

S III-2-追加

ALIとapoptosis: NOとの関連から追加発言

大分医科大学麻酔学教室、同集中治療部*

野口隆之、岩坂日出男、宮川博司、森正和*、伊東浩司*

過大侵襲下では多くのメディエーターが関与し、急性肺障害を始めとする臓器障害を引き起こすとされるが apoptosis, NOxに関する報告は少ない。

今回、急性肺障害を伴う敗血症患者患者でNO代謝産物(NOx)、サイトカイン反応、sFasを検討し、また重要臓器障害生じる肝臓虚血再灌流、CLP(盲腸結紮、穿刺)敗血症動物モデルを用い、NOx、サイトカイン、Fasの検討を行った。

(方法1) 大分医科大学集中治療部に入室した急性肺障害(ALI)を伴う敗血症患者15名を対象とした。

検討項目は生死、臓器障害、ショック発症後3日以内の最低P/F ratio、ショック診断6時間以内の血漿NOx(NO₂+ NO₃)をGriess反応、IL-6、IL-8、IL-10、sFasをELISA法で測定した。数値は平均値±標準誤差とし、統計処理はStudent t検定、Mann-Whitney 検定を用いて、有意差はp<0.05をもって判定した。

(結果1) 1.生存患者7名(61.9±3.2歳)、死亡患者は8名(63.1±1.8歳)で急性肺障害以外の臓器障害は腎;14% v.s.100%, 肝; 43% v.s.75%であった。生存患者、死亡患者でP/F ratioはそれぞれ177±37と108±28で死亡患者で有意に低値を示した。

NOxは 68.5±30.3 と112.4±27.4 μM/Lと有意差を示し死亡群で高値であった。sFasは1.4±30.5は3.3±1.2U/mlは死亡群で高い傾向にあったが有意差は見られなかった。P/Fratio, NOxに群間で有意差がみられたが、両者の間に有意の相関は見られなかった。sFas, NOx間に有意の相関は見られなかった。IL-6は152±77.8と1535±137で死亡群に高い傾向にあったが有意差は検出できなかった。IL-8は90.8±49.3と735±456と死亡群で高い傾向にあったが有意差は検出できなかった。またこれらの患者中、肺障害単独が死亡原因となったものはなかった。次に臨床データでは敗血症発症から採血までの時間が一定でない可能性があるため動物モデルで検討を加えた。

(方法2) 生後6-8週のWister系雄ラット(220g-280g, n=18)を敗血症モデル群(CLP群, n= 6; 開腹後、盲腸結紮、穿刺)、虚血再灌流モデル群(I/R群, n=6;左葉、中葉への肝動脈、門脈を1時間クランプ)、sham群(n= 6;開腹手術)群にわけた。各群とも術後6時間後に採血、肺組織の摘出を行った。測定項目は流血中NOx、TNFα、IL-6、sFas、Immunoblotting法、蛍光免疫染色により肺でのFasの発現を調べた。

(結果2) CLP6時間後の肺組織のHE染色では、間質の肥厚、炎症細胞の浸潤、無気肺な既に炎症が始まっている所見で、軽症のALIの像所が見られた。サイトカイン反応はそれぞれでTNFαは8.1±1.0、18.5±2.6、31.2±7.2 ng/ml、IL-6は283±48、425±25、791±149 pg/mlとCLP群は他群に比し高値であった。Noxはsham群、I/R群、CLP群でそれぞれ16.4±1.9、26.2±1.9、33.5±2.8 μM/L、sFasはそれぞれ感度以下、40±10、13±4U/mlとI/R群で有意に高かった。肺組織でのFas発現はI/R群で見られたがCLP群では弱かった。

(考案) 敗血症患者の臨床データでは死亡患者でNOxは有意に高値を示し、sFasは高い傾向にあり、臓器障害と何らかの関係があるのではないかと考えられたが、P/F ratio等と直接の相関は見られなかった。また動物モデルでは臨床の敗血症に近いと考えられるが、CLP群6時間まででサイトカイン反応、NOxは高値を示し、これらが敗血症時のALIの発症と臓器障害と何らかの関係があることが示唆されたが、この時のNOxの値は33 μM/L程度で、NOxはALIの発症に関与するのではなく、増悪因子ではないかと考えられた。またI/R群ではCLP群よりFasの発現が強く、虚血再灌流では臓器障害にアポトーシスの関与があるのではないかと考えられたが、敗血症モデルでは弱いのではないかと考えられた。