

and to analyze the relationship between levels of TLR4 expression and clinical severity of DCM.

## Materials and methods

### Subjects

Endomyocardial tissues were obtained from 56 patients with primary DCM by right ventricular endomyocardial biopsy (42 male and 14 female patients; mean age  $50.3 \pm 2.2$  years). The clinical diagnosis of DCM was made according to the World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force criteria.<sup>10</sup> Echocardiography was used to determine left ventricular ejection fraction (LVEF) and diameter immediately before the biopsy.

Control myocardial tissue samples were obtained by endomyocardial biopsy from 10 subjects (seven male and three female subjects; mean age  $44 \pm 12$  years) with suspected cardiac disorder on the basis of ECG abnormality and echocardiographic changes, such as a slight increase in wall thickness without LV dysfunction. The resulting pathology findings showed no evidence of myocardial disease and these subjects were designated as controls. This study protocol was approved by our hospital ethics committee, and written informed consent was obtained from all subjects.

As a positive control of RT-PCR for EV RNA detection, we used HeLa cells incubated with  $10^6$  plaque-forming units coxsackievirus B3 (CVB3) (Nancy strain).

### Extraction of RNA

Total RNA was extracted from endomyocardial tissues and positive control cells by the acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform method, and treated with DNase I (GIBCO BRL).<sup>11</sup>

### Primers and TaqMan Probes

Plus- and minus-strand EV RNAs were amplified by using two sets of primers and TaqMan probes that recognized the 5' uncoding genomic region (forward primer: 5' GGG CGC TAG CAC TCT GGT AT 3', reverse primer: 5' GCC GGA TAA CGA ACG CTT T 3' and TaqMan probe: 5' ATC AAG CAC TTC TGT TAC CCC GGA CTG A 3').<sup>12</sup> The published sequence for human TLR4 was used for construction of primers and TaqMan probe (forward primer: 5' TGA TTG TTG TGG TGT CCC A 3', reverse primer: 5' TGT CCT CCC ACT CCA GGT AA 3' and TaqMan probe: 5' TCC TGC AGA AGG TGG AGA CCC T 3').<sup>9</sup> For all myocardial specimens, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) mRNA was amplified using TaqMan GAPDH control reagents as an internal control (PE Biosystem, Foster City, CA, USA).

### Real-time RT-PCR

Total RNA of each biopsy was transcribed into cDNA of TLR4 and GAPDH by MultiScribe RT with random hexamers (TaqMan Gold RT-PCR kit, PE Biosystem). In separate experiments to determine the polarity of EV RNA, the cDNA of plus-strand EV RNA was synthesized in 10  $\mu$ l of solution containing 100 ng total RNA, 10  $\times$  TaqMan RT-buffer, 10 mM deoxyNTPs mixture, 20 mM EV reverse primer and 1.25 IU MultiScribe RT as described by the manufacturer. The cDNA of minus-strand EV RNA was synthesized in the same way using EV forward primer instead of EV reverse primer. The RT reaction was performed at 37°C for 30 min, and heated at 95°C for 5 min to inactivate RT activity.

PCR mixture was added to each RT mixture containing 0.025 U AmpliTaq Gold DNA polymerase, AmpErase UNG, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, primer and TaqMan probe, and 10  $\times$  TaqMan buffer A. Each of 40 reaction cycles consisted of denaturation for 15 s at 95°C, and annealing and extension for 1 min at 60°C. To improve the accuracy of real-time RT-PCR for quantification, amplifications were performed in triplicate for each RNA sample. To account for variations in input RNA and RT efficiency, EV RNA and TLR4 levels were normalized to GAPDH expression in each sample. To account for PCR amplification of contaminating genomic DNA, a control without RT was included.

### Immunohistochemistry

EV capsid protein VP1/TLR4 double staining was performed on serial paraffin sections to determine the cellular source of EV capsid protein VP1 and TLR4. Monoclonal mouse anti-enterovirus against EV capsid protein VP1 (Dako, Glostrup, Denmark) and mouse monoclonal IgG<sub>2a</sub> against human TLR4 (Santa Cruz Biotechnology) were used as primary antibodies. The tissue sections were deparaffined and thoroughly dehydrated. After inhibition of endogenous peroxidase and blocking of non specific reactions, mouse monoclonal IgG<sub>2a</sub> against human TLR4 was applied. Biotinylated mouse immunoglobulin was used as a secondary antibody. Peroxidase-labeled streptavidin (Histofine, MAX-PO kit, Nichiren Corp) was applied and visualized using diaminobenzidine as a chromogen.

For double-staining, mouse monoclonal IgG<sub>2a</sub> against human TLR4 was first stained as mentioned above. Thereafter, the sections were incubated with monoclonal mouse anti-enterovirus against EV capsid protein VP1 at 4°C overnight, followed by incubation for 30 min with rabbit anti-mouse immunoglobulin and alkaline phosphatase anti-alkaline phosphatase, and visualized with FastBlue (Histofine, SAP-AP kit, Nichiren Corp). The specificity of the immunohistochemistry was confirmed by substituting the primary antibodies with mouse

IgG1 negative control (Dako) on control sections from patients with DCM.

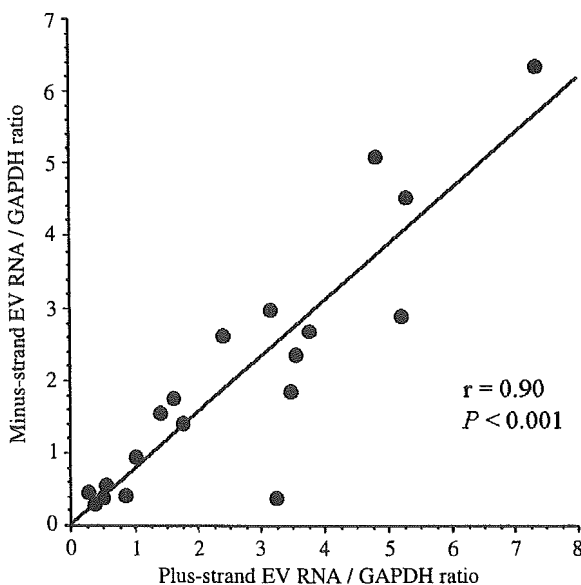
### Statistical Analysis

All values are presented as mean  $\pm$  s.e. Statistically, the differences in EV RNA and TLR4 expression levels between the DCM and control groups were analyzed by unpaired *t* test. Pearson's correlation coefficients were used to examine the relationship between levels of mRNA expression and clinical parameters. A value of  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

### EV RNA and TLR4 mRNA Levels in Myocardial Tissues

Plus- and minus-strand EV RNAs were detected in 19 (34%) of the 56 patients with DCM (mean levels of plus-strand EV RNA/GAPDH ratio and minus-strand EV RNA/GAPDH ratio in EV RNA-positive patients with DCM:  $1.63 \pm 0.37$  and  $1.27 \pm 0.30$ , respectively). All patients who were positive for minus-strand EV RNA were also positive for plus-strand EV RNA. A positive correlation was found between plus- and minus-strand EV RNA levels in EV RNA-positive patients with DCM ( $r = 0.90$ ,  $P < 0.001$ ) (Figure 1). Neither strand of EV RNA was detected in controls. In infected HeLa cells, the level of plus-strand EV RNA was higher than that of minus-strand EV RNA (plus-strand EV RNA/GAPDH ratio:  $24076.68 \pm 1830.32$ , minus-strand EV RNA/GAPDH ratio:  $285.61 \pm 14.15$ ).

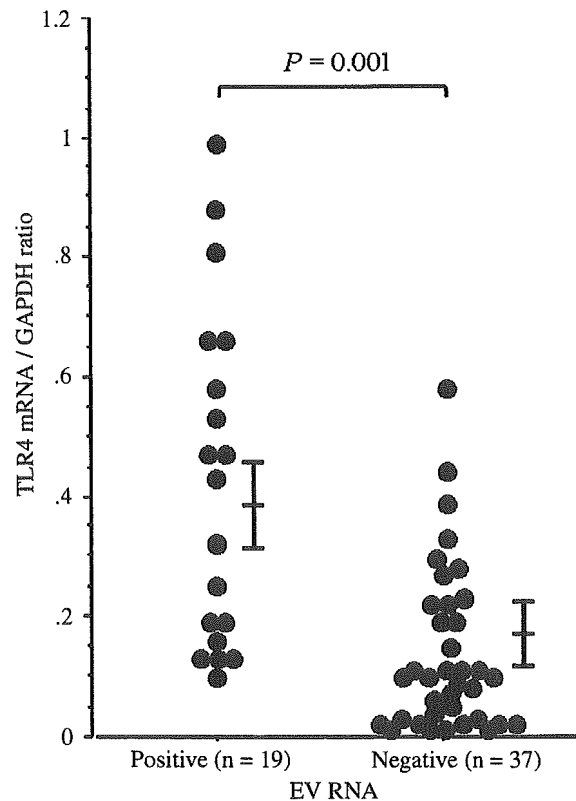


**Figure 1** Correlation plot between plus- and minus-strand EV RNA levels in myocardium obtained from patients with DCM. Significant correlation:  $r = 0.90$ ,  $P < 0.001$ .

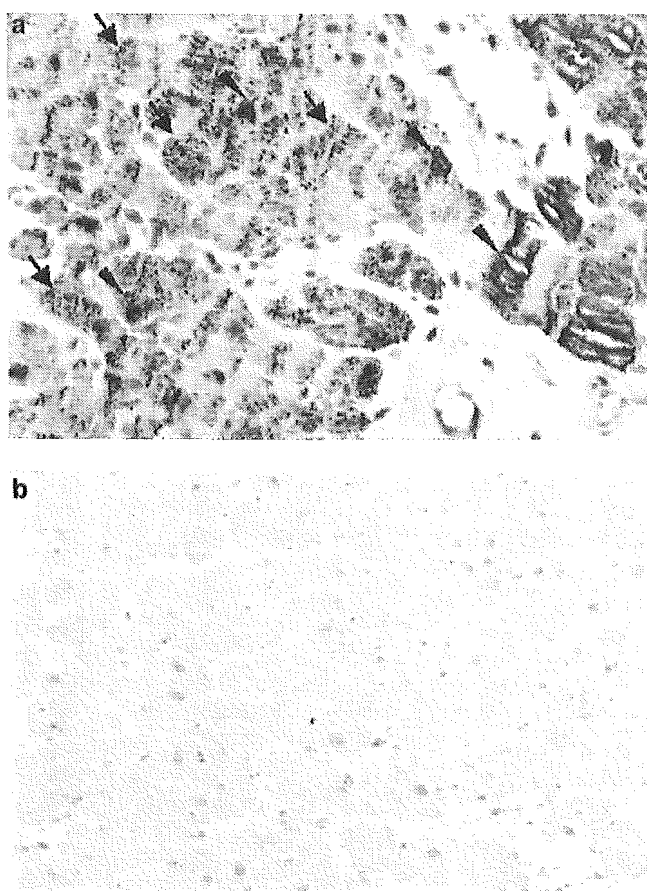
TLR4 mRNA levels were higher in patients with DCM than in controls (TLR4/GAPDH ratio:  $0.24 \pm 0.03$  vs  $0.01 \pm 0.004$ ,  $P < 0.001$ ). TLR4 mRNA levels were higher in EV RNA-positive DCM patients than in EV RNA-negative DCM patients (TLR4/GAPDH ratio:  $0.38 \pm 0.06$  vs  $0.16 \pm 0.03$ ,  $P = 0.001$ ) (Figure 2). A weak positive correlation was found between each strand of EV RNA and TLR4 mRNA levels in 19 EV RNA-positive patients with DCM (plus-strand EV RNA vs TLR4:  $r = 0.69$ ,  $P < 0.001$ ; minus-strand EV RNA vs TLR4:  $r = 0.65$ ,  $P = 0.002$ ).

### Immunohistochemistry for TLR4 and EV Capsid Protein VP1

EV capsid protein VP1 was detected in 17 of the 56 patients with DCM (30.3%). As shown in Figure 3a, immunostaining of VP1 was observed in cytoplasm of cardiac myocytes in myocardium from patients with DCM. VP1 signals were found in scattered cardiac myocytes and myofibers in DCM. Both plus- and minus-strand EV RNA were detected in all VP1-positive patients with DCM. TLR4 immunostaining was positive in 35 patients with DCM (62.5%). VP1/TLR4 double staining showed extensive colocalization of VP1 and TLR4 proteins in cytoplasm of cardiac myocytes in myocardium obtained from DCM patients (Figure 3a). TLR4 mRNA levels were



**Figure 2** Comparison of TLR4 mRNA levels between EV RNA-positive DCM patients and negative DCM patients.



**Figure 3** EV capsid protein VP1/TLR4 double staining of serial sections of myocardial tissue obtained from patients with DCM and controls. (a) Immunostainings of EV capsid protein VP1 (arrow, blue coloring) and TLR4 (arrow head, brown coloring) were positive in cardiac myocytes in biopsy samples obtained from DCM patients. VP1/TLR4 double staining showed colocalization of VP1 and TLR4 proteins in cardiac myocytes. (b) Immunostainings of VP1 and TLR4 in myocardial tissue obtained from control subjects. Neither VP1 nor TLR4 immunostaining was present in any specimens. Magnification:  $\times 250$ .

higher in DCM patients with TLR4 immunostaining than in those without TLR4 immunostaining (TLR4/GAPDH ratio:  $0.33 \pm 0.04$  vs  $0.06 \pm 0.02$ ,  $P < 0.001$ ). TLR4 immunostaining was also positive in all EV capsid protein VP1-positive patients with DCM. There was no evidence of nonspecific immunostaining in myocardial tissues obtained from patients with DCM. Neither VP1 nor TLR4 immunostaining was present in any specimens from control subjects (Figure 3b).

**Clinical Outcome**

Table 1 summarizes results of RT-PCR and immunohistochemistry, and clinical outcomes in DCM patients. EV RNA-positive patients with DCM ( $n = 19$ ) showed significantly lower LVEF compared with EV RNA-negative patients with DCM ( $n = 37$ ) ( $27.3 \pm 1.2\%$  vs  $34.6 \pm 1.5\%$ ,  $P = 0.002$ ) (Figure 4a).

LV end-systolic diameter (LVESD) was larger in EV RNA-positive patients than in EV RNA-negative patients ( $54.4 \pm 1.4$  mm vs  $50.3 \pm 0.6$  mm,  $P = 0.004$ ) (Figure 4b). There was weak negative correlation between plus-strand EV RNA levels and LVEF in EV RNA-positive patients with DCM ( $r = -0.52$ ,  $P = 0.02$ ). Both plus- and minus-strand EV RNA levels were also correlated positively with LVESD in EV RNA-positive patients with DCM (plus-strand EV RNA vs LVESD:  $r = 0.68$ ,  $P = 0.001$ ; minus-strand EV RNA vs LVESD:  $r = 0.59$ ,  $P = 0.007$ ).

We examined the differences in LVEF and LVESD between two groups with DCM divided relative to the mean TLR4 mRNA/GAPDH ratio ( $= 0.24$ ). The group with high TLR4 ( $\geq 0.24$ ) showed lower LVEF and larger LVESD than the group with low TLR4 ( $< 0.24$ ) (LVEF:  $24.6 \pm 1.3$  vs  $36.1 \pm 1.2\%$ ,  $P < 0.001$ ; LVESD:  $56.7 \pm 1.1$  vs  $49.1 \pm 0.5$  mm,  $P < 0.001$ ) (Figure 5). TLR4 mRNA levels were negatively and weakly positively correlated with LVEF and LVESD respectively (TLR4 mRNA vs LVEF:  $r = -0.72$ ,  $P < 0.001$ ; TLR4 mRNA vs LVESD:  $r = 0.69$ ,  $P < 0.001$ ).

**Discussion**

The most important finding of the present study is high levels of TLR4 mRNA and EV RNA in myocardium obtained from DCM patient with advanced LV dysfunction. Both strand types of EV RNA were positive in DCM patients, suggesting the possibility of EV replication in myocardium. Furthermore, there was a positive correlation between TLR4 mRNA and EV RNA levels in DCM patients. Both VP1 and TLR4 immunostaining were seen in scattered cardiac myocytes in DCM. These data therefore support a link between the toll signaling pathway and EV replication in human DCM.

Transcription of minus-strand RNA from the plus-strand EV genomic template is the essential first step of EV replication. This minus-strand RNA is then used as a template to generate multiple copies of plus-strand genomes that are translated into EV structural proteins and ultimately packed into new virions.<sup>13</sup> Therefore, detection of minus-strand EV RNA is an indicator of active EV replication. In this study, minus-strand EV RNA was detected in all plus-strand-positive DCM patients. These findings indicate that active EV replication occurs in the myocardium in a significant proportion of cases of DCM.

Levels of the two strand types of EV RNA were comparable (plus-strand:  $1.63 \pm 0.37$ , minus-strand:  $1.27 \pm 0.30$ ), and were positively correlated in DCM patients. No report has yet shown myocardial genome levels of both-strand EV RNA in human DCM. In a mouse model with persistent coxsackievirus infection, actual levels of plus- and minus-strand EV RNA were nearly equal in persistence in

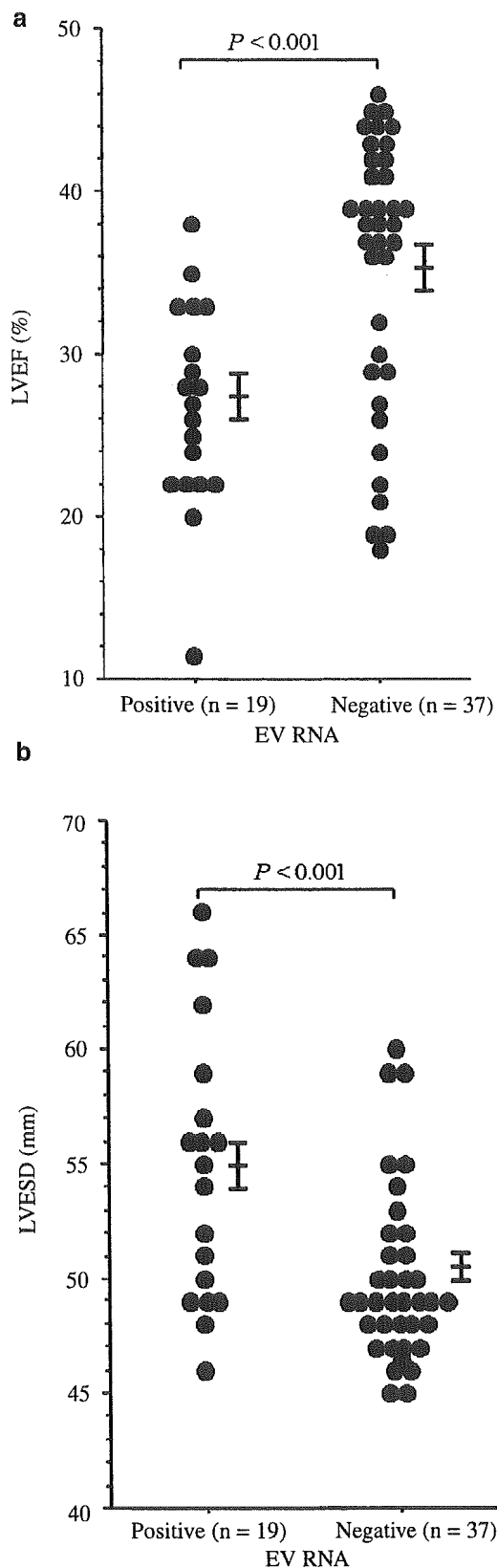
**Table 1** Levels of each-strand EV RNA and TLR4 mRNA, immunohistochemistry of EV capsid protein VP1 and TLR4, and clinical outcomes in DCM patients

Patient No.	Age (years)	Sex	Levels of EV RNA and TLR4 mRNA			Immunohistochemistry		LVEF (%)	LVESD (mm)
			Plus-strand	Minus-strand	TLR4	VP1	TLR4		
1	40	M	3.22	0.40	0.16	+	+	22	48
2	22	M	3.54	2.36	0.47	+	+	22	64
3	56	M	5.21	2.89	0.66	+	+	24	55
4	49	M	0.56	0.56	0.13	-	+	26	49
5	68	M	—	—	0.06	-	-	35	49
6	68	M	1.40	1.56	0.25	+	+	29	62
7	52	M	3.15	2.98	0.32	+	+	30	56
8	22	F	0.51	0.39	0.47	-	+	25	51
9	48	M	2.42	2.62	0.10	+	+	22	56
10	70	M	3.48	1.86	0.81	+	+	22	54
11	65	F	3.75	2.68	0.43	+	+	28	57
12	66	F	7.34	6.34	0.58	+	+	22	56
13	67	M	5.31	4.55	0.66	+	+	33	66
14	65	M	1.77	1.42	0.53	+	+	27	50
15	50	F	0.36	0.29	0.13	+	+	38	52
16	42	M	1.01	0.94	0.19	+	+	33	46
17	39	M	4.82	5.09	0.88	+	+	20	64
18	73	M	1.61	1.77	0.13	+	+	28	49
19	38	F	0.27	0.46	0.19	+	+	33	49
20	66	M	—	—	0.08	-	+	39	50
21	54	M	—	—	0.11	-	+	42	51
22	15	M	—	—	0.10	-	+	45	46
23	41	M	—	—	0.19	-	-	36	49
24	65	M	—	—	0.11	-	-	43	48
25	70	M	—	—	0.02	-	-	39	47
26	42	F	—	—	0.01	-	-	38	48
27	65	M	—	—	0.02	-	-	44	48
28	70	M	—	—	0.01	-	-	41	47
29	16	M	—	—	0.02	-	-	39	48
30	25	M	—	—	0.10	-	+	42	46
31	28	M	—	—	0.11	-	+	38	47
32	55	F	—	—	0.07	-	-	45	49
33	43	F	—	—	0.01	-	-	46	47
34	20	M	—	—	0.11	-	+	21	49
35	28	M	—	—	0.27	-	+	27	54
36	64	M	—	—	0.28	-	+	30	55
37	66	M	—	—	0.33	-	+	32	59
38	53	M	—	—	0.22	-	+	19	60
39	48	F	—	—	0.04	-	-	39	48
40	49	M	—	—	0.05	-	-	37	49
41	68	F	—	—	0.02	-	-	38	51
42	29	M	—	—	0.10	-	-	41	45
43	73	M	—	—	0.19	-	-	44	45
44	66	M	—	—	0.22	-	-	29	49
45	62	F	—	—	0.03	-	-	37	49
46	31	F	—	—	0.09	-	-	39	52
47	44	M	—	—	0.44	-	+	18	55
48	60	M	—	—	0.30	-	+	22	49
49	50	M	—	—	0.23	-	+	24	50
50	59	M	—	—	0.58	-	+	19	59
51	53	M	—	—	0.15	-	+	29	49
52	66	M	—	—	0.39	-	+	26	53
53	35	M	0.85	0.42	0.99	+	+	11	59
54	39	F	—	—	0.01	-	-	36	52
55	55	F	—	—	0.02	-	-	44	50
56	41	M	—	—	0.03	-	-	43	50

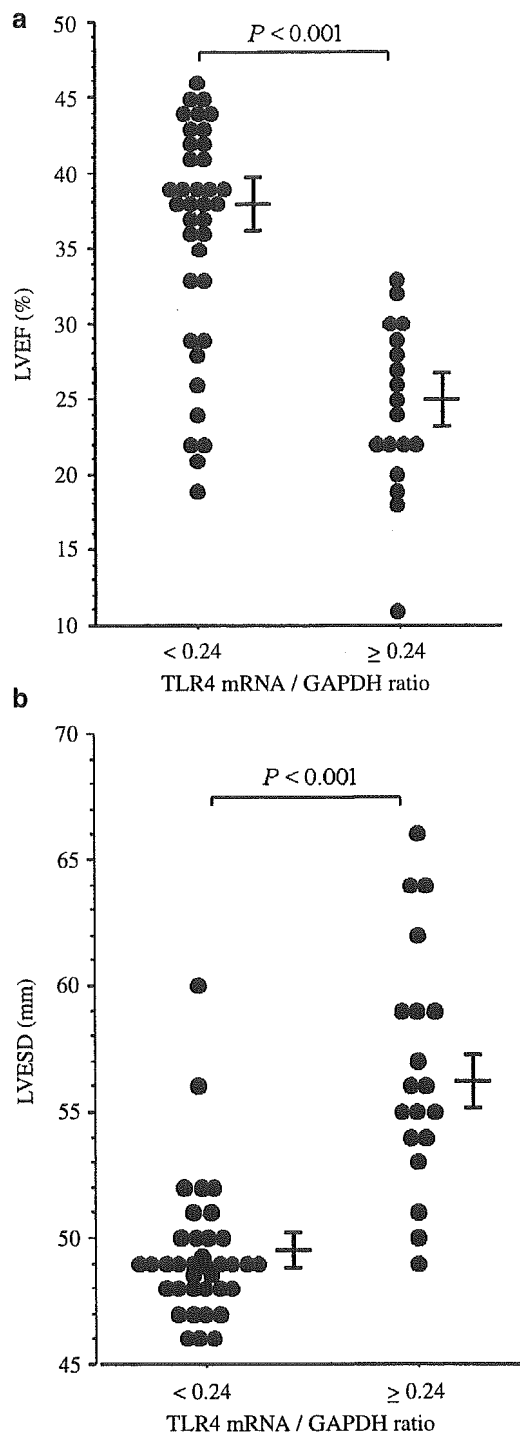
EV=enteroviral; TLR4=Toll-like receptor 4; DCM=dilated cardiomyopathy; LVEF=left ventricular ejection fraction; LVESD=left ventricular end-systolic diameter; M=male; F, female.

the infectious phase (1 month after infection).<sup>14</sup> In human skeletal muscle, Cunningham *et al*<sup>15</sup> have demonstrated a persistent EV infection of skeletal muscle in patients suffering from chronic fatigue

syndrome. Wessely *et al*<sup>16</sup> have demonstrated that EV viral genome alone, in the absence of infectious virus, can exert direct pathological effects on cultured cardiac myocytes. These observations



**Figure 4** Comparison of LVEF (a) and LVESD (b) between EV RNA-positive DCM patients and EV RNA-negative DCM patients. LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESD = left ventricular end-systolic diameter.



**Figure 5** Comparison of LVEF and LVESD in two groups of patients with DCM divided by mean TLR4 mRNA expression levels.

suggest that plus-strand RNA synthesis could diminish as RNA polymerase activity subsides, leading to double-stranded EV RNA replication. EV RNA replication may therefore persist in myocardium in human DCM. The mechanism of equal synthesis of the two strands of EV RNA in these *in vitro* situations is unclear, but it is possible that downregulation of RNA polymerase activity occurs

in infected myocardium through a host immune response.

This study has shown advanced LV dysfunction in EV RNA-positive patients with DCM compared to EV RNA-negative patients. There was a negative correlation between EV RNA levels and LVEF. Wessely *et al*<sup>17</sup> have demonstrated that the transgenic expression of replication-restricted EV genome in the heart could induce LV dysfunction. In this model, defective-contraction coupling and a decrease in the magnitude of isolated myocyte shortening were observed.<sup>17</sup> It has been reported that the presence of active EV replication can be a marker for poor outcome in patients with DCM.<sup>4</sup> VP1 protein can be found in all DCM patients with both-strand EV RNA. These results suggest the possibility of viral protein synthesis in host cells during virus persistence. Li *et al*<sup>18</sup> have demonstrated that the pattern of VP1 detection may correlate with disease stage and severity of DCM. Therefore, detection of VP1 protein and both plus- and minus-strand EV RNA may indicate the persistence of infection in the heart, and may facilitate LV dysfunction in DCM.

At least two TLRs, including TLR2 and TLR4, have recently been implicated in lipopolysaccharide (LPS)-induced signal transduction.<sup>7,8</sup> Although TLR2 expression is essential for responses to Gram-positive bacteria, mycobacteria and spirochetes, it is not required for responses to viral protein.<sup>19-21</sup> The activation of TLR4 induces a variety of cytokines and costimulatory molecules that are crucial to immune responses.<sup>9</sup> Recent study has reported that activation of antiviral immune response via TLR4 and CD14 is important in the pathogenesis of viral infection.<sup>9</sup> A TLR4-deficient mouse model has shown that inflammatory cells did not produce any detectable levels of proinflammatory cytokines in response to LPS.<sup>22</sup> Fairweather *et al*<sup>23</sup> have reported that TLR4 influenced coxsackievirus replication in mouse model with CVB3-induced myocarditis. This model has also shown that TLR4-deficient mice had significantly reduced levels of myocarditis, viral replication and inflammatory cytokine levels.<sup>23</sup> Our previous study has shown that increased expression of TLR4 is associated with EV replication in human myocarditis.<sup>24</sup> These reports suggest that activation of TLR4 may play an important role in host immune response against viral infection. In the present study, high levels of TLR4 mRNA expression were seen in DCM patients positive for both plus- and minus-strand EV RNA. A positive correlation was also found between TLR4 mRNA and levels of each strand type of EV RNA. TLR4 immunostaining was found in VP1-positive myocytes obtained from DCM patients. In agreement with these findings, Frantz *et al*<sup>25</sup> have reported that TLR4 was abundantly expressed in dysfunctional cardiac myocytes in failing human hearts. However, the trigger for toll expression in failing heart was not clearly identified in Frantz's

report. The present study has shown that EV replication may produce both viral protein and RNA in the heart. A mouse model of TLR4 expression has demonstrated that viral protein was an important factor for TLR4 activation during the immune response to a viral pathogen (respiratory syncytial virus) and that TLR4 was an important contributor to the immune response against viral replication.<sup>26</sup> It is therefore likely that activation of antiviral immune response via TLR4 is triggered by EV replication, and is important in the pathogenesis of DCM.

Another important finding of this study was high levels of both TLR4 mRNA and EV RNA with advanced LV dysfunction in DCM. An EV genome-transgenic mouse model has demonstrated that the presence of both strands of EV RNA may activate an intracellular signaling mechanism such as the NF- $\kappa$ B signaling pathway.<sup>17</sup> TLR4 activates a host immune response that is critical for upregulating the synthesis of a variety of inflammatory mediators and endogenous proteins, such as chemokines, cell-adhesion molecules, proinflammatory cytokines, inducible nitric oxide synthase (iNOS) and heat-shock proteins.<sup>8,27,28</sup> Our previous studies have demonstrated that TNF- $\alpha$  cascade is activated in human DCM via expression of its converting enzyme and iNOS and that this activation may be related to the clinical severity of DCM.<sup>5,6,29</sup> Although this study could not confirm a direct causal relationship between activation of the TLR4-signaling pathway and LV dysfunction induced by inflammatory mediators, the LPS-challenged mouse model has demonstrated that TLR4 is tightly linked with NF- $\kappa$ B activation and expression of proinflammatory cytokines such as interleukin 1 and TNF- $\alpha$  in the heart.<sup>30</sup> These inflammatory mediators have been shown in various reports to produce LV dysfunction.<sup>5,6,29,31,32</sup> Nemoto *et al*<sup>33</sup> have recently reported that LPS challenge resulted in depression of LV systolic function in wild-type mice, whereas no significant changes in LV systolic function were noted in TLR4-deficient mice. The activated TLR4-signaling pathway in the heart may therefore be linked to inflammatory mediators (eg proinflammatory cytokines and iNOS) and to cardiac dysfunction. These observations suggest that activation of the toll-signaling pathway via EV replication may mediate inflammatory mediators and may induce LV dysfunction in human DCM. Therefore, TLR4-mediated-immune response to EV replication may allow new approach for treatment of human DCM.

In conclusion, the present study has demonstrated TLR4 expression with the detection of EV RNA and EV protein suggesting the activation of the toll signaling pathway via EV replication in human DCM. In addition, EV RNA and TLR4 mRNA levels may be related to the clinical severity of DCM. The activation of the toll signaling pathway against EV replication may therefore be involved in the pathogenesis of DCM.

## Acknowledgement

This work was supported by a Grant-in-Aid for General Scientific Research from the Japanese Ministry of Education, Science, Sports and Culture (No. 12770348).

## References

- 1 Bowles NE, Richardson PJ, Olsen, *et al*. Detection of coxsackie-B-virus-specific RNA sequence in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1986;1:1120–1122.
- 2 Satoh M, Tamura G, Segawa I. Enteroviral RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Pathol Int* 1994;44:345–351.
- 3 Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, *et al*. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:2582–2589.
- 4 Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, *et al*. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1920–1926.
- 5 Satoh M, Tamura G, Segawa I, *et al*. Expression of cytokine genes and presence of enteroviral genomic RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Virchow Arch* 1996;427:503–509.
- 6 Satoh M, Nakamura M, Saitoh H, *et al*. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -converting enzyme and tumor necrosis factor- $\alpha$  in human dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:3260–3265.
- 7 Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2001;1:135–145.
- 8 Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway Jr CA. A human homologue of the *Drosophila* toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388:394–397.
- 9 Kurt-Jones E, Popova L, Kwinn L, *et al*. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol* 2000;5:398–401.
- 10 Bradenberg RO, Chazov E, Cherian G. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1980;64:1397–1399.
- 11 Chomczynski P, Sacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate–phenol–chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987;162:156–159.
- 12 Zhang HY, Yousef GE, Cunningham L, *et al*. Attenuation of a reactivated cardiocirulent coxsackievirus B3: The 5'-nontranslated region does not contain major attenuation determinants. *J Med Virol* 1993;41:129–137.
- 13 Klingel K, Rieger P, Mall G, *et al*. Visualization of enteroviral replication in myocardial tissue by ultrastructural *in situ* hybridization: identification of target cells and cytopathic effects. *Lab Invest* 1998;78:1227–1237.
- 14 Tam PE, Messner RP. Molecular mechanisms of coxsackievirus persistence in chronic inflammatory myopathy: viral RNA persists through formation of a double-stranded complex without associated genomic mutations or evolution. *J Virol* 1999;73:10113–10121.
- 15 Cunningham L, Bowles NE, Lane RJM, *et al*. Persistence of enteroviral RNA in chronic fatigue syndrome is associated with the abnormal production of equal amounts of positive and negative strands of enteroviral RNA. *J Gen Virol* 1990;71:1399–1402.
- 16 Wessely R, Henke A, Zell R, *et al*. Low-level expression of a mutant coxsackieviral cDNA induces a myocytotoxic effect in culture: an approach to the study of enteroviral persistence in cardiac myocytes. *Circulation* 1998;98:450–457.
- 17 Wessely R, Klingel K, Santana LF, *et al*. Transgenic expression of replication-restricted enteroviral genomes in heart muscle induces defective excitation-contraction coupling and dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1998b;102:1444–1453.
- 18 Li Y, Bourlet T, Andreoletti L, *et al*. Enteroviral capsid protein VP1 is present in myocardial tissues from some patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:231–234.
- 19 Heine H, Kirschning CJ, Lien E, *et al*. Cutting edge: cells that carry a null allele for toll-like receptor 2 are capable of responding to endotoxin. *J Immunol* 1999;162:6971–6975.
- 20 Kirschning CJ, Wesche H, Merrill Ayres T, *et al*. Human toll-like receptor 2 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1998;188:2091–2097.
- 21 Yang RB, Mark MR, Gray A, *et al*. Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signaling. *Nature* 1998;395:284–288.
- 22 Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, *et al*. Cutting edge: toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *J Immunol* 1999;162:3749–3752.
- 23 Fairweather D, Yusung S, Frisancho S, *et al*. IL-12 receptor beta1 and toll-like receptor 4 increase IL-1beta- and IL-18-associated myocarditis and coxsackievirus replication. *J Immunol* 2003;170:4731–4737.
- 24 Satoh M, Nakamura M, Akatsu T, *et al*. Expression of toll-like receptor 4 is associated with enteroviral replication in human myocarditis. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:577–584.
- 25 Frantz S, Kobzik L, Kim YD, *et al*. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium. *J Clin Invest* 1999;104:271–280.
- 26 Haynes LM, Moore DD, Kurt-Jones EA, *et al*. Involvement of toll-like receptor 4 in innate immunity to respiratory syncytial virus. *J Virol* 2001;75:10730–10737.
- 27 Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR, *et al*. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors. *Science* 1999;188:2091–2097.
- 28 Dybdahl B, Wahba A, Lien E, *et al*. Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signaling through toll-like receptor-4. *Circulation* 2002;105:685–690.
- 29 Satoh M, Nakamura M, Tamura G, *et al*. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor-alpha in myocardium in human dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:716–724.

- 30 Baumgarten G, Knuefermann P, Nozaki N, *et al*. *In vivo* expression of proinflammatory mediators in the adult heart after endotoxin administration: the role of toll-like receptor-4. *J Infect Dis* 2001; 183:1617–1624.
- 31 Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, *et al*. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992;257:387–389.
- 32 Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, *et al*. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92:2303–2312.
- 33 Nemoto S, Vallejo JG, Knuefermann P, *et al*. *Escherichia coli* LPS-induced LV dysfunction: role of toll-like receptor-4 in the adult heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H2316–H2323.



原 著

## 岩手県での脂質低下療法の全県実態調査

## ーガイドライン目標値についての考察ー

## Iwate Survey for Lipid-lowering Therapy (ISULT)

瀬川 郁夫\* 平盛 勝彦\* 金子 能人<sup>2\*</sup>  
佐藤 讓<sup>2\*</sup> 鈴木 一幸<sup>3\*</sup>

**要 約** 欧米に比較して日本では脂質低下療法の臨床的有用性が明らかにされていない。1997年に日本動脈硬化学会は、疫学研究の結果を基に高脂血症診療ガイドラインを発表し、2002年に動脈硬化性疾患診療ガイドラインに改定した。このガイドラインが臨床現場でどのように活用されているのかは不明である。今回、岩手県全県を対象にガイドラインの管理目標値達成率の観点から、無作為抽出アンケートによる脂質低下療法の実態調査を行った。解析対象は薬物療法中の823名（男257名、女566名）で、84.1%がスタチン系薬剤を服用していた。7.9%がスタチン高用量投与を、13.6%が他剤併用療法を受けていた。血清総コレステロールのガイドラインの管理目標値達成率は、全体では54.2%、カテゴリー別では危険因子を有さない群（カテゴリーA）が80.0%、冠動脈疾患がなくかつ危険因子を有する群（カテゴリーB）が57.0%、冠動脈疾患を有する群（カテゴリーC）が26.0%であった。血清LDLコレステロール目標値達成率は、全体で64.4%、カテゴリー別ではAが87.9%、Bが67.0%、Cが31.0%であり、リスクの高い患者での管理目標値達成率が低かった。また、血清HDLコレステロールは全体で70.9%、中性脂肪は63.7%の目標値達成率であった。日本人での脂質低下療法の有効性がいまだ明らかではない現状で、ガイドラインが臨床現場に浸透しつつある。

キーワード：高脂血症，脂質低下療法，ガイドライン，管理目標値  
(日循予防誌 39：111-119, 2004)

## I 緒 言

欧米では多くの疫学研究により、高脂血症が冠動脈疾患の最も重要な危険因子であることが明らかにされた<sup>1), 2)</sup>。その後、欧米の多くの大規模臨床介入試験により、脂質低下療法が冠動脈疾患の一次および二次予防に有効であることが次々に証明された<sup>3)~9)</sup>。その結果、ほぼ一定のコンセンサスが得られ、多くの高脂血症診療ガイドラインが作成され日常診療に活用されている。疫学調査の結果を総合すると、日本人も高脂血症患者の冠動脈疾患発症の相対危険率は欧米と同等であり、脂質低下療法の重要性が指摘された<sup>10)~17)</sup>。それを受けて

1997年に日本動脈硬化学会は危険因子の有無により高脂血症治療の管理目標値を設定し、“高脂血症診療ガイドライン”（旧ガイドライン）を発表した<sup>18)</sup>（表1-A）。2002年にはJ-LIT(Japan Lipid Intervention Trial)<sup>19), 20)</sup>の結果を踏まえて“動脈硬化性疾患診療ガイドライン”（新ガイドライン）に改定した<sup>21)</sup>（表1-B）。1989年から強力な脂質低下薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン系薬剤）が臨床応用され、危険因子の中で脂質管理が最も容易になりつつある。現在、高脂血症患者は主に一般医が治療していると推測されるが、日本で高脂血症治療がどのように行われているのか、その実態は不明である。今回、岩手県全県を対象に、脂質低下療法について無作為抽出法によるアンケート調査を行った。その結果から脂質低下療法の臨床現場での実態を検討し、日本動脈硬化学会のガイドラインが示す治療目標値達成率の視点から考察した。

\*岩手医科大学第二内科  
(〒020-8505 盛岡市内丸19-1)

<sup>2\*</sup>岩手医科大学糖尿病・代謝内科

<sup>3\*</sup>岩手医科大学第一内科

受付日 2003年9月12日・受理日 2004年1月23日

表1 日本動脈硬化学会の診療ガイドライン

A 旧動脈硬化性疾患診療ガイドライン (1997年版)

患者カテゴリー	脂質管理目標値(mg/dL)			
	冠動脈疾患*	他の主要冠危険因子**	TC	LDL-C
A	-	なし	<220	<140
B	-	あり	<200	<120
C	+		<180	<100

動脈硬化の危険因子:加齢(男性 $\geq$ 45歳、閉経女性)、高血圧(140/90mmHg以上)、肥満(BMI 25以上)、耐糖能異常、喫煙、冠動脈疾患の家族歴  
 食事療法・運動療法・禁煙等のライフサイクルの改善を基本とする。3~6ヶ月で効果がみられない時に薬物療法を開始する。

B 新動脈硬化性疾患診療ガイドライン (2002年版)

患者カテゴリー	脂質管理目標値(mg/dL)					
	冠動脈疾患*	他の主要冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG
A	0		<240	<160		
B1	1		<220	<140		
B2	なし	2			$\geq$ 40	<150
B3		3	<200	<120		
B4		4以上				
C	あり		<180	<100		

\* 冠動脈疾患とは、確定診断された心筋梗塞、狭心症とする。  
 \*\* LDL-C以外の主要冠危険因子:加齢(男性 $\geq$ 45歳、女性 $\geq$ 55歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-C血症(<40mg/dL)

II 方法

岩手県全県を対象に、医療圏別の二段階人口確率比例抽出法により、アンケート調査を行った。はじめに岩手県の各医療圏別の人口動態統計から、抽出患者数を推定した(図1)。岩手県内の内科を標榜する全病院350と全診療所532の中から、各医療圏別に無作為に医療機関200施設を抽出し、薬物治療中の高脂血症患者数と研究への参加意志についての予備調査を行った。回答率は46%で、その結果に基づき、50施設に3ヶ月以上薬物療法を行っている高脂血症患者についてのアンケート調査票(表2)を郵送した。2002年4月から2003年3月に調査を行い、対象症例は各施設20例、計1,000例を目標とした。アンケートの回収率は90%で、その結果から、1.高脂血症患者の臨床像、2.治療前後での血清脂質値の変化と管理目標値達成率、3.各カテゴリー別の目標達成率、4.使用薬剤・投与量・併用療法とカテゴリー別の目標達成率を検討した。

III 結果

アンケートにご協力いただいた施設と医師の一覧を表3に示した。血清LDLコレステロール値はFriedewaldの式(LDLコレステロール=総コレス

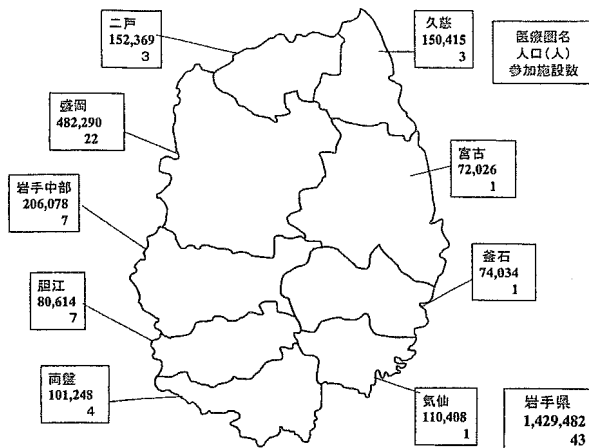


図1 岩手県の医療圏別人口統計データ

表2 アンケート調査票

高脂血症治療現状調査

姓 名: \_\_\_\_\_ 医師名: \_\_\_\_\_

患者背景

患者(性別)	(姓)	(名)	生年月日	年齢	(歳)			
性別	<input type="checkbox"/> 男	<input type="checkbox"/> 女	身長	(cm)	体重	(kg)		
高脂血症	家族性	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 不明	「有」の時	<input type="checkbox"/> ホモ	<input type="checkbox"/> ヘテロ	<input type="checkbox"/> 不明

危険因子等

冠動脈疾患	既往歴	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	冠動脈疾患	現病歴	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 不明	
脳血管疾患	既往歴	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	減量歴	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無			
喫煙習慣	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 不明	耐糖能異常	<input type="checkbox"/> 糖尿病	<input type="checkbox"/> 境界型	<input type="checkbox"/> 正常		
飲酒習慣	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 不明	高TG血症	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	低HDL-C血症	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無

治療薬剤等

スタチン	<input type="checkbox"/> シロスタロール (5mg, 10mg, 15mg, 20mg, >21mg)
フィbrate	<input type="checkbox"/> リドナール (5mg, 10mg, 20mg, >11mg)
ニチアミド	<input type="checkbox"/> ニコール (10mg, 20mg, 30mg, 40mg, >41mg)
エタノール	<input type="checkbox"/> エタノール (0.1mg, 0.15mg, 0.2mg, 0.3mg, >0.31mg)
その他	<input type="checkbox"/> リドナール (10mg, 20mg, 30mg, 40mg, >41mg)
βブロッカー	<input type="checkbox"/> ベタネックス <input type="checkbox"/> シラスタール <input type="checkbox"/> その他
利尿剤	<input type="checkbox"/> フロセミド <input type="checkbox"/> アセチル
ACE阻害薬	<input type="checkbox"/> カプトラン <input type="checkbox"/> ラズベリン <input type="checkbox"/> コルメリン <input type="checkbox"/> リズナール
カルシウム拮抗薬	<input type="checkbox"/> ニモ地平 <input type="checkbox"/> ベニ地平 <input type="checkbox"/> アムロジウム <input type="checkbox"/> フェニチン
EPA	<input type="checkbox"/> エパテル <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/>

「併用療法」の指導: 食事療法 有 無 運動療法 有 無

測定項目

測定日	薬物療法開始前	上記の薬物治療開始時	現在
T-C	(mg/dl) <input type="checkbox"/> 不明	(mg/dl) <input type="checkbox"/> 不明	(mg/dl)
HDL-C	(mg/dl) <input type="checkbox"/> 不明	(mg/dl) <input type="checkbox"/> 不明	(mg/dl)
T-G	(mg/dl) <input type="checkbox"/> 不明	(mg/dl) <input type="checkbox"/> 不明	(mg/dl)

備考: \_\_\_\_\_

テロール-HDLコレステロール-中性脂肪/5)で求めた。血清脂質値の統計学的解析には、t検定とχ<sup>2</sup>乗検定を用いた。家族性高脂血症患者と血清脂質値の記載が不十分な患者を除外して行ったため、解析対象数は総コレステロール761例、LDLコレステロール673例、中性脂肪791例であった。

1. 対象患者(表4)

対象は男性257例、女性566例の計823例で、女性が3分の2を占めていた。平均年齢は64.3歳、平均体格指数(BMI)は男性24.4、女性24.5であった(表4-A)。新・旧のカテゴリー分類(表4-B)

表3 岩手県高脂血症治療現状調査参加施設一覧

施設	医師名
栃内病院	鈴木 知巳
岩手医科大学第一内科	金子 能人
岩手医科大学第二内科	瀬川 郁夫
三船内科医院	三船 慎一
川守田医院	川守田安彦
盛岡日赤病院	西城 精一
おいかわ内科	及川 慶一
小豆嶋胃腸科内科	小豆嶋 正和
田山診療所	藤沢 勲
吉田消化器科内科	吉田 俊巳
江村胃腸科内科	江村 洋弘
東八幡平病院	高橋 暁
二宮内科	生内 一見
盛岡友愛病院	生内 久人
飯島医院	飯島 仁
滝沢中央病院	大河原真澄
国療盛岡病院	深沢 宏
工藤内科医院	工藤 博司
岡田消化器科内科医院	岡田 健男
盛岡繁温泉病院	小西 一樹
ながの脳神経	長野 隆行
盛岡市立病院	引地 勲
内丸病院	佐々木浩行
日高見中央クリニック	岡本 秀樹
総合花巻病院	大島 俊克
北上済生会病院	伊藤 隆司
佐々木内科小児科医院	佐々木 勉
大平内科小児科	大平 和輝
岩手県立北上病院	大屋敬一郎
宝陽病院	上野 充人
菊地内科胃腸科	菊地 一博
玉澤リハビリ整形外科	玉澤 佳明
岩手県立胆沢病院	小野寺幸男
国保金ヶ崎病院	有住 純也
総合水沢病院	鈴木 教敬
及川内科胃腸科	及川 登
岩崎外科医院	岩崎 善助
岩手県立千厩病院	盛合 理
三神病院	長澤 文龍
岩手県立大船渡病院	遠藤 稔弥
神林医院	神林 敦彦
国保種市病院	大泉 早苗
大関内科医院	大関 哲郎
岩手県立久慈病院	山田 宏之
岩手県立福岡病院	菅原 光宏

の比較では、新分類では肥満が危険因子から除かれたため、危険因子なしの群（カテゴリーA）が2.5%増加し4.4%、冠動脈疾患がなく危険因子を1つ以上有する群（カテゴリーB）が旧ガイドラインの80.3%から減少し、新ガイドラインでは77.9%、虚血性心疾患の既往がある群（カテゴリーC）は12.2%で、カテゴリーBが最も多かった。また、家族性高脂血症は5.8%で、血清脂質値の解析から除外した。患者の年齢分布（表4-C）では、65歳から69歳が男女とも最も多く、65歳以上が全体の53.1%を占めていた。高齢者が薬物療法の対象となっており、厚生労働省の調査で高脂血症の頻度が最も高い40歳代の男性患者で、薬物療法を受けているものが少なかった。

2. 年齢別の治療前後血清総コレステロール値とLDLコレステロール値（表5）

薬物療法による治療期間は7ヶ月から5年8ヶ月で平均3年10ヶ月であった。年代別の血清総コレステロール値は、34歳以下の群が治療前値293.1 ± 60.7mg/dlと最も高く、血清LDLコレステロール値も同様に34歳以下の群が208.4 ± 29.8mg/dlと最も高かった。治療前後の総コレステロール値の低下は39歳以下の患者では有意ではなかったが、40歳以上の患者で治療後に有意(p<0.001)に低下していた。治療前後のLDLコレステロール値の低下は35歳から44歳までの患者では有意ではなかったが、45歳以上の患者では有意(p<0.001)に低下していた。

3. 高脂血症治療薬の処方状況（図2）

治療薬として最も多く処方されていた薬剤はスタチン系薬剤で、694例（84.1%）に使用されていた。次いで、フィブラート系薬剤が116例（14.1%）に処方されていた。多剤併用例は112例（13.6%）

表4 対象患者

A：年齢・性別・身長・体重・体格指数，B：新・旧ガイドラインでのカテゴリー分類，C：年齢分布

A						B	
性別	例数 (人)	年齢 (歳)	平均身長 (cm)	平均体重 (kg)	平均BMI	カテゴリー	症例数 (%)
男性	257	60.2±10.9	164.8±6.5	66.4±9.5	24.4±2.9	旧ガイドライン A	16 (1.9)
						B	661 (80.3)
						A	36 (4.4)
						B	641 (77.9)
女性	566	65.9±9.7	150.6±6.3	55.6±8.7	24.5±3.3	新ガイドライン B1	192 (23.3)
						B2	216 (26.2)
						B3	191 (23.2)
						B4	42 (5.1)
合計	823	64.3±10.8	-	-	-	ガイドラインC	100 (12.2)
						FH	46 (5.6)
						合計	823 (100.0)

C													
年齢	34歳以下	35歳~39歳	40歳~44歳	45歳~49歳	50歳~54歳	55歳~59歳	60歳~64歳	65歳~69歳	70歳~74歳	75歳~79歳	80歳以上	不明	計
症例数(人)	9	4	20	48	76	97	130	155	144	82	57	1	823
男性(人)	3	4	14	31	32	29	39	47	37	14	7	0	257
女性(人)	6	0	6	17	44	68	91	108	107	68	50	1	566

表5 年齢別の治療前後の血清脂質値  
A：総コレステロール，B：LDLコレステロール

A 総コレステロール (mg/dL)				
年齢	前値	現在値	変化率(%)	t-検定
~34	293.1±60.7	253.1±31.7	-9.4	NS
35~39	269.7±43.0	271.8±68.6	+0.5	NS
40~44	256.5±50.4	229.5±47.3	-9.4	p<0.05
45~49	270.6±40.5	227.6±38.5	-14.5	p<0.0001
50~54	273.1±37.3	218.8±26.4	-18.8	p<0.0001
55~59	264.6±34.9	215.1±35.3	-18.0	p<0.0001
60~64	259.7±41.9	212.0±35.0	-17.3	p<0.0001
65~69	257.3±35.9	212.0±30.2	-16.5	p<0.0001
70~74	256.0±36.9	205.3±28.5	-18.8	p<0.0001
75~79	260.6±37.2	208.8±37.3	-18.9	p<0.0001
80~	249.7±41.4	201.1±34.4	-18.2	p<0.0001

B LDLコレステロール (mg/dL)				
年齢	前値	現在値	変化率(%)	t-検定
~34	208.4±29.8	170.5±33.7	-18.3	p<0.05
35~39	186.4±46.9	170.8±66.3	-9.7	NS
40~44	165.7±45.0	139.0±48.6	-14.7	NS
45~49	181.6±38.9	136.8±32.4	-22.4	p<0.0001
50~54	179.8±36.1	127.2±24.7	-27.3	p<0.0001
55~59	167.9±34.0	124.7±33.0	-24.3	p<0.0001
60~64	164.3±45.9	121.5±30.5	-18.6	p<0.0001
65~69	163.5±39.3	123.5±29.7	-19.4	p<0.0001
70~74	164.6±39.7	115.8±26.8	-26.5	p<0.0001
75~79	169.6±37.8	124.5±36.5	-24.6	p<0.0001
80~	172.1±39.9	126.2±28.0	-23.6	p<0.0001

表6 カテゴリー別の新ガイドライン治療目標値達成率  
A：総コレステロール，B：LDLコレステロール

A 総コレステロール		
カテゴリー背景	達成率(%)	χ <sup>2</sup> 検定
旧カテゴリー全体	289/761 (38.0%)	p<0.001
新カテゴリー全体	411/761 (54.0%)	
旧カテゴリーA	8/16 (50.0%)	p<0.05
新カテゴリーA	28/35 (80.0%)	
旧カテゴリーB	261/645 (40.5%)	p<0.001
新カテゴリーB	357/626 (57.0%)	
新カテゴリーB1-2	256/398 (64.3%)	
新カテゴリーB3-4	101/228 (44.3%)	
新旧カテゴリーC	26/100 (26.0%)	

B LDLコレステロール		
カテゴリー背景	達成率(%)	χ <sup>2</sup> 検定
旧カテゴリー全体	331/673 (49.2%)	p<0.001
新カテゴリー全体	422/673 (62.7%)	
旧カテゴリーA	10/13 (76.9%)	N.S.
新カテゴリーA	29/33 (87.9%)	
旧カテゴリーB	290/560 (51.8%)	p<0.001
新カテゴリーB	362/540 (67.0%)	
新カテゴリーB1-2	261/347 (75.2%)	
新カテゴリーB3-4	101/193 (52.3%)	
新旧カテゴリーC	31/100 (31.0%)	

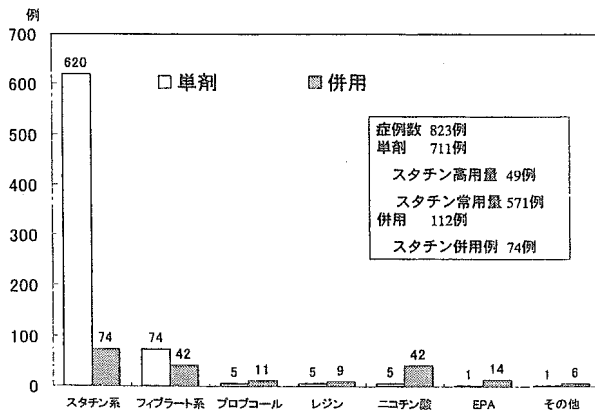


図2 高脂血症治療薬の処方状況

で、そのうちスタチン系薬剤の併用例は74例(9.0%)であった。また、スタチン系薬剤の単剤投与例620例中の49例(7.9%)が高用量投与例であった。

4. カテゴリー別のスタチン系薬剤処方状況

新ガイドラインのカテゴリー別にスタチン系薬剤の処方状況を見ると、カテゴリーAでは、93.9%が常用量投与、6.1%が併用投与であった。カテゴリーBでは常用量投与が81.5%で、高用量投与が4.8%、併用例が13.7%であった。カテゴリーCでは、さらに高用量投与例の割合が多く、9.0%で、併用投与は7.0%であった。

5. カテゴリー別の血清総コレステロールとLDLコレステロール目標値達成率 (表6)

新・旧ガイドラインの血清総コレステロール目標値達成率を見ると、全体では旧ガイドラインの38.0%に比べて新ガイドラインでは54.0%が高かった(p<0.001)。カテゴリーAでの目標値達成率は、新ガイドラインで80.0%と、旧ガイドラインの50.0%に比べて高かった(p<0.05)。また、カテゴリーBでの目標値達成率は、旧ガイドラインの40.5%に対して、新ガイドラインでは57.0%と高かった(p<0.001)。しかし、糖尿病や危険因子の保有数が3個以上の群(B3-4)では44.3%で、旧カテゴリーBと差がなかった。カテゴリーCでは26.0%であった。また、LDLコレステロールの目標値達成率は、旧ガイドライン全体の49.2%に対して、新ガイドライン全体では62.7%と高かった(p<0.001)。カテゴリーAでの目標値達成率は、新ガイドライン87.9%、旧ガイドライン76.9%で有意差がなかった。カテゴリーBでの目標値達成率は、旧ガイドラインの51.8%に対して、新ガイドライン67.0%と高かった(p<0.001)が、B3-4は52.3%で、旧カテゴリーBと有意差がなかった。カテゴリーCでは31.0%で、総コレステロール目標値達成率より高かった。また、HDLコレステロールの目標値達成率は全体で70.9%、中性脂肪の目標値達成率は63.7%であった。

表7 スタチン系薬剤別の新ガイドラインの治療目標値達成率

A:スタチン常用量と高用量投与での目標値達成率, B:薬剤別の総コレステロール目標値達成率, C:薬剤別のLDLコレステロール目標値達成率

A			
スタチン全体	常用量	高用量	$\chi^2$ 検定
総コレステロール	317/607(52.2%)	20/38(52.6%)	N.S.
LDLコレステロール	332/531(62.5%)	28/35(80.0%)	$p<0.05$

B		
薬剤名	総コレステロール	$\chi^2$ 検定
プラバスタチン	132/292(45.2%)	** $p<0.01$
シンバスタチン	94/180(52.3%)**	
フルバスタチン	73/119(61.3%)	
アトルバスタチン	41/63 (65.1%)**	

C		
薬剤名	LDLコレステロール	$\chi^2$ 検定
プラバスタチン	134/245(54.7%)**	** $p<0.01$
シンバスタチン	105/163(64.4%)**	
フルバスタチン	78/108(72.2%)**	
アトルバスタチン	48/58 (82.8%)	

6. スタチン系薬剤別の血清総コレステロールとLDLコレステロール目標値達成率 (表7)

血清総コレステロールの目標値達成率は、常用量投与群52.2%、高用量投与群52.6%と投与量による差はなかった。一方、血清LDLコレステロール目標値達成率を見ると、常用量投与群62.5%に対して、高用量投与群では80.0%と達成率が高かった ( $p<0.05$ )。薬剤別ではアトルバスタチンが総コレステロール65.1%、LDLコレステロール82.8%で最も目標値達成率が高かった。

7. カテゴリー別の新ガイドライン目標値達成率のまとめ (図3)

血清総コレステロール値は、カテゴリーAで80.0%が目標を達成していた。カテゴリーBは57.0%の達成率でAに比べて優位に低かった ( $p<0.05$ )、各危険因子別の達成率を見ると、加齢58.4%、高血圧症57.4%、喫煙50.0%、耐糖能異常45.2%であった。カテゴリーCの達成率は26.0%で、カテゴリーAおよびBに比べて低かった

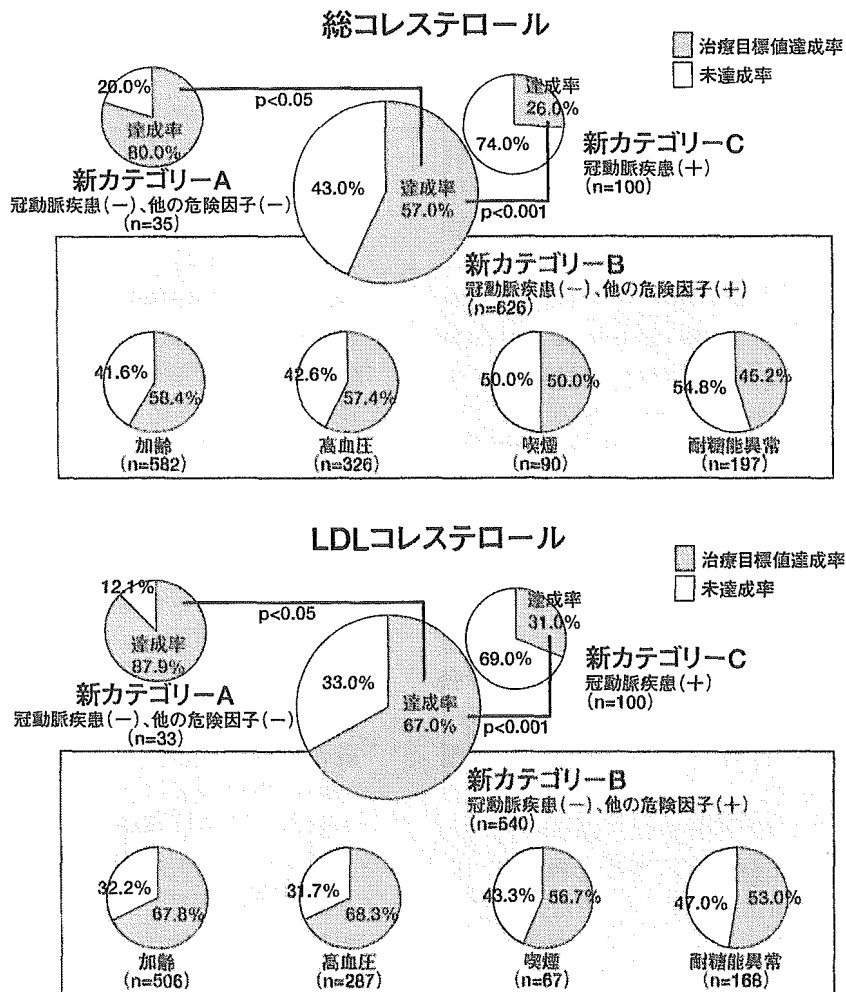


図3 カテゴリー別の新ガイドライン治療目標達成率のまとめ  
上段：総コレステロール，下段：LDLコレステロール

( $p < 0.001$ )。一方、LDLコレステロール値の目標値達成率は総コレステロール値より高く、カテゴリーAで87.9%、カテゴリーBで67.0%であった。カテゴリーBはAに比べて有意に目標値達成率が低かった ( $p < 0.05$ )。カテゴリーBの、各危険因子別では、加齢67.8%、高血圧68.3%、喫煙56.7%、耐糖能異常53.0%であった。カテゴリーCは31.0%で、総コレステロール値と同様にカテゴリーAおよびBに比べて目標値達成率が最も低かった ( $p < 0.001$ )。

#### IV 考 察

欧米の多くの疫学研究により、高コレステロール (LDLコレステロール) 血症が動脈硬化性疾患、特に冠動脈疾患発症の重要な危険因子であることが明らかになり<sup>11, 2)</sup>、その後の介入研究の結果から作られた診療ガイドラインが、臨床的に広く応用されている<sup>3)-9)</sup>。日本の疫学研究から、日本人でも冠動脈疾患の相対的危険率が高脂血症患者で高くなることが明らかにされ<sup>10)-17)</sup>、その結果をもとに日本動脈硬化学会が、診療ガイドラインの先鞭を切って高脂血症診療ガイドライン (旧ガイドライン) を1997年に発表した<sup>18)</sup>。この時点で、日本人を対象とした無作為割付による脂質低下療法に関する臨床試験はなかった。その後、2000年にKLIS<sup>22)</sup>、2001年にPATE<sup>23)</sup>、および2002年にJ-LIT研究<sup>19)</sup>、<sup>20)</sup>の結果が発表された。日本動脈硬化学会はその結果を踏まえて、2002年に動脈硬化性疾患診療ガイドライン (新ガイドライン) を発表し<sup>21)</sup>、現在に至っている。しかし、現在まで日本人高脂血症患者への悉皆性の高い大規模な無作為割付対照試験はない。唯一の無作為割付対照試験であるMEGA研究の結果が待たれている。このような状況下で作成された新ガイドラインの血清脂質管理目標値が、現在、どの程度遵守されているのかは不明である。ガイドラインの先進国では1997年のHERS<sup>24)</sup>、2000年のLIPI-WATCH<sup>25)</sup>、L-TAP<sup>26)</sup>、2001年のLIPI-GOAL<sup>27)</sup>などのガイドラインの管理目標値の達成率に関する実態調査が行われ、報告されている。LIPI-GOAL<sup>27)</sup>では、欧州動脈硬化学会の血清LDLコレステロール治療目標値達成率は、アトルバスタチンの常用量投与群で71%、高用量投与群で87%と報告されている。日本では、旧ガイドラインの発表後に薬物療法の実態を調査した2000年のKanazawa Lipid Assessment Survey (K-LAS)が唯一の報告である<sup>28)</sup>。K-LASでは、血清総コレステロールとLDLコレステロールの治療目標値達成率は34.8%と45.7%であり、欧米に比較してかなり低率であった。本研究での旧ガイドラインでの治療目標値達成率は、血清コレステロール

38.9%、LDLコレステロール56.5%であり、K-LASに比較して高かった。新ガイドラインの治療目標値達成率はさらに高く、血清総コレステロール54.0%、LDLコレステロール64.4%であった。ここ数年間にガイドラインが一般臨床に広く普及してきたと解釈されるが、ガイドラインの治療目標値がカテゴリーAとB1-2で引き上げられたことも全体の目標達成率を高めた理由の一つと考えられる。さらに、最近になり臨床応用されたアトルバスタチンのLDLコレステロール目標値達成率は欧米並みの82.8%で、新しい強力なスタチン系薬剤の登場も目標値達成率が高かった理由の一つと考えられた。しかし、カテゴリーおよび危険因子別で検討すると、冠動脈疾患を有するカテゴリーCと喫煙群および耐糖能異常群での目標値達成率が低かった。カテゴリーCではスタチン高用量と多剤併用投与の割合が合計で16.1%と最も高率であるにもかかわらず、LDLコレステロールの目標達成率は31.0%であり、リスクが高い群でいまだ目標値に達しない患者が多い。この結果はK-LASと同様であり、下げたい患者で目標が達成されていないことは今後の大きな問題と考えられる。欧米では、定期的にガイドライン目標値達成率の実態調査が行われ、ガイドラインの普及とガイドライン治療目標値の妥当性が検証されている。今回の結果を踏まえ、今後も定期的に実態調査を行うとともに、本研究の登録患者の予後調査を行うことによりガイドラインの治療目標値の妥当性が検証可能と考えられる。本研究では副作用については検討していないが、今後は長期投与による副作用の発生調査を併せて行うことも重要と考える。また、薬剤服用のコンプライアンスの良否が効果に及ぼす影響や服用中の患者さんの満足度やQuality of life(QOL)の検討もガイドラインの検証には必要であり、今後の課題と考えられる<sup>29)</sup>。ここ2年間に、世界的な流れと厚生労働省の後押しにより、エビデンスの乏しい状況の中で我が国のガイドラインが次々と作成されている。ガイドラインは広く臨床現場で利用され、さらに、その治療目標値が本当に妥当であるかを広い視野で検証して、初めて意味のあるものになると考えられる。一方で、今後の日本人の血清脂質値の推移と動脈硬化性疾患の発症を引き続き調査することも重要である<sup>30)</sup>。強力ではあるが高価な脂質低下薬が次々と登場することから、医療経済的な側面からもガイドラインの妥当性を検証することにより、今後の日本での脂質低下療法の方向性が明らかになると思われる。

(本論文の要旨は、第38回日本循環器管理研究協議会総会・日本循環器病予防学会：一般口演に

において発表された)

## 文 献

- 1) Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: Implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2: 933-936.
- 2) Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176-2180.
- 3) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- 4) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary artery heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
- 5) Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- 6) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- 7) Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. for the Atorvastatin versus Revascularization Treatment investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
- 8) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized control trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
- 9) Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
- 10) Kodama K, Sasaki H, Shimizu Y. Trend of coronary heart disease and its relationship to risk factors in a Japanese population: a 26-year follow-up, Hiroshima/Nagasaki study. *Jpn Circ J.* 1990; 54: 414-421.
- 11) 中村治雄. 原発性高脂血症の疫学. 高脂血症－病態と治療－ (垂井清一郎, 松沢祐次編). 東京: 厚生省特定疾患「原発性高脂血症」調査研究班事務局, 1988: 44-55.
- 12) 清原 裕. 日本動脈硬化学会・日本糖尿病学会合同委員会. 3. 地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連－久山町研究－. 糖尿病合併症. 2000; 14: 80-84.
- 13) 上島弘嗣 (調査委員会を代表して). 1980年循環器疾患基礎調査の追跡研究 (NIPPON DATA). *日循協誌*, 1997; 31: 231-237.
- 14) Wakugami K, Iseki K, Kimura Y, et al. Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J* 1998; 62: 7-14.
- 15) Worth RM, Kato H, Rhoads GG, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men, living in Japan, Hawaii and California. Mortality. *Am J Epidemiol* 1975; 192: 481-490.
- 16) Robertson TL, Kato H, Gordon T, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Incidence of myocardial infarction and death from coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1977; 39: 239-243.
- 17) Robertson TL, Kato H, Gordon T, et al. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California: Coronary heart disease risk factor in Japan and Hawaii. *Am J Cardiol* 1977; 39: 244-249.
- 18) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会. 高脂血症ガイドライン I: 成人高脂血症の診断基準, 治療適用基準. *動脈硬化*, 1997; 25: 1-34.
- 19) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia: primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002; 66: 1087-1095.
- 20) Mabuchi H, Kita T, Matsuzaki M, et al. Large scale study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events

- with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia: secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J* 2002; 66: 1096-1100.
- 21) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患診療ガイドライン. 2002年版.
  - 22) The Kyushu Lipid Intervention Study Group. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 110-121.
  - 23) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, et al. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001; 8: 33-44.
  - 24) Schrott HG, Bittner V, Vittinghoff E, et al. Adherence to National Cholesterol Education Program Treatment goals in postmenopausal women with heart disease. The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *JAMA* 1997; 277: 1281-1286.
  - 25) Muls E, De Backer G, De Bacquer D, et al. for the LIPI-WATCH investigators. a Belgian/Luxembourg Survey on achievement of European Atherosclerosis Society lipid goals. *Clin Drug Invt* 2000; 19: 219-229.
  - 26) Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. The lipid treatment project (L-TAP) A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-467.
  - 27) Muls E, De Backer G, Brohet C, et al. The efficacy of atorvastatin in treating patients with hypercholesterolemia to target LDL-cholesterol goal: the LIPI-GOAL trial. *Acta cardiol* 2001; 56: 109-114.
  - 28) 馬淵 宏, 稲津明広, 東方利徳, 他. 高脂血症の薬物療法の現状 - Kanazawa Lipid Assessment Survey (K-LAS) -. *Progress in Medicine*, 2000; 20: 1629-1639.
  - 29) 瀬川郁夫. 予後をみすえた管理の実際; 高脂血症ではなく患者さんを診る. *日循予防誌*, 2001; 36: 9-15.
  - 30) 厚生労働省. 第5次循環器疾患基礎調査報告 (平成12年). 2002; 62-65.



## ABSTRACT

**The Current Status of Lipid-lowering Therapy in Iwate Prefecture  
: Iwate Survey of Lipid-lowering Therapy (ISULT)****Ikuo Segawa\*<sup>1</sup>, Katsuhiko Hiramori\*<sup>1</sup>, Yoshihito Kaneko\*<sup>2</sup>, Jo Satoh\*<sup>2</sup> and Kazuyuki Suzuki\*<sup>3</sup>**\*<sup>1</sup>The Second Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine\*<sup>2</sup>Department of Diabetes and Metabolism, Iwate Medical University School of Medicine\*<sup>3</sup>First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine

The anti-atherosclerotic effects of lipid-lowering therapy have not been clarified, either in Japan or in the West. The Japan Atherosclerosis Society's guidelines for hyperlipidemia patients were initially published in 1997 based on epidemiologic studies, following by revised guidelines in 2002 based on some non-randomized clinical studies. We investigated the current status of lipid-lowering therapy in Iwate prefecture by random sampling method after publication of these guidelines. In order to ascertain achievement rates of target levels recommended in the Japan Atherosclerosis Society's guidelines, we investigated clinical profiles in patients with hypercholesterolemia who received lipid-lowering agents. Subjects were 823 randomly selected patients (257 men and 566 women). Statins were the most frequently used agents (84.1%), high dose statins were used in 6.9% of patients and a combination of two more drugs was administered in 13.8% of patients. Excluding familial hypercholesterolemia, the attainment rate of treatment target levels for total cholesterol were 54.2% overall, 57.0% in patients without coronary heart disease but with other risk factors (category B) and 26.0% in patients with coronary heart disease (category C). The attainment rates of treatment target levels for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were 64.4% overall, 67.0% in category B and 31.0% in category C. The attainment rates of treatment target levels for high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were 70.9% overall, and the attainment rates of triglyceride treatment target levels were 63.7% overall. These findings revealed that the current attainment rates achieved by lipid-lowering therapy are higher than those before new guidelines were published, due to the use of new powerful statins. However it remains uncertain whether more aggressive lipid-lowering therapy will be needed in Japan, since the anti-atherosclerotic effects of lipid-lowering therapy in Japanese patients are not yet established.

**Key Words :** *Hyperlipidemia, Lipid-lowering therapy, Guideline, Treatment target level*

Received Sep. 12, 2003. Accepted Jan. 23, 2004.

(JJCDP 39:111-119, 2004)

## 抗菌薬治療，感染叢のコントロール

真弓 俊彦\*

Toshihiko Mayumi

ここでの「Grade」はその根拠となった文献のレベルを示すもので、推奨度を示すものではない<sup>1)</sup>。つまり、Gradeが高いから推奨されるわけではなく、また、逆もしかりである。また、重要な診療行為で必要性が明らかであるため、その行為を行わない場合には倫理的問題が生じるなどの理由で、現時点では質の高い研究を施行できない場合もある。おのおの診療内容の患者への適応は施設をはじめ種々の社会的要因や患者、家族の意向によって決定されるべきである。

### 抗菌薬治療

▼要点：敗血症患者では細菌培養を行った後に、早急に、コミュニティや施設の傾向から、類推される起因为菌に感受性があり感染叢で有効な薬剤濃度に達すると思われる広域スペクトルの抗菌薬を十分量使用する。

### ガイドラインの内容

(1) 抗菌薬の静脈投与は、重症の敗血症と診断した場合にはその最初の1時間内に、適切な細菌培養を行った後に、開始する。

☞ Grade E

(2) 当初のempiricalな抗菌療法は、類推される病原体（細菌や真菌）に有効で、敗血症の原発叢と考えられる部位に移行する、1種類以上の抗菌薬を用いる。抗菌薬の選択はそのコミュニティや病院で疑われる起因为菌によって選択する。

☞ Grade D

(3) 抗菌薬の種類は微生物や臨床データに基づい

て48～72時間で再検討すべきである。それは、よりスペクトルの狭い抗菌薬を使用することにより、耐性菌の発生を阻止し、副作用を減らし、コストを削減するためである。いったん、原因病原体が同定された後の、抗菌薬の2種類以上の投与は単剤投与よりも有効というエビデンスはない。治療は典型的な場合には7～10日間継続し、臨床反応でその継続の有無を決定する。

☞ Grade E

(a) 専門家の一部には緑膿菌に対し抗菌薬の多剤併用投与を好むものもいる。

☞ Grade E

(b) 専門家の多くは、抗菌薬の多剤併用療法を重症敗血症や敗血症性ショックの好中球減少患者に用いる。好中球減少患者には、広域スペクトルの抗菌薬を好中球減少期間中用いる。

☞ Grade E

(4) もし、現在の臨床症状が感染に由来するものではないと診断された場合には、耐性菌やほかの病原菌の交代現象を最小限にするために、抗菌薬はただちに中止する。

☞ Grade E

### ガイドラインの解説

重症の敗血症と診断した場合には、最初に血管確保や輸液、呼吸循環動態の安定化を図った後、できるだけ早期に抗菌薬の静脈投与を開始する。抗菌薬を投与後の細菌培養検査では正しく判定できないこともあり、抗菌薬投与前に適切な培養検体を得る。

使用する抗菌薬のempiricalな選択には、患者の履歴、基礎疾患、臨床症状、コミュニティや病院での起因为菌の特性、感染叢での薬剤濃度などから選択する。

最初に選択した抗菌薬が有効でない場合には患者の予後は不良であることが多数の研究で示されており、重症患者では初期の抗菌薬投与は十分に広域ス

\* 名古屋大学医学部救急部，集中治療部

表1 感染叢の制御

感染叢制御の手技	例
ドレナージ	腹腔内膿瘍 膿胸 敗血症性関節炎 腎盂腎炎, 胆管炎
デブリードメント	壊死性筋膜炎 感染性膵壊死 腸管梗塞 縦隔炎
デバイスの除去	汚染した血管カテーテル 尿道カテーテル 微生物がコロニーを形成した気管内チューブ 汚染した子宮内避妊具
徹底的なコントロール	憩室炎に対するS状結腸切除 壊死性胆嚢炎に対する胆嚢摘出術 クロストリジウム菌壊死に対する患肢切断

ペクトルをもったものにする。この広域スペクトルの抗菌薬の使用は、菌交代現象や薬剤耐性菌の出現を抑制するため必要最小限にすべきであるが、重症敗血症患者や敗血症性ショックの患者では起因菌が同定され、薬剤感受性が明らかになるまでとする。

敗血症や敗血症性ショックの患者の多くでも血液細菌培養が陰性であることを知っていなければならない。そのため、抗菌薬を続行するか、狭めるか、中断するかは、臨床判断や他の培養結果に基づいて行われるべきである。

**ガイドラインはこう見る**

ここで述べられている抗菌薬の使用法は抗菌薬使用の基本であり、目新しい事項はない。重症敗血症患者や敗血症患者では抗菌薬の使用は必須であり、その使用の有無など質の高い研究は実施できないのが現状である。しかしながら、敗血症が遷延し、多数の抗菌薬を使用した後の、緑膿菌と methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) が交互に出現したり、真菌感染症に難渋する状況、ceftazidime (CAZ) やカルバペネム耐性の緑膿菌、多剤耐性 *Xanthomonas maltophilia* など、臨床で現在問題となり対処に悩んでいる状況やその対処に関する記載がほとんどない。これらに関しては、海外と日本という違いもあるが、結局は十分な権限を持った各施設の infection control team (ICT) がサーベイランスを行い、ガイドラインの推奨通り、各施設の傾向を十分把握し、耐性菌が出現しないように対処するのが原則である。

一方、免疫グロブリンは今まで施行されたおのお

の無作為化比較対照試験 (RCT) の対象症例数が少ないものの、おのおの研究や、メタアナリシスでも、その使用によって、敗血症患者の予後を向上させることが示されているが<sup>2)</sup>、このガイドラインではまったく言及されていないのが不思議である。

**感染叢のコントロール**

▼要点：感染叢のコントロールは敗血症の治療の成否を左右する重要事項である。そのためには、敗血症、とくに、重症敗血症や敗血症性ショックではデバイスの除去、ドレナージや手術などで制御可能な感染叢の有無を綿密に検索することが重要である。

**ガイドラインの内容**

(1) 重症敗血症のすべての患者で、コントロールできるような感染叢、とくに、膿瘍や局所感染のドレナージ、感染壊死組織のデブリードメント、感染の可能性のある医療機器 (デバイス) の除去、微生物の感染が生じている部位の徹底的なコントロールの有無を評価するべきである (表1)。

Grade E

(2) 最適な感染叢制御の方法はおのおの方法の利点と欠点を考慮しなければならない。感染叢制御の方法はさらなる合併症、たとえば、出血、瘻孔、不慮の臓器損傷を招く可能性がある。通常、感染叢の制御のための手技は病態をさらに悪化させること

の少ないものを選択する。つまり、膿瘍のドレナージでは外科的よりも経皮的なものとする。

☞ Grade E

(3) 感染叢がコントロール可能な、腹腔内膿瘍、消化管穿孔、胆管炎、腸管虚血が重症敗血症や敗血症性ショックの原因と同定された場合には、初期の蘇生が終了すればただちに感染叢の制御を行う。

☞ Grade E

(4) もし、血管内のデバイスが重症敗血症や敗血症性ショックの原因である可能性がある場合には、他の血管内デバイスを確保した後に、それらをただちに除去すべきである。

☞ Grade E

### ガイドラインの解説

臨床医はほかの分野の専門家と協力のもと、微生物検体の採取、ドレナージ、デブリードメント、感染叢の除去を行う。

症例集積研究や専門家の意見によれば、病態の悪化している重症敗血症患者の生存率を最大とするためには、迅速な感染叢の除去が必須である。

院内血流感染の原因の多くが血管内デバイスによると考えられている。通常、患者が感染叢不明で熱発した際には感染叢が明らかになるまで、挿入されている血管内デバイスは残したままにしてもよいかも知れないが、患者が感染叢不明な重症敗血症や敗血症性ショックの際には、血管内デバイスがたとえ、トンネル化で作成されていたり、外科的に挿入されていても、それを除去し、新たな血管内デバイスを挿入すべきである。

### ガイドラインはこう見る

この感染叢の除去・制御に関しても、ここで述べられていることは、敗血症に対する基本的事項である。専門家はこれらなくして敗血症のコントロールは不可能と考えており、その有無による無作為化比較対照試験は倫理的に行うことができず、いずれも根拠となる文献レベルは低い。しかしながら、種々の診断機器や治療手技の進歩によって、より早期の正確な診断や低侵襲の手技が可能となっており、患者を正しく綿密に診察し、異常所見を早期に感知し、マネージメントできる臨床手腕によって患者の転帰はますます左右されるようになってきていることを肝に銘じなければならない。

### まとめ

抗菌薬の使用に関しても感染叢のドレナージに関しても自明なことが多く、質の高い研究はもはや行えない事例が多く、根拠となる論文のレベルは決して高いものではない。しかしながら、このガイドラインでも繰り返し述べられているように個々の患者において基本的事項を注意深く行うことが感染症治療の原則である。

### 【文 献】

- 1) Dellinger PR, Carlet JM, Masur H, et al : Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 32 : 858-873, 2004.
- 2) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al : Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, vol 1 (29-August-2003 Updated).