

755	2006/6/22	O型07-0924-9907		AE372	Suzuki	122		0.901		MAP
756	2006/6/22	O型07-0425-5794		AE372	Suzuki	113.6		1.041		MAP
757	2006/6/23	B型07-0938-5760		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
758	2006/6/23	B型07-0337-8707		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
759	2006/6/23	O型07-0936-2449		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
760	2006/6/23	O型07-0335-2501		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
761	2006/6/23	A型07-0121-3826		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
762	2006/6/23	A型07-0121-3837		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
763	2006/6/23	A型07-0421-6463		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
764	2006/6/23	A型07-0121-3830		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
765	2006/6/23	A型07-0221-7182		AE372	Suzuki	64	+	3.607		MAP
766	2006/6/23	A型07-0221-7188		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
767	2006/6/23	A型07-0421-6465		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
768	2006/6/23	A型07-0221-7180		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
769	2006/6/23	A型07-0121-3834		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
770	2006/6/23	A型07-0121-3827		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
771	2006/6/23	A型07-0121-3849		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
772	2006/6/23	O型07-0125-3933		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
773	2006/6/23	A型07-0421-6469		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
774	2006/6/23	A型07-0421-6479		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
775	2006/6/23	O型07-0924-9909		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
776	2006/6/23	A型07-0121-3850		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
777	2006/6/23	O型07-0425-5796		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
778	2006/6/23	A型07-0121-3843		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
779	2006/6/23	A型07-0920-9933		AE372	Suzuki	156.4	-	0.555		MAP
780	2006/6/23	A型07-0920-9935		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
781	2006/6/25	A型07-0932-2302		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
782	2006/6/25	A型07-0331-2797		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
783	2006/6/25	A型07-0932-2298		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
784	2006/6/25	A型07-0932-2294		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
785	2006/6/25	A型07-0932-2285		AF114	SHIOYA	164.5	(+)			PLT
786	2006/6/25	B型07-0938-5707		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
787	2006/6/25	B型07-0938-5721		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
788	2006/6/25	B型07-0337-8690		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
789	2006/6/25	B型07-0938-5719		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
790	2006/6/25	B型07-0938-5714		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
791	2006/6/25	O型07-0936-2280		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
792	2006/6/25	O型07-0936-2279		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
793	2006/6/25	B型07-0938-5701		AF114	SHIOYA	138	(+)			PLT
794	2006/6/25	B型07-0938-5624		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
795	2006/6/25	B型07-0938-5628		AF114	SHIOYA	47.2	(+)			PLT
796	2006/6/25	B型07-0938-5696		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
797	2006/6/25	A型07-0932-2288		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
798	2006/6/25	A型07-0932-2176		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
799	2006/6/25	A型07-0932-2287		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
800	2006/6/25	A型07-0932-2171		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
801	2006/6/25	A型07-0932-2173		AF114	SHIOYA	27				PLT
802	2006/6/25	A型07-0932-2201		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
803	2006/6/25	A型07-0932-2202		AF114	SHIOYA	>200	(-)			PLT
804	2006/6/25	A型07-0730-3842		AE372	SHIOYA	>200	(-)			PLT
805	2006/6/25	O型07-0225-6637		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
806	2006/6/25	O型07-0225-6635		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
807	2006/6/30	A型07-0121-3761		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
808	2006/6/30	A型07-0830-0843		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP

809	2006/6/30	A型07-0521-6767		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
810	2006/6/30	A型07-0720-1349		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
811	2006/6/30	A型07-0221-7038		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
812	2006/6/30	A型07-0830-0845		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
813	2006/6/30	B型07-0938-5695		AE372	SHIOYA	>200	(-)			PLT
814	2006/6/30	A型07-0932-2280		AE372	SHIOYA	>200	(-)			PLT
815	2006/6/30	A型07-0932-2282		AE372	SHIOYA	98.6	(+)			PLT
816	2006/6/30	O型07-0936-2374		AE372	SHIOYA	>200	(-)			PLT
817	2006/6/30	A型07-0221-7268		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
818	2006/6/30	A型07-0221-7264		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
819	2006/6/30	A型07-0521-6815		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
820	2006/6/30	A型07-0121-3815		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
821	2006/6/30	A型07-0920-9918		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
822	2006/6/30	A型07-0121-3807		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
823	2006/6/30	B型07-0528-1383		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
824	2006/6/30	B型07-0528-1378		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
825	2006/6/30	O型07-0525-6429		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
826	2006/6/30	O型07-0525-6436		AE372	SHIOYA	173	(+)			MAP
827	2006/6/30	O型07-0525-6422		AE372	SHIOYA	169.4	(+)			MAP
828	2006/6/30	O型07-0525-6437		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
829	2006/6/30	O型07-0525-6439		AE372	SHIOYA	86.4	(+)			MAP
830	2006/6/30	O型07-0525-6432		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
831	2006/6/30	O型07-0425-5720		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
832	2006/6/30	O型07-0525-6433		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
833	2006/6/30	O型07-0425-5719		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
834	2006/6/30	O型07-0425-5723		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
835	2006/6/30	O型07-0125-3904		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
836	2006/6/30	O型07-0125-3903		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
837	2006/6/30	A型07-0920-9913		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
838	2006/6/30	A型07-0920-9915		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
839	2006/6/30	A型07-0221-7011		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
840	2006/6/30	O型07-0125-3900		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
841	2006/6/30	A型07-0932-2281		AE372	SHIOYA	>200	(-)			PLT
842	2006/6/30	A型07-0932-2200		AE372	SHIOYA	>200	(-)			PLT
843	2006/6/30	O型07-0936-2372		AE372	SHIOYA	>200	(-)			PLT
844	2006/6/30	B型07-0528-1312		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
845	2006/6/30	B型07-0528-1316		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
846	2006/6/30	B型07-0228-1609		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
847	2006/6/30	O型07-0525-6324		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
848	2006/6/30	O型07-0125-3862		AE372	SHIOYA	69.6				MAP
849	2006/6/30	O型07-0924-9851		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
850	2006/6/30	A型07-0920-9891		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
851	2006/6/30	A型07-0920-9890		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
852	2006/6/30	A型07-0911-1596		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
853	2006/6/30	A型07-0121-3778		AE372	SHIOYA	86.4	(-)			MAP
854	2006/6/30	A型07-0221-7015		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
855	2006/6/30	A型07-0121-3762		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
856	2006/6/30	A型07-0920-9882		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
857	2006/6/30	A型07-0221-7039		AE372	SHIOYA	144	(±)			MAP
858	2006/6/30	A型07-0521-6765		AE372	SHIOYA	95.2	(+)			MAP
859	2006/6/30	A型07-0920-9865		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
860	2006/6/30	A型07-0221-7018		AE372	SHIOYA	174	(±)			MAP
861	2006/6/30	A型07-0221-7014		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
862	2006/6/30	O型07-0425-5721		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP

863	2006/6/30	O型07-0525-6419		AE372	SHIOYA	145.2	(+)			MAP
864	2006/6/30	B型07-0927-7213		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
865	2006/6/30	B型07-0228-1603		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
866	2006/6/30	B型07-0228-1598		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
867	2006/6/30	B型07-0528-1311		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
868	2006/6/30	B型07-0927-7220		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
869	2006/6/30	B型07-0228-1604		AE372	SHIOYA	88.8				MAP
870	2006/6/30	AB型07-0929-3295		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
871	2006/6/30	AB型07-0429-4625		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
872	2006/6/30	A型07-0121-3696		AE372	SHIOYA	178.8				MAP
873	2006/6/30	A型07-0521-6705		AE372	SHIOYA	103.2	(+)			MAP
874	2006/6/30	A型07-0121-3699		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
875	2006/6/30	A型07-0920-9850		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
876	2006/6/30	A型07-0121-3968		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
877	2006/6/30	A型07-0421-6435		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
878	2006/6/30	A型07-0421-6442		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
879	2006/7/3	A型07-0421-6438		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
880	2006/7/3	A型07-0221-7163		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
881	2006/7/3	A型07-0221-7166		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
882	2006/7/3	O型07-0525-6294		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
883	2006/7/3	O型07-0225-6571		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
884	2006/7/3	O型07-0924-9837		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
885	2006/7/3	O型07-0924-9841		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
886	2006/7/3	O型07-0125-3832		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
887	2006/7/3	O型07-0724-1461		AE372	SHIOYA	185.8	(-)			MAP
888	2006/7/3	O型07-0425-5635		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
889	2006/7/3	O型07-0125-3838		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
890	2006/7/3	O型07-0525-6299		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
891	2006/7/3	O型07-0924-9844		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
892	2006/7/3	O型07-0225-6579		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
893	2006/7/3	O型07-0924-9840		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
894	2006/7/3	A型07-0932-2131		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
895	2006/7/3	A型07-0932-2148		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
896	2006/7/3	A型07-0631-2776		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
897	2006/7/3	A型07-0730-3831		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
898	2006/7/3	O型07-0335-2416		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
899	2006/7/3	O型07-0635-2360		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
900	2006/7/3	AB型07-0939-7448		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
901	2006/7/3	AB型07-0739-1353		AE372	SHIOYA	>200	(-)			MAP
902	2006/7/3	O型07-0225-6886		KN604	SHIOYA	>200	(-)			MAP
903	2006/7/3	O型07-0125-4062		KN604	SHIOYA	>200	(-)			MAP
904	2006/7/3	O型07-0924-9980		KN604	SHIOYA	178.2				MAP
905	2006/7/3	O型07-0225-6888		KN604	SHIOYA	>200	(-)			MAP
906	2006/7/3	O型07-0125-4063		KN604	SHIOYA	>200	(-)			MAP
907	2006/7/3	O型07-0225-6887		KN604	SHIOYA	126.8	(+)			MAP
908	2006/7/3	O型07-0115-0526		KN604	SHIOYA	166				MAP
909	2006/7/7	B型07-0917-8365		KN604	SHIOYA	>200	(-)			MAP
910	2006/7/7	AB型07-0939-7624		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
911	2006/7/7	AB型07-0939-7623		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
912	2006/7/7	AB型07-0639-4066		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
913	2006/7/7	O型07-0936-2684		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
914	2006/7/7	O型07-0635-2603		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
915	2006/7/7	B型07-0938-5884		KN604	SHIOYA	91.2	(+)			PLT
916	2006/7/7	B型07-0938-5909		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT

917	2006/7/7	B型07-0337-8766		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
918	2006/7/7	B型07-0938-5882		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
919	2006/7/7	B型07-0938-5879		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
920	2006/7/7	B型07-0938-5877		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
921	2006/7/7	B型07-0938-5889		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
922	2006/7/7	AB型07-0939-7616		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
923	2006/7/7	AB型07-0939-7615		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
924	2006/7/7	AB型07-0939-7614		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
925	2006/7/7	A型07-0932-2537		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
926	2006/7/7	A型07-0932-2529		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
927	2006/7/7	A型07-0932-2533		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
928	2006/7/7	A型07-0932-2522		KN604	SHIOYA	154.3	(-)			PLT
929	2006/7/7	A型07-0932-2536		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
930	2006/7/7	A型07-0631-2980		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
931	2006/7/7	A型07-0331-2924		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
932	2006/7/7	O型07-0936-2620		KN604	SHIOYA	>200	(-)			PLT
933	2006/8/20	O型07-0734-4000		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
934	2006/8/20	A型07-0631-3112		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
935	2006/8/20	A型07-0631-3114		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
936	2006/8/20	O型07-0734-3995		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
937	2006/8/20	A型07-0331-3056		AE372	Suzuki	138.8	±	0.6989		血小板
938	2006/8/20	O型07-0936-2962		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
939	2006/8/20	A型07-0631-3113		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
940	2006/8/20	A型07-0932-2825		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
941	2006/8/20	O型07-0936-2960		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
942	2006/8/20	AB型07-0339-4023		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
943	2006/8/20	AB型07-0529-4974		AE372	Suzuki	183.4	-	0.4121		MAP
944	2006/8/20	AB型07-0529-4975		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		MAP
945	2006/8/23	A型07-0932-2849		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
946	2006/8/23	O型07-0936-2976		AE372	Suzuki	193.4	±	0.3738		血小板
947	2006/8/23	O型07-0936-2974		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板
948	2006/8/23	O型07-0936-2975		AE372	Suzuki	>200.0	-	<0.3517		血小板

D. 考 察

エンドトキシンはきわめて多彩な生物活性をもち、その殆ど全てをリピドAが担っている。エンドトキシンの主たる標的はマクロファージ・好中球である。マウスなどではB細胞にも作用する。その主な作用はサイトカイン、アラキドン酸の代謝産物（プロスタグランジン、ロイコトリエン）の産生である。エンドトキシンの活性の殆どがこれらを介した間接的なものである。ごく最近、エンドトキシンはアラキドン酸からつくられる内因性マリファナ（アナンダマイド）の産生もうながすことがわかった。アナンダマイドは一酸化窒素（NO）に比較して、有効時間が長く、敗血症における血圧低下の主役はNOよりもアナンダマイドであるとの見方もある。Maruyamaらは、現在日本で用いられている敗血症の治療に適用されているポリミキシンカラムはエンドトキシンのみならずアナンダマイドも吸着し、このカラム使用後の患者の血圧上昇がアナンダマイドの吸着によっているとしている。また、DNA結合蛋白であるhigh mobility group protein-1 (HMG-1) はマクロファージから産生される、致死に関与する新しいメディエータと考えられている。

エンドトキシンが細胞に作用するためには最初に血清中のLPS結合蛋白(LBP)と結合し、次に膜上のCD14に結合する、即ちCD14がLPSの受容体と考えられてきた。しかし、CD14はGPIアンカー蛋白であり、膜にはシグナル伝達部分がなく細胞内情報伝達の機構が謎であった。それはtoll様受容体(TLR)の発見で解かれた。TLRは最初にショウジョウバエの黴の防御反応に必要なdrosomycin遺伝子の発現した蛋白として報告されたが、ヒトやマウスでもtoll様受容体と相同性の高い蛋白が10数個見つかり、そのうちTLR-4がLPSの受容体であることがわかっている。

マウスにはC3H/HeJやC57BL/10ScCrなどのエンドトキシン耐性の変異株があるが、C3H/HeJではTLR-4の712番目のアミノ酸がヒスチジンからプロリンに置換していること、C57BL/10ScCrではTLR-4遺伝子が欠損していることもわかっている。

TLRにはポリペプチド、ペプチドグリカンと結合するTLR-2、細菌DNAと結合するTLR-9などもみつかった。おそらくTLRは微生物の種々の菌体成分に対する特異性に弱い食細胞レパートアとして存在していると考えられる。即ちtoll蛋白はヒトまでの多彩な生物の異物を認識する系すなわち特異免疫以前の感染防御を担う受容体蛋白である。

グラム陰性菌はエンドトキシン以外にも生物活性をもった成分を持っていることを知っておくべきである。グラム陰性菌外膜には腸内細菌科に共通の抗原や、莢膜多糖が存在する。ECAはマイトジェン活性や多クローン性B細胞活性化作用を示す。外膜に存在するポーリン蛋白、外膜リポ蛋白にもマイトジェン活性やポリクローナルB細胞活性化をおこさせる活性をもつことが報告されている。Lipid A associated protein(LAP)またはendotoxin protein (EP)と呼ばれている蛋白はヒトのB細胞をよく活性化することで知られている。

LPSはヒトB細胞を活性化出来ないことと対照的である。外膜の内側に存在するペプチドグリカンにも多彩な生物活性があることはよく知られている。エンドトキシンとペプチドグリ

カン以外は、膜の認識蛋白は知られていないが、食細胞などは TLR-4 や TLR-2 以外にこれらの外膜蛋白をも認識する受容体を持っていると考えるべきである。感染症ではこれらの成分が総合的に作用して病態に関与していると思われる。

今回の検討では、輸血用血液製剤においてエンドトキシン値の陽性率が 5.9%であることが判った。本来無菌的であるべき血液製剤中でエンドトキシンが検出されることは非常に問題ではあるが、このエンドトキシンが生体に対しての作用を有しているかについては不明である。しかし、エンドトキシンが上述のように、生体に重要な作用をもたらすことはよく知られていることである。

このような結果が得られたのは、エンドトキシン特異的高感度測定法が開発されたことが大きな要因となっている。米国で開発されたエンドトキシン非特異的測定法である EAA 法、Endosafe-PTS 法などが正確な検証もされずに、認可され用いられることに大きな問題がある。

敗血症時に PCT 値が上昇し、そして敗血症の重症度を良く反映していることについては多くの報告がある。敗血症、重症敗血症および敗血症性ショック症例において PCT 値と、CRP、interleukin 6 (IL-6)、tumor necrosis factor α (TNF- α 値間には必ずしも有意な相関を認めるわけではないが、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) において PCT を測定することは、感染症の迅速な診断と重症度判定に有用であることが示唆されている。また、重症度についてみると PCT 値は TNF- α や IL-6、および CRP より優れている。

一般に感染症のマーカーとして IL-6 や CRP が有用であるといわれているが、感染徴候がなくとも侵襲が強い外傷患者において SIRS になると、TNF- α 、IL-6、CRP は上昇し、特に CRP の上昇が著明であり、SIRS を呈する感染症患者 (敗血症) との差が認められず、TNF- α 、IL-6、CRP から感染症を診断することは困難であるが、感染性 SIRS (敗血症) における PCT 値のカットオフ値を 2 ng/ml とすると、われわれの検討では、感受性が 75%、特異性が 83.3%である。カットオフ値については今後さらに検討する必要がある。

敗血症、重症敗血症、敗血症性ショック、いずれにおいても PCT 値の上昇はグラム陰性菌、グラム陽性菌の種類を問わず上昇し、また重症であるほど PCT 値が有意に高くなる。このことは、敗血症の迅速診断法として、PCT 値を用いることの重要性は示されたが PCT 値によりグラム陰性菌感染か、グラム陽性菌感染か、あるいは両者の混合感染による敗血症かを鑑別診断することは困難である。

感染症に併発する臓器不全は救急領域において治療が長引く要因の一つで、保健医療の大きな負担となっている。従って、生化学的／免疫学的マーカーをモニタリングし、適切な治療を行うことが必要である。従来、感染症の診断としては、発熱、白血球数、CRP、細菌培養などが用いられてきた。しかし、循環血液中に微生物が検出されない炎症性反応が頻繁に発生していることから、敗血症を含む感染症に関して新たな理解と定義が導入されてきた。

重症感染症は一般的に敗血症、あるいは重症敗血症と同一と考えられる。このような病態に置いては大量のサイトカインが産生されると、不可逆性の病態が惹起される。すなわち、急性呼吸不全、血液凝固異常などで、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。そこで敗血症の迅速診断法が臨床の場においては必要とされてきた。

ROC 解析では、SCD14-ST は敗血症の診断能力として他の液性因子と比較して最も優れたものであることも示された。さらに、患者の病態の推移をも sCD14-ST はよく反映している。一方、CRP、IL-6 は敗血症から離脱しても高い値で推移することがあり、敗血症の診断マーカーとしては不十分のように思われる。

E. 結 論

輸血用血液製剤中のエンドトキシン陽性率が 5.9%をどのように捉えるのか問題のあるところではあるが、いずれにしても無菌的操作を行っているにもかかわらず、このような結果が得られたことは、どの課程でエンドトキシンが混入したのかをきちんと調査する必要があるであろう。

また、エンドトキシン値を測定するのみではなく、感染症のマーカーとなる新しい PCT、あるいは sCD14-ST なども測定することの有用性も示唆された。

18年度資料目次

ヘルペス脳炎にエンドトキシンショックを合併した症例のプロカルチニン値の検討	29
Increased serum and hepatic tissue levels of interleukin-18 in patients with fulminant hepatic failure	33
敗血症と生体反応 (12)	39
Correlations of surfactant protein with type II phospholipase A ₂ in the presence of ALI/ARDS associated with diffuse peritonitis	45
Local elevation of the anti-inflammatory interleukin-10 in the pathogenesis of chronic subdural hematoma	51
高エンドトキシン血症に対するエンドトキシン吸着療法施行時の High mobility group box 1 値と肺酸化能の検討：症例報告	55
Clinical significance of interleukin 18 in cases of multiple organ dysfunction syndrome associated with diffuse peritonitis	59
エンドトキシン測定の新規開発	65
血清サイトカイン濃度の推移を検討し得た治療抵抗性EBウイルス関連血球貪食症候群 (EBV-AHS) の一例	68
A study of hamatopoietic factors in the presence of disseminated intravascular coagulation associated with diffuse peritonitis	73
Nuclear matrix protein and tumor necrosis factor a levels in patients with septic acute lung injury/acute respiratory distress syndrome	78
敗血症における可溶性 CD14 と可溶性 CD14 サブタイプの比較検討	83
The procalcitonin level does not elevate in the serum in deep mycosis	88
敗血症性多臓器不全症候群に対するエンドトキシン吸着療法施行時の MMP-1 値と重症度を検討した 1 例	94
PMX-DHP 施行時の IL-18 と sFas の検討	99
PMX-DHP が有効と思われた敗血症性多臓器不全症候群における IL-18, IL-12 の検討：1 症例報告	105
PMX-DHP 施行時の HMGB 1 値の検討	112
PS-CHD 血液浄化法が奏効した septic ARDS 症例	117
敗血症および PMX-DHP におけるエンドトキシン測定法の検討	120
当センターにおける血小板減少患者の検討	122
敗血症と生体反応 (17)	127
敗血症迅速診断法としてのイムノクロマトグラフィー法による プロカルチニン値測定の意義	135
Relationship of the serum procalcitonin level with the severity of acute pancreatitis	140
Procalcitonin level as a reliable indicator of the severity of abdominal sepsis	145
プロカルチニン値は敗血症時の組織酸素代謝と皮下血流量を反映する	152
敗血症に対する抗 TNF モノクローナル抗体投与時のプロカルチニン値の推移：症例報告	157
敗血症と生体反応 (18)	161
重症敗血症に対する長時間エンドトキシン吸着療法	171
敗血症診断法としてのプロカルチニン値測定の意義	175
新しいエンドトキシン測定法 (Endotoxin Activity Assay) の有用性と問題点	184

症 例

ヘルペス脳炎にエンドトキシンショックを合併した症例の
プロカルチトニン値の検討

遠藤重厚¹⁾, 寺山靖夫²⁾, 今井聡子¹⁾, 伊藤頼子¹⁾, 宮田美智子¹⁾,
高橋 学¹⁾, 井上裕久¹⁾, 森 潔史¹⁾, 菅 康徳¹⁾

¹⁾ 岩手医科大学医学部, 救急医学講座

²⁾ 岩手医科大学医学部, 神経内科学講座

Examination of procalcitonin levels in the patient with
herpesencephalitis complicated with endotoxin shock

Shigeatsu ENDO¹⁾, Yasuo TERAYAMA²⁾, Satoko IMAI¹⁾, Yoriko ITO¹⁾,
Michiko MIYATA¹⁾, Gaku TAKAHASHI¹⁾, Hirohisa INOUE¹⁾,
Kiyoshi MORI¹⁾ and Yasunori SUGA¹⁾

¹⁾ Department of Critical Care Medicine, School of Medicine,
Iwate Medical University, Morioka, Japan

²⁾ Department of Neurology, School of Medicine,
Iwate Medical University, Morioka, Japan

(Received on November 24, 2004 & Accepted on December 2, 2004)

Abstract

The patient, a 26-year-old male, was brought in as a casualty due to a traffic accident. He had been treated for viral inflammation of the upper airways over the last 4 days. His consciousness level was JCS 3. Treatment was given with a diagnosis of herpes encephalitis. On the 7th day of illness, he was found to be febrile, at which time his leukocyte count and

CRP level were within the normal level but his procalcitonin and endotoxin levels exceeded the normal ranges. *Pseudomonas aeruginosa* was detected in the sputum. It was indicated that the procalcitonin level is useful in diagnosis of a bacterial infection, differentiating it from that of viral origin.

Key words : herpes encephalitis, procalcitonin, endotoxin shock, cytokine

I. はじめに

procalcitonin (以下PCTと略す) はカルチトニンの前駆体で, これまでとは全く異なる特性を持った新しいタイプの炎症のパラメーターとして報告された¹⁾. PCTは細菌感染症のほか, 敗血症や敗血症性多臓器不全などで誘導されるが²⁻⁴⁾, ウイルス性の炎症や自己免疫疾患, 腫瘍, 周術期などでは殆ど誘導されないと報告されている⁵⁻⁷⁾.

今回, われわれはヘルペス脳炎の治療中にグラム陰性菌感染症を合併しエンドトキシン

ショックに陥った症例において, 血中の各種液性因子を測定しウイルス感染症と細菌感染症の鑑別にPCTを測定することが有用であった症例を経験したので報告する.

II. 症 例

患 者: 26歳の男性

既往歴: 特記すべきものなし

現病歴: 3月11日18時30分頃, 乗用車運転中に前の乗用車に追突して前頭部を打撲した. 近医に搬入されたが不穏状態が強く, 同

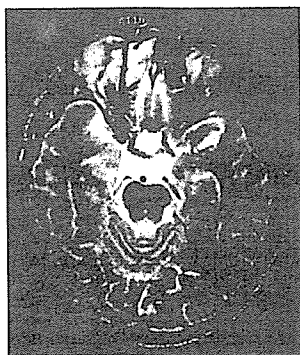


図1. 来院時の頭部MRI

日19時15分当センターに紹介となった。

初診時現症：来院時の血圧は136/84mmHg, 心拍数86/min, 呼吸数14回/minで, 意識レベルはJCS 3であった。前額部に軽度の擦過傷を認めた。

入院時検査所見：単純レントゲン写真, CT上では異常所見を認めなかったが, MRIにて両側側頭葉内面, 海馬近傍にT2WIで淡い陰影を認めた(図1)。血液生化学的検査は表1に示すが特に異常は認めなかった。

入院後経過：四肢をばたばた動かすような動作を繰り返し安静が保てないため, 鎮静目的で静脈麻酔剤の持続静脈投与を行うとともにベンチレーター管理とした。当センターに搬入された2時間後に4日前よりウイルス性上気道炎の診断で他医にて加療中との情報が入った。受傷前日(3月10日)の血液生化学的検査では特に異常を認めず, 白血球数 $3,500/\text{mm}^3$, CRP 0.1mg/dl であり, 細菌感染症を示唆する所見も認められなかった。髄膜炎を疑い直ちに髄液を採取したところ, 初圧 240mmHg , 髄液の色調はキサントクロミー, 細胞数 $589/\text{mm}^3$ (単核球565, 多核球24), 蛋白 234mg/dl , 糖 56mg/dl であり, ウイルス性脳炎が強く疑われた。ウイルス性脳炎による不穏状態と判断し抗ウイルス剤と細菌性肺炎防止目的で抗菌剤の投与を開始した。

7病院日目(3月17日)頃より 38°C 台の発熱がみられたが, 3月17日の白血球数は $6,000/\text{mm}^3$ で, C-reactive protein(以下CRPと略す)は 1.9mg/dl と軽度上昇するのみであっ

表1. 入院時血液生化学的検査

Peripheral blood count		Blood chemistry	
WBC	$5,900/\text{mm}^3$	TP	6.5g/dl
RBC	$448 \times 10^4/\text{mm}^3$	Alb	4.3g/dl
Hb	13.6g/dl	BUN	13.3mg/dl
Ht	40.4%	Na	140.0mEq/l
Plt	$21.7 \times 10^4/\text{mm}^3$	K	4.0mEq/l
		Cl	100mEq/l
Arterial blood gas (room air)		T-Bil	0.5mg/l
pH	7.422	D-Bil	0.3mg/l
PaCO ₂	33.4mmHg	GOT	25IU/l
PaO ₂	98.7mmHg	GPT	20IU/l
HCO ₃ ⁻	21.7mEq/l	LDH	632IU/l
BE	-1.3mEq/l	AMY	167IU/l
Sat	98.4%	CRP	$0.1 > \text{mg/dl}$

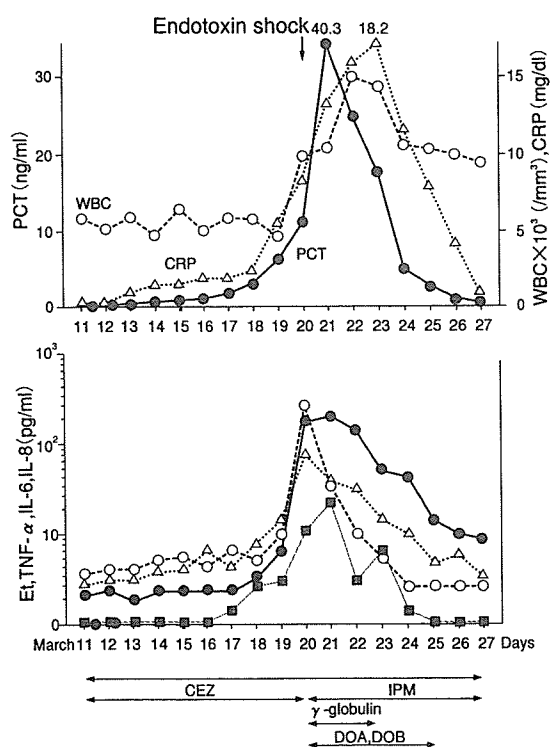


図2. 検査データの経日的推移

た(図2)。この時点でエンドトキシン(以下Etと略す)値は 1.6pg/ml , PCT値は 0.6ng/ml といずれも軽度上昇し陽性であった。3月18日には体温は 39.0°C まで上昇した。この時点でも白血球数は $5,800/\text{mm}^3$ であり, CRP値は 2.4mg/dl と軽度上昇するのみであった。一方, PCT値は 2.1ng/ml , Et値は 2.0pg/ml と前日より上昇していた。19日には白血球数は $4,500/\text{mm}^3$ であったが, CRP値は

5.8mg/dlまで上昇した。Et値は3.4pg/ml, PCT値は6.1ng/mlまで、また体温は40.0度まで上昇した。単純胸部レントゲン像では両側に軽度の透過性の低下を認める肺炎像が認められた。

第10病日（3月20日）の6時の体温は40.2度まで上昇し、血圧は78/32mmHgに低下しショック状態に陥った。この時点の白血球数は13,200/mm³, CRPは8.1mg/dl, Et値は10.2pg/ml, PCT値は11.8ng/mlであった。Etショックと診断し、抗菌剤を変更し、さらにγ-globulin製剤、ドーパミン、ドブタミンの投与を開始した。本症例は種々の治療に速やかに反応し、早急な血圧の上昇、解熱がみられた。サイトカイン値はEtショック時に漸増しその後直ちに低下した。PCT値とEt値は1日遅れて、CRP値と白血球数はさらに1日遅れて低下し始めた。Etショック発現5日目にはドーパミン、ドブタミンの投与は中止した。

3月18日、20日の喀痰から*Pseudomonas aeruginosa*が検出されたが、血液培養は陰性であった。3月25日には意識はほぼ清明となり、翌26日にはベンチレーターから離脱した。

今回測定したパラメーターの測定法については以下に示すとおりである。

PCTは化学発光免疫測定法（LUMI test PCTTM, B・R・A・H・M・S DIAGNOSTICA GmbH, Berlin Germany, Lumico Analyzer SA-300, マイクロテック, ニチオン, 東京）で測定した。PCTは健常者では0.5ng/ml未満で、敗血症では2.0ng/ml以上である（B・R・A・H・M・S DIAGNOSTICA GmbHとの私信）。tumor necrosis factor α（以下、TNF-αと略す）値は酵素免疫測定法（Medogenix, Fleurus, Belgium）で測定した。その測定限界は3 pg/mlであった。interleukin 6, interleukin 8（以下、IL-6, IL-8と略す）も酵素免疫測定法（TFB, 東京）で測定した。測定限界はいずれも10pg/mlであった。EtはEndotoxin-Single Wako（和光純薬株, 大阪）

を用いた高感度法で行った^{8,9)}。正常値は1.1pg/ml未満であった。CRPは血清を分離後直ちにラテックス凝集比濁法（イムノテイクルスオート CRP, エイアンドテイナー, 東京）で測定した。正常値は0.3mg/dl未満であった。

III. 考 察

サイトカインは、単球・マクロファージなど多くの細胞から産生されるが、PCTの産生細胞はいまだに不明であり、甲状腺全摘患者においても、感染を契機としてPCTが上昇するとの報告もある¹⁰⁾。

健常者にエンドトキシンを投与すると、悪寒、強直、筋肉痛、発熱など全身性炎症反応症候群の症状を呈し、1～2時間でTNF-αの産生がピークに達し、約6時間で前値に低下する。IL-6は3時間でピークに達し、約8時間で前値まで低下する。一方、PCT値はエンドトキシン投与後4時間頃から測定され、約6時間でプラトーに達し、この状態が約24時間持続するとの報告がある¹¹⁾。

本症例において38度台の発熱がみられ3月17日の時点の白血球数が6,000/mm³と正常範囲で、CRP値は1.9mg/dlと軽度の上昇を認めたのに対して、PCT値は0.6pg/ml, Et値は2.0pg/mlと上昇していた。39.0度まで体温が上昇した3月18日においても白血球数は5,800/mm³であり、CRP値は2.4mg/dlとごく軽度の炎症反応を示しているのに対して、PCT値は2.1ng/ml, Et値は2.8pg/mlとさらに上昇した。PCT, Et値から判断すると3月18日の時点ですでに敗血症の状態にあったと考えられる。しかし、17日から19日までの3日間にわたり、IL-6, IL-8値は測定限界であった。CRP値は19日に11.8mg/dlまで上昇した。しかし、白血球数は5,000/mm³前後で推移していた。一般に感染症のマーカーとしてIL-6やCRPが有用であるといわれているが、Etショックの発現した3月20日以前の3日間のパラメーターの推移をみるとPCT, Et値

が感染に対して白血球数, CRP, サイトカインよりも早い炎症反応を示し, PCT, Et値の変動が大きく, PCT, Etが細菌感染症の診断には有用であることが示された。

本症例のようにウイルス感染症に細菌感染症を合併したような複雑な感染症の増悪時において鑑別診断法としてPCTを測定することは非常に有用であることが示唆された。

敗血症におけるPCT値のカットオフ値を2ng/mlとするとわれわれのこれまでの検討では, 感受性が75%, 特異性が83.3%であった⁴⁾。カットオフ値については今後さらに多くの症例を重ねて検討する必要があるであろう。PCT値はマラリア²⁾, グラム陰性桿菌感染症であるメリオドーシス¹²⁾で上昇するとの報告がある。われわれのこれまでの検討では, グラム陰性桿菌とグラム陽性菌感染でのPCT

値に大きな違いはみられず, 両者共に重症であるほどPCT値が上昇した。

一方, 真菌感染症でPCT値が上昇するとの報告¹³⁾があるが, われわれのこれまでの症例の検討からは, 深在性真菌症あるいは真菌血症においては, PCT値の上昇することはほとんどみられず, 上昇した場合には混合感染が疑われる¹⁴⁾。この点に関しても今後さらに検討する必要がある。

本症例を通して, ウイルス感染症と細菌感染症の鑑別診断のツールとしてのPCT値測定の有用性が示された。

LUMI test PCTTMを供与して頂きましたB・R・A・H・M・S DIAGNOSTICA GmbHに深謝いたします。

また, 本研究の一部は, 文部科学省科学研究費および日本私立学校振興・共済事業団の助成によった。

文 献

- 1) Assicot M, Gendrel D, Carsin H, et al. : High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* **8844**, 515-518, 1993.
- 2) Davis TM, Assicot M, Bohuon C, et al. : Serum procalcitonin concentrations in acute malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **88**, 670-671, 1994.
- 3) Zeni F, Viallon A, Assicot M, et al. : Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Intens Care* **5**, 89-98, 1994.
- 4) 遠藤重厚, 葛西 健, 稲田捷也 : 全身性炎症反応症候群における感染症及び重症度診断としてのプロカルチニン値測定の意義. *感染症誌* **73**, 197-204, 1999.
- 5) Gendrel D, Assicot M, Raymond J, et al. : Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of neonatal infection. *Pediatr* **128**, 570-573, 1996.
- 6) Eberhard OK, Haubitz M, Brunkhorst FM, et al. : Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection. *Arthritis Rheum* **40**, 1250-1256, 1997.
- 7) Meisner M, Hutzler A, Tschaikowsky K, et al. : Postoperative plasma concentrations of procalcitonin and C-reactive protein in patients undergoing cardiac and thoracic surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Engineering* **3**, 174-178, 1998.
- 8) Oishi H, Takaoka A, Hatayama Y, et al. : Automated limulus amoebocyte lysate (LAL) test for endotoxin analysis using a new Toxinometer ET-201. *J Parenter Sci Technol* **39**, 194-199, 1985.
- 9) 八重樫泰法, 稲田捷也, 佐藤信博, 他 : 血漿高感度エンドトキシン測定法について. *エンドトキシン血症救命治療研会誌* **7**, 25-28, 2003.
- 10) Nylen ES, Snider RH Jr, Thompson KA, et al. : Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci* **312**, 12-18, 1996.
- 11) de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. : Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* **25**, 607-613, 1997.
- 12) Reith HB, Lehmkuhl R, Beier W, et al. : Procalcitonin-ein prognostischer Infektionsparameter bei der Peritonitis. *Chir Gastroentero* **7** (Suppl 2), 47-50, 1995.
- 13) Gerard Y, Hober D, Petitjean S, et al. : High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis. *Infection* **23**, 310-311, 1995.
- 14) 遠藤重厚, 稲田捷也, 岡本和美, 他 : 深在性真菌症では血中プロカルチニン値は上昇しない. *日外感染症研* **12**, 141-145, 2000.

HEPATOLOGY

Increased serum and hepatic tissue levels of interleukin-18 in patients with fulminant hepatic failure

Masahiro Shinoda,* Go Wakabayashi,* Motohide Shimazu,* Hidetsugu Saito,[†] Ken Hoshino,* Minoru Tanabe,* Yasuhide Morikawa,* Shigeatsu Endo,[†] Hiromasa Ishii[†] and Masaki Kitajima*

Departments of *Surgery and [†]Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Shinjuku, Tokyo and [†]Department of Critical Care Medicine, Iwate Medical University School of Medicine, Morioka, Iwate, Japan

Key words

fulminant hepatic failure, inflammatory cytokines, interleukin-18, liver transplantation.

Accepted for publication 22 November 2005.

Correspondence

Go Wakabayashi, Department of Surgery, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. Email: go@sc.itc.keio.ac.jp

Abstract

Background: Fulminant hepatic failure is a serious clinical condition associated with a high mortality rate. Interleukin (IL)-18 is a pro-inflammatory cytokine that is associated with several inflammatory diseases. The purpose of the present paper was therefore to investigate whether IL-18 is elevated in patients with fulminant hepatic failure.

Methods: Serum levels of IL-18 were measured in patients with fulminant hepatic failure before and after liver transplantation. Native liver tissue samples were collected and the tissue levels of IL-18 were determined. Liver tissues were stained immunohistochemically with antihuman IL-18 antibody. The serum levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, interferon- γ , and tumor necrosis factor- α were also determined in patients with fulminant hepatic failure before and after liver transplantation.

Results: Elevated levels of IL-18 in serum and hepatic tissue were observed in patients with fulminant hepatic failure. Native liver tissue samples were immunohistochemically positive for IL-18. Interleukin-18 levels were markedly reduced after liver replacement. No other inflammatory cytokines were substantially elevated in patients with fulminant hepatic failure.

Conclusion: The serum levels of IL-18 levels are elevated much more than those of other cytokines in patients with fulminant hepatic failure.

Introduction

Despite recent therapeutic advances, fulminant hepatic failure (FHF) remains a serious clinical state that is associated with a high mortality rate in the absence of transplantation. Several cytokines have been reported as possible mediators of FHF pathophysiology, including interleukin-1 β (IL-1 β), IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra),¹ IL-6,^{1,2} IL-10,³ IL-12,⁴ tumor necrosis factor (TNF),^{1,3} soluble TNF receptor,⁵ and interferon- γ (IFN- γ).⁶

In 1995, a gene coding for a novel cytokine that induced the production of IFN- γ was cloned and the protein was designated as IL-18.^{7,8} Subsequent investigations demonstrated that the fundamental function of IL-18 is to enhance Th1 cytokine production by CD4⁺ T cells.^{9,10} Through IFN- γ production, IL-18 augments TNF- α and Fas ligand-mediated cytotoxicity.¹¹

After these initial discoveries, several reports demonstrated increased serum levels of IL-18 in chronic liver diseases^{12–14} and FHF.¹⁵ However, no reports have compared the serum level of IL-18 to those of other inflammatory cytokines or determined the tissue level of IL-18 in FHF patients. In the present study we investigated whether serum and tissue levels of IL-18 are more

elevated in FHF patients than in other chronic liver diseases and whether serum level of IL-18 is more elevated than those of other inflammatory cytokines in FHF patients.

Methods

Patients

The subjects in the present study consisted of 16 patients with FHF, 13 patients with liver cirrhosis (LC), 20 patients with chronic hepatitis (CH), and eight controls. The 16 patients with FHF were diagnosed based on hepatic coma (>grade II) and prothrombin times (<40%).¹⁶ Etiologies of FHF were as follows: unknown in 12 patients, viral hepatitis B in three patients, and acute progression of Wilson's disease in one patient. After admission we collected blood samples from all patients with FHF and decided to perform a series of plasma exchange (PE) for 11 patients using a membrane plasma separator. Then, we decided to perform living donor liver transplantation for 10 of these 11 patients. The 13 patients with LC consisted of eight patients with biliary atresia, three patients with primary biliary cirrhosis, one patient with primary sclerosing

cholangitis, and 1 patient with hepatitis B. These patients were divided into subgroups depending upon the severity of cirrhosis (Child–Pugh classification system¹⁷). There were seven patients with grade C-LC and six patients with grade B-LC. The 20 patients with CH included six patients with viral hepatitis B and 14 patients with viral hepatitis C. The eight control subjects were living donors for the patients with FHF or terminal liver diseases, and were in good health at the time of examination. Informed consent was obtained from each patient or family, and the study protocol conformed to the ethical guidelines of Keio University School of Medicine.

Cytokine assays

We determined the serum levels of IL-18, IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, and TNF- α , and the hepatic tissue levels of IL-18. Serum samples were collected from 16 patients with FHF, 13 patients with LC, 20 patients with CH, and eight donors. Hepatic tissue samples were collected from 10 patients with FHF, six patients with LC, and six donors. Cytokine levels in serum (pg/mL) were determined using commercial ELISA kits from R&D systems (Minneapolis, MN, USA) for IFN- γ , IL-1 β (supersensitive type), IL-6, IL-8, IL-12, and TNF- α , and from Medical and Biological Laboratories (Nagoya, Japan) for IL-18. The hepatic tissue was homogenized in Dulbecco's phosphate-buffered saline (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) containing 0.1 mmol/L phenylmethylsulfonylfluoride (Calbiochem, San Diego, CA, USA), and centrifuged at 100 000 g for 15 min at 4°C. The concentrations of cytokines (pg/mL) and protein (mg/mL, Bio-Rad, Hercules, CA, USA) in supernatants were determined. The cytokine concentrations in hepatic tissues were determined using the following equation: [cytokine concentration in hepatic tissue (pg/mg protein tissue)] = [cytokine concentration in supernatant (pg/mL)]/[protein concentration in supernatant (mg/mL)].

Immunohistochemistry

Hepatic tissue samples were obtained and snap-frozen in Tissue Tek OCT compound (Sakura Finetek, Tokyo, Japan). The sections were incubated with each primary antibody (1:100 dilution, mouse monoclonal antihuman IL-18, clone: 25-2G, Medical and Biological Laboratories) and biotinylated secondary antibody (1:500 dilution, Dako, Carpinteria, CA, USA), followed by incubation in peroxidase-conjugated streptavidin (1:500 dilution, Dako). The peroxidase reaction was carried out with diaminobenzidine-hydrogen peroxide (Aldrich Chemical, Milwaukee, WI, USA). Immunohistochemical staining was performed on three liver samples from patients with FHF, three liver samples from patients with LC and three normal liver samples from controls. Using the same specimens, control sections, which were processed in parallel except for the incubation with primary antibody, were prepared for each group.

Sampling of serum and hepatic tissue

In patients with FHF, serum samples were collected at the time of admission to Keio University Hospital, at the beginning of surgery, and at 2 and 5 h after reperfusion. The level of IL-18 was determined in serum samples of FHF patients collected at the time of

admission, at the beginning of surgery, and at 2 h and 5 h after reperfusion. The levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , and TNF- α were determined in serum samples of FHF patients collected at the beginning of surgery, and at 2 h and 5 h after reperfusion. In patients with LC, serum samples were collected at the beginning of surgery for liver transplantation. In patients with CH, serum samples were collected during routine follow up. In healthy controls, serum samples were collected at the beginning of surgery for liver donation. The level of IL-18 was determined in serum samples of LC and CH patients and healthy control. The levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , and TNF- α were determined in serum samples of LC patients and healthy control. Hepatic tissues were collected from the native livers of the recipients with FHF or LC and from the intraoperative liver biopsies of the donors. Blood samples were centrifuged for 5 min at 1500 g, and all of the samples were stored at -80°C until assayed.

Statistical analysis

The values are expressed as mean $\pm$ SD. For parametric data, differences between groups were evaluated by Student's *t*-test for unpaired data. If the difference between the SD in the populations was significant, the Welch *t*-test was used instead. Differences were considered significant at $P < 0.05$.

Results

Interleukin-18 levels in serum and hepatic tissue

Preoperative serum IL-18 levels in FHF patients were determined using the serum samples collected on admission. Because eight patients with FHF underwent PE in another hospital before their admission to Keio University Hospital, results for mean preoperative serum IL-18 level in FHF patients whose samples were collected before PE and in FHF patients whose samples were collected after PE are presented separately. The mean preoperative serum IL-18 levels were 3590 ± 2885 pg/mL in FHF patients whose samples were collected before PE, 923 ± 1131 pg/mL in FHF patients whose samples were collected after PE, 487 ± 315 pg/mL in grade C-LC patients, 345 ± 152 pg/mL in grade B-LC patients, 354 ± 107 pg/mL in CH patients, and 141 ± 29 pg/mL in control subjects (Fig. 1). The IL-18 level in FHF patients whose samples were collected before PE was significantly higher than that in patients whose samples were collected after PE, patients with grade C-LC, patients with grade B-LC, patients with CH, and control subjects ($P < 0.05$ in each comparison).

The IL-18 levels in hepatic tissue were 1764 ± 967 pg/mg protein in FHF, 1393 ± 1424 pg/mg in LC, and 29.5 ± 17.7 pg/mg in control subjects (Fig. 2). The hepatic tissue level of IL-18 according to the severity of cirrhosis in LC patients was 246 ± 347 pg/mg in grade B-LC patients and 1966 ± 1423 pg/mg in grade C-LC patients. The IL-18 level in liver differed significantly between FHF and control subjects ($P < 0.01$).

Immunohistochemistry for interleukin-18

Immunohistochemical staining for IL-18 showed diffuse or granular staining in the cytoplasm of hepatocytes in the native livers

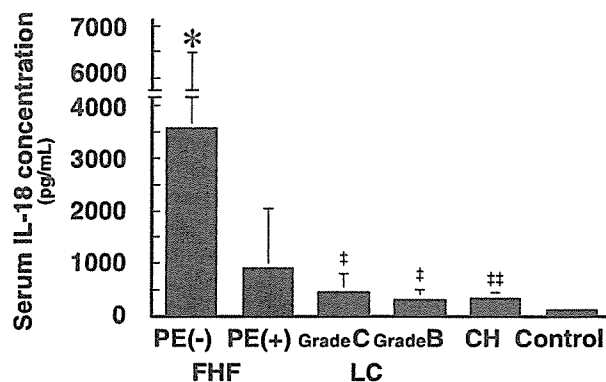


Figure 1 Serum levels of interleukin (IL)-18 in patients with liver diseases. Because eight patients with fulminant hepatic failure (FHF) underwent plasma exchange (PE) before their admission to Keio University Hospital, mean preoperative serum IL-18 level in the eight FHF patients whose samples were collected before PE (PE-) and that in the other eight FHF patients whose samples were collected after PE (PE+) are presented separately. LC, liver cirrhosis; CH, chronic hepatitis; Control, healthy donors. Data represent mean $\pm$ SD. * $P < 0.05$ vs PE (+) FHF, grade C-LC, grade B-LC, CH, and control. † $P < 0.05$ vs control. ‡ $P < 0.01$ vs control.

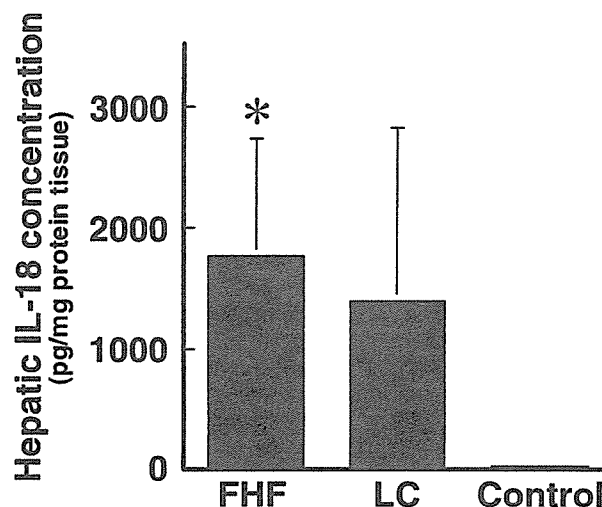


Figure 2 Hepatic tissue levels of interleukin (IL)-18 in patients with liver diseases. FHF, patients with fulminant hepatic failure; LC, patients with liver cirrhosis; Control, healthy donors. Data represent mean $\pm$ SD. * $P < 0.01$ vs control.

from three FHF patients (Fig. 3a), while no staining was found in the normal livers from three donors (Fig. 3c). Some granular staining was seen in the livers from three LC patients, but the area of staining was apparently less compared to that of FHF patients (Fig. 3b). The control sections that were processed in parallel, except for the incubation with primary antibody, had no staining (not shown).

Serum levels of IL-18 and other cytokines before and after liver replacement in patients with FHF

Serum level of cytokines in FHF patients at the beginning of operation were as follows: IL-18, 783 ± 1017 pg/mL; IL-8, 43 ± 1.4 pg/mL; IFN- γ , 13.7 ± 21.5 pg/mL; IL-6, 9.1 ± 11 pg/mL; TNF- α , 3.0 ± 2.6 pg/mL; IL-1 β , 0.77 ± 0.83 pg/mL; and IL-12, under the detectable limit (Fig. 4). Interleukin-18 levels were significantly higher than the levels of other cytokines ($P < 0.05$ in each comparison). The level of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- γ , and TNF- α determined in serum samples of LC patients and healthy controls is presented as normalized to those of FHF patients (Fig. 5). There was no significant difference between any levels in FHF, LC, or healthy controls in each cytokine. Following liver replacement, the levels of IL-1 β and IL-18 decreased, while those of IL-6, IL-8, IFN- γ , and TNF- α increased after reperfusion (Fig. 6). Interleukin-18 levels normalized relative to that at the beginning of surgery were 1.00 ± 1.29 at the beginning of surgery, 0.31 ± 0.24 at 2 h after reperfusion, and 0.29 ± 0.20 at 5 h after reperfusion. There was no significant difference between the normalized values of IL-18 at the beginning of surgery and at 2 h after reperfusion and between those at the beginning of surgery and at 5 h after reperfusion. There were significant differences between the normalized values of IL-18 and those of IL-6, IL-8,

IFN- γ , or TNF- α at 2 and 5 h after reperfusion ($P < 0.05$ in each comparison).

Discussion

The level of IL-18 in sera was determined in patients with liver diseases. Because PE removed a considerable amount of IL-18 and resulted in a marked reduction of serum IL-18 levels (data not shown), results for the FHF patients whose preoperative serum samples were not exposed to PE are shown separately in Fig. 1. The IL-18 levels in samples that did not undergo PE were significantly higher in FHF patients than in patients with grade C-LC, grade B-LC, CH, or healthy controls. Furthermore, the levels of IL-18 in patients with FHF in the present study were much higher than those reported for several other liver diseases: 508 pg/mL in severe primary biliary cirrhosis patients (Scheuer classification,¹⁸ stage IV),¹² approximately 300 pg/mL in postoperative hepatic dysfunction patients,¹⁹ and 349 pg/mL in biliary atresia patients.¹⁴ Together, these results indicate that the serum level of IL-18 was much higher in patients with FHF than in either patients with other chronic liver diseases or healthy controls.

Elevation of serum IL-18 level in patients with FHF has been reported in a previous study,¹⁵ but the hepatic tissue levels of IL-18 in FHF patients had not been reported. We determined hepatic tissue levels of IL-18 and immunohistochemical liver staining using samples that were collected at the time of liver transplantation. As in serum, the hepatic tissue levels of IL-18 were significantly higher in FHF patients than in healthy controls. Immunohistochemical staining was positive for IL-18. Liver tissues of FHF patients were collected after a series of treatments including PE, and it is possible that the hepatic tissue levels of IL-18 determined in the present study might be different from that of

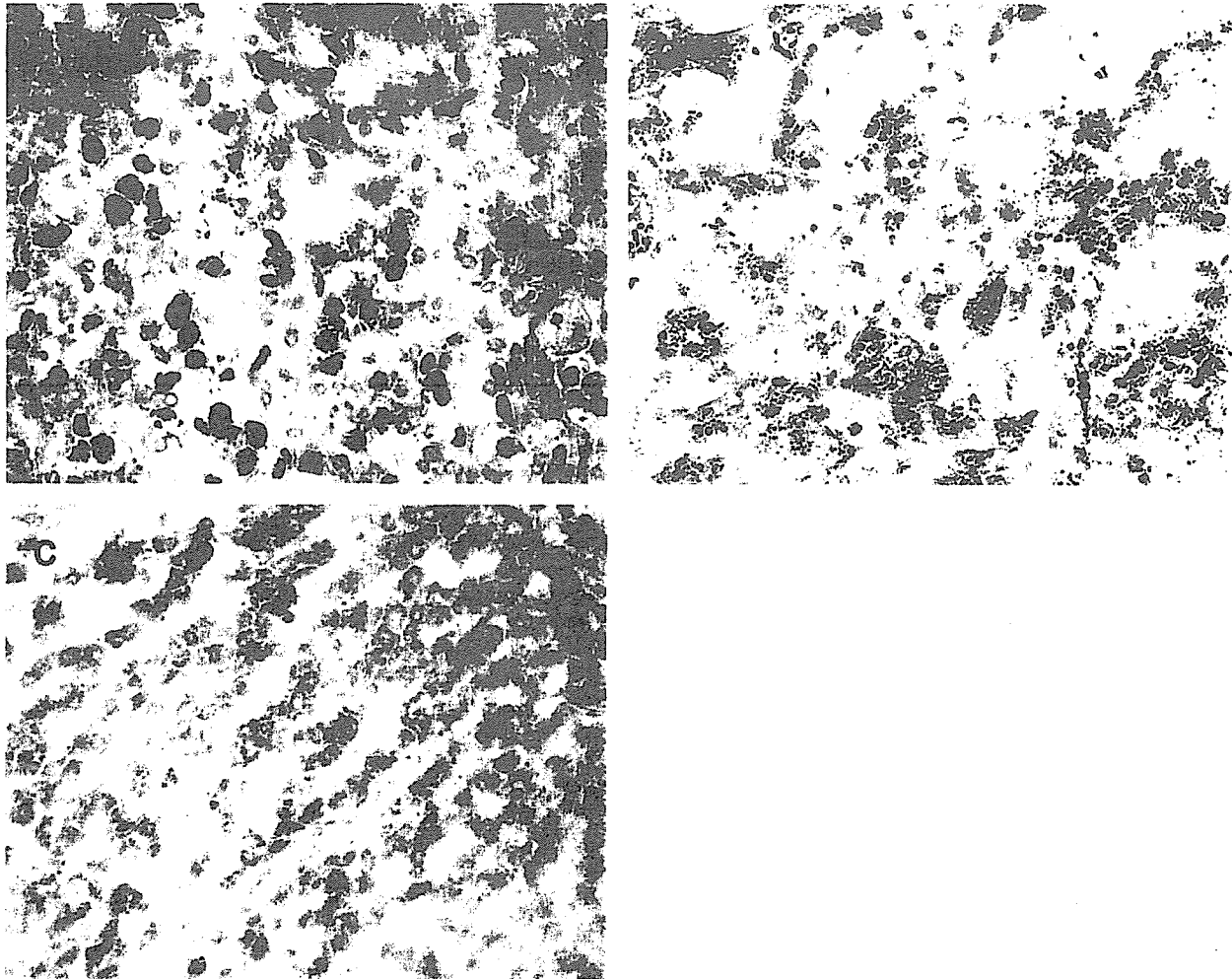


Figure 3 Immunohistochemical staining for interleukin-18 in the liver. A representative sample is shown for each group (original magnification $\times 400$). (a) Native liver from a patient with fulminant hepatic failure. (b) Liver from a patient with liver cirrhosis. (c) Liver biopsy from a healthy donor.

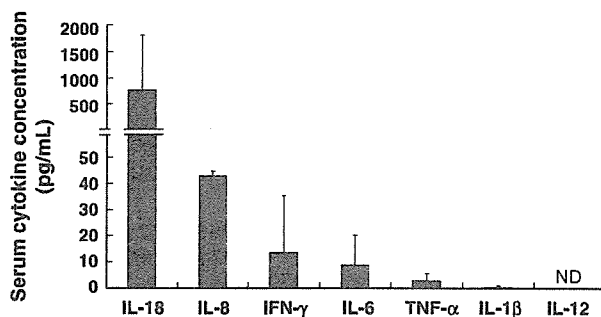


Figure 4 Serum cytokine levels before liver replacement in patients with fulminant hepatic failure. IL, interleukin; IFN- γ , interferon- γ ; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; ND, not detected. Data represent mean $\pm$ SD.

FHF patients who had not received PE. However, it is very likely that the level of IL-18 in hepatic tissue is high in patients with FHF compared to those with LC or healthy controls. Furthermore, replacement of the liver resulted in a marked reduction of serum IL-18 levels. These findings strongly suggest that the liver produced IL-18 in patients with FHF.

The levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , and IFN- γ in FHF patients, LC patients, and healthy control were also determined using serum samples collected at the beginning of surgery. Some of these cytokines have been reported to be elevated in patients with FHF, but their levels have not been compared with those of IL-18 using the same serum specimens.^{1-3,5,6} Figure 4 shows that the serum level of IL-18 is much higher than those of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , or IFN- γ . Based on the findings of Fig. 5, it is not likely that IL-8, TNF- α , and IFN- γ are associated with FHF, because their levels in LC are higher than in FHF. Based on the findings of Fig. 6, it is not likely that IL-6, IL-8, TNF- α , and IFN- γ are associated with FHF, because their levels increased after

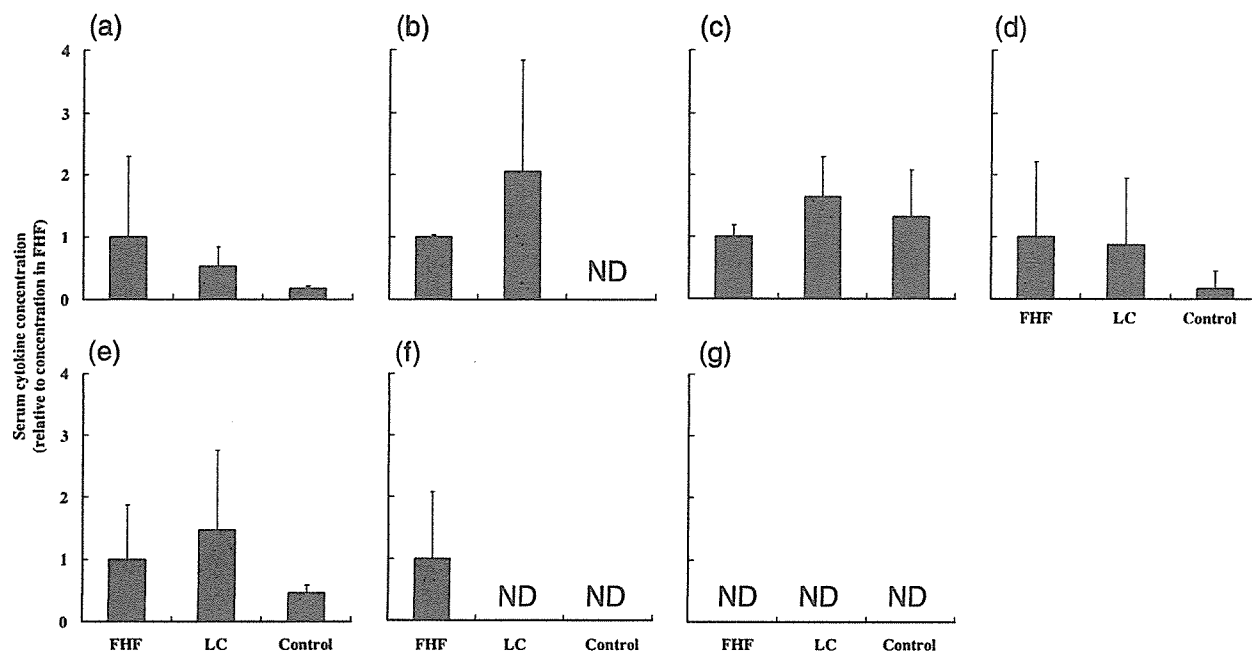


Figure 5 Normalized cytokine levels in liver cirrhosis (LC) patients and healthy controls. Results are presented as normalized to fulminant hepatic failure (FHF) patients. There was no significant difference between any levels in FHF, LC, or healthy controls in each cytokine. (a) Interleukin (IL)-18; (b) IL-8; (c) interferon- γ ; (d) IL-6; (e) tumor necrosis factor- α ; (f) IL-1 β ; (g) IL-12. Control, healthy donors. ND, not detected. Data represent mean + SD.

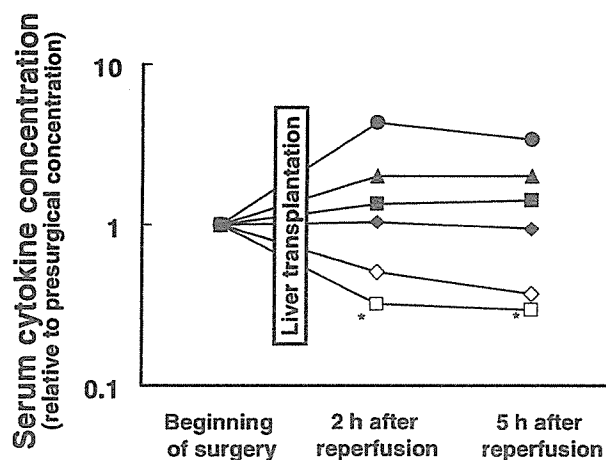


Figure 6 Serum cytokine levels after liver replacement in patients with fulminant hepatic failure. The levels of each cytokine are normalized relative to the levels at the beginning of surgery. The y-axis is a logarithmic scale. (●) Interleukin (IL)-6; (▲) IL-8; (■) interferon- γ (IFN- γ); (◆) tumor necrosis factor- α (TNF- α); (◇) IL-1 β ; (□) IL-18. * $P < 0.05$ vs IL-6, IL-8, IFN- γ and TNF- α at the same time point.

liver replacement. Moreover, because the serum levels are very low, IL-1 β (0.77 ± 0.83 pg/mL at the beginning of surgery) and IL-12 (under the detectable limit at the beginning of surgery) are also not likely to be involved in FHF pathophysiology. The present

study suggests that the serum level of IL-18 is more elevated than those of other major inflammatory cytokines in patients with FHF, and that IL-18 is involved in FHF pathophysiology. Effect of IL-18 on hepatic dysfunction has already been described. Finotto *et al.* reported that IL-18 plays a fundamental role in regulating hepatocyte apoptosis *in vivo*.²⁰ Kasahara *et al.* reported that apoptosis plays an important role in the pathophysiology of FHF in humans.²¹ It is possible that IL-18 plays some role in the mechanism of FHF in humans, regulating hepatocyte apoptosis.

Although the levels were lower than that of IL-18 in FHF, serum levels of IL-18 in patients with LC and CH were also elevated, indicating that IL-18 elevation was not specific to FHF. Elevated serum level of IL-18 in other liver disorders has been previously reported.^{12-14,19,20} Interleukin-18 could be produced in a wide spectrum of inflammatory liver diseases, and the level of IL-18 may be related to the severity of liver dysfunction or to the degree of inflammation and not necessarily to the type of liver disease.

In summary, increased preoperative levels of IL-18 were confirmed in the sera of patients with FHF. Elevated levels of IL-18 in hepatic tissue, positive staining of the liver for IL-18, and marked reduction of serum IL-18 levels after liver replacement were observed. These findings all suggest that the liver produces IL-18 in patients with FHF. None of the other inflammatory cytokines investigated in the present study were markedly elevated in the sera of patients with FHF. It is therefore likely that IL-18 plays a more important role than other cytokines in the pathophysiology of FHF. Future studies should include a mechanistic investigation to clarify whether IL-18 is actually involved in the pathophysiology of FHF and if it is an indicator of disease severity.

Acknowledgments

This work was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Mochida Pharmaceutical Company, Tokyo, Japan.

References

- 1 Sekiyama KD, Yoshida M, Thomson AW. Circulating proinflammatory cytokines (IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-6) and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in fulminant hepatic failure and acute hepatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 1994; **98**: 71–7.
- 2 Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S *et al.* Effect of plasma exchange on serum tissue inhibitor of metalloproteinase 1 and cytokine concentrations in patients with fulminant hepatitis. *Blood Purif.* 2000; **18**: 50–4.
- 3 Nagaki M, Iwai H, Naiki T, Ohnishi H, Muto Y, Moriaki H. High levels of serum interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha are associated with fatality in fulminant hepatitis. *J. Infect. Dis.* 2000; **182**: 1103–8.
- 4 Leifeld L, Cheng S, Ramakers J *et al.* Imbalanced intrahepatic expression of interleukin 12, interferon gamma, and interleukin 10 in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 2002; **36**: 1001–8.
- 5 Tokushige K, Yamaguchi N, Ikeda I, Hashimoto E, Yamauchi K, Hayashi N. Significance of soluble TNF receptor-I in acute-type fulminant hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; **95**: 2040–6.
- 6 Kimura K, Ando K, Tomita F *et al.* Elevated intracellular IFN-gamma levels in circulating CD8+ lymphocytes in patients with fulminant hepatitis. *J. Hepatol.* 1999; **31**: 579–83.
- 7 Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T *et al.* Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995; **378**: 88–91.
- 8 Ushio S, Namba M, Okura T *et al.* Cloning of the cDNA for human IFN-gamma-inducing factor, expression in *Escherichia coli*, and studies on the biologic activities of the protein. *J. Immunol.* 1996; **156**: 4274–9.
- 9 Tomura M, Zhou XY, Maruo S *et al.* A critical role for IL-18 in the proliferation and activation of NK1.1+ CD3- cells. *J. Immunol.* 1998; **160**: 4738–46.
- 10 Tomura M, Maruo S, Mu J *et al.* Differential capacities of CD4+, CD8+, and CD4-CD8- T cell subsets to express IL-18 receptor and produce IFN-gamma in response to IL-18. *J. Immunol.* 1998; **160**: 3759–65.
- 11 Tsutsui H, Nakanishi K, Matsui K *et al.* IFN-gamma-inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones. *J. Immunol.* 1996; **157**: 3967–73.
- 12 Urushihara N, Iwagaki H, Yagi T *et al.* Elevation of serum interleukin-18 levels and activation of Kupffer cells in biliary atresia. *J. Pediatr. Surg.* 2000; **35**: 446–9.
- 13 Yamano T, Higashi T, Nouse K *et al.* Serum interferon-gamma-inducing factor/IL-18 levels in primary biliary cirrhosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2000; **122**: 227–31.
- 14 Ludwiczek O, Kaser A, Novick D *et al.* Plasma levels of interleukin-18 and interleukin-18 binding protein are elevated in patients with chronic liver disease. *J. Clin. Immunol.* 2002; **22**: 331–7.
- 15 Yumoto E, Higashi T, Nouse K *et al.* Serum gamma-interferon-inducing factor (IL-18) and IL-10 levels in patients with acute hepatitis and fulminant hepatic failure. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; **17**: 285–94.
- 16 Takahashi Y, Shimizu M. Actiology and prognosis of fulminant viral hepatitis in Japan: a multicentre study. The Study Group of Fulminant Hepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1991; **6**: 159–64.
- 17 Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973; **60**: 646–9.
- 18 Scheuer P. Primary biliary cirrhosis. *Proc. R. Soc. Med.* 1967; **60**: 1257–60.
- 19 Shibata M, Hirota M, Nozawa F, Okabe A, Kurimoto M, Ogawa M. Increased concentrations of plasma IL-18 in patients with hepatic dysfunction after hepatectomy. *Cytokine* 2000; **12**: 1526–30.
- 20 Finotto S, Siebler J, Hausding M *et al.* Severe hepatic injury in interleukin 18 (IL-18) transgenic mice: a key role for IL-18 in regulating hepatocyte apoptosis in vivo. *Gut* 2004; **53**: 392–400.
- 21 Kasahara I, Saitoh K, Nakamura K. Apoptosis in acute hepatic failure: histopathological study of human liver tissue using the tunnel method and immunohistochemistry. *J. Med. Dent. Sci.* 2000; **47**: 167–75.

敗血症と生体反応(12)

遠藤 重厚*
Shigeatsu Endo

塩谷 信貴*
Nobutaka Shiotani

森 潔史*
Kiyofumi Mori

佐藤 信博*
Nobuhiro Sato

真壁 秀幸*
Hideyuki Makabe

北村 道彦**
Michihiko Kitamura

八重樫泰法*
Yasunori Yaegashi

高橋 学*
Gaku Takahashi

要 旨

敗血症は急性呼吸障害の最も一般的な原因である。感染により活性化された炎症細胞は、IL-8やplatelet activating factor (PAF)などの好中球活性化因子を放出し、これらにより活性化された好中球上のMac-1, LFA-1などの分子は質的機能的調節をうけ、それぞれのリガンドへの親和性を獲得することにより接着可能となる。接着浸潤した好中球は活性化され、顆粒球中のエラスターゼなどの蛋白分解酵素やフリーラジカルなどの放出を引き起こし、臓器障害が生じる。活性化された好中球はリソゾーム酵素やPAFなどの脂質を生成するが、これらは相互にその作用を増強し、肺障害などの組織障害をもたらす。本項では敗血症時の呼吸障害について概説する。

Key words : 敗血症, ALI, ARDS, 好中球, サイトカイン

12. 敗血症と呼吸障害

1. はじめに

敗血症時の急性呼吸器不全は、急性肺障害 (acute lung injury; ALI) や急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) の発生に先行して発症する。ARDSが局所的および全身的な様々な障害に対する非特異的反応である。敗血症は、ARDSに至る最もよく知られた前駆病状の1つであり、ARDS症例の1/3以上がこれに起因している¹⁾。ARDSに最もよく関連する敗血症の原因は、肺および腹腔内感染症である²⁾。

ARDSは、敗血症症候群患者の25～42%で発症し、ショック状態が持続する場合に増加する³⁾。敗血症に合併する急性呼吸不全はしばしば多臓器不全症に至る全身的な一過程であると認知されている。

敗血症によるARDSの発生率および死亡率を明らかにする試みは、この症候群を定義する一定の基準がないために困難であった。ほとんどの研究者は、両側性肺浸潤、ガス交換能不全、適切なりスク要因の確認、そして左心室機能障害が無いことを必要としている。しかし、これらの要素それぞれを定める基準が変動するものであり、このことがARDSに関する米欧コンセンサス会議

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

(American-European Consensus Conference on ARDS)において急性肺障害とARDSの定義を明らかにし、定める動機となった³⁾。ARDS患者は予期される予後が広範な不均一な集団である。米国におけるARDSの発生率は推定100,000人あたり5~71人と幅がある^{3, 4)}。死亡率は30~70%の範囲で、これは30数年前に本疾患が最初に記述されたときと同様であるが^{3~5)}、いくつかの研究では生存率の改善が報告されている⁶⁾。死因は呼吸器不全ではなく、敗血症から離脱不能であるかあるいは多臓器不全症が最も多い⁷⁾。

年齢、疾患の重症度、病因、多臓器不全症の有無などいくつかの要因がARDSの死亡率に常に影響することが示されている。敗血症の存在はARDSの死亡率増加と関連している^{1, 3, 4)}。初期の低酸素血症の程度は、信頼し得る予後指標とは認められていないが^{1, 5)}、最初の24~72時間の酸素化傾向は有効である^{3, 4)}。肺障害の重症度をグレード化するための肺障害スコア (lung injury score; LIS) は有用なシステムであり⁸⁾、初期LISが死亡率と相関していることが示されている。LIS>3.5の患者の生存率は18%、LIS2.5~3.5で30%、LIS1.1~2.4で59%、LIS<1.1で66%であることが認められている⁵⁾。

2. 病因

a. 敗血症における急性肺障害モデル

敗血症患者に見られる急性肺障害の実験モデルは、主に二つのタイプに分けられる。一つは、動物に細菌を注入するか、または動物自身が持つ細菌を自家接種 (腸管穿孔や糞便汚染による腹膜炎モデルの作製) することにより、インタクトな動物における、ときに全身性の、実際の敗血症モデルを使用する。もう一方は、患者で特定され推定される個々の傷害原因あるいはメディエータを、細胞、単離肺、またはインタクトな動物で使用するものである。これらのモデルには、好中球や補体の活性化、アラキドン酸代謝物、リポ多糖 (LPS)、サイトカイン類の投与が含まれる。敗血症動物を用いたモデルは、関与する病態生理学的状況をより厳密に再現するという長所があるが、もう一つのモデルでは、ある特定のメディエータや特定の細胞タイプの役割をより正確に研究者が

検討することができ、障害サイズを制御できるという利点がある。ARDS患者や実験モデルにおいて高値を示す多くの液性因子は、敗血症に認められる肺機能不全を仲介すると言われている。

b. 好中球

ARDSの病因は複雑である。初期の見解では好中球および補体の活性化の役割が強調されていた。早期ARDSの患者における気管支肺胞洗浄液 (BALF) に関する研究では、好中球数増加と高濃度の好中球酵素が示され、両方が肺障害の重症度と相関していた⁹⁾。敗血症の患者では、BALF好中球濃度の持続的な上昇が死亡症例で見出された⁹⁾。BALF好中球濃度は、他の炎症性産生物の直接的な尺度ではないが、肺胞間隙への好中球の移動を促進または阻害するメディエータのバランスを反映するものであることが示唆されている⁹⁾。

かつては、肺内部における好中球の集積と活性化は同義とされていた。しかし、肺組織間隙での好中球集積は、その活性化とは別のプロセスであり、明確に異なるものであることが明らかにされた。肺内部における好中球集積は、敗血症性傷害後に数時間で発生する^{10, 11)}。その集積は、肺胞マクロファージにより産生される走化性メディエータの同時に起こる増加と、肺血管内皮と好中球自体の接着分子のアップレギュレーションにより仲介されるようである¹²⁾。

肺内部での好中球活性化は微小血管の障害を惹起し、これは好中球プロテアーゼと活性酸素によるものである^{13, 14)}。細胞膜脂質成分が酸化し、BALF中に脂質過酸化物の副産物が検出される場合には、細胞障害が発生している¹⁵⁾。 H_2O_2 の呼気中および尿中濃度もARDS患者では上昇しており^{16, 17)}、特に敗血症患者ではその上昇程度が肺障害の重症度と相関していた。長時間にわたる持続性のレベル上昇は、死亡率の増加と相関した¹⁷⁾。好中球の粘着や活性化の予防、およびプロテアーゼ活性の減弱は、敗血症モデルや好中球活性化モデルにおける微小血管障害の緩和に有効であることが示されている^{13, 18)}。

抗酸化作用を有するものには細胞内スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼやサイトゾル漿液のアスコルビ