シンポジウム

外科侵襲と集中治療での対策

外科的侵襲下における抗炎症性サイトカイン IL-1ra, IL-10 の意義

遠藤重厚*¹ 山田裕彦*¹ 高桑徹也*¹佐藤信博*² 川村隆枝*³ 稲田捷也*⁴

I はじめに

近年侵襲に対して引き起こされる過剰な生体反応を systemic inflammatory response syndrome (SIRS) という新しい概念で捉える試みがなされるようになってきた¹⁾。この SIRS の病態の背景には高サイトカイン血症が存在する。

これまで数多くのサイトカインの遺伝子構造が解明され、さらに細胞表面に発現するそれらの受容体の解析も飛躍的に進み、サイトカインの作用は受容体の構造と情報伝達のメカニズムにより説明されるようになってきた。

生体に多大な侵襲が加わると、局所、あるいは全身における反応として tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) などを中心とする炎症性サイトカインが産生される。特に敗血症・敗血症性ショックにおいては、これらの炎症性サイトカインが重要な役割を担っていることについて、われわれはこれまで多くの報告をしてきた^{2)~7)}。

しかし、一方で、transforming growth factor- β (TGF- β), interleukin 4 (IL-4), interleukin 10 (IL-10), interleukin 13 (IL-13) などの抗炎症性サイトカインも産生される。interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra), soluble TNF receptor

(sTNFR) なども広い意味で炎症性サイトカインとしてあつかってもよいであろう。

生体の損傷に起因する炎症反応に関わるサイトカインは炎症の進展に併せて、一時的に産生量が増加し、シグナルを他の細胞に伝えたあとに、その産生量は低下する。

サイトカインの産生は正および負の調節を受けており、通常は異常な産生は抑制されている。しかし、この調節が崩れ、異常量のサイトカインが産生されると、不可逆性の病態を惹起する。

Bone は SIRS に対する生体の反応として compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) を提唱した⁸⁾。侵襲に対する生体の反応は SIRS と CARS のバランスによるとするものである (図 1)。この CARS の中心に位置するのが抗炎症性サイトカインである。

ここでは、外科的侵襲下における IL-1ra と IL-10 について述べたい。

II IL-1ra と IL-10 とは

1. IL-1ra

IL-1ra は分子量 17kDa のペプチドで IL-1 レセプタータイプ I あるいは II に結合して、IL-1 レセプターへの結合を阻害して、IL-1 の生物活性を阻害する。

IL-1ra は IL-1 の抗原刺激に対する胸腺細胞増殖を阻害したり、関節腔における PGE₂ 合成を阻害する。また、IL-1 によるヒト末梢血からの IL-1,

*¹岩手医科大学高次救急センター*²岩手医科大学第一外科*³岩手医科大学循環器医療センター*⁴岩手医科大学細菌学

図1 侵襲に対する生体反応としての SIRS, CARS, そして MARS
〔文献8〕より〕

IL-6, TNF の産生阻害や, IL-1 投与によって生じる発熱や, ショック様症状を防止する^{9),10)}。

2. IL-10

IL-10 は B 細胞, Th2 細胞, 単球/マクロファージ, ケラチノサイトから産生され, *in vivo* では活性化 T 細胞, NK 細胞, 単球/マクロファージからのサイトカイン産生を抑制する。

また, *in vitro* では Th1 細胞からのサイトカイン, 特に IFN γ の産生を強く抑制する。マクロファージ抑制活性, T 細胞増殖作用, B 細胞に対しては MHC クラス II の発現誘導, 肥満細胞の生存を維持させる作用も有している。また, マウスに IL-10 を投与することによりエンドトキシンショック時の生存率を高める作用も有している^{11),12)}。

III 病態と抗炎症性サイトカイン

1. 食道癌および開心術の周術期

食道癌手術時には, IL-6 は術後 6 時間で最高値を示し, 以後漸減する。IL-8 は IL-6 よりやや遅れてピークに達する¹³⁾。一方, IL-1ra は術中に最高値を示し, 侵襲に対してきわめて早期に反応を示した(図2)¹³⁾。食道癌手術侵襲下では, IL-1ra は IL-1 に対する制御因子として発現していることが考えられる。

術後障害因子と IL-1ra と respiratory index, NAG index の関係を図3に示すが, これらが障害の程度をよく反映していることが示された¹³⁾。

開心術においても, IL-6, IL-8 が上昇し, これが臓器障害との関わりをもつ可能性について報告し

図2 食道癌手術時の末梢血中の IL-1ra の変動
IL-1ra は手術中の最高値を示す。

ているが¹⁴⁾, IL-1ra, IL-10 も開心術中早期に上昇し, その値は IL-6, IL-8 と有意の相関が認められた (図 4, 5)¹⁵⁾. IL-6 や IL-8 などの増加に対する代償作用として作用しているのかもしれない. IL-10 は IL-1ra を upregulate するとの報告があり¹⁶⁾, 炎症の重要な制御因子として作用している可能性がある。

ここには示さないが, soluble TNFR I (sTNFR I) も手術時には IL-1ra, IL-10 と似たようなパターンで変動する. 手術侵襲に対して産生される, これらの IL-1ra, sTNFR I は, それぞれ TNF, IL-1 の制御因子として発現していると仮定すると, その変動は間接的に TNF, IL-1 の変動を示しているのかもしれない。

術中の末梢血中 sTNFR I, IL-1ra と術後臓器障害との相関をみると, IL-6 や IL-8 よりも強い相関関係がみられることがわかった。

2. 熱 傷

熱傷においては, 熱傷面積の大きさが生体に対する侵襲の大きさをよく反映しているものと思われるが, 受傷直後の IL-1ra の値は, 熱傷面積と強い相関関係が認められ (図 6)¹⁷⁾, IL-1ra が侵襲の度合いをよく反映していることが示された. IL-1ra 値はその後漸減し, 感染などの合併症を併発しなければ低値で推移するが, いったん感染あるいは敗血症

図3 術後の respiratory index と総ビリルビン最高値と IL-1ra との関係
強い相関関係が認められる。

を合併すると, 再び高値を示す (図 7). 感染を併発した時期における IL-ra 値と TNF- α 値間には強い相関がみられ (図 8), IL-1ra 産生に TNF- α が関与している可能性も示唆される。

3. 敗血症性ショック

敗血症性ショック時には炎症性サイトカインである TNF- α , IL-6, IL-8 が高値となることはすでに知られている^{3),4)}. 一方, 敗血症性ショック時に抗炎症性サイトカインである IL-4, IL-10, さらに IL-1ra がいずれも有意に高値であった. このとき, TNF- α 値と IL-1ra, IL-4, IL-10 値間にも有意の相関関係がみられた. IL-1ra 値と IL-10 値間に有意の相関関係が認められ, IL-10 が IL-1ra の産

図4 開心術中の IL-10 (左) と IL-1ra (右) の変動
mean±SD, ★ P<0.01 vs 術前, ☆ P<0.01 vs 大動脈遮断 60 分後 n=10

図5 開心術中の IL-10 と IL-6, IL-8 との関係
いずれも有意の相関が認められる。

生を upregulate していることを示していることがわかる。

敗血症ショック時に抑制性サイトカインが上昇するにもかかわらず、ショック誘発を阻止できないのは、これらの抑制性サイトカインの量が、ショックを阻止するには不十分なのかもしれない。

図9の症例はパラコート中毒の患者であるが、経過中に敗血症ショックを合併したが、この時点において、炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカインいずれも高値を示している。

図6 受傷直後の熱傷面積と IL-1ra の関係
強い有意の相関関係が認められる。

図7 TBSA が98%の患者の経時的推移
受傷直後に IL-1ra は高値を示すが、その後漸減した。47病日頃より敗血症を併発し、IL-1ra は徐々に上昇し、多臓器不全症にて死亡した。
TBSA : total burn surface area

図8 熱傷面積と TNF- α 値間には強い相関関係が認められる

図9 パラコクト中毒患者の炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカインの推移

IV おわりに

本来、抗炎症性サイトカインは炎症性サイトカインの抑制する作用を有するものであるが、これまでのわれわれの検討から、生体に対する侵襲への反応の度合い、あるいは臓器障害の程度を示すよい指標ともなりうるということがわかった。

参考文献

- 1) ACCP/SCMCC Consensus Conference Committee : Definitions for sepsis and organ failure and guide-

- lines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 101 : 1644~1655, 1992/Crit Care Med 20 : 864~874, 1992
- 2) Endo S, Inada K, Inoue Y, et al. : Endotoxin and cytokines in patients with gastrointestinal tract perforation. Med Inflamm 1 : 45~48, 1992
 - 3) 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
 - 4) Endo S, Inada K, Yamashita H, et al. : Platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase activity, type II phospholipase A₂, and cytokine levels in patients with sepsis. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 83 : 289~295, 1994
 - 5) Takakuwa T, Endo S, Nakae H, et al. : Blood cytokine and complement levels in patients with sepsis. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 84 : 291~300, 1994
 - 6) Endo S, Inada K, Nakae H, et al. : Blood levels of endothelin-1 and thrombomodulin in patients with disseminated intravascular coagulation and sepsis. Res Commun Molecul Pathol Pharmacol 90 : 277~288, 1995
 - 7) Endo S, Inada K, Ceska M, et al. : Plasma interleukin 8 and polymorphonuclear leukocyte elastase concentrations in patients with septic shock. J Inflamm 45 : 136~142, 1995
 - 8) Bone RC : Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med 24 : 1125~1128, 1996
 - 9) Ohlsson K, Bjork P, Bergenfeldt M, et al. : Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. Nature 348 : 550~552, 1990
 - 10) Wakabayashi G, Gelfand JA, Burke JF, et al. : A specific receptor antagonist for interleukin-1 prevents *Eschericia coli*-induced shock in rabbits. FASEB J 5 : 338~343, 1991
 - 11) Ishida H, Hastings R, Kearney J, et al. : Continuous anti-interleukin 10, antibody administration depletes mice of Ly-1 B cells but not conventional B cells. J Exp Med 175 : 1213~1220, 1992
 - 12) Maureen H, Muchamuel T, Andrade S, et al. : Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia. J Exp Med 177 : 1205~1208, 1993
 - 13) 佐藤信博, 肥田圭介, 八重樫泰法ほか : 食道癌周術期におけるサイトカイン. 集中治療 7 : 997~1004, 1995
 - 14) Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, et al. : Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass : Participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. Can J Anaesth 40 : 1016~1021, 1993
 - 15) 川村隆枝, 涌澤玲児 : 開心術周術期におけるサイトカイン. 集中治療 7 : 1007~1015, 1995
 - 16) Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, et al. : Interleukin-10 (IL-10) upregulated IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polynuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. J Exp Med 179 : 1695~1699, 1994
 - 17) Endo S, Inada K, Yamada Y, et al. : Plasma levels of interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra) and severity of illness in patients with burns. J Medicine 46 : 212~219, 1996

著者連絡先 遠藤重厚
〒020 盛岡市内丸 19-1
岩手医科大学高次救急センター