

4 呼吸不全における抗サイトカイン療法

岩手医科大学医学部麻酔学教室

川村 隆枝

近年、免疫学の急速な進歩により、急性肺障害へのサイトカインの関与が次第に明らかとなってきた。それに伴い抗サイトカイン療法という、今までと全く異なった視点に立脚した治療法が出現した。ARDS発生に関するサイトカインには、TNF、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8があり、これらは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合っている。これらのサイトカインに対する抗サイトカイン・モノクローナル抗体のうち、特に研究が進んでいるのが抗TNF抗体である。動物実験において、同抗体の前処置により、敗血症性急性肺損傷の軽減や、臨床において、重症ショック患者の死亡率の低下が報告されている。IL-1に対しては抗体よりも、生体にもともと存在するIL-1受容体拮抗物質（IL-1ra）のリコンビナント体を用いた検討が進んでいる。IL-1raは動物実験で、肺への好中球集積を抑制することが知られており、臨床面では、重症敗血症患者の生命予後を改善する事が報告されている。最近、更にseptic ARDSに有効であるとの報告もある。ある種のサイトカイン、特にIL-10は、*in vitro*でIL-1、TNF- α 、IL-8の産生を強く抑制し、LPS投与によるマウスの死亡率を劇的に低下させた。今後リコンビナントIL-10を用いた臨床治療が望まれる。一方、非特異的な抗サイトカイン療法として蛋白分解酵素阻害薬やステロイド等の薬剤がある。両者は*in vitro*において炎症性サイトカインの産生を抑制し、臨床的にも有効な症例が存在する。敗血症症例でメチルプレドニゾロンが、炎症性サイトカインを抑制することや、ARDSに対してはウリナスタチンの経気道的投与によりRIが改善したとの報告がある。

以上のように期待される抗サイトカイン療法であるが、1995年までに欧米で施行された大規模臨床試験の結果は、いずれも28日死亡率はプラセボ群に比較して有意差はなく、期待はずれであった。しかし、その中でretrospectiveな検討

により、抗TNF抗体は、血中TNF値が50pg/ml以上の患者群、ショックを伴う患者群、血中IL-6値が1000pg/ml以上の患者群で28日死亡率を容量依存的に低下させたと報告された。つまり、重症患者ほどこれらの抗サイトカイン療法が有効であった。おそらく、ある程度のIL-1とTNFの産生は、生体防御反応にとって必要なものであり、過剰な産生が有害なのであろう。現在までに行われた抗サイトカイン療法の効果判定の難しさには、次の点があると思われる。即ち①ARDSを含む臓器不全を伴う、特に敗血症ショック患者の病態は多様であり、基礎疾患、ICUでの管理、治療開始までの時間が異なること、②サイトカインの過剰産生に対して抗サイトカイン療法が有効だとすれば、そのクリティカルレベルはどのくらいなのかを明らかにすべきである。③多数のサイトカインの過剰産生に対してもこれまでの抗サイトカイン療法はいずれも単一のサイトカインに対するものである。今後は複合投与が考えられるべきである。④診断を確定してから投与開始をするのではなく、予防的に非特異的抗サイトカイン薬を投与してはどうか等である。以上のことを念頭に入れ、患者ごとに病態を把握し、リアルタイムにこれらの薬剤の投与量、投与時期を決定し、治療をすれば過剰なIL-1、TNF、IL-8の産生を抑制することで、救命できる患者群があることも事実であろう。

以上述べた薬剤の多くは、現在も追加の臨床試験中であり、期待されるどころである。