

## 細菌性ショック治療の新たな展開

戸塚守夫\* 木村弘通\*\*

## はじめに

細菌性ショックに対する治療は、fluid resuscitation の概念の登場、新しい inotropic agents の出現、norepinephrine の再評価、次々に開発された蛋白分解酵素阻害薬及びアラキドン酸代謝経路の酵素阻害薬の登場、さらには感染宿主の免疫学的防禦能や代謝・栄養面における新しい知見の治療的応用など、歴史的にみて急速な進展を示してきた。しかし、本病態の予後は極めて悪く、現在でも様々な試みが臨床の場で行なわれている。また、細菌性ショック治療の柱の一つであったステロイドの有効性についても疑問が投げかけられており、再評価のための臨床試験が行なわれている。一方で、こうした薬剤による治療の限界から、さらに積極的に血液中のエンドトキシンや細菌の中和あるいは除去を行なおうとする研究が進んでいる。いずれにしても、確立した治療法の無い現段階では細菌性ショックの処置と平行して、エンドトキシンの生体内流入を阻止するよう感染巣の開放・ドレナージ、壊死組織の除去など外科的対応のタイミングを常に念頭におくことが最も重要である。本稿では、最近の研究におけるトピックスと今後の展望について、私見を混じえて紹介したい。

## 1. ステロイドの再評価について

感染性ショックの初期におけるグルココルチコイドの大量投与は、急速に循環動態を安定化させ

ることができるため、現在まで基本的な治療法の一つとされてきた。その機序として、ライソゾーム膜の安定化、MDF 産生抑制、酸素フリーラジカル反応の抑制、アラキドン酸代謝経路の抑制、 $\beta$ -エルドルフィン放出抑制、糖新生などの作用が考えられている。しかしステロイドの大量投与は、急性相反応蛋白の合成や免疫能を抑制するなど、生体の防御機構を大きく抑制するため、敗血症性ショックの長期予後に利益をもたらすかどうかについて論争が続いている。従来のステロイドの抗ショック作用についての報告は、すべてラットやイヌなどの小動物を対象に行なわれてきた。こうした小動物を対象にした急性実験の結果を、ヒト敗血症性ショックに当てはめようという考えに対する多くの批判に答えるため、Hinshaw<sup>1)</sup> は、ヒヒによる動物実験で、ステロイド早期投与（エンドトキシン注入後4時間以内）の抗ショック作用が霊長類でも証明されることを報告した。ヒトに対する2重盲検法による臨床試験は直接生死に関わるだけに大きく遅れた。1984年、Spung<sup>2)</sup> は敗血症性ショック59例に対し、placebo と2種類のステロイド (methylprednisolone 30 mg/kg, dexamethasone 6 mg/kg) によるプロスペクティブな2重盲検試験の結果を発表した。彼らは、ステロイド早期投与によるショック離脱効果に含みを残しながらも、生存率には全く影響しないことを示した。これら一連の報告を受けて、1987年 Bone<sup>3)</sup> は、重症敗血症及び敗血症性ショック382例を対象にしたステロイド大量投与 (methylprednisolone 30 mg/kg) のプロスペクティブな2重盲検試験の結果を発表した。彼らの報告によると、ショック予防、ショック離

\*登別厚生年金病院外科

\*\*札幌医科大学第一外科

脱、及び全体の死亡率について、ステロイドと placebo の両群の間に有意差は存在しなかった。そして、両群の間に2次感染の発生率で差は見られないものの、2次感染を死因とするものがステロイド群に多いことを示して、ステロイドの大量投与は重症敗血症や敗血症性ショックの治療になんらの利益も持たさないばかりか、むしろ negative な効果の傾向があると結論した。彼らのこの報告は、現在までに発表された臨床試験の中で最も大規模で厳格に行なわれたものであることから、その影響は大きく、我国においても昨年より全国規模で追試が行なわれている。どの様な結論が出るにしても、ステロイドの使用に関して、今後はさらに慎重であらねばならないだろう。

## II. アラキドン酸代謝産物とその酵素阻害剤

アラキドン酸代謝産物の中には、極めて強い血管透過性亢進作用を有するものや、白血球の遊走を促進するものがある。実際、炎症局所にアラキドン酸代謝産物が存在することから、生体内で数あるケミカルメディエーターの一つとしてアラキドン酸代謝産物が作用していると考えられている。非ステロイド性抗炎症薬のあるものは、このアラキドン酸カスケードにおける生合成酵素をブロックする事で抗炎症作用を発揮する。アラキドン酸から PGG<sub>2</sub> を生合成する酵素であるシクロオキシゲナーゼの阻害薬が、現在最も開発が進んでおり市販されているものも多い。アスピリン、インドメタシン、イブプロフェンなどである。これらは、敗血症性ショックモデルで、全身性低血圧、心拍出量の低下、気管支収縮および肺高血圧症を改善し、生存率を上昇させることが報告されている<sup>4)5)6)</sup>。一方、トロンボキサン合成酵素阻害薬は実験モデルによって成績が異なり、抗ショック作用については未だ明かではない<sup>7)8)</sup>。シクロオキシゲナーゼ阻害薬の中でイブプロフェンは、膜の安定化<sup>9)</sup>、血小板凝集抑制<sup>10)</sup> および白血球遊走抑制など、シクロオキシゲナーゼ阻害薬としての本来の薬理作用以外の作用を持ち、特に抗ショック作用が期待されて研究が進められている。David ら<sup>11)</sup> は敗血症犬モデルによる実験で、キサンチン酸化酵素阻害剤である Lodoxamide Thromethamine とイブプロフェンの効果を比較し、キサンチン酸化酵素によって誘導されるスー

パーオキシドよりもアラキドン酸代謝産物あるいは好中球依存過酸化体がショック発生により深く関与する事を明らかにしながら、イブプロフェンの抗ショック作用が充分なものであることを証明した。イブプロフェンは、今後臨床応用可能な静注用製剤の開発が行なわれるならば、有用な薬剤の一つになりうるものと考えられる。

## III. 蛋白分解酵素阻害剤

蛋白分解酵素阻害剤については、臨床使用の歴史が古く、敗血症性ショックの標準的な治療法に組み込まれている感がある。しかし敗血症性ショックは細胞内から遊離した数々の蛋白分解酵素だけで生じているわけではなく、この系統の新薬が今後開発されるにしても、多くを期待するには無理がある。これら蛋白分解酵素阻害剤(アプロチニン、ウリナスタチン、メシル酸ガベキサート、メシル酸ナファモスタットなど)は、既に本邦で優れた報告が多く、今回は紙面の都合上省略する。

## IV. ナロキソン

循環性ショックで内因性オピオイドが増加し、低血圧や生存率に影響を与えるだろうとする報告を Holaday らが行なって以来<sup>12)13)</sup>、出血性ショック<sup>14)</sup> やエンドトキシンショック<sup>15)</sup> でのオピオイドの関与とオピオイドレセプター拮抗剤であるナロキシンの効果が研究されてきた。Groeger ら<sup>16)</sup> は敗血症患者にナロキシンを投与し、ショック期間の短い(8時間<)群では血行動態の改善を見るが、ショック期間の長い群(24時間<)では反応しないことを報告した。また Safani ら<sup>17)</sup> もプロスペクティブな比較試験を行い、ナロキソンに反応した群のショック時間が $7.0 \pm 0.6$  時間で、反応しなかった群のショック時間が $15.5 \pm 4.1$  時間であることを報告している ( $P < 0.07$ )。こうした報告は、敗血症性ショックの初期でのエンドルフィンの関与を示唆していると思われるが、ナロキソンが血行動態に影響を与えないとする報告もあり、さらに検討が必要と思われる。ナロキソンが生存率を改善させないとする成績は、多くの研究者で一致していることから、臨床では inotropic agents の補助として使われていく可能性はあるが、多くのモニターや機器につながっている重症敗血症患者を管理する立場からいえば、

内因性エンドルフィンで鎮静している患者を覚醒させることはかえって危険であるかも知れない。

## V. エンドトキシンの中和, 除去及び競合物質

以上述べてきたような, 重症敗血症及び敗血症性ショックに対して行なわれる薬物療法は, 敗血症全体の病態生理の進行から言うならば, その下位に位置する反応系に対して作用するばかりである。すなわち, 敗血症の進行とともに増加するアラキドン酸代謝産物やスーパーオキシド, プラディキニン, 蛋白分解酵素さらにエンドルフィン等多くの因子が絡み合っテショックを招来すると考えられるが, これら下位の反応系をいくらブロックしても, 進入した細菌やエンドトキシンによる上位の反応系には何の影響も及ばないし, 今後次々に明かにされるであろう未知の反応系の進行をくい止めることはできない。inotropic agents を始めとするショック離脱を目指す薬剤や, ショックの進行を抑えようとする今まで述べてきた薬剤が生存率にほとんど影響を与えないのはこうした理由にあると思われる。こうしたことから, 反応系の上位すなわち血液中に流入してきた細菌やエンドトキシンを積極的に中和したり除去しようとする研究には, 大いに意味がある。

### (1) 免疫学的中和

一般に, 重症感染症では血漿中の IgG や IgM が低下している。これらの免疫蛋白は, 細菌やエンドトキシンと結合し, 補体とともにオプソニン化したり, 直接中和を行なう。現在, 非特異的な IgG 製剤が市販されており, その大量投与が敗血症や敗血症性ショックに有効であるとされているが, その成績は満足できるものではない。一方, 5量体である IgM は抗原結合部位が10ヶ所あることから, IgG と比較して, 細菌への結合力は1000倍, 補体活性化作用は100~400倍, 細菌をオプソニン化する作用は1000倍以上と言われている<sup>18)</sup>。下等な動物の主たる特異的免疫蛋白である IgM が, 進化の過程で失われずにヒトに存在するのは, こうした作用が初期抗体として有用であったからなのかも知れない。この IgM の大量投与が, 敗血症や重症感染症に有効であるとする報告が西独を中心に行なわれており, 現在日本でも臨床試験が開始されている。

以上の非特異的な免疫療法とは異なり, 特異的

な免疫療法も試みられている。エンドトキシンすなわち lipopolysaccharide (LPS) に対する特異的抗体についての研究である。LPS は, 全てのグラム陰性桿菌の外膜上の至る所に存在している。LPS は, lipid A, core polysaccharide と O-antigen の3つから成っている。O-antigen は, 細菌や株の種類によって大きな変異を示すが, core polysaccharide は種類による変異が少ない。lipid A は, ほとんど変異が無いとされている。E. coli 0111:B4 epimerase 欠損突然変異株である J5 は core polysaccharide だけで成っている。この J5 を抗原とした抗血清による治療が, Ziegler ら<sup>19)</sup> によって行なわれた。この抗血清は健全なボランティアに, 熱処理した J5 を投与して作られたものである。彼らの報告によれば, 敗血症による死亡は対照群で42/109 (39%) であるのに対し, 抗血清投与群では23/103 (22%) と良好な成績を示している ( $p < 0.011$ )。重症なショック患者に限ってみると, 対照群が30/39 (77%) であるのに対し, 抗血清投与群は18/41 (44%) とさらに高い有効性を示した ( $p = 0.03$ )。一方, この J5 抗血清がエンドトキシン血症の死亡率に何の影響も与えないとする実験結果も発表されており<sup>20)</sup>, 現在この J5 抗血清の交差予防効果について論争が続いている。これは先に述べたように, J5 抗血清の標的となる core polysaccharide に, 細菌の種類による変異が少なからずあるためと考えられる。細菌の種類や株による変異のない Lipid A は, 最近その構造が明らかにされ, 生化学的合成が可能となった<sup>21)</sup>。これにより, lipid A 抗血清の作成が可能となったが, 治療的応用を行なったとする報告は現在まで見られていない。

### (2) 物理化学的中和および除去

血液中に流入した細菌やエンドトキシンを除去する最も簡単な方法は, 血漿交換やしばしば小児科領域で行なわれる血液交換であろう。敗血症に対して血漿交換が有効であったとする報告は現在までいくつか報告されているが, これは臨床的ではない。著者らもかつて数例に行なった経験があるが, 数時間かけて行なった血漿交換の効果はすべて12時間以内に消失した。原因の除去ができていないため, 当り前とも思える結果であったが, そのほかにも循環動態が不安定な状態で血漿交換を行なう危険性や, cost performance の問題も

見られた。また、肺炎球菌性敗血症小児に行なった血液交換では、赤血球の T-抗原化を招き、激烈な溶血反応から患者を失う経験をした<sup>22)</sup>。

ポリミキシンがエンドトキシンを中和する事は以前から知られていた<sup>23)</sup>が、その腎毒性を始めとする細胞毒性のため、臨床応用はほぼ不可能であった。そこで、血液透析で、使われるような Fiber にポリミキシン B を固定化し、ポリミキシンの体内への流入を防ぎながら、エンドトキシンを中和しようとする方法が花沢ら<sup>24)</sup>によって進められている。彼らの開発したポリミキシン B 固定化ファイバーは、血液適合性が良好で、低濃度のエンドトキシンを中和することができ、臨床的期待は大きい。臨床応用で救命率を高めるためには血液濾過法なみに長時間の施行が不可欠であり、血小板の減少など<sup>25)</sup>現在見られている問題をいくつかクリアする必要があると考えられる。

一方、ポリミキシン B の細胞毒性、抗菌作用及び抗エンドトキシン作用を分離させようとの試みが行なわれている。Danner らは抗菌性がなく毒性の低いポリミキシン B 誘導体であるポリミキシンノナペプチドを開発しているがその詳細はまだ未発表である<sup>26)</sup>。この方法で、エンドトキシンを中和ができるならば、固定化ファイバーのような体外循環にまつわる問題が一挙に解決され、広く臨床応用されるであろう。

### (3) エンドトキシン競合物質

lipid A の生合成経路における monosaccharide 前駆物質である lipid X に抗エンドトキシン活性のあることが報告されている<sup>27)</sup>。Danner ら<sup>26)</sup>は好中球のスーパーオキシド産生能を利用してその機序を調べ、Lipid X が dose dependent に LPS の作用をブロックする事を明らかにした。この事は、Lipid X が LPS を直接中和するのではなく、LPS に対する好中球の感受性を低下させるように作用することに意味している。すなわち、標的細胞上にエンドトキシンレセプターなるものを想定すれば、lipid X と LPS は競合的に拮抗しあうと考えられよう。この考えは LPS-好中球培養系に、あとでポリミキシン B を加えてもエンドトキシンの作用をブロックする事はできないが、lipid X を30分後までに加えると、エンドトキシンの作用を著しくブロックするという彼らの実験結果からも支持される。lipid A の構造の完全な解析以

来、LPS としての生物活性を持たないこの様な Lipid A analog の研究が今後ますます進むであろうが、その成果には大いに期待できると思われる。

## VI. 栄養学的サポート

敗血症性ショックは前触れもなく発生するわけではなく、ショックに至る前にある期間の敗血症状態が存在し、またショックから離脱したとしても、その後に敗血症状態が持続するのが普通である。この敗血症から回復するためには、充分な急性相反応蛋白と白血球を供給しうる栄養学的なサポートが必要である。敗血症時の蛋白代謝の問題やエネルギー投与量に関して優れた報告は多いが、著者らも敗血症状態の続いた患者の臨床的な観察や剖検時での検討から、TPN 単独の栄養管理は消化管粘膜障害を助長する事を報告し (bacterial translocation)、経腸栄養の有効性を強調してきた<sup>28)</sup><sup>29)</sup>。長期 TPN は消化管粘膜を萎縮させて内因性エンドトキシンを増加させ<sup>30)</sup>、エンドトキシンに対するヒトの反応性をも変化させるという<sup>31)</sup>。投与カロリーやアミノ酸代謝の問題以外にも、投与経路についての今後の研究に期待したい。

## ま と め

敗血症性ショックは、様々な要因が複雑に絡み合って、時には悪性サイクルに陥ったかのような現象を示しながら発生し、進行する。このように考えるならば、単一の反応をブロックする薬剤がショックの一部を回復するにしても、生存率には基本的に影響を与えないという現象が理解できる。以上述べた治療法の他にも、優れた報告が多数見られている。ブラディキニン拮抗剤である D-Arg-[Hyp<sup>3</sup>-D-Phe<sup>7</sup>]-Bradykinin が、ショックの一部を回復したという報告<sup>32)</sup>、Ca 拮抗薬がエンドトキシンショックの生存率を有意に改善させたとする報告<sup>33)</sup>、ATP-MgCl<sub>2</sub>、血小板活性化因子阻害剤等々。これらはすべて下位の反応系に対してのものである。こうした敗血症の治療の歴史を見ると、今後の研究は2極化することが予測される。一方は、この敗血症の反応系を詳細に明らかにしながら、個々の症例で最も優位な反応系を次々にブロックする方法であり、他方はエンドトキシンや細菌が最初に作用する上位の反応系を

ブロックする方法である。このような治療が可能となれば、余裕をもって感染巣への処置を行なうことができ、生存率は大きく向上するであろう。

以上、極めて困難な敗血症及び敗血症性ショックの治療について、現在研究中のものを中心に紹介し、今後の展望を試みた。

## 文 献

- 1) Hinshaw, L. B., Archer, L. T., Beller-Todd, B. K., et al.: Survival of primates in lethal septic shock following delayed treatment with steroid. *Circ. Shock* 8:291-300, 1981.
- 2) Sprung, C. L., Caralis, P. V., Marcial, E. H., et al.: The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.* 311: 1137-1143, 1984.
- 3) Bone, R. C., Fisher, C. J., Clemmer, T. P., et al.: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 317:653-658, 1987.
- 4) Fletcher, J. R., Ramwell, P. W.: Modification, by aspirin and indomethacin, of the haemodynamic and prostaglandin releasing effects of *E. coli* endotoxin in the dog. *Br. J. Pharmacol.* 61: 175-181, 1977.
- 5) Cook, J. A., Wise, W. C., Halushka, P. V.: Elevated thromboxane levels in the rat during endotoxic shock. Protective effects of imidazole, 13-azaprostanic acid, or essential fatty acid deficiency. *J. Clin. Invest.* 65:227-230, 1980.
- 6) Frolich, J. C., Ogletree, M., Peskar, B. A., et al.: Pulmonary hypertension correlated to pulmonary thromboxane synthesis. *Adv. Prostaglandin. Thromboxane. Res.* 7:745-750, 1980.
- 7) Wise, W. C., Cook, J. A., Halushka, P. V., et al.: Protective effects of thromboxane synthetase inhibitors in rats in endotoxin. *Circ. Res.* 46: 854-859, 1980.
- 8) Short, B. L., Miller, M. K., Stroud, C., et al.: Comparison of thromboxane inhibitors to cyclooxygenase inhibitors on survival in a newborn rat model for group B streptococcal sepsis. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.* 12: 113-116, 1983.
- 9) Adams, S. S., McCullough, K. F., Nicholson, J. S.: The pharmacological properties of ibuprofen, an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agents. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 178: 115-129, 1969.
- 10) McIntyre, B. A., Philip, R. E.: Effect of three nonsteroidal antiinflammatory agents on platelet function and prostaglandin synthesis *in vitro*. *Thromb. Res.* 12:67-77, 1978.
- 11) David, J. S., Robert, A. D., Arnold, G. C.: The beneficial effects of ibuprofen on a lethal live *E. coli* septic shock model and the relationship of these effects to superoxide radical production. *Prog. Clin. Biol. Res.* 299:53-61, 1989.
- 12) Holaday, J. W., Faden, A. I.: Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock. *Nature* 275:450-451, 1978.
- 13) Faden, A. I., Holaday, J. W.: Opiate antagonists: A role in the treatment of hypovolemic shock. *Science* 205:317-318, 1979.
- 14) Chernow, B., Lake, C. R., Teich, S., et al.: Hemorrhagic hypotension increases plasma beta-endorphin concentrations in the nonhuman primate. *Crit. Care. Med.* 14:505-507, 1986.
- 15) Carr, D. B., Bergland, R., Hamilton, A., et al.: Endotoxin-stimulated opioid peptide secretion: Two secretory pools and feedback control *in vivo*. *Science* 217:845-848, 1982.
- 16) Groeger, J. S., Carlon, G. C., Howland, W. S.: Naloxone in septic shock. *Crit. Care. Med.* 11: 650-654, 1983.
- 17) Safani, M., Blair, J., Ross, D., et al.: Prospective, controlled, randomized trial of naloxone infusion in early hyperdynamic septic shock. *Crit. Care. Med.* 17:1004-1009, 1989.
- 18) Seifert, J., Nitsche, D.: Immunoglobulin M. *Dtsch. med. Wschr.* 112:1267-1271, 1987.
- 19) Ziegler, E. J., McCutchan, J. A., Fierer, J., et al.: Treatment of gram-negative bacteria and shock with human antiserum to a mutant *escherichia coli*. *N. Eng. J. Med.* 307:1225-1230, 1982.
- 20) Greisman, S. E., Johnston, C. A.: Failure of antisera to J5 and R595 rough mutants to reduce endotoxemic lethality. *J. Infect. Dis.* 157:54-64, 1988.
- 21) Rietschel, E. T., Brade, H., Kawahara, K., et al.: 細菌リポ多糖の内毒素活性中心, リピドAの化学構造と生物活性. エンドトキシン研究の新しい展開 11-19, 1986. 羊土社, 東京.
- 22) 高柳直巳, 田辺千絵, 氏家 武, 他: 肺炎球菌性髄膜炎, 敗血症に併発した T-poliagglutination の一例. *小児科臨床* 40: 119-124, 1987.
- 23) Rifkind, D.: Studies on the interaction between endotoxin and polymyxin B. *J. Infect. Dis.* 117: 433-438, 1967.
- 24) Hanasawa, K., Tani, T., Kodama, M.: New approach to endotoxic and septic shock by means of polymyxin B immobilized fiber. *Surg. Gynecol. Obstet.* 168:323-331, 1989.
- 25) 花沢一芳, 谷 徹, 岡藤太郎, 他: ポリミキシン B 固定化ファイバー (PMX-F) の効果とその生体適合性. *人工臓器* 14: 692-695, 1985.
- 26) Danner, R. L., Parrillo, J. E.: The role of endotoxin in human septic shock: Therapeutic potential of lipid A analog. *Prog. Clin. Biol. Res.* 286: 183-200, 1989.
- 27) Proctor, R. A., Will, J. A., Burhop, K. E., et al.: Protection of mice against lethal endotoxemia by a lipid A precursors. *Infect. immun.* 52:905-907, 1986.
- 28) 原田尚雄, 木村弘通, 金子正光, 他: 多臓器障害患者の長期栄養管理. *日本静脈・経腸栄養研究会誌* 3: 124-126, 1988.
- 29) 木村弘通, 戸塚守夫, 住田臣造, 他: MOF におけ

- る経腸栄養法の効果. 日本静脈・経腸栄養研究会誌 4:46-49, 1989.
- 30) 望月英隆, 玉熊正悦: 重症感染症に対する栄養管理. 医学のあゆみ 149:323-326, 1989.
- 31) Fong, Y., Marano, M. A., Barber, A., et al.: Total pareteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. Ann. Surg. 210:449-457, 1989.
- 32) Wilson, D. D., Garavilla, L., Kuhn, W., et al.: D-Arg-[Hyp<sup>3</sup>-D-Phe<sup>7</sup>]-Bradykinin, a bradykinin antagonist, reduce mortality in a rat model of endotoxic shock. Circ. Shock 27:93-101, 1989.
- 33) Lee, H. C., Lum, B. K. B.: Protective Action of calcium Entry Blockers in endotoxin shock. Circ. Shock 18:193-203, 1986.