

〔シンポジウム ARDS〕

感 染 症 と ARDS

小 林 宏 行* 河 合 伸*

はじめに

ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) に関しては、必ずしも統一された定義はないが、著者らは「先行する何らかの基礎疾患の経過中に突然発生する呼吸不全を主徴とした症候群であって、その本態は肺水腫である」と理解している。したがって、その基礎疾患は必ずしも感染症に限ったものではなく、中枢神経系疾患、腎不全、悪性腫瘍、過剰輸液などきわめて多彩である。

本症候群の由来は、第一次世界大戦における pulmonary collapse syndrome に始まり、朝鮮戦争での Wet Lung, ベトナム戦争での Da' Nang Lung, あるいは Shock 肺など戦争に関係するところが少なくない。このことは、戦時外傷による出血や、汚染による感染症、さらにその処置などに本症を発生させる背景が存在するものと考えることができる。

本稿では、これらのうち感染症に起因する ARDS を取り上げ、その発生機序、臨床像などについて最近の成績をもとに述べてみたい。

発生機序

著者らの教室で経験した ARDS 71 例の基礎疾患を分析してみると、感染症が 40 例 56.3% にみられた。この成績は、各施設で取り扱っている疾患内容、あるいは臨床領域によっても異なるものであろうが、基礎疾患として感染症の占める位置はきわめて重要であることが示唆されている（表 1）。

さらに、これら 40 例の感染症を観察すると、胆囊炎 2 例を除き 38 例が臨床的に敗血症と診断されたものであった。この 38 例中起炎菌が決定

表 1 ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome) の原因疾患
—71例の分析—

	例 数	%
感 染 症	40	56.3
中枢神経系疾患	6	8.5
悪 性 肿 瘤	6	8.5
腎 不 全	5	7.0
出血性ショック	4	5.6
熱 傷	3	4.2
胸 膈 内 吸 引	3	4.2
肝・胆 道 性 疾 患	2	2.8
脾 腸 炎	1	1.4
薬 物 中 毒	1	1.4

表 2 ARDS を呈した敗血症の起炎菌 (31 症例)

<i>S. aureus</i>	1
<i>E. coli</i>	10
<i>Klebsiella</i> sp.	6
<i>Enterobacter</i>	1
<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Proteus</i>	2
<i>Ps. aeruginosa</i>	3
<i>Ps. cepacia</i>	1
<i>Achromobacter</i> x.	4
G.N.R	1
Total.....	31

された 30 例はグラム陰性菌であった（表 2）。すなわち、感染症における ARDS の発生には臨床的にはグラム陰性桿菌敗血症がもっとも関連があり、かつこれら敗血症例のうちで測定して得た全例でリムラムテストが陽性であった。このことから、ARDS 発生にはエンドトキシンが強く関与していることが推せられよう。

そこで本症の発生機序について、エンドトキシン Edx との関連の上で記してみたい。

1. 発生にかんする好中球作用

Edx を動物に注射することによって肺水腫が発

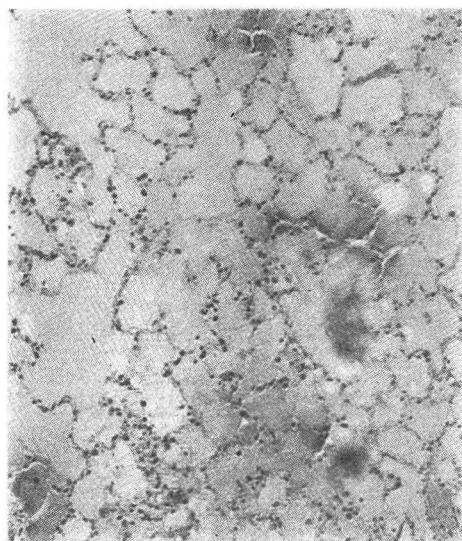


写真 1 Endotoxin 2 mg/kg 家兎に静注した際の肺組織所見

48時間後このような肺水腫所見がみられた。この変化は肺の辺縁部より始まり、漸次中心部へ進展する。

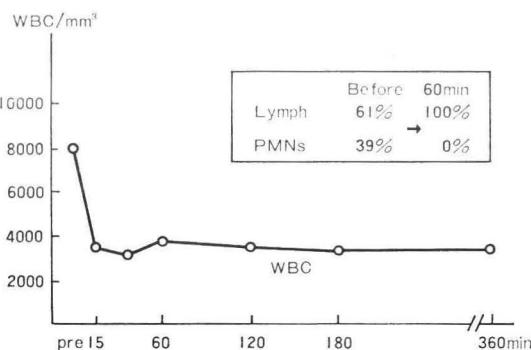


図 1 エンドトキシン投与後白血球および好中球の変化

生することは随分以前からいわれていたことである(写真 1)。その発生機序については、Edx の肺毛細血管内皮細胞に対する直接障害、Edx が血小板・アラキドン酸系に作用して、トロンボキサン A₂ など種々の血管作動物質による内皮細胞障害および肺の後毛細管を収縮させてそれによる毛細管圧上昇、網内系機能を含む免疫反応、キニン・カリクレイン系の活性化など種々な説がいわれてきた。

一方、家兎に Edx を静注すると末梢血白血球はきわめて速やかに減少し、この主因は好中球の

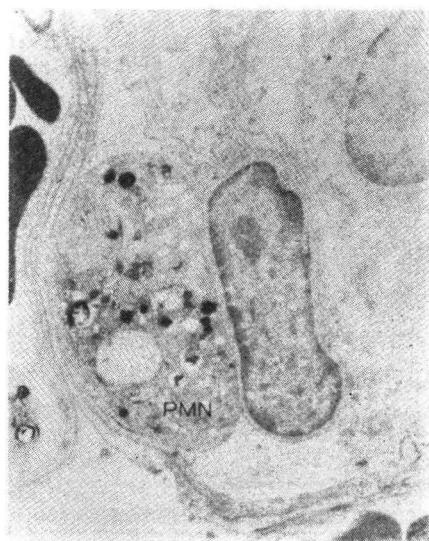


写真 2 好中球の形態

Endotoxin 投与直後より末梢血好中球は減少するが肺血管内に付着して破壊する。写真は投与 6 時間後の像であるが、血管内皮細胞への付着、核の空胞化、ライソゾーム腔の空胞化が著明で、ライソゾーム酵素の遊出が推測された。

減少であった。好中球数は Edx 静注 60 分後にはほぼ 0% になっていた(図 1)。

これら好中球の行方について、光頭的あるいは電頭的観察を行うと、Edx 投与 2 時間後の所見で肺毛細管内皮細胞に強く付着している像がみられ、肺胞間質、肺胞腔内への遊出した像は少なくともみられなかった。そしてこの時点では、もはや正常形態を示す好中球はきわめて少なく、むしろ電頭レベルでは、これらの破壊像から、好中球であることすら確信が得られない形態が多かった。

さて、付着した好中球の内部構造を詳しく観察すると、ライソゾーム腔の空胞化が顕著である(写真 2)。この像からもっとも考えられる変化は、ライソゾーム酵素の好中球遊離である。実際、Edx 投与後の β -グルクロニダーゼ、あるいは Acid-p の変化を観察すると、前者は流血中に(図 2)、後者はむしろ肺組織中に増加していた。これらライソゾーム酵素の由来については、一般のショックの際、腸管あるいは脾臓からという報告もあるが、Edx 投与の場合は末梢血好中球が 0% 近くまで減少・破壊すること、また電頭所見にお

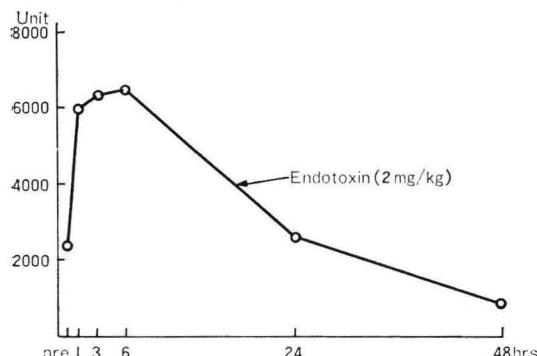


図 2 エンドトキシン投与後血中 β -グルクロニダーゼの変化

けるライソゾーム腔の空胞化、さらに好中球減少動物においては、Edx による β -グルクロニダーゼ上昇がみられなかつことなどからやはり好中球由来と考えるべきであろう。

一方、ライソゾーム酵素の肺組織に対する毒性については 1960 年代頃より検討されている。その結果をまとめると、肺循環抑制、肺機能抑制、肺内微少血栓形成、肺毛細管透過性亢進などである。著者らが β -グルクロニダーゼを家兎に投与した際も、量依存性をもって肺毛細血管内血栓形成、肺胞壁腫張からみられており、本酵素はかかる肺の水腫性変化を増加するものとみられた。また、Acid-p は肺に集積性があるが、この酵素の肺組織に及ぼす組織障害性は不明である。一部に肺の II 型細胞を障害し、肺表面活性物質を低下させ、肺虚脱を招来するとの報告もあるが、著者らの検索では現在のところかかる所見は得られていない。さらに検索する必要があろう。

好中球内含菌物質のもう一つに O_2^- がある。 O_2^- 产生と Edx の関連については、著者らは in vitro の実験などで、健康ヒト好中球を用い、これに Edx を添加すると O_2^- が増加することが示されている(表 3)。この変化は補体を含む血清添加によりさらに増加したが、一方補体を不活性化した加熱血清でも増加した。これらのこととは、Edx が直接的に好中球 O_2^- 产生を増加させる作用を有しているが、補体の添加はこの作用を助長させる。しかし一方、血清中には補体以外にもこれら変化を助長する因子が存在していることが示された。きわめて興味深い所見である。また著者らが作製し

表 3 エンドトキシンによる好中球 O_2^- 产生
好中球 $8 \times 10^6/ml$, Edx $100 \mu g/ml$ の
incubation による 60 分後の O_2^- 产生値

	O_2^- n mol
健常ヒト好中球 + エンドトキシン	24
+ 血清 0.1 ml	56
+ 補体不活性化血清 0.1 ml	54
+ 補体のみ	39
+ γ -グロブリン	19
+ 抗リビド A 抗体	8
+ SOD 3000u	0

た抗リビド A 抗体でその产生は有意に抑制され、さらに SOD の添加で O_2^- は検出できなかった。また SOD 投与ラットに Edx を投与した際、肺の組織学的变化がきわめて軽微であったことなどから、 O_2^- による肺組織障害もまた Edx 肺水腫を助長させる因子であると結論できよう。

好中球減少家兎に Edx を作用させた場合、48 時間まで観察したが肺の組織学的变化はまったくみられなかつた。また著者らが臨床的に経験した 107 例のグラム陰性菌敗血症において、白血球 3,000 以下の例での ARDS 発生は現在 1 例もみられていないなどの臨床的事実も加えて、敗血症由来 ARDS の発生には、好中球などの関与がとくにその初期段階できわめて重要であることが示されたものといえよう。

これらのこととは、従来からいわれている Edx 肺水腫の発生における Edx の肺血管内皮細胞への直接障害説を否定するものであり、またアラキドン酸などの関与も直接には否定するものである。むしろ後者の場合は助長因子になり得ても、発生のトリガーにはなり得ないものと解された。

以上、Edx 肺水腫についてまとめると以下のとくにならう(図 3)。

すなわち、Edx により好中球が活性化されるが、この際血清の存在は活性化をさらに助長する。活性化好中球は肺血管内皮細胞に付着し、そこで破壊される。その結果遊離したライソゾーム酵素、 O_2^- などが血管内皮細胞を障害し、毛細管透過性を亢進させ、肺水腫を招来するものと考えられよう。

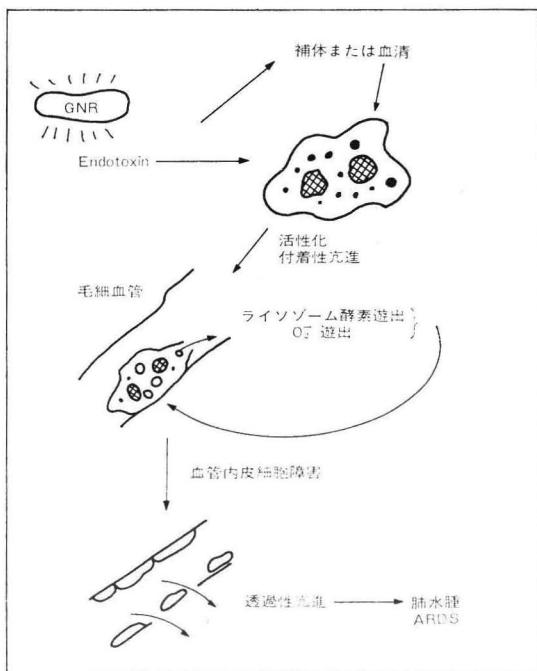


図 3 グラム陰性菌敗血症における ARDS の発生機序

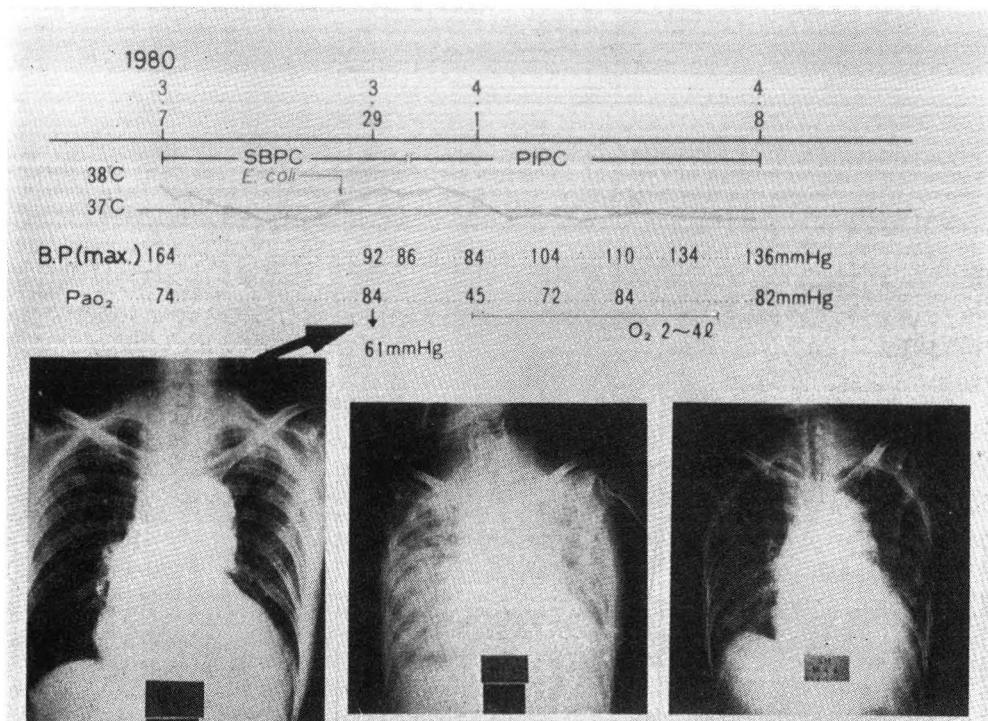
臨床—その病態と治療

グラム陰性菌敗血症における ARDS の発生は、著者らの統計では 25.2% であった。その頻度は決して少なくないが、ときとしてその基礎疾患自身が感染症であることから、肺野にこのような陰影が出現した場合「肺炎の併発」ということで見過ごされている。肺炎との鑑別は実際にはむずかしい場合が少なくないが、膿性痰の有無がポイントの一つになろう。以下まず症例を呈示し、早期診断と早期治療という立場から解説を加えたい。

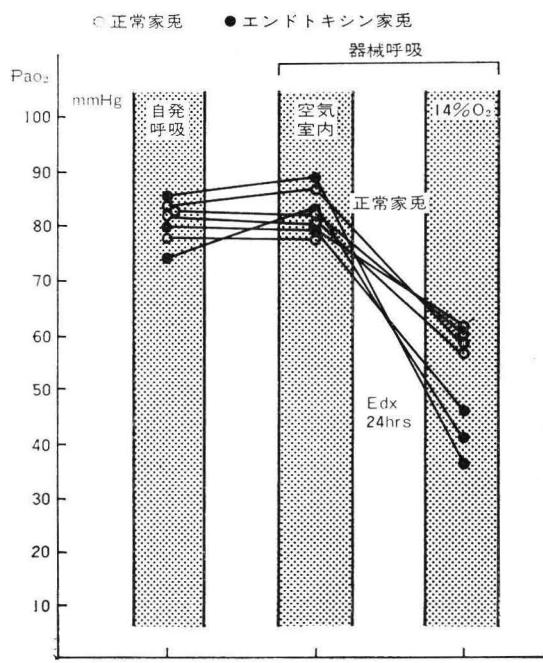
1. 症例の呈示(図 4)

3月7日、尿路感染症状があり入院中、3月27日再び発熱、29日血中より *E. coli* 敗血症が発生、4月1日高度の呼吸困難とともに全肺野に水腫状陰影が出現、 Pao_2 45 mmHg と低下した。その後 PIPC とステロイドを併用し救命し得た例である。

この症例から学ぶことは、3月29日安静時

図 4 症例 S.M. 79 歳 女性。Urinary Tract Infection→Sepsis (*E. coli*)

3月7日尿路感染症、3月27日再び発熱、*E. coli* 敗血症と診断、4月1日高度の呼吸困難とともに肺水腫像および低酸素血症がみられた。いわゆるグラム陰性菌敗血症に由来する ARDS と診断、ステロイドの併用により4月8日離脱がみられた。

図 5 PaO_2 の変化

PaO_2 84mmHg であったが、体動直後に 64mmHg と低下が示されたこと、およびステロイドが早期に用いられたことである。

2. 早期予知サインについて

すなわち、安静時には正常であった PaO_2 が体動時に低下するという所見は、ARDS 発生の早期予知サインとして重要と考えられた。この原因是、Edx 投与家兎において、24 時間後に血液ガスを測定すると、室内空気自然呼吸時には正常、また器械呼吸時にも正常 PaO_2 であったものが、14% O_2 という低酸素負荷にて正常家兎と比較して PaO_2 低下がより著明であったという生理学的検索(図 5)とよく一致するものであり、肺胞レベルにおける酸素拡散能の低下が示されている。一方、形態学的变化と対比してみると(写真 3, 4) Edx 投与 24 時間後にはまだ肺胞腔への液体貯留はないが、肺胞壁は浮腫性に肥厚しており、毛細血管はその中に陥没したような形態を呈し、肺胞内空気と接触する面積が極度に減少していることが示されている。すなわち拡散面積の減少が示唆される所見であり、この期における低酸素負荷によってはじめて検出される PaO_2 低下は、このような拡散面積の減少によるものであろうと解せら

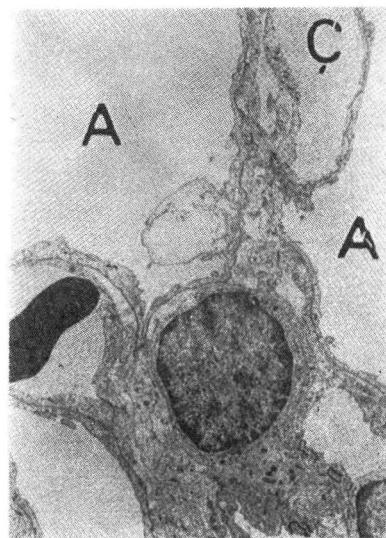


写真 3 正常家兎肺の電顕像

肺毛細管 C は肺胞腔 A へ突出した型態を呈し、ガス交換機能を効率的にすべく肺胞気との接触面積、すなわち拡散面積が広くなっている。

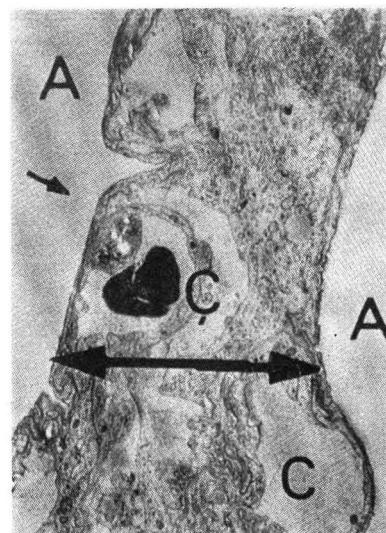


写真 4 Endotoxin 投与 24 時間後の形態

浮腫性に肥厚した肺胞壁の中へ毛細血管はうづめられた形を呈し肺胞気との接触面積が減少している。この期のガス交換障害のパターンは、かかる拡散面積の減少による拡散障害である。臨床的に体動時低酸素血症という早期予知所見を考慮する上で重要である(本文参照)。以後はシャント型低酸素血症となる。

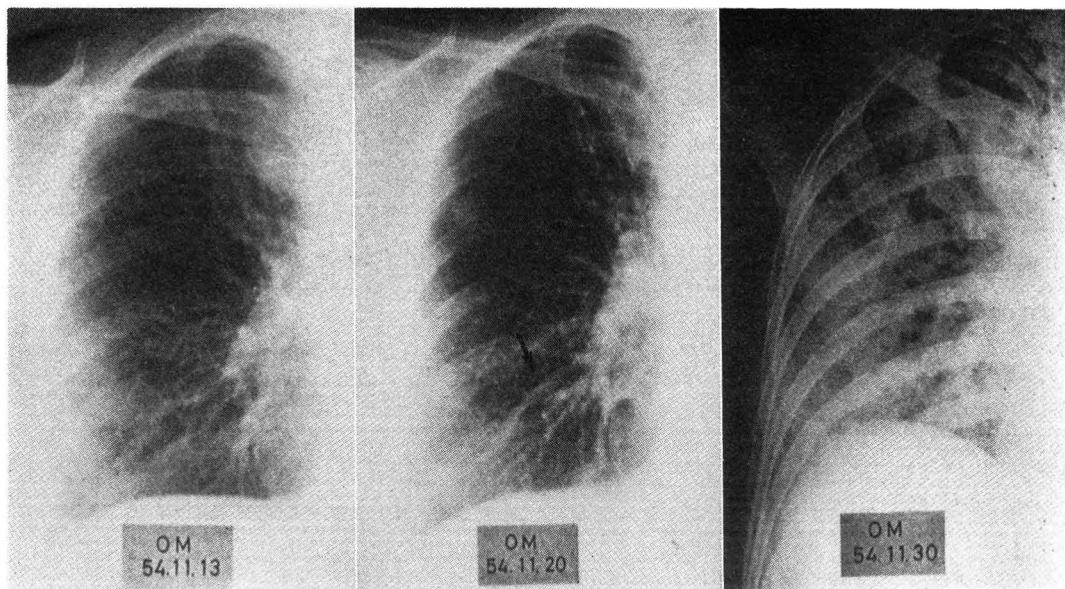


写真 5 臨床例における肺水腫発生までの胸部X線像

11月13日敗血症発病、特記すべき所見なし。20日歩行時息切れ、右下肺野の肺紋理増強。20日肺水腫発生20日の肺紋理増強の所見は写真6でみられた Peri-vascular Cuffing がX線像に反映したものとみられ、肺水腫を予知するサインとして重要である。

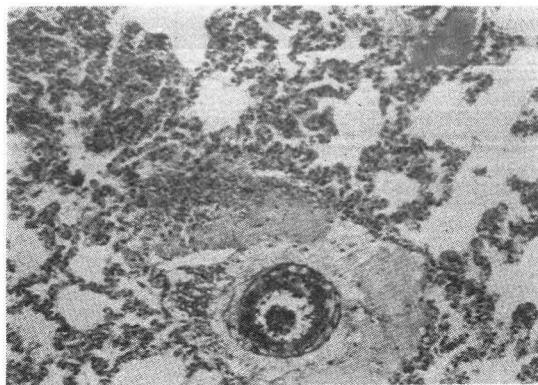


写真 6 Endotoxin 肺水腫の発生

間質内リンパ管を経た水分は、対血管周辺のリンパ流となり、肺外へドレナージされる。小血管辺縁にこのような“Peri-vascular Cuffing”的像がみられる。また肺胞壁は腫脹しているが、この期にはまだ肺水腫像はみられない。

れよう。臨床的にみられる体動時 Pao_2 の低下をよく裏付ける所見であり、臨床的にはいずれも簡単な操作であるが、体動時または低酸素吸入後の Pao_2 低下により ARDS の発生を予知することができると考えている。

次の早期予知サインは、胸部X線上の肺紋理増

強、いわゆる Broncho-vascular marking の増強という所見である（写真5）。この所見は肺水腫の前段階にしばしばみられる所見であり、すでに教科書的なものであるが、本病態下におけるその本態は正確にはわかっていないかったものといえる。

別の症例のX線像であるが、11月13日、敗血症発生時には特記すべき所見はみられなかったが、11月20日軽度の呼吸困難が出現、胸部X線にて右下肺野に肺紋理増強所見がみられ、11月30日肺水腫がした。このような肺紋理増強のサインは、Edx 家兎で検討すると、Edx 投与24時間後にまだ肺水腫像はみられないが、光顕レベルで、小血管周辺のいわゆる Peri-vascular cuffing の像がみられた。この像は、毛細血管から間質内へ過剰に流入した水分（リンパ液）が小血管周辺を経てドレナージされている像を示すものであり（写真6）、肺水腫の初期変化としてよくみられる所見である。また著者らの家兎を用いた Edx 負荷実験によると、肺リンパ流量は投与1時間後には増加しており、すなわち肺の水腫性変化はこの期にすでに開始しているものとみられる。したがって、臨床的にみられた肺紋理増強というサインも

また、肺水腫の早期予知にとってきわめて重要な所見と考えられる。敗血症における ARDS の場合、肺水腫は必ずしも突然発生するものではなく、むしろ経過が十分把握できた症例を対象として retrospective に分析した結果では、この予知サインが発現してから肺水腫像が出現するまでに 3~17 日（平均 7.4 日間）を要している。

かかる予知サインを早期に知り、早期に対処することが、本症の予後を好転させるポイントであろう。

3. 感染症における ARDS の治療

1) ステロイド作用

1982 年の時点で敗血症由来 ARDS 26 例に対して retrospective にみて ARDS の予後をステロイド使用の有無にわけて観察した（表 4）。ステロイド未使用では 8 例中生存 2 例、死亡 6 例で致命率は 75% であったが、ステロイド使用例では 23 例中生存 17 例、死亡 6 例で致命率が有意に低値であった。

また、生存群 19 例中ステロイド非使用は 2 例のみで、残り 12 例ではすべてこれが用いられており、全例が肺水腫発生 3 日以内に治療開始されていた。ステロイド使用例で死亡例 6 例中 3 例は 3 日以内であったが、残り 3 例は 5 日後以上時を経てからであった。

成熟家兎に $Edx 2 \text{ mg/kg}$ を静注した際 48 時

間までの死亡率は 64% であったが、ハイドロコチゾン 100 mg で前処理し、以後 6 時間ごとに 50 mg づつ追加した群における死亡率は 18% と、やはりステロイド群において有意な低値がみられた。

敗血症ショックに対するステロイドの効果について Schumer は比較試験を行い、本剤使用群で死亡率 10.4%、非使用例 62.3% との結果を得、本剤の有用性が示された。以上の成績から、臨床的にステロイドの有用性は確立されていると考えるが、その使用は早期にこれを用いることが望ましいといえよう。教室の成績で、さきに述べた「早期予知サイン」に基づきステロイド投与を試みた 5 例では、いずれも病像の早期改善とともに ARDS 発生を防止できたものと考えている（図 6）。

敗血症由来 ARDS におけるステロイドの作用機序については、著者の一人河合の実験的検索に詳しい。この成績をまとめると、好中球膜の安定

表 4 致命率に及ぼすステロイドの影響

	症例数		生存例	死亡例	致命率
	なし 8 例	あり 23 例			
ステロイド治療	なし 8 例	あり 23 例	2	6	75%
			17	6	26%

$P < 0.05$

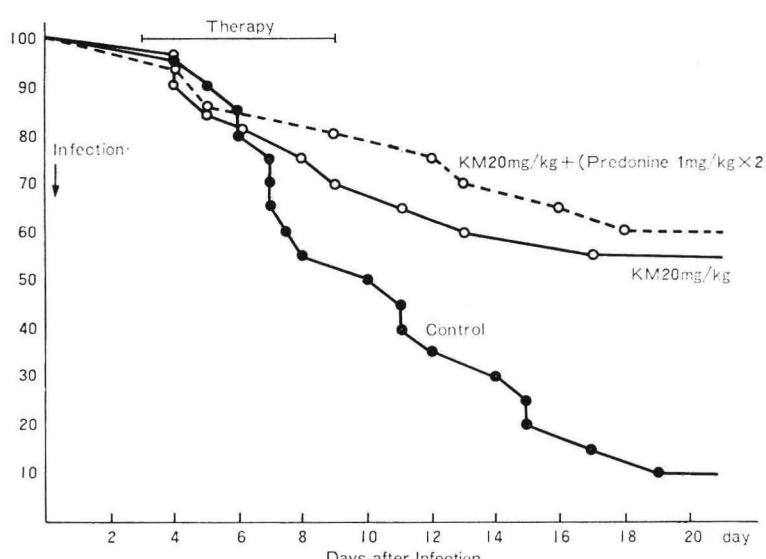


図 6 生残曲線 (Rabbits *E. coli* Pneumonia)

表 5 エンドトキシン肺水腫に対するステロイド効果

	Edxのみ	Edx+ステロイド
血中エンドトキシン 2 mg 投与後15分値	5 ng/ml	3 ng/ml*
好中球減少	39%→0%	30%→18%*
β-グルクロニダーゼ 15分後	6000u	3000u*
好中球 O_2^- 産生	24 nmol	18 nmol
リンパ流量増加率	150%	110%*
肺組織内水分量 (ピーク値)	43%	29%*
フィブロネクチン	480→185	463→562*

* p<0.05

化により、Edx 投与後に生ずる好中球減少の抑制、Edx の解毒機構である肝クッパー細胞の機能を防御し、血中量 Edx の低下、好中球破壊を抑制し、 β -グルクロニダーゼ血中濃度上昇の抑制、同時に O_2^- 産生上昇の抑制、血管内皮細胞障害を防御し肺内リンパ流量増加の抑制、またその意義は不明であるが、Edx による血中フィブロネクチン値低下の抑制などである (表 5)。

一方、感染症にステロイドを使用した場合、一般には、その長期連用はマクロファージの食菌能抑制、細胞性免疫能の効果発現に関与する lymphokinase 反応の抑制、好中球 chemotaxis の抑制、および好中球食菌機構である O_2^- 産生能の低下などがいわれている。しかしながら感染発症後ににおけるステロイドの短期使用では、このような作用はみられず、著者らが行った実験的家兎 *E. coli* 肺炎においても死亡曲線の観察で生体側に不

利益となるような作用はみられなかった。

以上の実験的検索、臨床的観察より、ステロイドは本病態に対してきわめて有用な期待がもてると考えている。

おわりに

グラム陰性菌敗血症時にときとして発現する急性呼吸不全、ARDS についてその発生機序と進展の様式およびこれに基づく治療指針について述べた。発生のトリガーは、エンドトキシンによる好中球の活性化にあるものと考えられる。従来からいわれているアラキドン酸系、キニン・カリクリン系の関与はむしろ二次的にこれら肺障害を助長するものと解した方が理解し易いようである。また、エンドトキシンによる肺血管内皮細胞直接障害説は、むしろ否定的であった。

治療に関して、早期にステロイド併用を開始することがもっとも効果的である。その機序は、本症の発生・進展過程の各段階にそれぞれ作用点を有するものと考えられた。また、早期治療という観点から、本症の早期予知サイン、すなわち胸部レ線上の肺紋理増強、体動時に発現する低酸素血症について、その病態の解析と、臨床的意義について解説した。

グラム陰性菌敗血症に由来する ARDS すなわちショック肺に関する発生機序と、それをもとにした対策について、著者らの成績に文献的考察を加えつつ述べた。感染症を理解する上に、菌と抗生素のみではなく、病態の把握もまた重要なことであると考える。

なお、本解説の一部は、著者の教室の河合伸により近く原著論文として発表予定であり、一部の図および表はそれより引用したものである。