トピックス

Ⅱ．診断と治療

1．診断へのアプローチ

3) 血液検査

遠藤 重厚

要 旨

ALI/ARDSの原因となる疾患は多岐にわたる。生体に過剰な侵襲が加わった時に呼吸障害が発症する。様々な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包括されるようになってきた。SIRSのような病態の背景には高サイトカイン血症が存在している。サイトカインの刺激により種々の液性因子が産生される。これらの液性因子を検討することによりALI/ARDSの病態を把握することも可能である。

〔日内会誌 100：1552～1560, 2011〕

Key words ALI/ARDS, サイトカイン, 液性因子

はじめに

肺に現れる全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndrome：SIRS）関連の炎症反応には、多数の体液性メディエータシステム、炎症細胞、および細菌毒素などが関与する¹⁾。好中球の浸潤は、ARDS患者の肺から採取した組織に多く認められる。気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）には好中球数の増加が認められる。好中球由来のオキシダント活性は上昇し、これによる損傷はSIRS関連の肺損傷の重要な構成要素であると思われる。こ

うことは消化管の虚血/再灌流後の動物モデルでも証明されている。界面活性剤の不完全な活性は脂質またはリポ蛋白成分に対するオキシダントによる刺激、肺胞腔へのアクセスを得ている血漿由来蛋白による阻害、または直接的な2型肺細胞損傷などの結果として生じるであろう。

内皮細胞と好中球との間の複雑な相互作用は、肺水腫の形成および肺循環の血管運動障害の発生を伴う内皮細胞損傷を引き起こす。この反応では、マクロファージによるtumor necrosis factor (TNF) およびinterleukin 8 (IL-8) の内毒素誘発性形成が重要である。IL-8の主な機能は、好中球の活性化と化学走性である。TNFは好中

岩手医科大学救急医学・岩手県高度救命救急センター

Acute lung injury/Acute respiratory distress syndrome：Progress in Diagnosis and Treatment. Topics：II. Diagnosis and Examination；1. Approach to diagnosis, 3) Blood examination.

Shigeatsu Endo：Department of Critical Care Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University, Iwate Prefectural Advanced Critical Care and Emergency Center, Japan.

表. 急性肺障害の発生に関与する主な因子

A. 細胞成分	
好中球	リンパ球
マクロファージ	血小板
単球	血管内皮細胞
B. Mediator	
1. Complement fragment C3a, C5a	5. Lipid mediator a) arachidonic acid metabolites prostaglandin, thromboxane, leukotrien
2. Coagulation/fibrinolytic system	b) platelet-activating factor
3. Reactive oxygen species superoxide anion hydrogen peroxide hydroxyl radical singlet oxygen	6. Cytokine IL-1, 6, 8, TNF, IFN- γ
4. Protease elastase	7. Adhesion molecule CD11/CD18 GMP-140, ELAM-1, ICAM-1

球の内皮への付着と肺循環の血管収縮を促進する。血小板活性化因子、ロイコトリエン、およびプロスタノイドなどの脂質メディエータも、炎症を増大させ、血管の反応性を生じさせることにおいて重要である。

最近では、SIRS患者におけるALI/ARDSの発生の際の凝固カスケードの活性化の役割に対する関心がかなり高まっている。TNF, IL-1, およびプラスミノゲン活性化因子阻害剤による凝固系の活性化は、ARDSの発現において重要であろうと思われる。

ガス交換レベルでの持続する炎症は、間質および肺胞の浮腫、硝子膜形成、無気肺、ガス交換異常、肺血管抵抗の上昇、および微小血栓を特徴とする、肺の病態生理の原因となっている。臨床上の変化には、低酸素血症、死腔の増加、および肺コンプライアンスの著しい減少などがある。

さまざまなパターンの臓器機能障害がSIRS誘発性肺損傷に伴って起こることがある。

肺への好中球の浸潤はSIRSでは接着分子を通じて行われる。TNFおよびIL-1のようなサイトカインと接着分子発現との間には直接的な関係

がみられる。補体活性化も接着分子の発現にさまざまな影響を及ぼす。SIRS誘発性ARDSにおける内皮の変化は、血管抵抗性の局地的な増加および灌流低下の一因となる。複数の炎症性刺激は、プライミングおよび活性化を通じて好中球が介在する組織損傷を相乗的に促進する。血小板活性化因子はこうしたプライミング過程において重要である。肺には、自己調節する能力があり、炎症反応の抑制におけるinterleukin 10 (IL-10)などの抗炎症性サイトカインの重要性が現在認められている。以上のようにARDS発現には多くの液性因子が係わっている(表)。

1. 種々の液性因子について

1) サイトカイン

サイトカイン類は、種々の細胞から分泌される。サイトカインのうちTNF- α は、いくつかの実験モデルで、肺障害を惹起し、他のメディエータの効果を増強し、肺において微小血栓形成に関与する前凝固活性を有することが示されている。TNF- α とインターロイキン 1 β (IL-1 β) は共に、好中球脱顆粒、活性酸素産生、ライソザイ

トピックス

図 1. 90 歳代の男性. 汎発性腹膜炎による敗血症性ARDS. IL-18 値が低下すると、それに反してP/F比は増加し、IL-18 はP/F比と負の相関関係がみられた。

ム放出を増加させるのみならず、内皮の粘着性分子や好中球、単球に対する走化性因子の合成も増大させる。

いくつかの研究により、早期および後期ALI/ARDS患者のBALF中TNF- α や他のサイトカインのレベルは上昇していることが示されている。ARDS患者のうち、第1病日のTNF- α 血漿中レベルがより高く、長期に持続的な上昇を示す症例では、発症時レベルがより低く速やかに低下するような症例と比較すると、死亡率がより高い。サイトカイン類は、早期ARDSでは内皮と表皮を障害して透過性を増大させ、後期では、線維化を促進する線維芽細胞と相互に作用すると思われる。

これらの炎症性メディエータの制御が、肺修復には重要であると考えられる。いくつかのモデルにおいて、TNF- α の効果に対抗するような作用物質が肺障害を軽減することが示されている。敗血症患者における抗TNF- α モノクローナル抗体の多施設無作為化プラセボ対照試験では、敗血症ショック患者サブセット群で生存率の改善が示されている。

肺に炎症が生じるとBAL中にIL-18が検出され、肺血管透過性が増すとの報告がみられる⁸⁾。

エンドトキシン血症を伴う敗血症患者における呼吸不全発現にIL-18が関与している可能性がある。症例の経過を図1に示す²⁾。

2) 好中球エラスターゼ

好中球から遊離される好中球エラスターゼ(エラスターゼ)がSIRSに伴う肺障害の病因の一つとして注目されている。エラスターゼはエラスチン、コラーゲン、フィブロンネクチン、プロテオグリカンなどの肺結合組織蛋白質の分解作用、血管透過性亢進作用、白血球遊走因子(C5a, IL-8)の産生作用を有しており、これらの作用により肺障害が誘発されること、ARDS患者の気管支肺胞洗浄液中のエラスターゼが高値を示すこと、エラスターゼの上昇と肺機能低下の間には相関関係がみられる(図2)。

3) II型phospholipase A₂ (II型PLA₂)

type II PLA₂は炎症局所に高濃度に検出される。Vadasらはtype II PLA₂に強い起炎作用のあること、敗血症、敗血症性ショックにおけるtype II PLA₂の役割についての報告している。最近、呼吸障害、における報告も多くみられる。一方、TNF- α およびIL-1は様々な細胞より産生され、炎症反応の中心的役割を果たしている。これらの炎症性サイトカインが標的細胞からtype II

図2. 30歳代の男性. 多発外傷で搬入された. 出血性ショックにARDSを合併した. BALF中の好中球エラスターゼ値は血中医比べてオーダーがことなる.

PLA₂産生を促進し, さらに, type II PLA₂がエイコサノイド産生を促進する. これがサイトカインによる炎症反応の作用機序の一つと考えられている. type II PLA₂をguinea pigの気道内に投与するとARDSに似た症状を呈するとの報告もある.

4) エイコサノイド

アラキドン酸産生物, 特にトロンボキサンA₂やプロスタサイクリンは, 敗血症およびエンドトキシンを介した肺障害の直接的または間接的メディエータであると言われている. アラキドン酸カスケードの代謝産物であるエイコサノイドは, 微量で多彩な性活性を有している. アラキドン酸は, リン脂質からPLA₂によって, 切り出され, アラキドン酸カスケードとよばれる経路を経てさまざまなエイコサノイドを生成する. 呼吸器疾患においても重要な生理的意義を有している. エイコサノイドなどの脂質メディエータは, 重要な炎症起因为物質でありALI/ARDS発症に深く関わっている. II型PLA₂はエイコサノイドの律速酵素である. エイコサノイドとII型PLA₂の経過を追って検討した症例を図3に示

す.

5) platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH)

platelet-activating factor (以下PAFと略す) はPLA₂から切り出されるリゾPAFから合成される. 好中球, マクロファージなどの炎症関連細胞や血管内皮細胞で産生される. 好中球やマクロファージの活性化作用が明らかとなり, 炎症反応の重要なmediatorと考えられている. PAFは好中球の活性酸素やアラキドン酸代謝産物の産生亢進作用, エラスターゼ放出作用を有し, ALI/ARDSにおいてはこれらの作用を介して組織障害を発揮する. TNF- α は濃度依存的に好中球のPAF産生を亢進することが知られている. また, ALI/ARDS患者のBALF中にはPAF濃度が有意に上昇していることも報告されている.

PAFのアセチル基を選択的加水分解し, PAFをリゾPAFに変換して失活させる酵素, platelet-activating-factor acetylhydrolase (PAF-AH) が存在する. このPAF-AHによりPAF濃度は制御されている. 我々も, これまで, 敗血症患者のtype II PLA₂, PAF-AH, アラキドン酸代謝産物

トピックス

図 3. 80 歳代の男性. 汎発性腹膜炎に敗血症性ARDSを合併した. いずれのエイコサノイドもARDS発症時に高値を示している.

図 4. 80 歳代の男性. 汎発性腹膜炎に敗血症性ARDSを合併した.

とサイトカインについて報告してきた. ALI/ARDSにおけるサイトカイン, type II PLA₂およびPFA-AHについても報告した (図 4)⁴⁾.

6) 一酸化窒素 (nitric oxide : NO)

NOがALI/ARDSの発症に関与していることを示す報告は多く, 敗血症ではエンドキシンが

図5. 70歳の男性. 汎発性腹膜炎に敗血症性ARDSを合併した. 敗血症性ショック時にNOの最終代謝産物であるNOx値が高値を示しARDSを発症している.

放出され、iNOSにより大量のNOが産生される結果、血管拡張により低血圧を生じることがよく知られている。現在で多くの報告によりARDSにおいてiNOSやNOの関与が認められている。

ALI/ARDSでみられる肺の障害の発症には、好中球、血小板、単球など血管内を循環する細胞と、マクロファージ、血管内皮細胞、肺胞内皮細胞など肺組織内の細胞が関わってくる。敗血症などに置いてはエンドトキシンなどが血中に放出される。それによって補体やマクロファージが活性化され、TNF、IL-1、IL-8などが産生され、好中球が活性化される。活性化された好中球は活性酸素を産生し、マクロファージもNOを産生する (図5)。

7) 接着分子

好中球が血管内皮細胞上をローリングし、次に血管内皮細胞への強固な接着が生じ、その後内皮細胞の間隙を通り組織に遊走する。感染刺激により、マクロファージ、繊維芽細胞などが活性化されると、エンドトキシンや炎症性サイトカインが産生される。そして、これらのサ

イトカインにより血管内皮細胞が活性化される。活性化された内皮細胞からはinterceller adhesion molecule-1 (ICAM-1)、E-selectin、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)などの接着分子が発現する。

特発性肺繊維症血中のICAM-1が上昇すること、新生児の敗血症において血中のICAM-1が上昇すること、敗血症性ショック患者の血管内皮細胞の培養上清ではE-Selectinが上昇することなどが報告されてきた。我々も、これまで敗血症、熱傷、多臓器不全症における可溶性接着分子について報告してきた (図6)⁵⁾。

8) マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase : MMP)

extra cellular matrix (ECM) はコラーゲン、プロテオグリカン、構造蛋白から構成され、組織支持機能とともに細胞の増殖、分化、接着などの細胞機能保持にも強く関与している。肺のECMの分解には肺局所で産生されたプロテアーゼと肺へ遊走してくる好中球由来のエラスターゼなどの両者が関係してくる。matrix metallopro-

トピックス

図 6. 80 歳代の男性. 汎発性腹膜炎に敗血症性ARDSを合併した. 可溶性接着分子はARDS発症より若干遅れて上昇する.

図 7. 80 歳代の男性である. 汎発性腹膜炎による敗血症性ショックに敗血症性ARDSを合併した. P/F値とTIMP-1 値間には負の相関関係がみられる.

teinase (MMP) は ECM の分解に最も重要な酵素群で, その特異的インヒビターである tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP) によりその活性が厳密に制御されている. MMP と TIMP の量的なバランスがくずれると組織破壊の要因となる可能性が示唆されている.

肺の ECM の分解には肺局所で産生されたプロテアーゼと肺へ遊走してくる好中球由来のエラスターゼなどの両者が関係していることが知られている. 図 7 の症例においては P/F 比と MMP-1 間には負の相関関係が, P/F 比と TIMP-1/MMP-1 比には正の相関関係がみられた. すなわち,

図8. 症例のサーファクタント-D, II型PLA₂, およびP/F比の推移. II型PLA₂値とSP-D値はほぼ平行に推移している.

MMP-1は呼吸障害が強いほど高値を示し、TIMP-1/MMP-1比は呼吸障害の重症度が高いほど低値を示しており、敗血症性ARDS発症にMMP-1が関与している可能性が、またMMP-1とTIMP-1のバランスが重要であることが示唆された。

9) サーファクタント

肺surfactantは、肺胞II型上皮細胞から合成・分泌され肺胞内面を被覆し呼気終末において肺胞虚脱を防止する生理活性物質である。

ARDSは、肺の微少血管透過性が亢進した結果発症する。サイトカイン産生や、接着分子などの発現⁴⁾により、好中球などの炎症細胞の活性化により血管内皮細胞や肺胞上皮細胞が損傷されるためと言われている。

最近、ALI/ARDS時に血中のsurfactantが上昇し、これがALI/ARDSの原因あるいは予後の規定因子として有力であるとの報告がなされている。

ARDS症例のSP-D, type II PLA₂, およびP/F値の推移を図8に示す。

おわりに

上述のALI/ARDSにおける種々の液性因子は病態形成に係わっているごく一部にすぎないと思われる。多くの液性因子がALI/ARDSの病態把握に有用である可能性を有していると思われるが、その測定のポイントで評価が異なることが多いことを十分認識して使用することが重要であることを強調しておきたい。今回は、そのような意味も含めて、種々の生化学的マーカーを経時的に測定した症例を呈示した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：遠藤重厚：報酬 (協和発酵キリン)、講演料 (小野薬品工業)

文 献

- 1) Temmerfeld-Wollbruck B, et al: Prevention and therapy of the adult respiratory distress syndrome. Lung 173: 139-164, 1995.
- 2) 星川浩一, 他: 敗血症性ARSにおけるinterleukin 18値の検討: 症例報告. Medical Postgraduates 47: 265-268, 2009.
- 3) Kojika M, et al: Assessment of type II phospholipase A2 and eicosanoids in a septic ARDS patients: A case report. Medical Postgraduates 47: 272-275, 2009.

トピックス

- 4) 吉川智宏, 他 : 敗血症性ARDSにおけるplatelet-activating factor acetylhydrolaseとtype II phospholipase A₂の推移 : 症例報告. Medical Postgraduates 47 : 260-264, 2009.
 - 5) 高橋 学, 他 : 可溶性接着分子を継続して測定した敗血症性ARDSの一例. Medical Postgraduates 47 : 256-259, 2009.
-