

# 代謝管理とサイトカインモデレーション

杏林大学救急医学

村田厚夫

**要 旨**：重症集中管理上、感染症や代謝異常の対策は重要である。近年その病態の中心に炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカインのインバランスが、侵襲に対する生体反応を炎症優位の反応（SIRS）に導いたり、抗炎症性反応優位の状態（CARS）に導くことで、その時点での生体防御反応に強く影響していると考えられるようになってきている。

特に重症熱傷患者や重症頭部疾患患者の管理は、呼吸循環管理だけでなく、代謝・免疫状態なども考慮して行わなければならない。サイトカインインバランスからこれらの病態の把握ができれば、重症管理の上でどのようなサイトカインモデレーションが可能かどうかの検討も行えると考えられる。

本稿では、著者の知見を中心にサイトカインインバランスから見た生体防御反応修飾のためのサイトカインモデレーション治療の可能性をまとめた。

**キーワード**：サイトカイン・重症管理・代謝異常・敗血症・モデレーション

## はじめに

重症患者管理を行う上で、代謝異常や敗血症、ショック、多臓器不全などの病態に陥ると、その救命は困難を極める。近年の分子生物学の進歩により、その病態解明が次々と行われ、各々の病態に関与するメディエータに関する知見も多い。

侵襲に対して起こる生体反応は「炎症性反応（SIRS）」と、炎症を抑えるあるいは終わらせようとする「抗炎症性反応（CRAS）」の二つに大きく分けて考えることが出来、それぞれに関与するメディエータに関しても研究が積極的になされている。そのうち、サイトカインという多彩な生物活性を持つ物質に関して、著者の知見をもとに、SIRSとCARSの病態から見たサイトカインモデレーションの可能性について概説する。

### 1. 侵襲に対する血中サイトカインの動き

これまで手術、外傷、熱傷など多くの侵襲に対する血中サイトカインの変動に関して報告がなされている。図1は胸部食道癌根治術後の血中サイトカイン値の変動を術後合併症発症群と非発症群とで比較したものである<sup>1)</sup>。図のように血中IL-6値は、術後合併症発症群で術直後から有意に高値をとっている。一方、G-CSFや抗炎症性サイトカインの代表であるIL-10は両群間で有意差はな

い。血中IL-6の動きを炎症性反応の代表として考え、IL-10を抗炎症性反応として考えて、その比をとってみると、図2のように、G-CSF/IL-6比には差がないのに、IL-10/IL-6比は合併症群で有意に高いことが分かる。これは、手術直後生体が炎症反応（SIRS）優位に傾いていると考えることが出来る。

重症熱傷患者の血中IL-6とIL-10の変動を調べてみると、図3はburn index=33.5%の患者であるが、どちらも受傷直後が最高値で、その後IL-6は植皮術後に上昇したが、特別な合併症もなく、一般病棟へ退室できた症例である。一方、図4に示すように、burn index=97%の重症熱傷患者では、まず受傷直後の血中サイトカイン値の上昇度は先ほどの症例に比べて非常に高く、さらに、IL-6の上昇に比べてIL-10の上昇度がより高い。その結果、患者は受傷後4日目くらいからseptic shockに陥り、8日目に死亡した。最初の症例は、熱傷という生体侵襲に対する炎症反応が起き、またその程度が軽かったため生体はその反応に耐えることが出来、炎症反応から回復したのに対し、図4の症例は超重症熱傷と言うこともあり、炎症反応だけでなく、抗炎症性反応も大きく起こり、その結果生体は免疫抑制状態に傾いたと考えることが出来る。これら血中サイトカインの動きから侵襲に対する生体反応が炎症反応優位（SIRS）か、

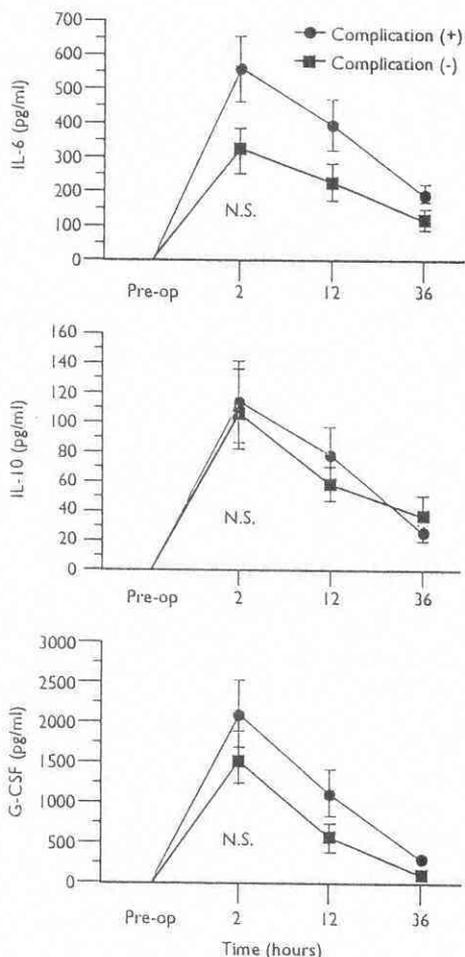


図1 胸部食道癌術後血中サイトカイン値の変動 (文献1)より

- 術後合併症 (+) 群
- 術後合併症 (-) 群

抗炎症性反応優位 (CARS) かを類推することが可能となるのである。

表1は、これら重症熱傷患者の高度救命救急センター入室48時間以内の最高値を比較したものである。血中IL-6値は生存群と死亡群で有意差が見られないのに対し、IL-10値は死亡群で有意に高い。その結果、IL-10/IL-6比も死亡群で高いことが分かる。もちろん熱傷それ自体で生体を死に導く場合は、サイトカインの関与する暇もなく、生体は primarily に死亡するが、図に示した症例のように、重症熱傷患者の集中管理を行う場合は、生体反応が侵襲に対して「抗炎症性」に働くこと

があるという点にも注意すべきであろう。

## 2. SIRS と CARS

Boneらによって提唱されたSIRS, CARSの概念<sup>2)</sup>を先ほどの血中サイトカイン値から考えることが出来る。血中IL-6値そのものは、直接生体に炎症性反応を起こすだけでなく、免疫反応や急性相反応物質誘導というむしろ抗炎症性反応も起こすので、現在ではIL-6そのものは「抗炎症性」サイトカインと言っても良い<sup>3)</sup>。しかし、血中で上昇するIL-6の前には必ずIL-1とTNFの誘導が存在しているが、残念ながら現在我々が手にしている測定系ではIL-1やTNFの血中濃度を正確に測定できないこともあり、血中IL-6濃度の上昇を、TNF・IL-1と言う炎症性サイトカインの発現の結果として考えるしかない。つまり、血中IL-6が高いと言うことは、TNFやIL-1と言う炎症性サイトカインが多く出ている反応、と捉えて、その病態を「炎症」優位 (SIRS) と判断している。一方、IL-10は抗炎症性サイトカインの代表であり、IL-1raなどととも血中への誘導は炎症を終焉させる方向、「抗炎症性」反応の病態である。

図5は侵襲に対するこれらサイトカインのバランスを好中球と内皮細胞の相互反応を中心に模式化したものである。生体には侵襲に対する炎症反応として、IL-18, TNF, IL-1の誘導が起こり、逆にIL-10やIL-1raの誘導は抗炎症性反応となり、生体はそのバランスの上で侵襲に対抗する。炎症反応が強くと、生体はSIRSとなって、活性化好中球と内皮細胞の反応が強くと、重要臓器障害を導く危険がある。一方、抗炎症性反応が強くと、侵襲を抱えた生体において、二次的な感染に対する生体防御反応が十分に起こらず、その感染によって生体は重要臓器障害を起こす危険が出てくる。先の熱傷患者の反応がそれにあたり、熱傷という初期の侵襲に対しては、十分かつ適切な炎症反応が起こらなければならないし、経過中に生体防御能が低下すると、「皮膚」と言うバリアを失った生体には微生物は容易に侵入することが出来、その時点で重症感染症が成立してしまう。また、侵襲によって腸管からのbacte-

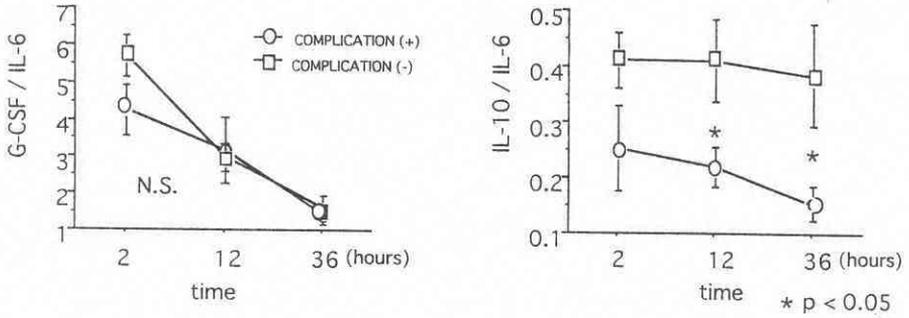


図2 炎症性/炎症性 (G-CSF/IL-6) および抗炎症性/炎症性 (IL-10/IL-6) サイトカインバランスの周術期的変化 (文献1) より)

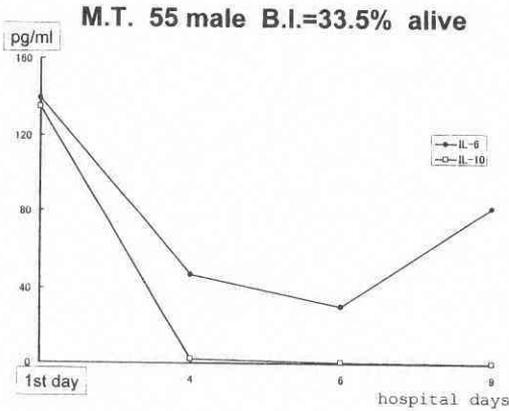


図3 重症熱傷患者の血中IL-6, IL-10値の経日的変動

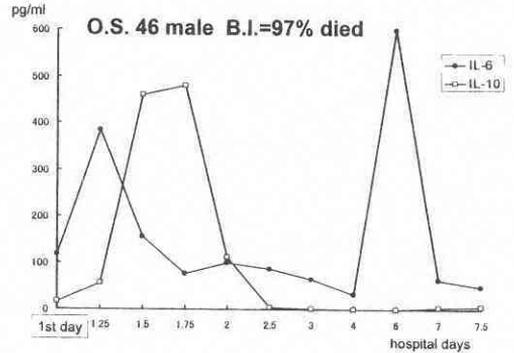


図4 重症熱傷患者の血中IL-6, IL-10値の経日的変動

rial translocation が起こりやすくなっているれば、微生物は弱められた生体防御網を容易にくぐり抜けるのであろう。これが熱傷患者の管理中にしばしば遭遇する病態である。

### 3. サイトカインモデュレーションは可能か？

これまでに sepsis の治療として多くの innovative trial が行われてきた。特に、LPS や TNF の抗体投与、IL-1ra 投与など、サイトカインの作用阻害を中心に臨床試験が行われてきたが、有効な治療として認められるものは今のところ出ていない<sup>4)</sup>。

sepsis の発症は米国では年間 50 万例を越え、死亡率も 30-35% と未だに高い<sup>5)</sup>。sepsis の病態に関する研究の進歩は著しく、様々なメディエータを

ブロックすることで sepsis や septic shock, あるいは ARDS など MODS の治療法の開発が試みられた。しかし、サイトカイン関係に限らず、抗炎症性物質の投与試験では有効な結果は出ていない。むしろ、NO 合成酵素阻害物質の投与試験では逆に薬剤投与群で高い死亡率が見られるなど、必ずしも基礎研究段階で効果があっても、実際の臨床試験では有効な作用が見いだせないことも分かりつつある<sup>6)</sup>。表2にその原因と思われる要素を列挙した。

我々はこれまでにラットやマウスの敗血症モデルで、G-CSF 投与や IL-10 投与がその生存率を改善することを報告してきているが<sup>7)8)</sup>、IL-10 に関しては、逆の結果も報告されている<sup>9)</sup>。このように動物実験レベルでも異なる結果が出るくらい sepsis を伴った生体反応の病態は複雑であり、その臨床試験となると様々な因子の関与が重なるた

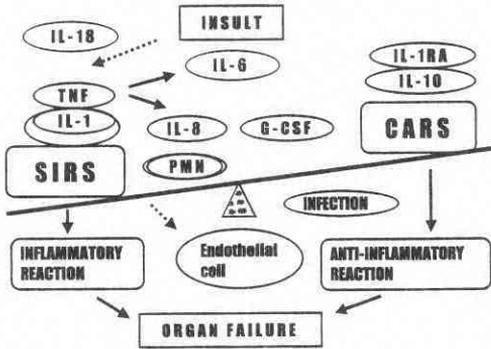


図5 侵襲に対するサイトカインバランスと臓器障害

めに、有効な検討が出来ないのであろう。

G-CSF に関しては、最近 Weiss らにより SIRS や sepsis 患者における全身反応に対する効果が

表1 熱傷患者生存群と死亡群における受傷後48時間以内の血中IL-6, IL-10 最高値およびその時点でのIL-10/IL-6比

	burn index	IL-6 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)	IL-10/IL-6
生存群 (n=6)	24.8 ± 12.0	481.0 ± 377.4	33.4 ± 51.9	0.23 ± 0.40
死亡群 (n=9)	72.8 ± 19.1	427.8 ± 253.3	216.5 ± 117.7	0.65 ± 0.48
	N.S.	N.S.	p<0.05	N.S.

表2 敗血症に対する治療トライアルが失敗した要因

1. The primary hypothesis is wrong. Runaway inflammation is not responsible for the morbidity and mortality rates related to sepsis.
2. Heterogeneity results in low signal/noise ratio
  - a) Enrolled patients are too diverse, with differences in co-morbidities, severities of illness, types of infecting pathogens, and sources of infection.
  - b) Conventional management is variable and uncontrolled.
  - c) Variability in investigator sites, country differences, cultural differences, differences in the time to patient randomization from onset of sepsis.
3. Original sample sizes were too small, mainly as a result of overestimates of risk of death and overly exuberant expectations in the potential benefits of immunomodulation. Larger sample sizes are needed to unmask the relatively small beneficial effects of immunomodulation.
4. Preclinical investigation supporting the hypothesis or study agent is insufficient. Animal models of sepsis have limited applicability and may not properly replicate human sepsis.
5. Enrollment criteria are exclusively dependent on overly sensitive, nonspecific clinical signs and should focus on narrower cohort of severely ill patients with reversible physiology, not the entire sepsis population.
6. The interventions tested were ineffective. Doses studied were too high or too low or too few. The experimental agent's efficacy may change as industry scales up production by changing the manufacturing process.
7. The 28-day mortality endpoint is too rigid or too crude and represents the wrong endpoint. Should study reversibility of organ failure or circulatory shock.
8. Clinical investigation is premature given the extreme complexity of the inflammation cascade and the present day limitations in our understanding of the underlying fundamental biology.
9. Subsequent studies driven by premature and spurious findings from *post hoc*, subgroup analyses.
10. The severity of disease was too low or too high. In some studies, failure to stratify patients for severity of illness.
11. Inadequate monitoring or quality control of investigation sites in conjunction with lucrative per capita reimbursement encourages enrollment of inappropriate cases.

(文献6)から)

指摘されている<sup>10)</sup>。しかし、これまで感染症や sepsis 患者を対象にした G-CSF 投与に関していくつかの trial が行われてきているにも関わらず、ある程度の臨床的有用性が認められているに過ぎない。感染症に対する G-CSF の有用性はこれまで癌化学療法時など、好中球減少症に陥った場合などで広く検討されているが、骨髄機能が正常な状態の患者に感染症が存在している場合の投与に関しての有効性は明らかではない。G-CSF の外傷患者に対する予防的投与はその後の感染症発症のリスクを軽減したという報告はあるが<sup>11)</sup>、これはあくまでも予防的投与であり、生体反応を修飾するというのではなく、単に末梢血の好中球数を増加させることによる効果であろう。

炎症真っ最中の病態に G-CSF を投与するというサイトカインモデュレーションの試みの基本は、G-CSF が好中球の機能を上げる (CD 64 発現, 貪食能増強, アポトーシス抑制) 効果や、接着分子 (L-selectin) 発現の低下, IL-1ra 増加, IL-8 減少効果などによる。ただ、すべての感染症患者や sepsis 患者に応用できるかどうかは今後の検討を待たねばならない。あるいは、Tracey も指摘しているように<sup>12)</sup>、対象群をもう少し小さく絞り込んで、肺炎、糖尿病合併、重症急性膵炎、慢性アルコール中毒合併、AIDS、虚血再灌流障害などをターゲットしてこの造血系増殖因子である G-CSF 投与の臨床効果の検討を行う必要があると思われる。

#### 4. まとめ

侵襲に対する生体反応を血中サイトカイン (IL-6 と IL-10) 値で「炎症反応優位の状態 (SIRS)」と「抗炎症反応優位の状態 (CARS)」とに分けて捉えることが可能である。サイトカインをはじめとする各種メディエータをターゲットとした大規模臨床試験の結果では未だに満足すべき治療法は見いだされていない。

sepsis や重症感染症を対象としたサイトカインモデュレーション効果が期待されるのは、今のところ好中球機能を高めるとされる G-CSF の投与であり、今後の詳細かつ EBM に基づいた臨床試験が行われることを期待している。

#### 文 献

- 1) Murata A, Kikuchi M, Sakaki S, et al.: Cytokine imbalance of SIRS and CARS in host response. *Int J Intens Care* (in press)
- 2) Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA: Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 112:235-243, 1997.
- 3) Xing Z, Gauldie J, Cox G, et al.: IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 101:311-320, 1998.
- 4) Natanson C: Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment. *Crit Care Med* 25:1095-1100, 1997.
- 5) Wheeler AP, Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. *N Eng J Med* 340: 207-214, 1999.
- 6) Nasraway Jr, SA: Sepsis research: We must change course. *Crit Care Med* 27: 427-430, 1999.
- 7) Toda H, Murata A, Matsuura N, et al.: Therapeutic efficacy of granulocyte colony stimulating factor against rat cecal ligation and puncture model. *Stem Cells* 11: 228-234, 1993.
- 8) Kato T, Murata A, Ishida H, et al.: Interleukin 10 reduces mortality from severe peritonitis in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 39:1336-1340, 1995.
- 9) Remick DG, Garg SJ, Newcomb DE, et al.: Exogenous interleukin-10 fails to decrease the mortality or morbidity of sepsis. *Crit Care Med* 26:895-904, 1998.
- 10) Weiss M, Moldawer LL, Schneider EM: Granulocyte colony-stimulating factor to prevent the progression of systemic nonresponsiveness in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Blood* 93:425-439, 1999.
- 11) Heard SO, Fink MP, Gamelli RL, et al.: Effect of prophylactic administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on the frequency

of nosocomial infections in patients with acute traumatic brain injury or cerebral hemorrhage. Crit Care Med 26:748-754, 1998.

12) Tracey KJ, Abraham E: From mouse to

man: or what have we learned about cytokine-based anti-inflammatory therapies? Shock 11: 224-225, 1999.

## The management of metabolic disorder with cytokine modulation

Atsuo Murata, M. D. & Ph. D.

Traumatology & Critical Care Medicine Kyorin University School of Medicine

**key words** : cytokines, critical care, metabolic disorder, cytokine modulation

### Abstract

It is very important to treat infection and metabolic disorders for the critical care. Recently, the cytokine imbalance of inflammatory cytokine predominant (SIRS) or anti-inflammatory cytokine predominant (CARS) may state the host defence such in those critical conditions.

Especially for the management of patients with severe burn and severe head injury, we must take care of metabolic condition and immunologic condition as well as cardiovascular and respiratory systems. When the pathophysiology of these conditions from the viewpoint of cytokine imbalance will be clarified, there may be the possibility to treat those critical conditions through the cytokine modulation therapy.

In this review, I describe the possibility of cytokine modulation therapy in future according to my experimental findings.