

な阻害物質である。

d. 外因系および内因系経路の統合

FX活性化への2種の経路の概念は*in vitro*研究に基づいている。しかし、先天性欠損症による臨床例においてはこの概念を必ず支持するものではなく、特に内因系経路に関するものはこれに対抗するものである。すなわち、第VIIIあるいは第IX因子欠損症患者は明確な出血傾向を示し、第XI因子欠損症では軽度の出血性疾患がみられるが、第XII欠損例ではむしろ血栓塞栓の問題が認められる。このように、同一経路に関与すると考えられるこれらの因子の欠損症が相反する止血問題に結びついているのである。その後の研究により、TF/第VIIa因子複合体は第X因子だけでなく、第IX因子をも活性化し、後者はFVIIIa存在下にFXaを生成することが確認された。第VII因子レベルにおけるこの増幅ループ回路は正常状態では適切な止血のために必要であり、このことは血友病の臨床像により劇的に示されている。より最近では、第XI因子が関係する第二のトロンビン生成増幅ループが認められている^{17~20}。トロンビンにより生成されるFXIaは第IX因子を活性化し、第IX因子は第X因子を介してトロンビン生成をさらに誘発する。第XI因子によるトロンビンの爆発的増加によりTAFI（トロンビン活性化線溶抑制因子）が活性化され、フィブリンとプラスミノーゲンの結合部位を開裂させ、フィブリン溶解を阻害する^{21~23}。このように、限られた量のTFにより誘発された場合でも、2種の増幅回路を介して血液凝固に充分な量のトロンビンが生成されると考えられる。

補因子FVIIIaやFVaの活性は特に活性化プロテインC（APC）により制御され、このタンパク質がこれらの補因子を不活性分子に分解する。これがAPCの主要な抗凝固機能である。APCは膜タンパク質トロンボモジュリン（TM）に結合したトロンビンによりプロテインCから生成される。正常状態では、TMは内皮細胞に発現しており、内皮の抗凝固性に寄与している。炎症時にはTNFやIL-1などのサイトカインがTMの合成をダウンレギュレートしており、炎症性プロテアーゼはこの膜タンパク質を内皮から解放させる。この

現象はTFの発現とともに、内皮表面を凝固促進的に変換させる^{9~12}。局所感染においては、このことは微生物を局在させるうえで役立っているが、敗血症のような状態では広汎なフィブリン生成につながり、臓器機能障害の発生に寄与する可能性がある。

3. 敗血症の前臨床モデル

血液凝固はエンドトキシン（または他の細菌構成成分）あるいは細菌（生菌または死菌）を負荷した動物で研究されている。敗血症モデルは静脈内投与、あるいは腹腔内への感染フィブリン凝固塊の植え込み、盲腸穿刺および結紮といった局所投与で行われる。活性化凝固因子の高性能アッセイ系の大部分がヒト用として開発され、このアッセイ系に使用されている抗体は交叉反応性が低く動物では測定が困難であることから、動物モデルにおける血液凝固の研究は阻まれている。従って動物での凝固に関する詳細な研究は霊長類でのみ可能である。ヒトにおける実験的エンドトキシン血症モデルも開発されている。このモデルにおける負荷は非常に穏やかなもので、感冒様疾患を誘発する。このモデルでの凝固系活性化パターンは（亜）致命的モデルのそれとは大きく異なると考えられる。従って、ヒトのエンドトキシン血症モデルで得られた結果は、相当注意深く実際の敗血症ショックに外挿するしかないであろう。

凝固系の機構とその臨床症状への影響を正確に認識するために、敗血症モデルにおいて凝固阻害物質が使用されている。共通経路には活性部位をブロックしたFxa（DEGR-Xa）やATIIIが使用されている。外因系経路にはTFPI、抗TFモノクローナル抗体（mAb）、抗FVII mAbや活性部位をブロックしたFVIIa（DEGR-FVIIa）が使用されている。またナファモスタットなどの低分子阻害剤も敗血症モデルで試験されている^{24, 25}。内因系経路、特に接触相では、抗第XII因子mAbやC1-Inhが使用されている。APCを用いた多くの研究が敗血症モデルで行われている。

4. サイトカイン類による凝固活性化

敗血症での凝固異常に関して病因論的役割を持つと考えられるTF発現の作動物質には、エンド

トキシン、サイトカイン類であるTNFやIL-1、活性化補体がある。TNFやIL-1を注射投与した動物における組織学的研究では、投与部位での好中球の活性化やフィブリン沈着が示され^{26~28)}、これらのサイトカインの凝固促進性が支持されている。健常ボランティアにおけるTNFの全身注射投与によっても凝固とフィブリン溶解の活性化が誘発される。一般的に凝固はサイトカイン注入後数時間にわたって進行し、一方、フィブリン溶解は短期間(約60分)しか活性化されず、その後は次第に阻害されるようになり、最終的には凝固促進状態となる^{29, 30)}。

TNFやIL-1による凝固(およびフィブリン溶解)活性化は、ヒト以外の霊長類においても研究されている。体重1kgあたり100 μ gのTNFを負荷されたヒヒにおいて、プロテインCを阻害するモノクローナル抗体を併用投与しない場合には、トロンビン-抗トロンビンIII (TAT) 複合体は認められなかった³¹⁾。本モデルにおいて、TNF誘発性の凝固活性化がリン脂質微小小胞の注入により増強された。10 μ g/kgのIL-1 α によっても、ヒヒでのTAT複合体の増加が誘発され、これはプロテインC阻害がない場合でも同様であった³²⁾。IL-6もトロンビン産生を誘発することが認められている³³⁾。この産生機構は不明であるが、急性期プロテインC反応性タンパク (CRP) が関与していると考えられる³⁴⁾。つまり、サイトカインであるIL-2やIL-12も霊長類でトロンビン産生を刺激し得る。すなわち、IL-2により誘発されるものは低用量TNFやエンドトキシン投与後に認められるものと非常に類似している³⁵⁾。一方、IL-12によるものはより多彩であり持続的で24時間にわたって継続する³⁶⁾。おそらく、これらいずれかのサイトカインによるトロンビン産生は、TNFおよびIL-1の放出を介するものであると考えられる。

特に、ある種のサイトカインが凝固促進状態を誘発するという主張は慎重に検討しなければならない。即ち、それらの研究で観察されている低用量トロンビンは、単にプロテインC活性化を刺激して抗凝固状態という結果になっているにすぎないかもしれないからである。さらに、サイトカイン類によるトロンビン産生は主に外因系経路により起こると考えられる。またサイトカイン、例え

ば高用量IL-2は接触相の顕著な活性化を誘発すると考えられる³⁷⁾。このことは、産生されたトロンビン全てが外因系経路の活性化に由来するものではないという可能性も生じさせる。これらを考慮しても、敗血症カスケードのカギとなるメディエーターであるサイトカインが凝固系の活性化を誘発し得るということを明確に示すものである。

5. 敗血症モデルにおける凝固系の活性化

a. 外因系および共通経路の活性化

動物にエンドトキシンや生菌を負荷すると、凝固系の一過性の活性化だけではなくTNF, IL-1, IL-6およびその他のサイトカインの放出を誘発する。モデルによっては、顕著なフィブリン形成を伴う。ヒトにおいては低用量のエンドトキシンでは顕著なフィブリン形成を誘発しない。抗第VII因子抗体や抗TF抗体を用いた研究で明らかにされているように^{38, 39)}、凝固は外因系経路を介してのみ起こる。とりわけ、このような物質はサイトカインの反応に及ぼす影響は有さなかった。抗TNF抗体、可溶性TNF受容体、IL-1raを用いた研究では、このようなヒト実験モデルでのトロンビン生成がサイトカインと無関係に起こり、エンドトキシンによる末梢血単核細胞や内皮細胞の直接的刺激に由来するらしいことが明らかにされている⁴⁰⁾。実験的エンドトキシン血症では、フィブリン溶解系の活性化を反映したプラスミン産生が既に遮断されており(プラスミノゲン活性化因子阻害因子1 [PAI-1] の濃度増大による)、この時、凝固系活性化は最大となり(負荷後約3~4時間)^{41, 42)}、この状況は凝固促進状態と呼ばれている。前述のように、低濃度トロンビンはプロテインCを活性化して抗凝固活性を示すことから、この解釈は正確ではない可能性がある。チンパンジーの類似モデルで同様の知見が得られている³⁹⁾。意外にも、抗IL-6 mAb添加実験では、その機構については不明であるが、低用量エンドトキシンによる凝固系活性化におけるIL-6の役割が明らかにされている⁴³⁾。

致死量あるいは亜致死量のエンドトキシンまたは生菌を負荷後、約1~2時間にTNF濃度は最大となり、一方IL-1 β 濃度はやや遅れて最大となる。これらのモデルでは凝固系だけでなくフィブリン

溶解系も活性化されるが、負荷後数時間にはフィブリン溶解系は再び阻害され、凝固系はより長時間持続する⁴⁾。とりわけ、このような活性化は、緩やかで著しいフィブリノーゲンの消費とフィブリンの生成を伴う。軽度のエンドトキシン血症とは対照的に、より重篤な敗血症モデルではTNF阻害により凝固系の活性化が減少するが、フィブリン溶解系にはほとんど影響がない⁴⁴⁾。同様に、これらのモデルでIL-1raは凝固系の活性化を低下させ、プラスミン形成には影響しない³²⁾。このように重症の敗血症モデルでは、凝固系の活性化は炎症性サイトカインの放出に左右される。最終的にはこれらのモデルでの凝固系阻害物質がプラスミン形成を減少させる。このように、軽度の実験的エンドトキシン血症とは異なり、(重)致死性敗血症モデルではフィブリンによりプラスミン形成が強く促進される。

敗血症時のTF発現部位については、重症敗血症モデルによる研究がある。TFは末梢血中白血球、種々の臓器の浸潤白血球^{45, 46)}、脾臓や動脈由来の内皮細胞^{47~49)}、および肺や腎臓に見出されている^{47, 50~52)}。さらにTFは、エンドトキシン刺激単球に由来するリン脂質微小小胞に存在すると考えられる⁷⁾。実際、髄膜炎菌敗血症患者ではTF陽性のトロンビン産生性微小小胞が循環血中に存在すると考えられる⁵³⁾。

マウスの致死性エンドトキシンモデルにおいて、抗TF処置により死亡率と凝固因子消費が減少したが、一方でTNF放出には影響がみられなかった⁵⁴⁾。同様に、ヒビの致死性大腸菌モデルでは、抗TF mAbが凝固疾患性反応を減弱し、生存率が改善した⁵⁵⁾。また活性部位阻害化FVIIa (DEGR-第VII因子)により予後が改善され、凝固疾患性反応、特に炎症性の反応も減弱した⁵⁶⁾。多くの研究がTFPIに関して施行されている。Creaseyらにより、致死量の大腸菌を負荷したヒビにおいて、負荷後短時間に投与されたTFPIにより死亡を完全に防ぐことができることが示された⁵⁷⁾。この効果には凝固系の顕著な減弱と、IL-6反応の低下により示される炎症反応の減弱が伴っていた⁵⁷⁾。負荷4時間後のTFPI投与でも生存率は40%であった。初期の12時間において、臨床的および血行力学的パラメーターにTFPIが影響しな

かったことは注目すべきことである。同様の結果がその後の研究でも得られている^{58~62)}。TFPIはまたグラム陰性菌腹膜炎ウサギにおけるアウトカムも改善し、死亡を防御している⁶³⁾。

TFPI, DEGR-VIIaや抗TF mAbなどの凝固阻害物質は、敗血症モデルでアウトカムに良好な影響をもたらす。同様の有益な効果がAPC⁶⁴⁾、高用量ATIII^{65, 66)}でも認められている。これらの研究では全凝固系の顕著な阻害が認められるだけでなく、例えばIL-6, IL-8放出の減少により反映される、炎症性反応の減弱も見られた。トロンビン, FVIIa, Fxaなどの凝固プロテアーゼは、プロテアーゼ-活性化受容体⁶⁷⁾やおそらくその他の受容体^{68, 69)}と相互作用して細胞を誘発することが可能である。従って、凝固系の阻害により、その他の細胞反応、恐らく炎症性の反応(炎症への効果は凝固に関するものに対する二次的なものである)を減弱することで敗血症の死亡率を改善すると推測することが可能である。さらに、DEGR-Xaに関する研究で示されたように、凝固系そのものの阻害は敗血症での予後を改善するには充分ではない⁷⁰⁾。明らかに、ある種の凝固系阻害物質は凝固への効果に対して二次的ではない炎症反応に及ぼす独自の効果を有している。現在進められている研究において、凝固系阻害物質のこのような抗炎症効果に関する分子機構が明らかにされるに違いない。考えられる可能性としては、FVIIaの細胞シグナル伝達効果、凝固系阻害物質により誘発される内皮細胞によるプロスタサイクリン生成、および炎症反応を遮断する最近発見されたAPC受容体の刺激がある^{69, 71, 72)}。

b. 接触相の活性化

遺伝的欠損症の臨床的徴候と内因系経路凝固因子の考えられる役割との矛盾により、凝固系の概念を見直すことになり、第VIII, IX, XI因子の主な凝固機能は外因系経路の活性化の増幅であるとみなされている。従って*in vivo*での止血における第XII因子の正確な役割はそれほど明確なものではない。第XII因子の構造からはフィブリン溶解における役割が示唆される。実際、第XII因子欠損患者では多少フィブリン溶解反応が障害されており⁷³⁾、このことは第XII因子濃度の低下と

血栓塞栓性疾患の関係を説明するものと考えられる。これらの活性に加えて、接触相はHKからのブラジキニン産生能（カリクレインによる）でよく知られている。このノナペプチドは低濃度で血管拡張、血圧低下、血管透過性増大、気管支収縮を誘発する⁷⁴。これらの効果の幾つかは一酸化窒素（NO）生成の誘発によるものである。さらに接触相の活性化生成物は好中球を誘引し、補体を活性化する^{75~77}。このように接触相は強力な炎症系であり、敗血症の病因に寄与しているものと考えられる。

ブラジキニンなどの活性化生成物の循環血中濃度は敗血症実験モデルでは上昇しており、一方、第XII因子、プレカリクレインやHKの濃度は減少しており^{78,79}、接触相の活性化を示すものである。このような変化は致死性敗血症では極めて著明であり、ヒヒのモデルでは平均動脈圧の持続的な低下を伴っており、致死性敗血症時の血行力学的変化にブラジキニンが関与していることが示唆される⁷⁹。致死用量の大腸菌を静脈内負荷したヒヒをmAbで前処置することにより、第XII因子活性化が阻害され、非可逆的血圧低下が減弱し、生存期間が延長した⁸⁰。mAb処置はまた補体活性化、フィブリン溶解活性化、サイトカインや好中球エラストラーゼの放出などを減弱させ、第XII因子の多様な炎症誘発性効果が示されている⁸¹。このような事実は、ブラジキニン受容体拮抗剤がエンドトキシン血症に続く血圧低下に無効である⁸²ことから、敗血症時の接触相の活性化による降圧効果が他の炎症系とのクロストークに影響されるという可能性をますます想起させる。接触相に関する他の特異性のより低い阻害物質の良好な効果についてもまた動物モデルで報告されている。すなわち致死量P. aeruginosa負荷ブタ（このモデルでは90%の動物が6時間以内に死亡する）において、 α 1-アンチトリプシン-Pittsburgh（反応中心部のいわゆるPI位が変異した α 1-アンチトリプシンで、強力な第XIIa因子／カリクレイン／トロロンビン阻害性物質となったもの）は、接触相のタンパク質低下を遅延させ、最終死亡率には影響がみられなかったが、生存期間を延長させた⁸³。しかし敗血症ヒヒでの追跡研究では、“Pittsburgh”変異体は凝固障害を悪化させ、これはタンパク質

分解生成物の蓄積によるものと考えられた⁸⁴。従ってこの阻害物質は臨床での敗血症で評価されることはおそくないであろう。

イヌにおける他の研究では、高用量C1-Inhは大腸菌エンドトキシン負荷後の早期肺機能障害を改善することが示され、これにはプレカリクレイン、第XI因子の消費の減弱を伴っていたが、第XII因子の減少は影響を受けなかった⁸⁵。C1-Inhの好ましい効果は敗血症のヒヒモデルでも認められており（動物は7日まで観察された）、接触相活性化の減弱のみならず補体活性化の減弱も伴っていた⁸⁶。これらを合わせると、接触相活性化阻害物質の投与は、穏やかではあるが有益な効果を実験的敗血症において有する可能性があることが示されている。

エンドトキシンなどの細菌産生物は*in vitro*で接触相を活性化する^{87,88}。従って、接触相タンパク質の細菌およびその産生物との直接的な相互作用は、敗血症時の活性化の誘因になるとみなすことができる。しかし致死性ヒヒモデルにおいて接触相の活性化はその経過上、負荷後数時間のようには後期ほど明白であった⁷⁹。さらに健常ボランティアにおける低用量エンドトキシン負荷では、エンドトキシン静脈内投与後3~5時間まで接触相活性化は認められなかった⁸⁹。この時間的経過により、観察された活性化は細菌や注入されたエンドトキシンによる直接的な相の活性化に起因するものではなく、他の機構を示すことが示唆される。ヒトにおける実験的エンドトキシン血症時の接触相活性化は常に見られるものではないことに注意すべきである⁴¹。また*in vivo*でエンドトキシンが示す効果の大部分を生じさせるTNF- α の注射投与は、ヒトでは接触相の活性化を誘発しない²⁹。このように、軽度の炎症性（エンドトキシン）刺激後、接触相の活性化が引き起こされるか否かはなお不明である。

6. 結語

凝固系の外因系および内因系経路はもはや個別の存在と考えるべきでなく、TF／第VII因子複合体を介して至適トロロンビン産生を付与する統合系と考えるべきである。凝固系における第XII因子や他の接触相タンパク質の役割はあまり明確では

なく、恐らくフィブリン溶解や炎症にとってより重要なものと考えられる。

TF/第VII因子複合体経路を介する凝固系活性化は、これが全てではないにしても、主要なものとして動物やヒトの敗血症モデルで発生していることは疑いのないことである。より重症の敗血症動物モデルでは、この活性化は最も悪化したDICに関係している。この後者のモデルでは、TF/FVIIaの阻害物質は、負荷後に投与しても死亡率を改善する。これまでの知見の全てが、このような阻害物質の有益効果が凝固に対するものではなく、炎症カスケードに及ぼす効果に関連する可能性を支持していることは驚くべきことである。

このような抗炎症効果の分子的経路を解明することは、それらが敗血症における死亡につながる事象においてキープロセスであると考えられるた

め、非常に重要である。

敗血症患者における凝固時間の延長と血小板数減少に関する解釈には、それらが凝固系の活性化以外の過程に由来していると考えられるため、臨床的意味に関する研究がさらに必要である。

著明なフィブリノーゲン消費がないトロンビンの中程度の産生増加は、大多数の敗血症患者に見られることから、そのような産生がプロテインCの活性化により実際に有用であると考えられることから、その意味についても批判的評価が必要である。

患者における凝固阻害物質による研究により、ヒト敗血症病因論における凝固系活性化の重要性と生物学的因果関係が明らかにされるべきである。

文 献

- Hack, C.E., Aarden, L.A., Thijs, L.G.: Pole of cytokines in sepsis. *Adv Immunol* **66** : 101 - 195, 1997.
- Vervloet, M.G., Thijs, L.G., Hack, C.E.: Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* **24** : 33 - 44, 1998.
- Griffin, J.H.: Blood coagulation. The thrombin paradox. *Nature* **378** : 337 - 338, 1995.
- de Boer, J.P., Creasy, A.A., Chang, A. et al.: Activation patterns of coagulation and fibrinolysis in baboons following infusion with lethal or sublethal dose of *Escherichia coli* Circ Shock **39** : 59 - 67, 1993.
- de Boer, J.P., Creasey, A.A., Chang, A. et al.: Alpha-2-macroglobulin functions as an inhibitor of fibrinolytic, clotting, and neutrophilic proteinases in sepsis: studies using a baboon model. *Infect Immun* **61** : 5035 - 5043, 1993.
- Semeraro, N., Colucci, M.: Tissue factor in health and disease. *Thromb Haemost* **78** : 759 - 764, 1997.
- Satta, N., Toti, F., Feugeas, O. et al.: Monocyte vesiculation is a possible mechanism for dissemination of membrane-associated procoagulant activities and adhesion molecules after stimulation by lipopolysaccharide. *J Immunol* **153** : 3245 - 3255, 1994.
- Osterub, B.: Tissue factor expression by monocytes: regulation and pathophysiological roles. *Blood Coagul Fibrinolysis* **9** (Suppl 1) : S9 - S14, 1998.
- Saadi, S., Holzknicht, R.A., Patte, C.P. et al.: Complement-mediated regulation of tissue factor activity in endothelium. *J Exp Med* **182** : 1807 - 1814, 1995.
- Bevilacqua, M.P., Pober, J.S., Majeau, G.R. et al.: Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* **83** : 4533 - 4537, 1986.
- Nawroth, P.P., Handley, D.A., Esmon, C.T. et al.: Interleukin 1 induces endothelial cell procoagulant while suppressing cell-surface anticoagulant activity. *Proc Natl Acad Sci USA* **83** : 3460 - 3464, 1986.
- Bevilacqua, M.P., Pober, J.S., Majeau, G.R. et al.: Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med* **160** : 618 - 623, 1984.
- Colucci, M., Balconi, G., Lorenzetti, R. et al.: Cultured human endothelial cells generate tissue factor in response to endotoxin. *J Clin Invest* **71** : 1893 - 1896, 1983.
- Moore, K.L., Andreoli, S.P., Esmon, N.L. et al.: Endotoxin enhances tissue factor and suppresses thrombomodulin expression of human vascular endothelium in vitro. *J Clin Invest* **79** : 124 - 130, 1987.
- Sandset, P.M.: Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)-an update. *Haemostasis* **26** (Suppl 4) : 154 - 165, 1996.
- Veer van't, C.V., Mann, K.G.: Regulation of tissue factor initiated thrombin generation by the stoichiometric inhibitors tissue factor pathway inhibitor, antithrombin-III, and heparin cofactor-II. *J*

- Biol Chem **272** : 4367 - 4377, 1997.
- 17) Gailani, D., Broze, G.J.J.: Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science* **253** : 909 - 912, 1991.
 - 18) Naito, K., Fujikawa, K.: Activation of human blood coagulation factor XI independent of factor XII. Factor XI is activated by thrombin and factor X_{ia} in the presence of negatively charged surfaces. *J Biol Chem* **266** : 7353 - 7358, 1991.
 - 19) Minnema, M.C., Pajkrt, D., Wuillemin, W.A. et al.: Activation of clotting factor XI without detectable contact activation in experimental human endotoxemia. *Blood* **92** : 3294 - 3301, 1998.
 - 20) Minnema, M.C., ten Cate, H., Hack, C.E.: The role of factor XI in coagulation. A matter of revision. *Semin Thromb Hemost* **25** : 419 - 428, 1999.
 - 21) Bornne von dem, P., Bajzar, L., Meijers, J.C. et al.: Thrombin-mediated activation of factor XI results in a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-dependent inhibition of fibrinolysis. *J Clin Invest* **99** : 2323 - 2327, 1997.
 - 22) Borne von dem, P., Meijers, J.C., Bouma, B.N.: Feedback activation of factor XI by thrombin in plasma results in additional formation of thrombin that protects fibrin clots from fibrinolysis. *Blood* **86** : 3035 - 3042, 1995.
 - 23) Minnema, M.C., Friederich, P.W., Levi, M. et al.: Enhancement of rabbit jugular vein thrombolysis by neutralization of factor XI. In vivo evidence for a role of factor XI as an anti-fibrinolytic factor. *J Clin Invest* **101** : 10 - 14, 1998.
 - 24) Uchiba, M., Okajima, K., Murakami, K. et al.: Effects of plasma kallikrein specific inhibitor and active-site blocked factor VIIa on the pulmonary vascular injury induced by endotoxin in rats. *Thromb Haemost* **78** : 1209 - 1214, 1997.
 - 25) Uachiba, M., Okajima, K., Murakami, K. et al.: Effect of nafamostat mesilate on pulmonary vascular injury induced by lipopolysaccharide in rats. *Am J Respir Crit Care Med* **155** : 711 - 718, 1997.
 - 26) Butler, L.D., Layman, N.K., Cain, R.L. et al.: Interleukin 1-induced pathophysiology: induction of cytokines, development of histopathologic changes, and immunopharmacologic intervention. *Clin Immunol Immunopathol* **53** : 400 - 421, 1989.
 - 27) Remick, D.G., Strieter, R.M., Eskandari, M.K. et al.: Role of tumor necrosis factor-alpha in lipopolysaccharide-induced pathologic alterations. *Am J Pathol* **136** : 49 - 60, 1990.
 - 28) Movat, H.Z., Burrowes, C.E., Cybulsky, M.I. et al.: Acute inflammation and a Shwartzman-like reaction induced by interleukin-1 and tumor necrosis factor. Synergistic action of the cytokines in the induction of inflammation and microvascular injury. *Am J Pathol* **129** : 463 - 476, 1987.
 - 29) van der Poll, T., Buller, H.R., ten Cate, H. et al.: Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med* **322** : 1622 - 1627, 1990.
 - 30) van der Poll, T., Levi, M., Buller, H.R. et al.: Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med* **174** : 729 - 732, 1991.
 - 31) Taylor, F.B.J., He, S.E., Change, A.C. et al.: Infusion of phospholipid vesicles amplifies the local thrombotic response to TNF and anti-protein C into a consumptive response. *Thromb Haemost* **75** : 578 - 584, 1996.
 - 32) Jansen, P.M., Boermeester, M.A., Fischer, E. et al.: Contribution of interleukin-1 to activation of coagulation and fibrinolysis, neutrophil degranulation, and the release of secretory-type phospholipase A2 in sepsis: studies in nonhuman primates after interleukin-1 alpha administration and during lethal bacteremia. *Blood* **86** : 1027 - 1034, 1995.
 - 33) Stouthard, J.M., Levi, M., Hack, C.E. et al.: Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost* **76** : 738 - 742, 1996.
 - 34) Cermak, J., Key, N.S., Bach, R.R. et al.: C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* **82** : 513 - 520, 1993.
 - 35) Baars, J.W., de Boer, J.P., Wagstaff, J. et al.: Interleukin-2 induces activation of coagulation and fibrinolysis: resemblance to the changes seen during experimental endotoxaemia. *Br J Haematol* **82** : 295 - 301, 1992.
 - 36) Lauw, F.N., Dekkers, P.E. Te, V.A. et al.: Interleukin-12 induces sustained activation of multiple host inflammatory mediator systems in chimpanzees. *J Infect Dis* **179** : 646 - 652, 1999.
 - 37) Hack, C.E., Wagstaff, J., Strackv, S.R. et al.: Studies on the contact system of coagulation during therapy with high doses of recombinant IL-2: implications for septic shock. *Thromb Haemost* **65** : 497 - 503, 1991.
 - 38) Biemond, B.J., Levi, M., ten Cate, H. et al.: Complete inhibition of endotoxin-induced coagulation activation in chimpanzees with a monoclonal Fab fragment against factor VII/VIIa. *Thromb Haemost* **73** : 223 - 230, 1995.
 - 39) Levi, M., ten Cate, H., Bauer, K.A. et al.: Inhibition of endotoxin-induced activation of coagulation and fibrinolysis by pentoxifyline or by a monoclonal anti-tissue factor antibody in chimpanzees. *J Clin Invest* **93** : 114 - 20, 1994.
 - 40) van der Poll, T., Levi, M., van Deventer, S.J. et al.: Differential effects of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies on systemic inflammatory responses in experimental endotoxemia in chimpanzees.

- Blood **83** : 446 - 451, 1994.
- 41) van Deventer, S.J., Buller, H.R., ten Cate, J.W. et al.: Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* **76** : 2520 - 2526, 1990.
 - 42) Suffredini, A.F., Harpel, P.C., Parrillo, J.E.: Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med* **320** : 1165 - 1172, 1989.
 - 43) van der Poll, T., Levi, M., Hack, C.E. et al.: Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. *J Exp Med* **179** : 1253 - 1259, 1994.
 - 44) van der Poll, T., Jansen, P.M., Van Zee, K.J. et al.: Pretreatment with a 55-kDa tumor necrosis factor receptor- immunoglobulin fusion protein attenuates activation of coagulation, but not of fibrinolysis, during lethal bacteremia in baboons. *J Infect Dis* **176** : 296 - 299, 1997.
 - 45) Higure, A., Okamoto, K., Hirata, K. et al.: Macrophages and neutrophils infiltrating into the liver are responsible for tissue factor expression in a rabbit model of acute obstructive cholangitis. *Thromb Haemost* **75** : 791 - 795, 1996.
 - 46) Todoroki, H., Higure, A., Okamoto, K. et al.: Possible role of platelet-activating factor in the in vivo expression of tissue factor in neutrophils. *J Surg Res* **80** : 149 - 155, 1998.
 - 47) Drake, T.A., Cheng, J., Chang, A. et al.: Expression of tissue factor, thrombomodulin, and E-selectin in baboon with lethal *Escherichia coli* sepsis. *Am J Pathol* **142** : 1458 - 1470, 1993.
 - 48) Semeraro, N., Triggiani, R., Montemurro, P. et al.: Enhanced endothelial tissue factor but normal thrombomodulin in endotoxin-treated rabbits. *Thromb Res* **71** : 479 - 486, 1993.
 - 49) Semeraro, N., Triggiani, R., Montemurro, P. et al.: Enhanced endothelial tissue factor but normal thrombomodulin in endotoxin-treated rabbits. *Thromb Res* **71** : 479 - 486, 1993.
 - 50) Mackman, N., Sawdey, M.S., Keeton, M.R. et al.: Murine tissue factor gene expression in vivo. Tissue and cell specificity and regulation by lipopolysaccharide. *Am J Pathol* **143** : 76 - 84, 1993.
 - 51) Erlich, J., Fearn, C., Mathison, J. et al.: Lipopolysaccharide induction of tissue factor expression in rabbits. *Infect Immun* **67** : 2540 - 2546, 1999.
 - 52) Hara, S., Asada, Y., Hatakeyama, K. et al.: Expression of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in rats lungs with lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation. *Lab Invest* **77** : 581 - 589, 1997.
 - 53) Nieuwland, R., Berckmans, R.J., McGregor, S. et al.: Cellular origin and procoagulant properties of microparticles in meningococcal sepsis. *Blood* **95** : 930 - 935, 2000.
 - 54) Dackiw, A.P., McGilvray, I.D., Woodside, M. et al.: Prevention of endotoxin-induced mortality by antitissue factor immunization. *Arch Surg* **131** : 1273 - 1278, 1996.
 - 55) Taylor, F.B.J., Chang, A., Ruf, W. et al.: Lethal *E. coli* septic shock is prevented by blocking tissue factor with monoclonal antibody. *Crit Shock* **33** : 127 - 134, 1991.
 - 56) Taylor, F.B., Chang, A.C., Peer, G. et al.: Active site inhibited factor VIIa (DEGR VIIa) attenuates the coagulant and interleukin-6 and -8, but not tumor necrosis factor, responses of the baboon to LD100 *Escherichia coli*. *Blood* **91** : 1609 - 1615, 1998.
 - 57) Creasey, A.A., Chang, A.C., Feigen, L. et al.: Tissue factor pathway tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from *Escherichia coli* septic shock. *J Clin Invest* **91** : 2850 - 2856, 1993.
 - 58) Carr, C., Bild, G.S., Chang, A.C. et al.: Recombinant *E. coli*-derived tissue factor pathway inhibitor reduces coagulopathic and lethal effects in the baboon gram-negative model of septic shock. *Crit Shock* **44** : 126 - 137, 1994.
 - 59) Randolph, M.M., White, G.L., Kosanke, S.D. et al.: Attenuation of tissue thrombosis and hemorrhage by ala-TFPI does not account for its protection against *E. coli*4a comparative study of treated and untreated non-surviving baboons challenged with LD100 *E. coli*. *Thromb Haemost* **79** : 1048 - 1053, 1998.
 - 60) Bregengard, C., Nordfang, O., Wildgoose, P. et al.: The effect of two-domain tissue factor pathway inhibitor on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation in rabbits. *Blood Coagul Fibrinolysis* **4** : 499 - 706, 1993.
 - 61) Elsayed, Y.A., Nakagawa, K., Kamikubo, Y.I. et al.: Effects of recombinant human tissue factor pathway inhibitor on thrombus formation and its in vivo distribution in a rat DIC model. *Am J Clin Pathol* **106** : 574 - 583, 1996.
 - 62) Warr, T.A., Rao, L.V., Rapaport, S.I.: Disseminated intravascular coagulation in rabbits induced by administration of endotoxin or tissue factor: effect of anti-tissue factor antibodies and measurement of plasma extrinsic pathway inhibitor activity. *Blood* **75** : 1481 - 1489, 1990.
 - 63) Camerota, A.J., Creasey, A.A., Patha, V. et al.: Delayed treatment with recombinant human tissue factor pathway inhibitor improves survival in rabbits with gram-negative peritonitis. *J Infect Dis* **177** : 668 - 676, 1998.
 - 64) Taylor, F.B.J., Chang, A., Esmon, C.T. et al.: Antithro-

- mbin-III prevents the lethal effects of *Escherichia coli* infusion in baboons. *Circ Shock* **26** : 227 - 235, 1988.
- 65) Taylor, F.B.J., Emerson, T.E.J., Jordan, R. et al.: Antithrombin-III prevents the lethal effects of *Escherichia coli* infusion in baboons. *Circ Shock* **26** : 227 - 235, 1988.
- 66) Bleeker, W.K., Teeling, J.L., Verhoeven, A.J. et al.: Vasoactive side effects of intravenous immunoglobulin preparations in a rat model and their treatment with recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase. *Blood* **95** : 1856 - 1861, 2000.
- 67) Camerer, E., Huang, W., Coughlin, S.R.: Tissue factor- and factor X-dependent activation of protease-activated receptor 2 by factor VIIa. *Proc Natl Acad Sci USA* **97** : 5255 - 5260, 2000.
- 68) Petersen, L.C., Thastrup, O., Hagel, G. et al.: Exclusion of known protease-activated receptors in factor VIIa-induced signal transduction. *Thromb Haemost* **83** : 571 - 576, 2000.
- 69) Cunningham, M.A., Romas, P., Hutchinson, P. et al.: Tissue factor and factor VIIa receptor / ligand interactions induce proinflammatory effects in macrophages. *Blood* **94** : 3413 - 3420, 1999.
- 70) Taylor, F.B.J., Chang, A.C., Peer, G.T. et al.: DEGR-factor Xa blocks disseminated intravascular coagulation initiated by *Escherichia coli* without preventing shock or organ damage. *Blood* **78** : 364 - 368, 1991.
- 71) Harada, N., Okajima, K., Kushimoto, S. et al.: Antithrombin reduces ischemia / reperfusion injury of rat liver by increasing the hepatic level of prostacyclin. *Blood* **93** : 157 - 164, 1999.
- 72) Taylor, F.B.J., Stearns-Kurosawa, D.J., Kurosawa, S. et al.: The endothelial cell protein C receptor aids in host defense against *Escherichia coli* sepsis. *Blood* **95** : 1680 - 1686, 2000.
- 73) Levi, M., Hack, C.E., de Boer, J.P. et al.: Reduction of contact activation related fibrinolytic activity in factor XII deficient patients. Further evidence for the role of the contact system in fibrinolysis in vivo. *J Clin Invest* **88** : 1155 - 1160, 1991.
- 74) Ichinose, M., Barnes, P.J.: Bradykinin-induced airway microvascular leakage and bronchoconstriction are mediated via a bradykinin B2 receptor. *Am Rev Respir Dis* **142** : 1104 - 1107, 1990.
- 75) Wachtfogel, Y.T., Pixley, R.A., Kucich, U. et al.: Purified plasma factor XIIa aggregates human neutrophils and causes degranulation. *Blood* **67** : 1731 - 1737, 1986.
- 76) Wachtfogel, Y.T., Kucich, U., James, H.L. et al.: Human plasma kallikrein releases neutrophil elastase during blood coagulation. *J Clin Invest* **72** : 1672 - 1677, 1983.
- 77) Schapira, M., Despland, E., Scott, C.F. et al.: Purified human plasma kallikrein aggregates human blood neutrophils. *J Clin Invest* **69** : 1199 - 1202, 1982.
- 78) Nies, A.S., Forsyth, R.P., Williams, H.E. et al.: Contribution of kinins to endotoxin shock in unanesthetized Rhesus monkeys. *Circ Res* **22** : 155 - 164, 1968.
- 79) Pixley, R.A., De La, C.R., Page, J.D. et al.: Activation of the contact system in lethal hypotensive bacteremia in a baboon model. *Am J Pathol* **140** : 897 - 906, 1992.
- 80) Pixley, R.A., De La Cadena, R., Page, J.D. et al.: The contact system contributes to hypotension but not disseminated intravascular coagulation in lethal bacteremia. In vivo use of a monoclonal anti-factor XII antibody to block contact activation in baboons. *J Clin Invest* **91** : 61 - 68, 1993.
- 81) Jansen, P.M., Pixley, R.A., Brouwer, M. et al.: Inhibition of factor XII in septic baboons attenuates the activation of complement and fibrinolytic systems and reduces the release of interleukin-6 and neutrophil elastase. *Blood* **87** : 2337 - 2344, 1996.
- 82) Berg, T., Schlichting, E., Ishida, H. et al.: Kinin antagonist does not protect against the hypotensive response to endotoxin, anaphylaxis or acute pancreatitis. *J Pharmacol Exp Ther* **251** : 731 - 734, 1989.
- 83) Colman, R.W., Flores, D.N., De La Cadena, R.A. et al.: Recombinant alpha 1-antitrypsin Pittsburgh attenuates experimental gram-negative septicemia. *Am J Pathol* **130** : 418 - 426, 1988.
- 84) Harper, P.L., Taylor, F.B., De La, C.R. et al.: Recombinant antitrypsin Pittsburgh undergoes proteolytic cleavage during *E. coli* sepsis and fails to prevent the associated coagulopathy in a primate model. *Thromb Haemost* **80** : 816 - 821, 1998.
- 85) Guerrero, R., Velasco, F., Rodriguez, M. et al.: Endotoxin-induced pulmonary dysfunction is prevented by C1-esterase inhibitor. *J Clin Invest* **91** : 2754 - 2760, 1993.
- 86) Jansen, P.M., Eisele, B., de, J.I. et al.: Effect of C1 inhibitor on inflammatory and physiologic response patterns in primates suffering from lethal septic shock. *J Immunol* **160** : 475 - 484, 1998.
- 87) Morrison, D.C., Cochrane, C.G.: Direct evidence for Hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). *J Exp Med* **140** : 797 - 811, 1974.
- 88) Herwald, H., Morgelin, M., Olsen, A. et al.: Activation of the contact-phase system on bacterial surfaces: A clue to serious complications in infectious diseases. *Nat Med* **4** : 298 - 302, 1998.
- 89) De La, C.R., Suffredini, A.F., Page, J.D. et al.: Activation of the kallikrein-kinin system after endotoxin administration to normal human volunteers. *Blood* **81** : 3313 - 3317, 1993.

敗血症と生体反応(16)

遠藤重厚*
Shigeatsu Endo

佐藤信博*
Nobuhiro Sato

八重樫泰法*
Yasunori Yaegashi

宮田美智子*
Michiko Miyata

伊藤頼子*
Yoriko Ito

北村道彦**
Michihiko Kitamura

要旨

敗血症のように生体に多大な侵襲が加わると様々な細胞が活性化され、全身性に炎症反応としてさまざまな液性因子が産生され、微小循環障害をもたらし、これが細胞、組織障害、さらには多臓器障害を引き起こす。多臓器不全は医療の進歩にも関わらず治療に難渋する病態である。本項では、敗血症性多臓器不全の病態とそれに関与する液性因子の働きについて述べる。

Key words : 多臓器不全, 液性因子, サイトカイン

16. 敗血症と多臓器不全

1. はじめに

現在、多臓器不全症候群 (multiple organ dysfunction syndrome; MODS) と呼ばれている多系統臓器不全の臨床的症候群は、重篤疾患患者の治療に関わる医師が直面する主要な治療的課題として過去数十年間にわたり浮上してきている。本症候群の発生率は集中治療室に入室した重篤疾患患者の15%に達する。複雑な免疫病態生理学的病態、本来であれば生存が期待される患者に及ぼす顕著にネガティブな影響、非常に大きな社会経済学的重要性については一般に同意が得られているものの、その正確な定義については実際の、概念的な面において見解に相違が認められている¹⁾。

集中治療における漸進にも関わらず、MODSの死亡率は相変わらず50%を超えている。矛盾す

ることではあるが、MODSは医療の進歩による疾患とみなされている。MODSはTilneyら²⁾により1973年に初めて認識されたが、一つの疾患として受け入れられるまでには更に時間を要した。

しかしMODSの発症は、最大限の治療にも関わらず死までのプロセスが単に長引く以外のことも意味している。MODSは遺伝子的、細胞的、臓器特異的レベルでの急性炎症反応に対する不適切な宿主制御により、重篤または反復的な組織損傷が最大限に達することであるとみなされている。これには、特にMODSにおいて生じる敗血症に伴う全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome; SIRS) において全般的内皮細胞損傷を伴う。しかし様々な非感染性障害 (外傷, 膵炎, 虚血-再灌流臓器損傷) もMODSを誘発し、敗血症関連臓器機能障害に関与する経路を活性化する。さらにMODSの死亡率は障害された臓器の数により直接的に異なる

Shigeatsu Endo et al.: Sepsis and pathophysiology.

*岩手医科大学医学部 救急医学 **岩手県立胆沢病院 外科

が、これらの相互作用が炎症メディエータの動態を変化させることで炎症反応を調整する方法についてはあまりよく理解されていない³⁾。

2. 感染症に対する正常応答から敗血症性MODSのパターンまで

重度感染症に対する正常応答には、心拍数、心拍出量、酸素消費量の増加など一連の心血管系変化が含まれる⁴⁾。神経内分泌学的応答にはカテコールアミン、コルチゾール、抗利尿性ホルモン、成長ホルモン、グルカゴン、インシュリンの放出増加が挙げられる。凝固、補体カスケードおよび線溶系は活性化する。これらの変化による影響のピークは初回感染から2～5日以内に生じ、7～10日までにかけて低下する。輸液必要量の漸進的減少、脈拍と体温の下方傾向とそれに続く自発的利尿から、併発症を伴わずに臨床経過の改善が得られる。この最終的応答がみられない場合は併発症に注意すべきである。実際、数例の患者では初回感染後に頻脈、頻呼吸、発熱、全般的代謝亢進状態が維持される⁵⁾。

このパターンは広範囲な感染症または蘇生が遅延および／または不適切である場合にしばしば観察される。時にこの炎症反応は、24～72時間以内に発症する現象である急性肺傷害 (acute lung injury: ALI) に関連している。ALIの重症型であるacute respiratory distress syndrome (ARDS)の死亡率は50%以上であるともいわれている⁶⁾。低酸素血症による死亡は稀である。最も頻出な死亡原因は、通常院内肺炎に関連している進行性MODSである⁷⁾。ALI発症後には二つの一般的な臓器機能不全の臨床パターンがみられる。最初の臨床経過は最も頻出にみられるものである。肺は主要な機能障害臓器のままであるが、時に錯乱、血液学的異常、消化管出血を含む特徴的な重度敗血症に対するいくつかの臨床的、生体学的徴候を併発した敗血症の徴候を伴う臨床相が数週間続く。しかし、肝、腎機能の急激な増悪は死の直前まで生じない。死亡は初回感染後から14～21日以内に最も頻出する⁸⁾。

二番目の一般的な臨床パターンは遅延または不適切な蘇生および／または感染症の治療後にみられる。MODSの徴候は、ALI、腎・肝機能障害を

含む初回感染後すぐに認められる現象である。患者は死に至る多臓器機能が更に増悪する前に再び比較的安定した状態に入る。死亡率は高いものの、特に多臓器が関与している場合、患者はこれらの臨床的病態のいずれか一つから回復することができる⁹⁾。患者が回復するかどうかは、疾患の重篤度、基礎疾患、その後の損傷と併発症の数および重篤度に応じて異なる。

3. 生理的および代謝的応答

最初に敗血症に生じる主要な代謝的变化は酸素要求量と消費量の増加である。これは酸素供給量の増加により対処されるか、または嫌気性状態に陥ると思われる。心拍出量は増加し、同時に敗血症関連メディエータの放出により誘発される全身血管抵抗 (SVR) の低下が生じる。敗血症の初期段階では、酸素供給が維持されている場合、動脈と混合静脈の酸素含量の差は正常である。しかしMODSが生じると、SVRはさらに低下する。その後、細胞酸素利用度が低下すると思われる細胞レベルでの酸素要求量が増加することから、これは危険な状態である⁵⁾。

正常な状態では、血流は組織の代謝的必要性に応じて分布される。これは細動脈と毛細血管の両者により制御される。微小循環では、組織は赤血球血流の増加により利用可能以上の酸素の摂取が可能となる。敗血症誘発性の微小血管損傷は組織の酸素化の正常な代謝的制御を障害すると考えられている。敗血症において組織は限界まで酸素を摂取しようとするため、全身的酸素供給量が異常に高値で全身的酸素摂取量が低値な病理学的供給に依存した全身的酸素取込みが誘発される¹⁰⁾。や冠循環¹¹⁾など、各臓器におけるこの酸素摂取障害を明らかにする実験が行われている。

敗血症においても存在する酸素摂取量低下に対する微小循環の相関性から、腸管、横隔膜、骨格筋における毛管作用は低下する。Lamら¹²⁾は血管内顕微鏡を用いて、ラット敗血症において筋肉と腸粘膜における血流停止に伴い、毛細血管血流と毛細血管数の空間的異質性がともに増加することを示した。

敗血症では組織の毛管作用が低下するというコンセンサスが増加してきているが、既存データで

は組織における酸素必要性の増加に対する毛細血管のリクルートメントの代謝的連結が同時に損失するかどうかについては一致が得られていない。これは早期敗血症では低下し、一方、後期敗血症では消失し反応性充血が生じると思われる。機能的毛細血管の損失に加えて、敗血症はまた広範囲な浮腫と臓器機能障害を誘発する内皮透過性の増加によっても特徴付けられる。

敗血症における微小循環血流異常に対する考えられる原因として、異常な白血球-内皮細胞相互作用が挙げられる。つまり、以下の理由から白血球は敗血症における組織損傷の原因として最有力候補である可能性がある。

- ・敗血症における低流量の毛細血管は、虚血-再灌流損傷を誘発する可能性のある白血球による間欠的閉塞により特徴付けられると思われる。
- ・敗血症併発時における白血球変形能の低下は毛細血管の施栓 (plugging) を誘発する可能性がある。
- ・白血球/内皮細胞相互作用の増加により誘発される好中球接着分子のアップレギュレーションは後毛細管細静脈損傷を誘発し、流出抵抗を増加させ毛細血管赤血球ずり速度の低下を誘発する可能性がある。

つまり、多数のメディエータと炎症細胞が内皮細胞、血管平滑筋細胞と相互に作用して血流に干渉し、最終的に微小血管機能障害を誘発する。微小血管の調節障害による灌流低下が敗血症の主要な原因か、単に敗血症誘発性MODSにおける関連する現象であるのかは、敗血症の原因における核心となる疑問である。細胞レベルでの酸素摂取の低下もまた重要な役割を果たしている可能性がある」と主張している報告も散見される¹³⁾。31P-NMRスペクトロスコピーを用いて、敗血症ラットにおける細胞生体エネルギーの評価を行った研究では、骨格筋、脳、心筋中に適切なレベルのATP (アデノシン三リン酸) とクレアチニンリン酸が認められた¹⁴⁾。グラム陰性菌血症と心筋抑制を有するイヌにおいて、NMRスペクトロスコピーにより推定した高エネ

ルギーリン酸の細胞内レベルは、カテコールアミンによる心筋仕事量が増加した期間においてさえ適切な値を示した¹⁵⁾。これらの研究から、細胞の低酸素状態とそれに関連した高エネルギーリン酸の蓄積量の低下は敗血症性ショックにおける病的異常に対する適切な説明ではないことが示唆された。

敗血症誘発性MODSでは、糖質代謝に顕著な変化が生じる。飢餓状態と比較して、エネルギー源としてのグルコース使用の減少を反映し、呼吸商は通常0.8~0.85を示す。これは糖新生 (Goriサイクル) を介したグルコース形成において非常に重要な二つの基質であるアラニン、乳酸への変換に利用されるピルビン酸の量を増加するピルビン酸デヒドロゲナーゼ活性の低下に関連している。末梢部から高負荷量のアミノ酸が肝臓に供給された場合にも糖新生は刺激される。一般的な最終的結末は、外因性インシュリンに比較的非反応性な高血糖症である。灌流障害がなければ、乳酸値はピルビン酸と直接比例して増加すると思われる⁵⁾。

蛋白質代謝もまた敗血症性MODSにおいて影響を受ける。骨格筋、結合組織、腸管腔臓器に由来するアミノ酸が重要なエネルギー源となり、オートカニバリズムと呼ばれる除脂肪体重の顕著な損失が生じる¹⁶⁾。アミノ酸の分解により尿素が増加する。肝蛋白合成の増加 (急性相反応) がみられるが、この生成量はアミノ酸の分解とは一致せず、1日当たり15~20gの窒素量に達すると思われる。蛋白質の体外投与は合成を改善することができるが、臓器機能障害が増悪している場合、肝合成は減少し有害なアウトカムに結びつく。

飢餓状態と比較して本状況下では、ケトン体の血中濃度は迅速に低下し低濃度で維持される。初めに脂肪分解が刺激され、脂肪生成は減少する。肝脂肪生成はMODSの進展において、トリグリセリドのクリアランスと超低密度リポ蛋白放出を伴い増加する⁵⁾。

4. 炎症反応

MODSを誘発する臨床的、生理学的変化に関与する炎症反応については良く理解されてきて

いるが、この複雑なパズルのピースがすべて完全に配置されている訳ではない。敗血症を刺激する最初の障害は感染症であるが、これは外傷、熱傷、肺炎を含む他の各種原因からも生じる。微生物の種類により反応に差はみられない。残念なことに、感染の原因が分かった場合でも、治療による臨床的改善は確実ではない。刺激物質が何であれ、複数のメディエータ系とそれらの副生物の相互作用と影響が重要である場合、MODSの原因は制御不能な敗血症であると思われる。

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。すなわちARDS, disseminated intravascular coagulation (DIC), 敗血症などで、そしてその最も重篤な病態が敗血症性ショックであり、たびたび多臓器不全症に進行し、死に至ることも度々みられる。この過程においてサイトカインの刺激によりphospholipase A2, エイコサノイド, 一酸化窒素 (NO), endothelin-1, thrombomodulin, 好中球エラスターゼ, 接着分子などが産生され、これらが間接的あるいは直接的に細胞, 組織障害をもたらす複雑な病態が形成される。サイトカインがSIRSにおいて重要な液性因子として作用していることについて我々はこれまで多くの報告をしてきた^{17~23)}。endothelin-1には血管収縮作用, NOには血管弛緩作用という相反する作用があり, 血管の緊張度を生理的に調節, しかもendothelin-1によりNO生成は促進され, NOはendothelin-1生成を抑制するともいわれている。このように相反する作用を有するendothelin-1とNOが敗血症性ショック時にほぼ同時に高値となることは, 非常に興味深いことである。

これらの産生刺激因子としては, サイトカイン, 特にTNF- α の関与が強く示唆された。一方, TNFやIL-1は, 多くの細胞でphospholipase A2の活性を亢進させ。エイコサノイドの遊離を増加させプロスタグランジンの産生を刺激する。血管内皮細胞では, PGF 1α の産生が増加する。そして,

PGF 1α は強力な血管拡張作用をもち, 充血やさらには血圧低下の原因の一つと考えられている。TXA 2 には血管収縮作用を有している。

endothelin-1とNOとの関係と同様に, 相反する作用を有する6-keto-PGF 1α とTXB 2 が敗血症性ショック時にはほぼ同時に上昇する。

6-keto-PGF 1α , TXB 2 もNO, endothelin-1と同様に, 重症であるほど高値を示し, やはり血管障害の強さを示すものかもしれない。

炎症性サイトカインのなかでも, 特にTNF- α が直接的あるいは様々な物質を介して間接的に血管内皮障害を惹起している可能性が示唆された。

最近, interleukin 18 (IL-18) が同定された²⁴⁾。IL-18は肝不全, あるいはエンドトキシンショック時の肝機能障害に関与しているとも言われている。SIRSから多臓器不全にいたる過程でIL-18が上昇していることも確認されている²⁵⁾。多臓器不全発症にはこのような新しいサイトカインの関与についてもよく検討する必要があるであろう。

Pinskyら²⁶⁾は53例のショック患者(35例が敗血症性, 18例が非敗血症性エピソード)における低血圧発症後48時間以内における炎症性サイトカインを測定している。死亡率は敗血症性患者(41%対17%), MODS発症患者(29%対6%)でより高かった。さらに重要なことに, MODS患者または死亡患者では腫瘍壊死因子(TNF)とインターロイキン-6(IL-6)値は両方とも上昇しており, 敗血症の有無に関わらず経時的減少がみられないことから, MODS患者における持続的な炎症反応が示唆された。

これらの系の継続的な刺激を誘発しMODSを生じさせるメカニズムについて, 詳細な研究が引き続き行われている。最近, 炎症反応を刺激する可能性のある発生源として腸管に注目が集まっており, これは“MODSの稼働源”とも呼ばれている。細菌はリンパ管および血流を介して胃腸壁を通過することが分かっており, この状態はトランスロケーションとして知られている。この状態がヒトにおいて臨床的に重要かどうかは明らかではないが, MODSにおける後期感染性併発症は耐性グラム陰性桿菌によるものであり, これらは全て重篤疾患患者の腸管に通常認められる細菌である。トランスロケーションにより血流およびリン

パ管内に細菌、抗原またはエンドトキシンが制御不能に持続的に放出され、患者は炎症メディエータの刺激に反応する。体内の固定マクロファージ群の70%に相当し、蛋白質合成など肝細胞機能の調節能を有するクッパー細胞を介して、肝臓はこの刺激に関与する。さらに腸管の免疫機能が低下すると、メディエータ放出源としてさらに作用する可能性がある。しかし、この現象がヒトにおいても起こりうるかについては不明である。

敗血症のハイパーダイナミック状態から臨床的に定義されるMODSへの移行は明瞭な形では生じない。これは、これら二つの存在が組織機能障害の漸進的変化および/または低酸素化の連続状態を示していることによると思われる。メディエータ反応と多数の臓器の内皮細胞または他の細胞構造に及ぼすその影響は敗血症の比較的初期に生じると思われるが、我々はこれら初期の変化を測定するための技能を有していない。臨床的に、この移行期には混合静脈酸素飽和度の上昇がしばしば認められる。この移行は臓器機能には有害であり、おそらく炎症反応自身により生じる細胞代謝

の調節不全を示しているという認識が高まってきている。この臓器機能の継続的増悪についての死亡統計では、死亡率は敗血症患者における40～60%から進行性MODS患者では90～100%まで増加している。

このような移行が生じていると一旦認識された場合、認識されていない灌流障害、制御不能な敗血症性病巣、炎症（肺炎）、損傷組織に対する持続的な病原を取り除く必要がある。

5. おわりに

敗血症誘発性多臓器不全は炎症メディエータの過剰な生成と、結果として代謝的無秩序な炎症反応の過剰活性化により特徴付けられると思われる。生体防御機序は対処不能となり、もはや炎症反応をコントロールすることができない。この非コントロール下での炎症反応の主要な結果が臓器傷害、循環性ショック、およびMODSの発症であり、初期の感染がコントロールされた場合であってさえ高い死亡率が誘発されるのである。

文 献

- 1) Matuschak, G.M., Lechner, A.J.: Hepatic regulation of systemic host defence and its derangement in multiple organ dysfunction and failure. In: Matuschak GM, ed. MSOF. New York: Marcel Dekker, 1993 : pp.1 - 33.
- 2) Tilney, N.L., Bailey, G.L., Morgan, A.P.: Sequential system failure after rupture of AAA: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* **178** : 117 - 122, 1973.
- 3) Bone, R.C.: Sepsis and multiple organ failure: consensus and controversy. In: Lamy M, Thijs LG, eds. *Mediators of Sepsis*. Berlin: Springer Verlag, 1992 : pp.3 - 12.
- 4) Cerra, F.B., Siegel, J.H., Border, J.R. et al.: Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurements in patients after trauma, general surgery and sepsis. *J Trauma* **19** : 621 - 629, 1979.
- 5) Beal, A.L., Cerra, F.B.: Multiple organ failure syndrome in the 1990s. *JAMA* **271** : 226 - 233, 1994.
- 6) Petty, T.L.: ARDS, refinement of concepts and definition. *Am Rev Resir Dis* **138** : 724, 1979.
- 7) Meakins, J.L.: Etiology of multiple organ failure. *J Trauma* **30** : S165 - S168, 1990.
- 8) Barton, R., Cerra, F.B.: The hypermetabolism in multiple organ failure syndrome. *Chest* **96** : 1152 - 1160, 1989.
- 9) Knaus, W.A., Draper, E.A., Wanger, D.P. et al.: Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg* **202** : 685 - 693, 1985.
- 10) Nelson, D.P., King, C.E., Dodd, S.L.: Systemic and intestinal limits of oxygen extraction in a dog during endotoxemia. *J Appl Physiol* **63** : 387 - 394, 1987.
- 11) Bloos, F., Morisakli, H., Neal, A. et al.: Is the circulatory reserve supporting tissue oxygen availability depressed in normotensive hyperdynamic sepsis? *Crit Care Med* **20** : S55, 1992.
- 12) Lam, C., Tyml Martin, C.M.: The skeletal muscle microcirculation in sepsis. *Microvasc Res* **66** : 501,

- 1985.
- 13) Dong, Y.L., Sheng, C.Y., Herndon, D.N.: Metabolic abnormalities of mitochondrial function in postburn multiple organ failure. *Burns* **18** : 283 - 286, 1992.
 - 14) Hotchkiss, R.S., Karl, I.E.: Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* **267** : 1503 - 1510, 1992.
 - 15) Solomon, M.A., Alexander, H.R., Balaban, R.S.: Myocardial cytosolic phosphorylation potential in a canine sepsis model. *Clin Res* **39** : 164A, 1991.
 - 16) Cerra, F.B., Siegel, J.H., Coleman, B. et al.: Septic autocannibalism, a failure of exogenous nutritional support. *Ann Surg* **192** : 570 - 580, 1980.
 - 17) Endo, S., Inada, K., Inoue, Y. et al.: Endotoxin and cytokines in patients with gastrointestinal tract perforation. *Med Inflamm* **1** : 45 - 48, 1992.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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.
 - 22) Nakae, H., Endo, S., Inada, K. et al.: Nitrite/nitrate (NOx) and type II phospholipase A2, leukotriene B4, and platelet-activating factor levels in patients with septic shock. *Res Commun Molecul Pathol Pharmacol* **92** : 131 - 139, 1996.
 - 23) Endo, S., Inada, K., Kasai, T. et al.: Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with septic multiple organ failure. *J Inflamm* **46** : 212 - 219, 1996.
 - 24) Okamura, K., Tsutsui, H., Komatsu, T. et al.: Cloning of a new cytokine that induces IFN-g production by T cells. *Nature* **378** : 8891, 1995.
 - 25) Endo, S., Inada, K., Yamada, Y. et al.: Interleukin 18 levels in patients with sepsis. *J Medicine* **31** : 15 - 20, 2000.
 - 26) Pinky, M.R., Vincent, J-L., Deviere, J. et al.: Serum cytokine levels in human septic shock. *Chest* **103** : 565 - 575, 1993.
-