiac dysfunction in sepsis is associated with much higher mortality when compared with septic patients without heart problems. Dobutamine, a β_1 -selective adrenoceptor agonist, has been used in septic shock for many years as an only inotrope, but limited clinical outcome measures have been provided as to advisability of the usefulness of dobutamine in septic shock management. Here we provide an overview on the possible mechanisms underlying intrinsic myocardial depression during sepsis and discuss the perspective of several inotropes for sepsis-associated cardiac dysfunction.