

質疑応答

(質問) 最新のサイトカイン療法についてご教示下さい。  
(京都府：H・M)

(回答) 奥谷 龍\*, 福島 歩\*, 呉原英和\*, 谷本賢明\*

サイトカインは種々の病態で増減し、その変化は病態の重症度とよく相関する。しかし、その役割を解明するのは容易ではなく、理由として、サイトカインには、生体防御作用を有するものと組織破壊的に作用するものがあり、つまり2面性の作用(図1参照)を有することと、endocrine様式ではなくparacrine, autocrine様式で局所分泌かつ局所作用するため末梢血でその変化を捕らえにくい、などがあげられる。しかし、重症感染症や急性循環不全の場合は、血漿IL-6, IL-8およびIL-10濃度は末梢血でも有意に上昇するため、治療効果判定の指標として十分利用できる。

最新の抗サイトカイン療法を表1に示すが、治療の主眼は病因の除去や侵襲の軽減であり、感染巣の除去、抗生物質投与が第一選択の治療法でなくてはならない。表1に示した療法も、欧米での

大規模治験で失敗したのもも多く、今後の追試が必要と考える。よって、各施設が試行錯誤の中で、抗サイトカイン療法を行っているのが現状である。現状の臨床の場で容易に行える最新の本療法について記述する。

最近、臨床例で最も注目されているものとして、メチルプレドニゾロンを用いた抗サイトカイン療法がある。250~1000 mgを単回投与することで炎症性サイトカインの上昇度が有意に抑制され、その結果、循環動態が安定し、肺酸化能も保持でき気管内挿管時間が短縮できるなど有用性を強調した報告が散在する<sup>1-3)</sup>。一方、予後から判断し

表1 サイトカイン療法

① サイトカインの誘導・産生抑制

ステロイド, NSAID(アスピリン, イブuproフェン), Ca拮抗薬, 抗炎症性サイトカイン(rhIL-4, rhIL-10, IL-13), 活性酸素阻害剤, 抗アレルギー剤, n-3脂肪酸, キサンチン誘導体(ペントキシフィリン), プロスタグランジンE2, メシル酸ガベキサート, TNF変換酵素阻害剤(メタロプロテアーゼインヒビター), IL-1β変換酵素阻害剤(ウリナスタチンなど), guanylylhydrazone, シグナル伝達系抑制剤(チロシンキナーゼ阻害剤, MAPキナーゼ阻害剤, フォスファチド酸抑制剤)

② サイトカインの中和・阻害・除去

抗TNFモノクローナル抗体(抗ヒトTNF-αマウスモノクローナル抗体), CPD 571(ヒト化anti TNFAb), MAK 195 F(抗ヒトTNF-αマウスモノクローナル抗体), 抗IL-6抗体(免疫グロブリン), IL-2, IL-4, IL-8, IFN-α, TGF-β, GM-CSFに対する抗体, 血液浄化

③ サイトカイン受容体との結合阻害や受容体の阻害

可溶性TNF受容体(sTNFR), IL-1受容体アンタゴニスト(IL-1ra); rIL-1ra(anakinra), IRAP(IL-1 receptor antagonist protein), IL-8拮抗物質, 抗IL-1受容体マウスモノクローナル抗体

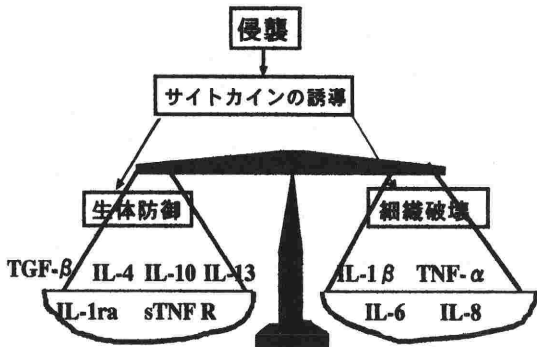


図1 サイトカインの機能の2面性

生体防御と組織破壊的に作用するサイトカインが微妙な平衡を維持することで生体の恒常性を維持している。

篠沢洋太郎：集中医療医学—最先端の動向—, 集中治療10, 臨時増刊号, e215, 1998より引用, 一部改変。

\*兵庫医科大学集中治療部

無効とする報告もある<sup>4,5)</sup>。著者も、重症手術症例では、気管内挿管時間の短縮のために、麻酔導入時にメチルプレドニゾン500 mgを単回投与することで満足する成果をおさめている。また、重症感染症症例に対するメチルプレドニゾン投与は、1日数回のボーラス投与ではなく、1000 mgを24時間で持続投与することでステロイド投与に伴う副作用も軽減でき、安定してIL-6濃度を制御できる。

細胞内の遺伝子情報伝達系を制御するペントキシフィリンも有用である。術後、全身性炎症反応症候群への移行が危惧された大侵襲症例に対する自験例<sup>6)</sup>では、メチルプレドニゾン投与と同様有意にIL-6の上昇は抑制され、その有用性は確認できている(図2参照)。しかし、ペントキシフィリンは本来脳循環代謝改善薬であり、本邦では経口薬しかなく有効血中濃度に達するには3日ほど要するため、本薬による抗サイトカイン療法には自ずと限界が生じる。

生体に過大な侵襲が負荷されると体内のプロテアーゼが産生や補体活性が亢進し、高サイトカイン状態が惹起される。そのため、プロテアーゼ阻害薬も臨床使用されてはいるが、速効性などで疑問点も残る。

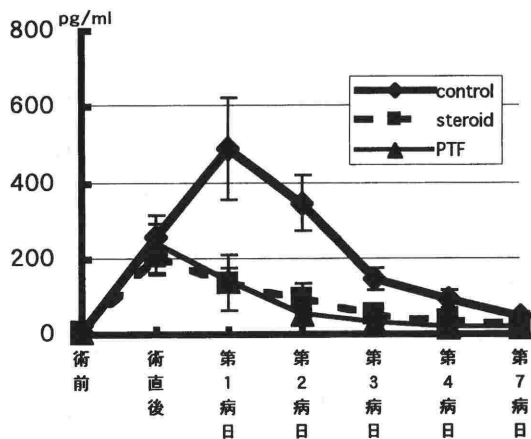


図2 メチルプレドニゾンおよびペントキシフィリンによる抗サイトカイン療法

対象は大侵襲外科手術38症例で、メチルプレドニゾン500 mgの術前単回投与群、ペントキシフィリン(PTF) 300 mg/日の3日間経口投与群と対照群との間でのIL-6濃度を比較検討した。両薬物での抗サイトカイン療法の有効性が確認された。

血液浄化療法も重要な抗サイトカイン療法として注目される<sup>7,8)</sup>。サイトカインの分子量はIL-1 $\beta$ は17 k dalton (k Da), TNFは17.5 k Daであり $\alpha_2$ -マクログロブリンと結合しているため、高分子量となる。高分子量物質を血中より除去できる血液浄化法としては血漿交換(PE)と血液濾過(HF)がある。短時間で施行できるPEではサイトカインが持続的に産生されている病態下では、一過性に低下しても血中濃度が再上昇するため効果的ではない。CHFあるいはCHDFはHDと比較して、ケミカルメデイエーターなどの中高分子量の除去に優れており、持続的に施行することでサイトカインも十分除去可能である。最近、重症敗血症の原因となるエンドトキシンを特異的に吸着するエンドトキシン吸着(PMX)も行われるようになってきている。感染早期にエンドトキシンを除去することによりサイトカインの過剰産生を抑制することができる。

最後に、高サイトカイン状態を生体の合目的的反応状態と解釈するのか危険信号と判断するかは極めてむずかしい問題であり、今後さらなる大規模試験での結論を待ちたい。

## 文 献

- 1) 奥谷 龍, 福田多恵子, 谷本賢明: 周術期における血漿サイトカインおよびNOx濃度の変動。—メチルプレドニゾン療法の有効性。日臨麻会誌 18: 9-13, 1998
- 2) 佐山淳造, 標葉隆三郎, 横田憲一ら: 術前ステロイド剤投与による食道癌手術後生体反応の制御。日消外会誌 27: 841-848, 1994
- 3) 大江恭司, 村田克介, 窪田辰也ら: 食道癌症例における術直後のステロイド単回投与の術後管理における有用性について—血漿サイトカインの変動からの検討。日本集中治療医学会雑誌 4: 207-212, 1997
- 4) Lefering R, Neugebauer EAM: Steroid controversy in sepsis and septic shock: A meta-analysis. Crit Care Med 23: 1294-1303, 1995
- 5) Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al: Corticosteroid treatment for sepsis: A critical appraisal and meta-analysis of the literature. Crit Care Med 23: 1430-1439, 1995
- 6) 奥谷 龍, 福島 歩, 太城力良: 大侵襲外科手術でのペントキシフィリンによる抗サイトカイン療法。J Anesth 11: Suppl 617, 1997
- 7) Bellomo R, Tipping P, Boyce N: Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of sepsis. Crit Care Med 21: 522-526, 1993
- 8) Schetz M, Ferdinande P, van den Berghe G, et al: Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy: sense or non-sense? Intensive Care Med 21: 169-176, 1995