

肺水腫とサイトカインの関わり

岩手医科大学高次救急センター 医学部細菌学講座^a

遠藤重厚, 稲田捷也^a

肺水腫(ここではARDSと表す)の原因で、実際最も多く経験するのは敗血症および敗血症性ショックと思われる。これらの病態が生じたときのサイトカインがkey mediatorになりうるかを、ARDS発症時における各種サイトカインと様々なmediatorの関係について自験例を中心に述べたい。

ARDS発生には、多核白血球の活性化、肺血管への白血球の粘着・凝集、白血球や血管内皮細胞からの血管透過性亢進物質の放出、そしてARDSと、白血球と血管内皮細胞との関係が重視されております。

この白血球と血管内皮細胞の間に様々なsecond mediator, 例えば補体系, 血液凝固系, エイコサノイド, 血小板活性化因子(PAF)などが重要な働きをしているといわれている。これらのsecond mediatorとの関係において、サイトカインのうちでも特にTNFが密接な作用を有すると言われている。

ARDS発生に関していると思われるサイトカインは、TNF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8があり、これらはまた、互いに複雑なサイトカインネットワークを形成して相互に作用しあっております(表1)。

生体に炎症反応を受けると、その局所に、血管拡張・血管透過性の亢進、ひきつづいて好中球に始まるマクロファージ・リンパ球などの炎症細胞の遊走が生じます。炎症細胞の局所への浸潤には、PAF, LB₄, C₅aなどの他に、IL-1, TNF, IL-8, MCAFなどのサイトカインが重要な役割をはたしております。すなわち、炎症刺激により活性化されたマクロファージ・樹状細胞はIL-1, TNFを産生します。これらのサイトカインは周囲組織の血管内皮細胞・繊維芽細胞・ケラチノサイトに働き、好中球走化因子であるIL-8の産生を誘導

表1 ARDSに関与していると思われるサイトカイン

TNF	: Cerami et al. (Science 234: 470-474, 1986)
IL-1	: Okusawa et al. (J Clin Invest 81: 1162-1172, 1988)
IL-2	: Klausner et al. (Surgery 109: 169-175, 1991)
IL-8	: Movat et al. (Federation Proc 46: 97-104, 1987)
IL-6	: ?

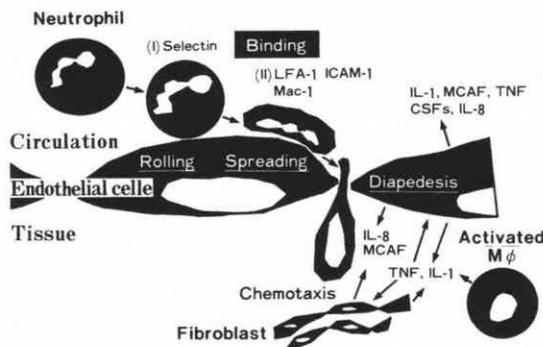


図1 炎症局所における好中球の浸潤

し、好中球を炎症局所へと誘導すると同時に、血管内皮細胞上に好中球に対する接着分子(ICAM-1, ELAM-1)の発現を増強し、接着を増大させます(図1)。

敗血症および敗血症性ショックにおいてはTNF- α (図2), IL-1 β (図3), IL-2, IL-6, IL-8(図4)が高値を示します¹⁻³⁾、特にIL-8はエンドキシン, TNF, IL-1などの刺激により単球, マクロファージ, 血管内皮細胞や繊維芽細胞などから産生され、好中球の遊走能を高め、好中球を活性化する作用を有する。局所で産生されたIL-8が局所に好中球を呼び寄せ、この好中球を活性化し、

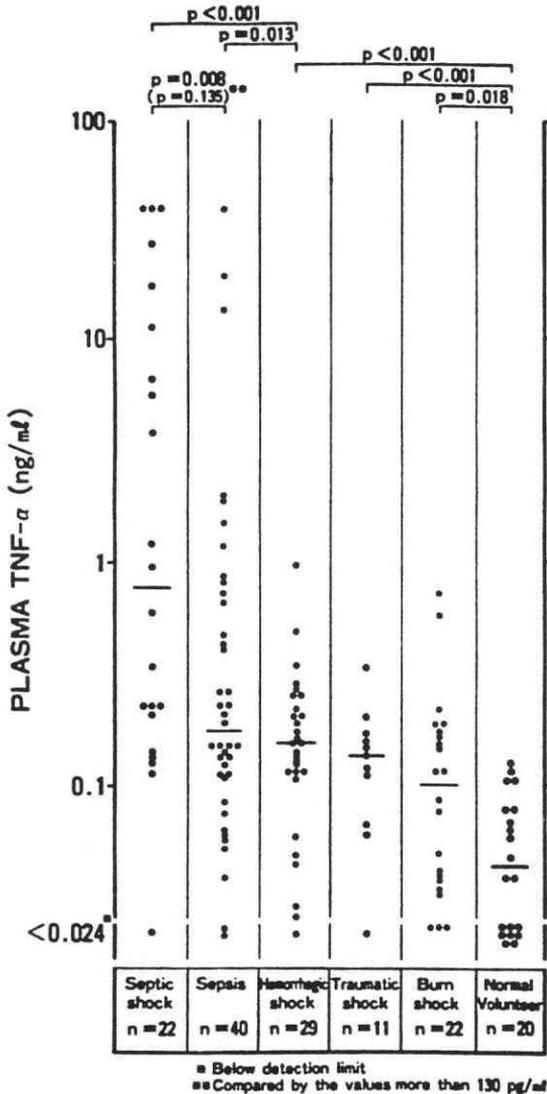


図2 敗血症、敗血症性ショック時の TNF- α 値

顆粒球エラスターゼを放出し、これが臓器傷害、ARDSを惹起することが考えられる。敗血症性ショック発現時のエンドトキシン値と IL-8 値には有意の相関がみられ(図5)、また IL-8 値と顆粒球エラスターゼには有意の相関(図6)がみられ、また呼吸傷害の指標としての PaO₂/FiO₂ 比と顆粒球エラスターゼ値には負の相関がみられる(図7)。すなわち顆粒球エラスターゼ値が高値であるほど呼吸状態は不良であった。このように呼吸傷

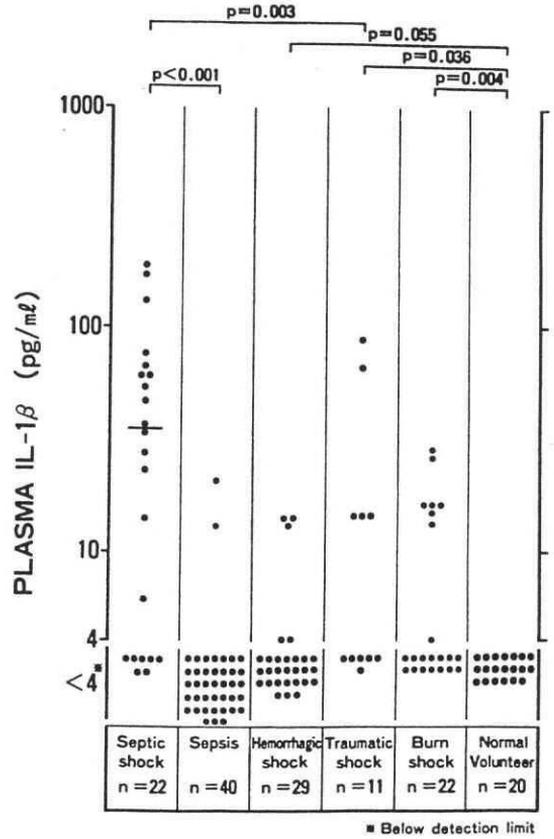


図3 敗血症、敗血症性ショック時の IL-1 β 値

害の発症に IL-8 が関与している可能性が示唆されている。

ARDS と DIC はしばしば合併し、肺血管内に微小血栓を形成する。この微小血栓は、肺毛細血管の血流の途絶や内皮細胞の損傷を起し、肺血管抵抗の増加と肺血管の透過性の亢進を起すといわれている。血小板壁より生成されるトロンボキサン A₂ は、血小板の凝集と血管のれん縮を起し、肺血管の抵抗を増すとも言われている。一方肺血管内皮細胞で作られるプロスタグランジンはトロンボキサンに対抗して血小板の凝集を抑制して肺血管を拡張させる作用があると言われていいます。ARDS 発症時にトロンボキサンが高値を示す傾向にありますが、むしろトロンボキサンとプロスタグランジンのバランス、すなわちトロンボキサン優位であるほど呼吸状態が悪化するよう

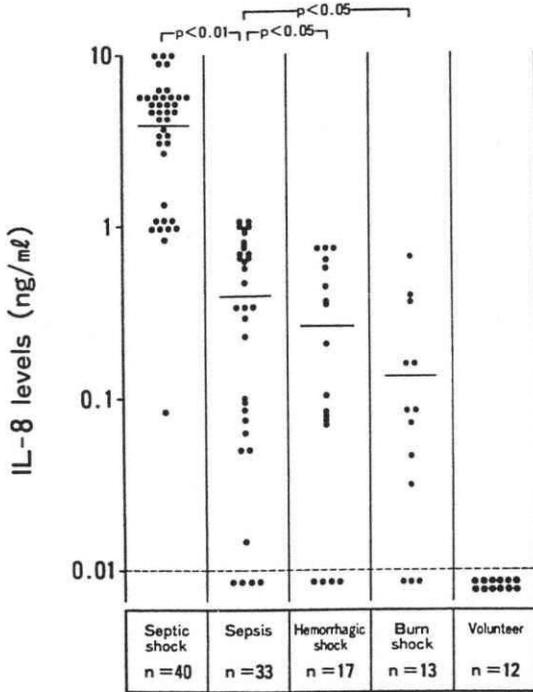


図4 敗血症、敗血症性ショック時の IL-8 値

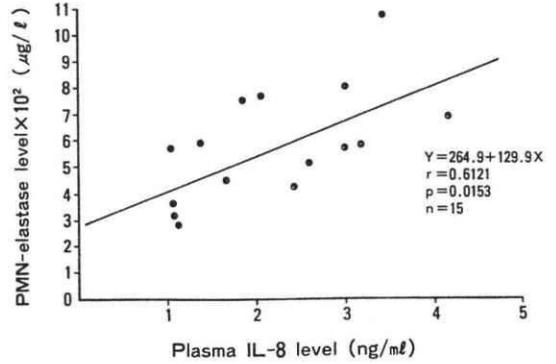


図6 顆粒球エラスターゼ値と IL-8 値の関係

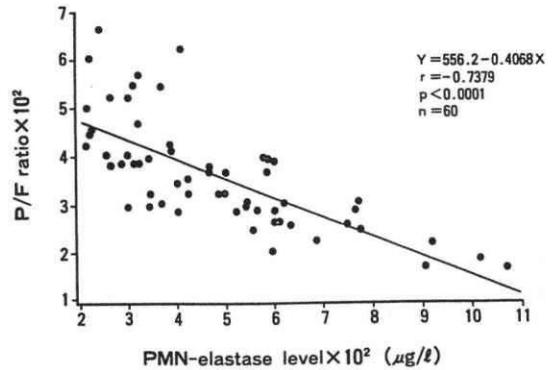


図7 顆粒球エラスターゼ値と P/F 比

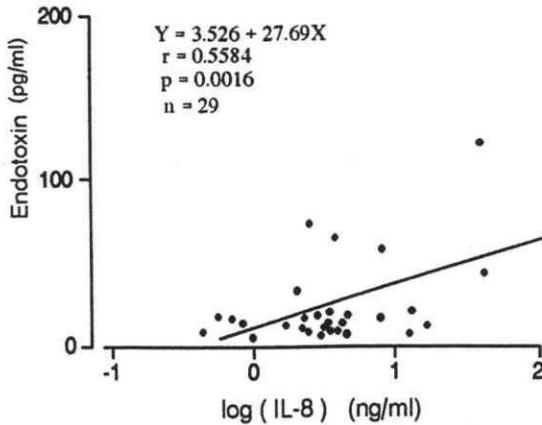


図5 エンドトキシン値と IL-8 値の関係

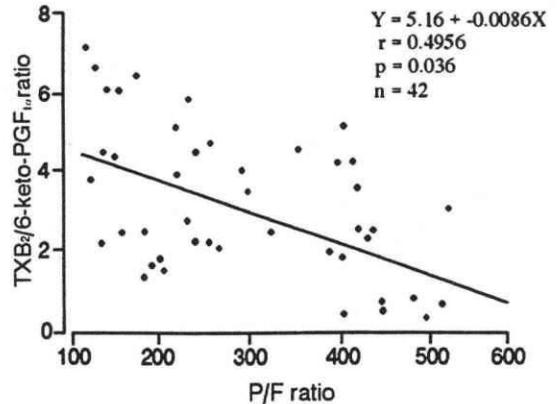


図8 TXB₂/6-keto-PGF_{1α} ratio と P/F ratio の関係

あった (図8)。

血管内皮細胞より産生される血管収縮ペプチドであるエンドセリンは DIC 発症時に高値を示します⁴ (図9)。

また、トロンビンの一種のレセプターであるトロンボモジュリンも DIC 発症時に高値を示すこと

が確認されております (図10)。このエンドセリンとトロンボモジュリンに有意の相関が認められて

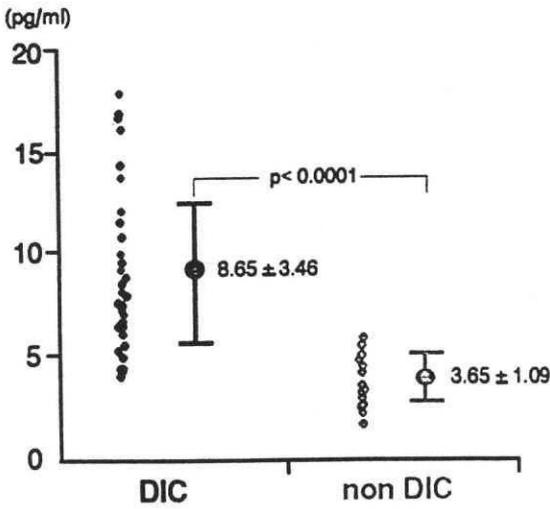


図9 DIC時のエンドセリン値

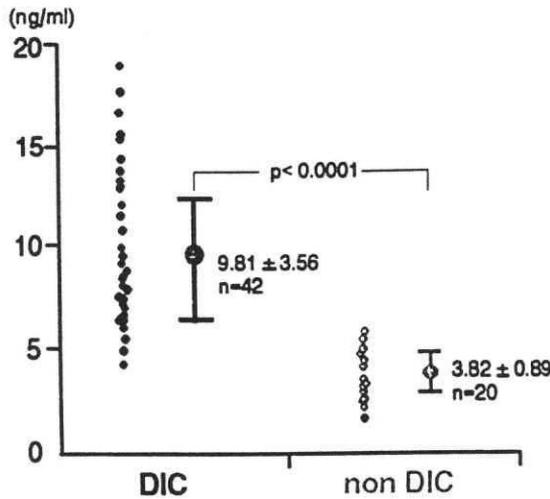


図10 DIC時のトロンボモジュリン値

おります(図11)。エンドセリンと TNF- α 、およびトロンボモジュリンと TNF- α との間には有意の相関がみられており、エンドセリン、トロンボモジュリンの産生に TNF- α が関与している可能性も示唆された。

リポキシナーゼによりエイコサノイドより産生されるロイコトリエンは血管の透過性を亢進、肺

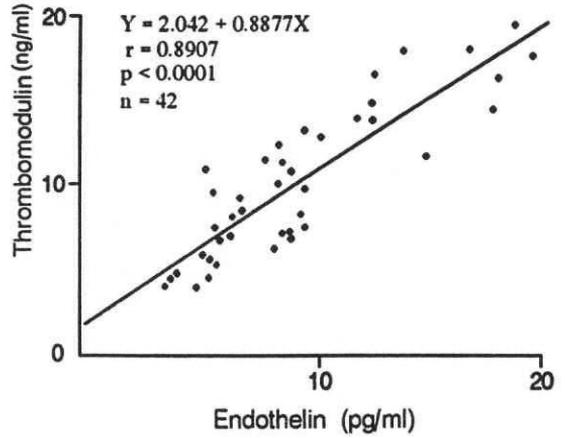


図11 エンドセリン値とトロンボモジュリン値の関係

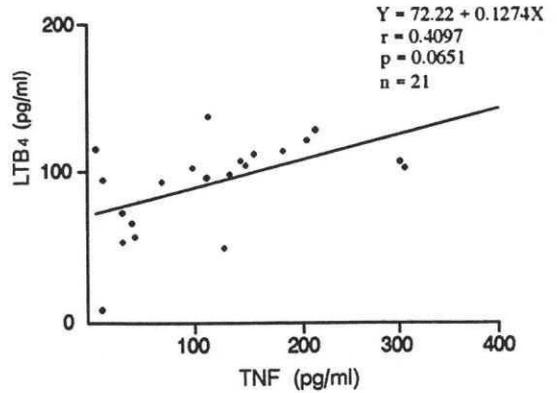


図12 TNF- α 値と LTB₄ 値の関係

血管・気管支を収縮させる作用があると言われております。敗血症性 ARDS 時のロイコトリエン B₄ と TNF- α の間には有意の相関が認められております(図12)。

また、その時の PAF と TNF の間には、有意の関係ではないが、TNF- α が高値である時には PAF アルドラーゼも高値を示す傾向が認められた。

MOF 症例において、接着分子である ICAM-1 の血中濃度は非 MOF 群に対して高値であり、MOF あるいは ARDS 発症における ICAM-1 の関与も示唆された。

以上述べたように、様々なサイトカインが ARDS 発症に関与していること、また様々な second mediator の産生にサイトカイン、特に TNF- α が

関与している可能性のあることが示された。ARDS 発症には様々な mediator が関与し、その key mediator としてサイトカインが重要な働きをしている可能性が示唆された。

文 献

- 1) Endo S, Inada K, Inoue Y, et al. : Two types of septic shock classified by the plasma levels of cytokines and endotoxin. *Circulatory Shock* (1992) **38**, 264—274.
- 2) 遠藤重厚, 稲田捷也, 井上義博, 他 : 敗血症性ショックにおけるエンドトキシンとサイトカインの相互作用. *日外傷研会誌* (1991) **5**, 163—171.
- 3) 遠藤重厚, 稲田捷也, 山下尚彦, 他 : 敗血症性 ARDS における顆粒球エラスターゼと interleukin 8 の意義. *日本救急医学会誌* (1992) **3**, 92.
- 4) 遠藤重厚, 稲田捷也, 星 秀逸, 他 : DIC における endothelin-1 の意義. *日本救急医学会誌* (1992) **3**, 152.