

厚生労働科学研究費補助金
新興・再興感染症研究事業

インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型
(ARDS) の病態解析と治療法の開発に関する研究

(H19-新興-一般-005)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 河内 正 治

平成20 (2008) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
総括研究報告

インフルエンザ（H5N1）の死因となる劇症型（ARDS）の病態解析と
治療法の開発に関する研究

主任研究者：所属施設：国立国際医療センター 部長
氏名：河内正治

分担研究者

所属施設：宮崎大学 教授

氏名：布井博幸

所属施設：東邦大学 教授

氏名：本間 栄

所属施設：国立国際医療センター 医長

氏名：前原康宏

所属施設：国立国際医療センター 医長

氏名：松下竹次

所属施設：国立国際医療センター 医師

氏名：尾崎由佳

所属施設：国立国際医療センター 医師

氏名：松谷厚子

所属施設：千葉大学 特任教授

氏名：鈴木和男

所属施設：千葉大学 教授

氏名：中山俊憲

所属施設：国立国際医療センター研究所 国際臨床研究センター長

氏名：山本健二

所属施設：国立感染症研究所 室長

氏名：大島正道

所属施設：東北大学 教授

氏名：川上和義

所属施設：熊本大学 教授

氏名：赤池孝章

所属施設：国立感染症研究所 主任研究官

氏名：永田典代

所属施設：横浜市立大学 教授

氏名：荒谷康昭

目 次

I. 総括研究報告

インフルエンザ（H5N1）の死因となる劇症型（ARDS）の病態解析と治療法の開発に関する研究

河内正治・・・1

II. 分担研究報告

1. 臨床班分科会

1) ヒト（H1, H3）と鳥（H5N1）インフルエンザウイルスによる重症感染症の病態の比較
布井博幸・・・11

2) ALI/ARDS に対する PMX-DHP の有用性
本間 栄・・・15

2. 基礎分科会

1) インフルエンザ誘導の急性肺障害機構の解析
鈴木和男・山本健二・・・21

2) ARDS における Th1/Th2 バランスの異常
中山俊憲・・・25

3) ARDS 病態モデルとしての VILI マウス作製
前原康宏・・・29

4) インフルエンザウイルス感染に対する宿主側抵抗因子とその発現誘導の解析
大島正道・・・31

5) インフルエンザウイルス肺炎におけるニトロ化ストレスと生体防御機構
赤池孝章・・・35

6) 急性肺障害マウスモデルにおける自然免疫細胞の動態とその役割の解明に関する研究
川上和義・・・41

7) ARDS の発症機構および病態モデルを用いた病理学的解析
永田典代・・・45

8) 好中球機能不全による肺病変の解析
荒谷康昭・・・49

III. 班会議プログラム等資料・・・53

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・57

インフルエンザ（H5N1）の死因となる劇症型 ARDS の病態解析と

治療法の開発に関する研究（H19-新興-一般-005）

主任研究者 河内正治 国立国際医療センター 手術部部長

研究要旨： インフルエンザ（H5N1）患者では発症初期から劇症型 ARDS が進行することが特徴である。したがって、新型インフルエンザとして流行した場合にはその脅威は極めて大きい。わが国では、インフルエンザ（H5N1）患者の発生はなく病態を直接解析できないため、最も近い病態である ARDS 患者の発症初期において、肺洗浄液(BALF)および血清のサイトカインストームとその産生機構にかかわる因子を特定し、海外と連携してインフルエンザ（H5N1）症例と比較検討する研究が必要である。また、インフルエンザ（H5N1）症例では、劇症型 ARDS 誘導後は抗インフルエンザウイルス薬が治療薬として機能せず、治療方法が極めて乏しいことが判明している（死亡率 60%以上）。本研究は日本国内研究機関とベトナム国立病院を連携して、1) 劇症型 ARDS モデル動物と ARDS およびインフルエンザ（H5N1）患者の初期病態に連動するサイトカインの産生機構と病態との関係を明らかにする。2) モデル動物と ARDS 患者のサイトカインから特定マーカーとなる因子を抽出する。3) ARDS における好中球、マクロファージ浸潤にかかわるサイトカインと、その調節にかかわる分子の特定をモデルマウスおよび ARDS 患者の BALF および血清から解析する。4) インフルエンザ（H5N1）による脳症発症の有無を検証し、将来の治療薬開発研究などにつなげることを目的とし、19 年度には、劇症型 ARDS モデル動物作成実験の完了、特定マーカー因子の推定、ベトナムとの共同研究計画の開始（retrospective study のデータ取得は 19 年度内に終了予定）、国内 ARDS 患者研究計画の作成及び開始、H5N1 を含むインフルエンザ脳症の病態解析の開始、などほぼ計画通りの成果が得られた。

A. 研究目的

インフルエンザ（H5N1）においては、重症の劇症型 ARDS による呼吸不全が生じ、非常に短い期間（9-10 日）で高い死亡率（約 61%）が特徴である（NEJM 358:3, 2008）。このため、劇症型 ARDS の病態解析と治療法の開発が緊急課題となり、我々も 18 年度特別研究で病態解析と治療法の開発準備をスタートした。

本研究チームは、以下の特色を持って臨床

班と基礎班に分かれた研究集団を形成している。①ARDS 専門の臨床家集団、インフルエンザ脳症の専門家、②サイトカインストームを解析するサイトカインラボの基礎部門、③異常好中球および炎症細胞、細胞機能の機能解析の基礎部門、④モデル動物の開発における臨床と基礎とのコラボレーション、⑤ウイルス学の専門家、⑥肺病理学専門家。これらに加えて、ベトナム国ハノイの国立病院との共同研究により、ヒトイ

ンフルエンザ (H5N1) 感染症に対して、迅速診断法の確立と新たな治療法の提案が可能になることが本研究班の最終目的である。具体的には研究目的は以下の 7 項目に集約できる。

- 1) 劇症型呼吸不全のための新たな劇症 ARDS モデル動物の開発。
- 2) 超急性期 ARDS 症例での BALF 採取とサイトカインなどの解析。
- 3) 変動するサイトカインの同定・定量を、少量(15 μ L)検体による多種サイトカイン同時測定を行うことで可能にする。
- 4) 上記 1) 2) 3) より、インフルエンザ (H5N1) を含む劇症 ARDS における特定マーカとなる因子抽出への足がかりを得る。
- 5) インフルエンザ (H5N1) を含む劇症型 ARDS で好中球浸潤を誘発するサイトカイン群、関連する免疫細胞の特定。
- 6) インフルエンザ脳症の新たな知見と発生機序の解明への手がかりの獲得。
- 7) 以上よりインフルエンザ (H5N1) の迅速診断法 (特定マーカの同定) の確立と新たな治療法の提案。

B. 研究方法

各分担者の報告参照、主任者が行った研究については成果の各項に記載。

C. 研究成果

倫理規定について

患者の血液・血清の使用に当たっては、主任研究者の該当部分については、国立国際医療センターの倫理委員会 (以下「委員会」) 規定に従い実施した。患者の検体が派生することが予想される場合には、1) 研究計画を含む

具体的な研究計画書、2) 主治医を含む共同研究者との合意文書、3) 患者とのインフォームドコンセントに関する実施計画概要を記載した書式を、予め「委員会」に提出し「委員会」の許可を得て実施した。患者個人情報にはコード化し、ネットワークでの個人情報交換はしないなど、プラベート情報の漏洩がないよう万事を期した。分担研究者において実施する場合も同様の手順により行い、所属機関の倫理規定により許可を得て実施した。動物実験に関しては、動物実験計画書を所属機関の動物委員会 (分担研究者においては当該機関の同等委員会) に提出し、その許可を得て動物愛護のもとに研究を実施した。

インフルエンザ (H5N1) は、重症の肺急性呼吸障害 (ARDS:急性呼吸窮迫症候群) を短時間で誘発し、短期間で高い死亡率をもたらすことが特徴である。その病態解析や治療法が確立していないため、新型への移行がおこれば ARDS による死亡者が増大すると推定される。本研究により、インフルエンザ (H5N1) 型 ARDS の病態調査と解析を行うと共に、劇症型 ARDS モデル動物作製とサイトカインストーム・免疫機能についての解析法を確立する。具体的には、1) インフルエンザ (H5N1) 型 ARDS のベトナムでの調査と病態解析 (ベトナム、ハノイ国立二病院：国立小児病院、国立熱帯感染研究所) 2) ARDS の病態解析 (超急性期 ARDS の気管支肺胞洗浄液採取と分析：研究計画)、3) 劇症 ARDS モデル動物作製、4) サイトカインストーム解析、サイトカイン産生免疫細胞の解析法の確立をめざし、以下のような成果が得られた。以下に主任者が主たる研究者として行った部分の研究

方法と研究成果、ならびに各分担研究者の研究成果の概要をまとめた。

1. 臨床班分科会：劇症型 ARDS の病態解析に関する臨床分科会

臨床班として、(1)ARDS 患者 BALF 液および血漿中のサイトカイン濃度測定 (河内) の研究計画書の作成、倫理委員会の承認を得て研究開始、(2)ベトナムにおけるインフルエンザ (H5N1) を含む ARDS 臨床例の解析計画の作成 (ベトナムハノイの国立小児病院、国立熱帯感染症研究所スタッフと共に) 及び retrospective study の開始・終了 (河内、布井、松下)、(3)日本の臨床現場における ARDS の現状調査および ALI/ARDS に対する PMX-DHP の有用性 (本間)、(4)日本、およびベトナムにおける H5N1 を含むインフルエンザ脳症について調査 (布井)、以上 4 点を行なった。

1) ARDS 患者 BALF 液および血漿中のサイトカイン濃度測定

(河内正治：国立国際医療センター)

研究方法：国立国際医療センター ICU に入室中の患者で、当該患者の治療上肺胞気管洗浄液 (BALF) の解析を必要とすると担当医師が判断し BALF を採取した検体について、その BALF および血漿中のサイトカイン測定部分について Bio-Plex を用いて測定し解析した。

研究成果：インフルエンザ (H5N1) は、重症の肺急性呼吸障害 (ARDS:急性呼吸窮迫症候群) を短時間で誘発し、急速に進展して呼吸不全から死にいたると考えられる。そのため、ARDS の病態解析とその治療法の開発が必須である。そこで河内は、ARDS

患者 BALF 液および血漿中のサイトカイン濃度測定の研究計画書を作成、倫理委員会の承認を得て研究を開始した (図 1、図 2)。

5名の ARDS 症例と 2名の重症肺疾患患者において 17種類サイトカイン同時測定を行った。結果、2例の呼吸障害患者に比較して ARDS 患者 5例では、超急性期 BALF 中のサイトカインのうち GCSF, MCP-1 (MCAF), MIP-1b などの細胞遊走因子に関わるものが高値を示したことが特徴的であった。血漿サイトカイン値においてはそれほど顕著な差は認めなかった (図 3)。

図 1 研究計画書表紙

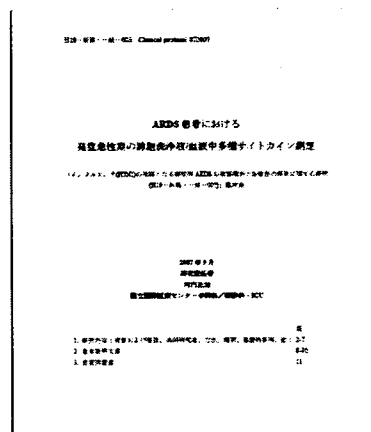


図 2 倫理委員会承認書

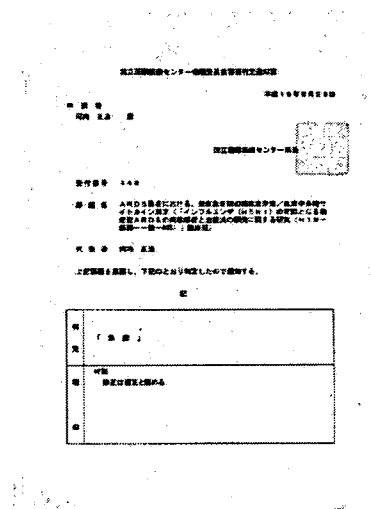
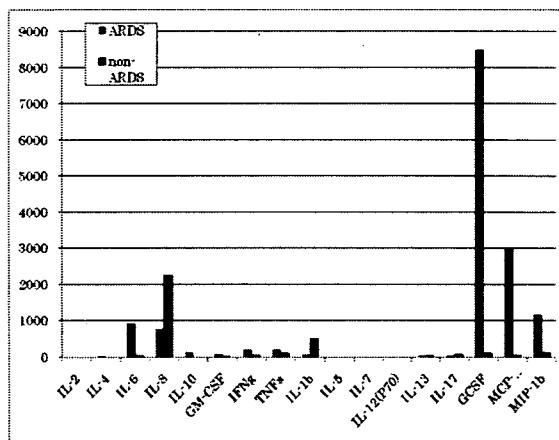


図3 BALF中のcytokine値 (mean, n=5, 2)



2) ベトナムにおけるインフルエンザ (H5N1) を含む ARDS 臨床例の解析計画 (J-V FARDS)

(河内正治、松下竹次、尾崎由香、松谷厚子：国立国際医療センター、布井博幸：宮崎大学医学部、鈴木和男：千葉大学大学院医学研究院)

研究方法：ハノイの国立小児病院 (NHP: National Hospital Pediatrics)、および国立熱帯感染症研究所 (NIITD: National Institute of Infectious Tropical Diseases) において、ARDS 共同研究班を立ち上げて Study Protocol を作成、研究計画書を完成した (図1)。

研究成果：研究計画書は①Prospective study と ②Retrospective study からなり、①Prospective Study は重症 ARDS 症例について、1) の研究方法とほぼ同様の方法で BALF および血漿中サイトカインを Bio-Plex を用いて測定し解析、可能であれば組織標本の解析も行うこととした。② Retrospective study は最近の 20-40 症例の劇症型 ARDS について (H5N1 症例を含む) データベースを作成し、解析した。NHP については過去の全 H5N1 症例を含む劇症

型 ARDS のデータが得られた (2007 年 10 月までの症例)。以後の症例は Prospective study として症例解析を続行する予定である。劇症型 ARDS では H5N1 か否かを問わず、呼吸機能の障害が著明であった (FARDS : P/F<100、11 例)。H5N1 症例 (10 例) は、NHP 受診までの期間 5.5 日、死亡率 80%、死亡までの期間 10 日と、死亡率が高いことを除きほぼ WHO の報告に近かった。

3) ALI/ARDS に対する PMX-DHP の有用性 (本間 栄、菊地直：東邦大学医療センター)

ALI/ARDS は種々の病態で発症し、さまざまな病態生理、治療に対する反応が報告されており、その発症機序を理解する上で重要である。今年度本間らはこういった背景を踏まえ、最近有効性が評価されている PMX-DHP (PMX) の臨床的効果を、使用群と非使用群とにわけて retrospective に検討した。両群間の重症度は同等であり、死亡率、ICU 在室日数、P/F ratio に差異は認めなかったが、PMX 使用群で有意に血圧の改善を認め、それに伴うカテコラミン量の著明な減量が可能となった。敗血症に伴う ARDS では循環動態の維持が困難な重症例が多く、各種治療に加え PMX を併用することにより予後の改善を図ることが重要と思われる。ところが臨床現場において、これらは明確に区別されておらず、病態に応じた治療はこれからの課題である。今回、本間らは上記の視点から ALI/ARDS 症例について検討した結果、両群間で死亡率、ICU 在室日数、PaO2/FIO2 比変化率などに差異を認めず、直接損傷群で予後が悪いという

今までの報告を支持しない結果となった。このことからALI/ARDS症例に対するステロイド投与の是非について検討が必要と考えられた。

4) 日本、およびベトナムにおける H5N1 を含むインフルエンザ脳症について
(布井博幸：宮崎大学医学部)

H5N1 インフルエンザ感染症は重症の急速に進展して急性呼吸障害 (ARDS:急性呼吸窮迫症候群) に至る疾患で、稀に脳炎/脳症症例も報告されている。H1/H3 インフルエンザ感染症と比較すると H5 インフルエンザによる病態解析や治療法が確立していない。今回のプロジェクトで布井らは日本およびベトナムにおける H5N1 を含むインフルエンザ重症感染症について、インフルエンザ脳症を含む病態解明のための Bio-Marker とその治療法について検討した。今回、ベトナム NHP において、H5N1 インフルエンザ感染と WHO が確定した ARDS 臨床 10 例のデータを得て(前述、臨床班 2))、以下のような点が判明しつつある。H5N1 インフルエンザによる ARDS 症例と H1/H3 インフルエンザによるインフルエンザ脳症との間では、発症までの時間的な違いが大きい (1 週間 vs 1~2 日)。その他、血中サイトカインの上昇は前者で高く多臓器不全をきたし、後者では多臓器不全を来すことはなく、肺胞内での特徴的なサイトカイン上昇となっていると考えられる。

今後、ベトナムとの共同研究で、H5 インフルエンザによる意識障害をともなう症例を実際に解析することによってインフルエンザ脳症を含めたインフルエンザ (H5N1) 疾患の重症度 Bio-Marker を明らかにし、そ

れに基づく治療法を考案したい。

2. 基礎分科会：劇症型 ARDS モデルマウスならびにサイトカインストームおよび免疫機能解析

1) ARDS 病態モデルとしての VILI マウス作製 (前原康宏、河内正治：国立国際医療センター、鈴木和男：千葉大学大学院医学研究院)

インフルエンザ(H5N1)の死因となる重症 ARDS の動物モデルとして、人工呼吸誘発性肺傷害(VILI)モデルマウスを作製を試みた。マウス(BALB/c、C57BL/N)を麻酔下に気管切開、動脈カニューレーションし、モニター下に高換気量・高気道内圧で人工呼吸を継続した。高気道内圧で人工呼吸を継続したマウスでは、約 1 時間後に致死性となった。採血、肺胞洗浄(BALF)液採取を行ない、サイトカイン測定を行った。本研究では今年度、臨床像からは VILI の発症が疑われる BALF 中のサイトカイン変動が観測され、劇症型 ARDS モデルマウスの原型はほぼ確立された。

2) ARDS における Th1/Th2 バランスの異常

(中山俊憲、長谷川明洋：千葉大学大学院医学研究院)

ナイーブ CD4T 細胞は、外来抗原の刺激により末梢リンパ組織でそれぞれ異なったリンホカインを産生する Th1 または Th2 タイプのメモリーT細胞に分化する。Th1 細胞と Th2 細胞は互いにバランスをとりながら生体防御機構における中心的な役割を担っており、感染症やアレルギーの病態と Th1

と Th2 のバランスには密接な関係があると考えられている。CD69 分子は c-type lectin family に属する II 型の膜分子で、リンパ球の活性化の指標として広く用いられているが、機能の詳細は不明である。これまでに中山らは、アレルギー性喘息の発症における CD69 分子の重要性、抗 CD69 抗体投与による炎症の抑制効果などについて解析してきた。今後、ARDS の実験モデルを用いて抗 CD69 抗体投与による肺への炎症細胞の浸潤抑制について検討し、Th1/Th2 バランスの解析とともに急性免疫炎症細胞浸潤を抑制する至適条件の検討を行う。

3) インフルエンザウイルス感染に対する宿主側抵抗因子とその発現誘導の解析

(大島正道：国立感染症研究所)

外部からのウイルス感染に対して宿主側ではインターフェロン、MxA, OAS, Fas など感染防御に働く宿主遺伝子が誘導され感染に対抗する。一方インフルエンザウイルスはウイルス蛋白 NS1 を発現し宿主の抵抗因子発現を抑制し細胞を自らの複製の場に改変する。気管支系の細胞株 NCI-H292 はこの戦いに勝ちインフルエンザウイルスを排除できるが肺胞系の細胞株 A549 は排除できず死滅する。このことから細胞のウイルス抵抗性因子の誘導発現の相違が一次防御における結果の相違をもたらしていることが示唆され、大島らは VSG の誘導発現の系を作製してこのメカニズム解析を試みた。

4) 急性肺障害マウスモデルにおける自然免疫細胞の動態とその役割の解明に関する研究

(川上和義：東北大学医学部)

急性肺障害 (ALI/ARDS) の発症機序を探るために、川上らは肺炎球菌肺炎のマウスモデルとともに、リポポリサッカライド (LPS) 投与による急性肺傷害モデルを用いて解析を行った。マウスに肺炎球菌を経気道感染させると、肺内で経時的な NKT 細胞、 $\gamma \delta$ T 細胞、好中球、そして好中球マーカーである Gr-1 を発現したマクロファージ様細胞の増加が観察され、ALI/ARDS の発症において重要なサイトカインとされる TNF- α が感染後の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中に経時的に検出された。その産生細胞として肺胞マクロファージのみならず好中球及び Gr-1 陽性マクロファージ様細胞が同定された。これらの結果から、好中球や Gr-1 陽性マクロファージ様細胞が自ら TNF- α を産生することで ALI/ARDS の発症に重要な役割を担っていると考えられ、NKT 細胞がこれらの反応を増強している可能性が示唆された。

5) ARDS の発症機構および病態モデルを用いた病理学的解析

(永田典代、岩田奈織子、長谷川秀樹、佐多徹太郎：国立感染症研究所)

インフルエンザ (H5N1) 感染による急性肺障害 (ARDS) 発症機序を解明するために永田らは、BALB/c マウスを用いた SARS 発症モデルの作製を試みた。マウス継代 SARS-CoV を 4 週齢動物と半年齢動物に経鼻接種し比較解析したところ、半年齢動物では局所における TNF- α などの炎症性サイトカインの過剰な産生と低 IFN- γ 発現が明らかとなった。また、感染前から半年齢では Th2 にシフトしており、ウイルス感染後の Th1/Th2 反応が正常にコントロール

されていないことが示唆された。これらの現象は、サイトカインストームが関わると考えられている呼吸器ウイルス感染後の ARDS 発症機序を解明する上で重要な知見である。

6) 好中球機能不全による肺病変の解析

(荒谷康昭：横浜市立大学)

荒谷らは、ミエロペルオキシダーゼのノックアウトマウス(MPO-KO マウス)の肺にザイモザンを投与して重篤な肺炎を誘発し、その解析により ARDS へのアプローチを試みた。肺に浸潤した細胞のほとんどは好中球で、投与後早期の肺中の KC 量、MIP 量、IL-17 量、および G-CSF 量は、野生型マウスよりも MPO-KO マウスの方が著しく高値を示した。すなわち、好中球からの次亜塩素酸産生が欠如すると、菌体成分で誘発される好中球性の肺炎を誘発しやすくなることが明らかになった。

7) インフルエンザウイルス肺炎におけるニトロ化ストレスと生体防御機構

(赤池孝章、岡本竜哉：熊本大学大学院医学薬学研究部)

赤池らはこれまで、マウスインフルエンザウイルス劇症肺炎モデルにおけるニトロ化ストレスについて研究を行ってきた。本研究では、赤池らの最新の知見であるインフルエンザウイルス肺炎における 8-ニトロ-cGMP の生成と、その病態発現への影響について解析した。その結果、感染マウス肺組織の免疫染色にて、気道上皮細胞に強い 8-ニトロ-cGMP の陽性像を認めた。ま

た、ウイルス感染に伴って、抗酸化・抗アポトーシス作用を有するヘムオキシゲナーゼ (HO) -1 の発現が亢進しており、培養細胞系においても、8-ニトロ-cGMP の添加により HO-1 の発現誘導がもたらされた。以上より、ニトロ化ストレスの結果生じる 8-ニトロ-cGMP は、HO-1 等のストレス応答を制御するシグナル分子として機能することで、ウイルス肺炎病態の形成や防御に関与している可能性が示唆された。

8) インフルエンザ誘導の急性肺障害機構の解析

(鈴木和男、長尾朋和：千葉大学大学院医学研究院、山本紀一、：国立感染症研究所)

鳥インフルエンザ(H5N1)によって短時間で誘発される重症の急性呼吸障害 (ARDS:急性呼吸窮迫症候群) の病態解析はいまだにほとんど進んでいない。最近になって、*in vitro*、*ex vivo* やインフルエンザウイルスたんぱくの変異による解析が進んできているが、ARDS の誘発機構の解明は緒についたばかりである。本研究で鈴木らは、マウス馴化インフルエンザウイルス PR8 株によって誘導される劇症肺炎についてサイトカインレベルを中心に解析し、次いで PR8 誘発のサイトカイン誘導に関与する遺伝子についても検討した。さらに、臓器の組織切片を作成し、肺、肝臓、腎臓、脾臓に対する組織学的な影響を調べた。以上から劇症型 ARDS のモデルの構築とその病態におけるサイトカイン発現およびそれに関連した分子の発現状態の解析条件を検討した。

D. 考察

インフルエンザ (H5N1) は、これまでのインフルエンザにはない病態を示し、病理解剖所見から肺にはウイルスは検出困難であったが、今回我々はハノイの症例についてウイルスを証明した報告を行った (JJID, 2008)。また、ベトナムのケースでは、かなり初期段階の病態での死亡例がある (NEJM, 2005)。その病態から、スペイン風邪 (1919 年) と類似し、ARDS の誘発が主要な病因となり死因していることがわかってきている。インフルエンザ (H5N1) は病初期から急速に ARDS が進行し、他のインフルエンザの胸部 X 線像とは大幅に異なり、爆発的なサイトカインストームに続く好中球・マクロファージ浸潤を類推させていることから、その脅威は極めて大きく、緊急の行政対応が必至である。

しかし、わが国では、インフルエンザ (H5N1) 患者の病態を直接解析できる状況にないため、インフルエンザ (H5N1) に最も近い病態の ARDS 患者の初期における BAL 中および血清中のサイトカインストームとその産生機構にかかわる因子を特定する必要がある。

また、インフルエンザ (H5N1) のサイトカインストームに関連した ARDS の病態をいかに食い止め、死亡率低減を図ることが行政対応の面からも必須である。

本研究では、1) インフルエンザ (H5N1) 型 ARDS のベトナムでの調査と病態解析、2) 劇症型 ARDS モデル動物作製、3) サイトカインストーム解析、サイトカイン産生細胞の解析法の確立を目的とし、上記の成果が得られた。

本研究の成果により、20 年度以後の研究

では、19 年度の研究をひきついで、1) ひきつづき、インフルエンザ (H5N1) 型 ARDS の病態解析し公表する。2) 作製した ARDS モデル動物と ARDS 患者の初期病態に連動するサイトカインの変動を少量の検体 (15 μ L) を用いて多数のサイトカインを多重測定装置により定量し、その産生機構を明らかにする。3) モデル動物と ARDS 患者のサイトカインから特定マーカとなる因子を抽出する。4) ARDS における好中球浸潤にかかわるサイトカインと、その調節にかかわる分子の特定もモデルマウスおよび ARDS 患者の BAL および血清から解析する。

E. 結論

インフルエンザ (H5N1) 感染による劇症型 ARDS 患者の病態解析とその原因を究明することは将来のパンデミック対策としても重要であり、その目的に向かっては、臨床・基礎医学両面からの緊密な提携をもった研究が不可欠である。本研究では、ベトナムにおけるヒト H5N1 症例とインフルエンザ (H5N1) 感染による劇症型 ARDS 病態のモデル動物を使用してサイトカインストームと産生細胞の機能調節分子を明らかにし、インフルエンザ (H5N1) 型 ARDS の迅速特異診断および治療法を提案することが最終目標であり、20 年度以降この目的に沿ったさらなる研究展開を予定している。

研究協力者および研究アドバイザー

分担研究者以外に、本研究においては以下に述べる施設／研究者に研究協力者およびアドバイザーとして参加していただいた。

1) 臨床分科会

小林茂人(順天堂大学附属順天堂越谷病院)

斉藤玲子(新潟大学大学院)

佐藤正規(国立国際医療センター)

豊田恵美子(国立病院機構東京病院)

2) 基礎分科会

高田正雄(英国 Imperial Collage)

赤川清子(北里研究所)

平橋淳一(東京大学病院腎臓内科)

星野昭芳(国立国際医療センター研究所)

鳥羽健(新潟大学大学院医歯研究院)

3) アドバイザー

小川道雄(熊本労災病院、院長)

藤倉敏夫(慶応義塾大学病院)

仁保喜之(千早病院、院長)

F. 健康危険情報

1. ベトナム国立小児病院(NHP-Hanoi)にて2007年12月に1例(4歳女児)がインフルエンザ(H5N1)を発症して搬入され、発症後12日で死亡。また、2008年に入って4例の成人例が国立熱帯感染症研究所(NIID-Hanoi)に搬入された(全例死亡)。2007年に引き続き本年に入ってもベトナムにおけるヒトインフルエンザ(H5N1)症例の発症は継続しており、致死率は極めて高く注意が必要である。

2. WHOが3月11日に発表したヒトイン

フルエンザ(H5N1)症例数は、2003年以降372例となった(235例死亡、死亡率63.2%)。2008年に入ってすでに23例(18例死亡、死亡率78.3%)が報告されており、昨年の症例数、死亡率を上回る勢いである。インドネシア、エジプト、ベトナム、中国で発症件数が多い。

G. 研究発表

(主任研究者分のみ、分担研究発表については各項参照)

1. 論文発表

- 1) Hidenori Yasuda, Nobuaki Yoshizawa, Mikio Kimura, Mika Shigematsu, Shoji Kawachi, Masamichi Oshima, Kenji Yamamoto, Kazuo Suzuki. Preparedness for the Spread of Influenza: Prohibition of Traffic, School Closure, and Vaccination of Children in the Commuter Towns of Tokyo. J Urban Health, 2008, in press.
- 2) Nguyen Thanh Liem, Teruaki Oka, Late Le Phuc Phat, Hoang Ngoc Thach, Pham Viet Hung, Luong Thi San, Yuko Sato, Noriko Nakajima, Harutaka Katano, Toshio Kumasaka, Shoji Kawachi, Takeji Matsushita, Tetsutaro Sata, Koichiro Kudo, Kazuo Suzuki. The characterization for H5N1-infected cells in lung tissue sections of a fatal case in Vietnam. Jap J Infect Dis, 2008, in press.
- 3) 鈴木和男、河内正治：はじめに。特集「ARDSとインフルエンザ(H5N1)」。医学の歩み3月15日号, in press.
- 4) 河内正治：インフルエンザ(H5N1)によるARDSの病態と治療。特集「ARDSとインフルエンザ(H5N1)」。医学の歩み3月15日号, in press.
- 5) 河内正治：とりインフルエンザとベトナム(編集余滴)。医療61(12): 831-832, 2007.
- 6) 河内正治：ARDSの臨床。生体防御医学事典(p325-329, 63)。鈴木和男監修, 2007, 朝倉書店, 東京。

- 7) 河内正治：吸入麻酔薬。麻酔科学レビュー-2008 (p57-62, 11)。天羽敬祐監修, 2008, 総合医学社, 東京。
- 8) 河内正治：ARDS 患者 BALF 液および血漿中のサイトカイン濃度測定とヴェトナムにおけるインフルエンザ (H5N1) を含む ARDS 臨床例の解析計画について。厚生労働科学研究費補助金 (特別研究事業) インフルエンザ (H5N1) の死因となる急性肺障害 (ARDS) の病態解明とモデル動物の作成に関する研究 (H18-特別-指定-018) 平成 18 年度総括・分担報告書 9-12, 2007。
2. 学会発表
- 1) 尾崎由佳、河内正治、前原康弘、松谷厚子、鈴木洋平、佐藤正規、鈴木和男。ARDS 患者における BALF 中 Cytokines 値測定。第 35 回日本集中治療医学会。東京都, 2 月, 2008。
- 2) Shoji KAWACHI, Kazuo SUZUKI. Is Treatment of FARDS (H5N1 Flu) with IVIg Effective? – From the Cases of NHP-Hanoi. International Conference Regulation of Inflammatory Diseases – Vasculitis and Asthma-2008 in Chiba. (Chiba, JAPAN), January 18-19, 2008。
- 3) 前原康弘、河内正治、戸高玲子、長尾和則、鈴木和男。ARDS 病態モデルとしての VILI モデルマウス。厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 『インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型 ARDS の病態解析と治療法の開発に関する研究 (H19-新興-一般-005)』平成 19 年度第 2 回班会議、熊本市、1 月、2008。
- 4) 河内正治、布井博幸、鈴木和男。NHP-ハノイにおけるインフルエンザ (H5N1) 症例報告 H5N1-ARDS(FARDS)と ARDS の差異 についての検討。厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業 『インフルエンザ (H5N1) の死因となる劇症型 ARDS の病態解析と治療法の開発に関する研究 (H19-新興-一般-005)』平成 19 年度第 2 回班会議、熊本市、1 月、2008。
- 5) 河内正治。人へ感染したインフルエンザ (H5N1) [鳥インフルエンザ]はどのようなものか?—ベトナムでの実情—。第一回アウトリーチシンポジウム (NIID)、東京都、11 月、2007。
- 6) 布井博幸、河内正治、鈴木和男、H5N1 インフルエンザ感染症のベトナムにおける調査研究、第 39 回日本小児感染症学会、2007。
- 7) 河内正治、鈴木和男。ARDS 患者における急性期 BALF 中 Cytokines 値測定。第 13 回 MPO 研究会、広島市、10 月、2007。
- 8) 前原康弘、河内正治。ARDS 病態モデルとしての VILI マウス作成。第一回炎症制御治療フォーラム千葉、千葉市、7 月、2007。
- 9) 河内正治。ARDS 発症機序への提言—H5N1 インフルエンザの病態と考えられる FARDS との比較検討—。第一回炎症制御治療フォーラム千葉、千葉市、7 月、2007。
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他 : 特になし

ヒト（H1, H3）と鳥（H5N1）インフルエンザウイルスによる

重症感染症の病態の比較

分担研究者 布井博幸 宮崎大学医学部生殖発達学講座 小児科学分野 教授

研究要旨： H5N1 インフルエンザ感染症は重症の急速に進展して急性呼吸障害（ARDS:急性呼吸窮迫症候群）に至る疾患である。稀に脳炎／脳症症例も報告されている。H5N1 インフルエンザは、ヒト化してはいないものの、パンデミックな流行が非常に懸念されている。H1/H3 インフルエンザ感染症と比較すると H5 インフルエンザによる病態解析や治療法が確立していない。今回のプロジェクトでは日本およびベトナムにおける H5N1 を含むインフルエンザ重症感染症についての病態解明のための Bio-Marker とその治療法について検討した。

A. 研究目的

日本では H1/H3 インフルエンザによる重症感染症として、インフルエンザ脳症が知られている。この疾患は東アジア特に日本に多く報告されていること、高サイトカイン血症を伴うことが多く、しばしば全身臓器機能不全を伴うこととして知られている。インフルエンザ脳症では血中にウイルスゲノムが認められず、高サイトカイン血症を伴った多臓器不全となる。この病因として血中 Cytochrome c が上昇していることから、高サイトカイン血症による臓器アポトーシスがインフルエンザ全身臓器不全の病態ではないかと提案した (1)。この宿主側因子として、特に初期免疫に関わる TLR3 の遺伝子変異が一部の患者さんに存在することを明らかにした (2)。また、代謝に関わる候補遺伝子も報告されている。そのうちの一つは Carnityl Palmityl Transferase II (CPTII)の温度感受性変異とされている (3)。治療面では、H1/H3 インフルエンザ脳症による各臓器のアポトーシスによる臓器不全の治療にステロイドパルス療法が有効であ

ることが二重盲検法で検証され、臨床的にも死亡率が30%だったものが最近では15%と効果が認められている。

一方、H5N1 インフルエンザ感染症患者は、発熱後約1週間で入院され、短時間で重症の肺急性呼吸障害（ARDS:急性呼吸窮迫症候群）を誘発し、1～2週間で死に至っている。非常に急速な経過を辿ることからもインフルエンザ脳症と類似しているが、H5N1 インフルエンザ感染症では、神経症状、呼吸器および多臓器不全の有無に関して、調査する必要がある。同時に、H5N1 インフルエンザによる ARDS 病態解明のために、肺洗浄液と血中のサイトカインや他の Bio-Marker の比較、多臓器不全の状態解析のための血中サイトカインや cytochrome c などのサイトカインストームの有無の確認など、ARDS 病態解析に基づく、治療法の開発が必要である。

本特別研究の臨床班では、ベトナムにおけるインフルエンザ（H1/H3/H5）を含む臨床例の解析計画の作成とその病態解析に基づく治療法の提案を目的としている。

B. 研究方法

- ① ベトナムにおける衛生統計を元に、ハノイの国立小児病院（NHP: National Hospital Pediatrics）、および国立熱帯感染症研究所（NIITD: National Institute of Infectious Tropical Diseases）と共同して、ヒトおよび鳥インフルエンザ感染症の現状を把握する。
- ② ベトナムにおけるインフルエンザ感染症で意識障害を来す疾患について、LAMP法を導入し、H5N1インフルエンザウイルス感染やHHV-6による急性脳症の診断を確立する。
- ③ ベトナムにおけるインフルエンザ（H5N1）を含むARDS臨床例の解析計画の作成：ARDS研究班を立ち上げて共同研究する。ARDS患者数や疾患の重症度を含めて協議し、血中サイトカインおよびCytochrome c測定に関するStudy ProtocolのOutlineを作製する。

C. D. 研究結果および考案

ベトナムでは2003年12月から2007年12月までに101例のH5インフルエンザによる重症例が報告され、47例の死亡が報告されている。昨年一年間で見るとインドネシア（35名死亡／40例患者）は死亡率が高いのに比べ、ベトナム（4例死亡／7例患者）とエジプト（5例死亡／20例患者）までにはいたらない。ベトナム全土とハノイの人口が各々8500万と260万人といわれているので、100万人当たりベトナム全土で1症例、ハノイ周辺で28症例（年当たりで10名）の発生となる。今回のハノイのNIITDおよびNHPとの会議で年間NIITD 40症例、NHP30症例くらいのARDS

患者が発生しているようである。この数字からするとH5N1インフルエンザ感染10例／70ARDS症例と考えられる。WHOのH5インフルエンザ調査がどのくらい正確に行われているか、また家禽と周辺のH5インフルエンザ感染症の詳しい事情もよくわからないが、少なくともARDS症例の約1/7がH5インフルエンザによるものと考えられる。

また、ベトナムNHPにおいて、H5N1インフルエンザ感染とWHOが確定したARDS臨床10例についてデータを解析中である。臨床経過は発熱1週間以内に病院へ入院され、いずれもARDS様の症状を示され、2-3週間の経過で8名が亡くなっている。これらの後方視的検討に加え、本研究のARDSを伴う症例を3年間でNIITD 60例、NHP 45例ぐらいと見積もり検討することになった。

日本でのARDS症例と重症肺疾患患者においてサイトカイン測定の結果、急性期肺胞洗浄液（BALF）中のサイトカインのうちGCSF, MCP-1(MCAF), MIP-1bなどのケモカインが高値を示しているが、血中サイトカイン値についてはそれほど顕著な差は認めなかった（班会議発表：河内ら）。好中球等の肺胞内への浸潤はARDSにおける特徴的な所見とされ、BALF中のGCSF, MCP-1(MCAF), MIP-1bが高値を示していることは、肺組織への好中球浸潤が多いことを裏付けている。

また、これまでの解析から、H5インフルエンザによるARDS症例とH1/H3インフルエンザによるインフルエンザ脳症との間では、発症までの時間的な違いが大きい（1週間 vs 1-2日）。また、血中サイトカイン

の上昇は後者で高く、前者では多臓器不全を来すことは少なく、むしろ肺胞内での特徴的なサイトカイン上昇となっている。これらのことから、H5 インフルエンザによる ARDS 症例では、ウイルスの肺胞上皮での増殖が強く、それに伴い炎症が増強しているのではないかと想像される。

H5N1 ウイルスの構成成分である HA 蛋白に気管上皮に存在するクララ酵素への高感受性アミノ酸配列が存在し感染が成立しやすいこと、H1/H3 ウイルスに比べて、H5N1 ウイルスの NS1 蛋白がホストの INF- α , γ や TNF- α などに免疫不応答性の増殖を起こしやすいため、ホストが初期のウイルス増殖を十分抑制出来なくなった結果 (4-6)、免疫系を介した特徴的な ARDS という病像を形成するのではないかと考えられている。

この病像形成に当たっての因子として、赤池らはマウスのインフルエンザ感染実験から炎症局所にウイルスがない状態なのに、劇症の肺炎で亡くなる事実から、組織破壊に伴う Xanthin の放出で Xanthin-Xanthin oxidase が活性化され、活性酸素や NO が組織障害を更に助長している (7) ことを報告しており、同様の病態が H5 インフルエンザによる ARDS 症例でも起こっているのではないかと考えている。

以上の H5 インフルエンザによる ARDS 症例における病態解析に関する推測から、ベトナムにおける ARDS 臨床例の解析計画については、河内班長のもとほぼ検査検項目が決定されている。

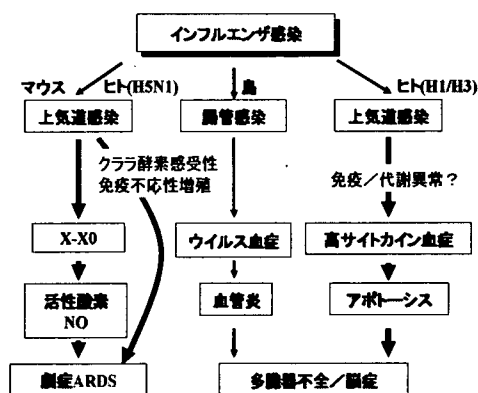
また、H5 インフルエンザによる意識障害をともなう症例に関して、ベトナム現地で今後とも実施可能な LAMP 法による H5N1

インフルエンザ、HHV-6 などの診断ができるよう準備中である。具体的には日本における患者さんで HHV-6 など測定計の確認を行っている。

E. 結論

H5 インフルエンザによる ARDS 症例と H1/H3 インフルエンザによるインフルエンザ脳症との間では、発症までの時間的な違いが大きい (1 週間 vs 1-2 日)。その他、血中サイトカインの上昇は前者で高く、後者では多臓器不全を来すことは少なく、むしろ肺胞内での特徴的なサイトカイン上昇となっている。これらのことから、H5 インフルエンザによる ARDS 症例では、ウイルスの肺胞上皮での増殖が強く、それに伴い炎症が増強しているのではないかと考えられる。炎症局所の活性酸素や NO による臓器障害の結果として「H5 インフルエンザによる ARDS」が起こっている可能性がある。

今後、ベトナムとの共同研究で、上記の可能性を考え、疾患の重症度 Bio-Marker を明らかにし、それに基づく治療法を考案したいと考えている。



<図の説明>

図：H1/H3とH5N1インフルエンザ感染症で想定されるの病態の違い

インフルエンザは鳥では、はじめ腸管に感染し、ウイルス血症を起こし、血管炎となり、多臓器不全となることが知られている(中央)。ヒトのインフルエンザ感染は上気道に感染し、免疫/代謝異常などを基礎疾患とした場合、高サイトカイン血症が起こり、アポトーシスが誘導され、多臓器不全/脳症となるのではないかと考えている(右側)。赤池らはマウスのインフルエンザ感染実験から炎症局所にウイルスがない状態なのに、劇症の肺炎で亡くなる事実から、組織破壊に伴う Xanthin の放出で Xanthin-Xanthin oxidase が活性化され、活性酸素や NO が組織障害を更に助長していることを明らかにしている(7)。ヒトに対する鳥インフルエンザ感染でもマウスと同様の経過に加え、H5N1 インフルエンザウイルスのクララ酵素感受性や免疫不応性のウイルスの増殖が起こり、肺胞上皮の破壊をきたし、ARDS 様の病像(劇症 ARDS (FARDS))を示すのではないかと想定している。(左側)。

参考文献：

1. Nunoi H, et al.: *Pediatr Int.* 47:175-9. 2005
2. Hidaka F. et al.: *Clinical Immunology.* 119:188-194, 2006
3. Chen Y, et al. *FEBS Lett* 579(10): 2040-4. 2005
4. Geiss GK. et al.: *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 10736-10741. 2002
5. Seo SH. Et al.: *Nat Med* 8: 950-954. 2002
6. Lipatov AS. et al.: *J Gen Virol* 86:1121-1130. 2005
7. Akaike T, et al.: *Proc Natl Acad Sci U S A.*

93(6):2448-53. 1996

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 布井 博幸、慢性肉芽腫症研究の新展開。日本臨床免疫学会雑誌.30 : 1-10, 2007.
- 2) 布井 博幸、好中球機能の分子機構に関する最近の展開、血液フロンティア 7 : 695-705, 2007.
- 3) Shigeo Uezono, et al., Outcome of ANCA-Associated primary Renal Vasculitis in Miyazaki Prefecture , INTERNAL MEDICINE 46 : 815-822, 2007.
- 4) 高木 純一ら、迅速測定系 BNP 値の異常高値 (2000pg/mL 以上) をみとめた ASD-PDA complex の新生児例、別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 循環器症候群 (第 2 版) 1 その他の循環器疾患を含めて 4 : 429-431, 2007.
- 5) 布井 博幸、慢性肉芽腫症—基礎と臨床—, 51 : 1059-1065, 2007.
- 6) H.Nunoi, Chapter 11. Diseases with abnormal actin and actin-binding proteins in leukocyte and nonmuscle cells. Protein Reviews “Actin-Binding Proteins and Disease” ed by Cris dos Remedios and Deepak Chhabra. 2008 Springer Science 278-289.

2. 学会発表

布井博幸、河内正治、鈴木和男、H5N1インフルエンザ感染症のベトナムにおける調査研究、第39回日本小児感染症学会、2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：特になし

ALI/ARDS に対する PMX-DHP の有用性

分担研究者 本間 栄 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

研究協力者 菊池 直 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

研究要旨：ALI/ARDS に対して予後の改善を図る明確な治療のない中で、最近有効性が評価されている PMX-DHP (PMX) の臨床的効果を、使用群と非使用群とにわけて retrospective に検討した。両群間の重症度は同等であり、死亡率、ICU 在室日数、P/F ratio に差異は認めなかったが、PMX 使用群で有意に血圧の改善を認め、それに伴うカテコラミン量の著明な減量が可能となった。敗血症に伴う ARDS では循環動態の維持が困難な重症例が多く、各種治療に加え PMX を併用することにより予後の改善を図ることが重要と思われる。

A. 研究目的

現在、ALI/ARDS について有効性が証明されている治療法は、低容量換気による呼吸管理法のみである。生存率の改善をエンドポイントとした RCT で有効であると判断された薬剤はない。しかし、ALI/ARDS の予後が不良なことを鑑みると、呼吸機能の改善や呼吸器の使用期間の短縮などをもたらすような薬剤の使用は妥当と考える。それと同時に血液浄化療法の併用が必要となることも多く、最近、有効性が評価されている PMX-DHP (PMX) の治療効果¹⁾や臨床的特徴を明らかにすることを目的とし検討した。

B. 研究方法

対象は平成 17 年 4 月から平成 19 年 9 月までに東邦大学医療センター大森病院救命救急センターに入室し、気管挿管、人工呼吸器管理され、ALI/ARDS と診断された計 28 症例（表 1：男性 23 症例、女性 5 症例、平均年齢 64.9 歳）。全例、2005 年の日本呼吸器学会「ALI/ARDS 診療のためのガイドライン」に準拠し人工呼吸器管理を行い、診断確定後よりシベレスタットの投与を行って

いる。

ALI/ARDS の治療に関して、PMX を使用した群を A 群（9 症例）、使用しなかった群を B 群（19 症例）とし、その各々について患者背景、基礎疾患、併用療法、治療効果（SIRS 関連因子、PF ratio、LIS、血圧、CAI、尿量の変化、ICU 在室日数、予後；14 日、30 日後死亡率）などについて後ろ向きに比較検討した。すべての症例において ALI/ARDS の診断後、日本呼吸器学会 ARDS 診療ガイドラインに基づく低用量換気を用いた人工呼吸器管理とし、シベレスタット 4.8mg/kg の投与を開始している。また、ステロイド療法は methylprednisolone 1000mg を最低 3 日間投与されている症例とした。

C. 研究結果

患者背景の重症度は APACH II score で A 群 vs B 群（ 29.1 ± 7.1 vs 28.3 ± 6.9 ）で差はなかった。基礎疾患の内訳では、A 群で敗血症 8 例、間質性肺炎急性増悪 1 例であった。B 群では敗血症 8 例、細菌性肺炎 5 例、肺挫傷 2 例、間質性肺炎急性増悪 1 例、心臓血管術後 1 例、脳血管障害 1 例、

急性肺炎 1 例であった。A 群では全例、B 群では 5 例を除いてステロイドもしくは CHDF を併用していた。

治療効果は、両群間で SIRS 関連因子

(白血球数、体温)、呼吸機能 (PF ratio、Lung Injury Score)、尿量に関して 7 日間の経過でいずれも改善傾向を認めるものの、その変化に有意差は認めなかった。また ICU 在室日数 (23.6 ± 17.7 日 vs 23.1 ± 12.9 日、P=0.93)、生存率 (55.5% vs 63.1%、P=0.50) にも差異は認められなかった。しかし血圧を適正に維持するためのカテコラミン量は B 群と比べて A 群では有意差をもって速やかに減量することができた (図 1 : Catecholamine Index の有意な減少)。

D. 考案

グラム陰性桿菌感染による敗血症性ショックに対するエンドトキシン除去カラムが臨床使用可能となって 10 年が経過する。現在までに PMX 療法に関してはその開始時期²⁾、施行時間³⁾、適応症例¹⁾に関する様々な臨床研究報告がある。その作用機序に関する研究でアナンダマイド⁴⁾やサイトカイン⁵⁾などの各種メディエーター⁶⁾や単球⁷⁾のポリミキシン B 固定化繊維カラムへの吸着に関する報告がある。近年では ARDS に対する PMX の有効性を示す報告を多数認めている。収縮期血圧、拡張期血圧、P/F ratio を有意に改善し、その導入が早期なほど効果発現が明らかであったことや、血圧は予後に関係なく早期に上昇 (直接作用因子: ET, 2-AG, アナンダマイド等の吸着除去) し、一方で P/F ratio は予後に関係し、生存群で後期に上昇 (間接作用因子: 好中球エラスターゼ、PAI-1, MMP-9, TIMP-1 等の除去) するという報告がある。また施行時間に関しても P/F ratio の上昇を期待効果とした

場合、従来の 2 時間施行では不十分な場合があり、長時間施行の有効性の報告も多数認める⁸⁾。今回、当院での症例でも平均約 24 時間と比較的長時間施行しており、また PMX 施行前後で比較すると収縮期血圧の上昇と、それに伴う著明なカテコラミン投与の減量が可能となっていた。

ARDS の中でも重症度の高い症例 (敗血症が多い) では多臓器不全を合併し、循環動態の維持が困難である。これはエンドトキシンショックやアナンダマイドによる末梢血管の拡張に対し薬剤 (カテコラミン) 投与のみでは回復できず、このような症例に PMX の有用性が期待される。

今回は PMX 導入前後でサイトカインを含めた各種メディエーターの変化は検討していないが、CD16 陽性単球を吸着することにより炎症性サイトカインの減少、免疫機能を回復させる効果などが報告されている。その他、酸素化の改善に好中球エラスターゼ、PAI-1、MMP-9 などの減少が間接的に関与しているとの報告もあり、今後 ARDS 急性期における肺胞洗浄液や血液を用い、多種サイトカインを測定し、治療前後でそれらの変化を検討することを予定している。

E. 結論

重症度の高い ARDS 症例では、循環動態の維持が困難な症例が多く (特に敗血症)、そのような症例に対し PMX が有効であると考えられるが、単独治療による予後の改善は困難であり、各種薬剤、低容量換気法などを併用することにより生存率の改善を図ることが重要と考えられる。

***文献**

- 1)Tsushima K, Kubo K,Koizumi T,et al:Direct Hemoperfusion Using a Polymyxin B Immobilized Column Improve Acute Respiratory Distress Syndrome . Journal of Clinical Apheresis 17:97-102, 2002
- 2)池田寿昭, 池田一美, 鬼塚俊郎, 他 : エンドトキシン吸着の UPDATE. ICU と CCU 24 : 891-897, 2000
- 3)三浦俊二, 福澄洋一, 淵上加奈子, 他 : PMX-DHP の施行時間における検討. エンドトキシン血症救命治療研究会雑誌 8 : 42-47, 2004
- 4)Wang Y,Liu Y,Sarker KP,et al:Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. FEBS Lett 470:151-155, 2000
- 5)Nakamura T,Ebihara I,ShimadaN, et al : Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber. Intensive Care Med 24:1272-1276, 1998
- 6)Tani T,Hanasawa K,Kodama M,et al : Correlation between plasma endotoxin ,plasma cytokines,and plasminogen activator inhibitor-1 activities in septic patients. World J Surg. 25: 660-668, 2001
- 7)Nakamura T,Ebihara I,Shimada N,et al. : Modulation of plasma metalloproteinase-9 concentrations and peripheral blood monocyte mRNA levels in patients with septic shock:effect of fiber-immobilized polymyxin B treatment. Am J Med Sci. 316:355-360, 1998
- 8)山下千鶴, 藤川宝紀, 武智健一, 他 : PMX-DHP 長時間施行の可能性と問題点. エンドトキシン血症救命治療研究会雑誌 8 : 50-53, 2004