

急性期病態における生体反応 —変化を続ける捉え方—

久志本 成 樹*

はじめに

1992年、米国胸部疾患学会と米国集中治療医学会から、sepsisは全身性炎症反応を伴う感染症であるとの明確な定義が提唱された(図1)¹⁾。そして、この背景となっている敗血症の病態概念は、生体に侵入した病原微生物そのものによってではなく、病原微生物に対する生体の過剰炎症反応によって形成されるというものである。“sepsis”には、感染に対する生体反応の意味を含むが、感染がなく

ても同様な反応が生じ、原因の如何によらず、この生体の炎症反応を systemic inflammatory response syndrome (SIRS) ということが明記されている。しかし、“SIRS”の原因として、感染症のみではなく、外傷などの組織損傷、ショック、膵炎といった非感染性病態が挙げられ、SIRSを生じる原疾患では、同様な病態生理が存在するとされながらも、非感染性病態における炎症反応のメカニズムは明確にされてはいなかった。

1989年に発表された Janeway's 'stranger' model²⁾

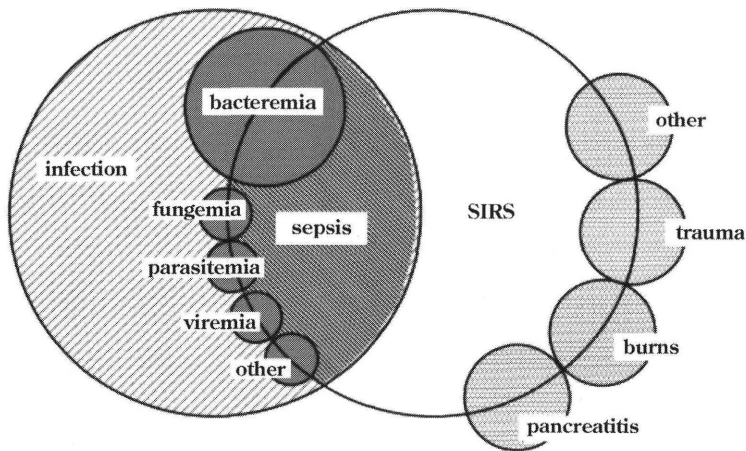


図1 SIRS (systemic inflammatory response syndrome) と sepsis の概念と診断基準

以下4項目中2項目以上が該当するときに SIRS と診断する。

1. 体温 $>38^{\circ}\text{C}$ あるいは $<36^{\circ}\text{C}$
2. 心拍数 $>90/\text{min}$
3. 呼吸数 $>20/\text{min}$ あるいは $\text{Paco}_2 < 32\text{torr}$
4. 白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ あるいは $<4,000/\text{mm}^3$ 、または幼弱球 $>10\%$

感染症により SIRS の基準を満たすものを sepsis と診断する。

*東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座
救急医学分野

では、感染症における免疫応答を次のように捉えている。免疫を担当する抗原提示細胞(樹状細胞)には病原微生物に特有の分子パターンを認識するレセプターがあり、感染症によって出現した分子パターンによってこのレセプターが活性化されると、抗原提示細胞はリンパ組織に遊走し、抗原をT細胞に呈示して炎症反応を生じるとするものである。

これに対して、Matzinger's 'danger' model³⁾は、感染ではなく、ダメージを受けた細胞から放出される内因性の danger signal が免疫担当細胞を活性化し、これによって炎症反応を生じるとするものである。この反応は組織損傷によってだけでなく感染症においても生じるものであり、病原微生物に特有の分子パターンが生理的に細胞内などに存在する内因性の danger signal の産生を惹起するので、免疫反応を促進する final mediator はこの danger signal であるという考え方である。つまり、感染症によって病原微生物由来の分子パターンが免疫担当細胞に認識されなくても、内因性物質による danger signal によって免疫系は活性化され、炎症反応も起きるとするものである。

“SIRS”, “sepsis” の定義が示されたときには、感染でも、外傷などの非感染性病態でも程度の差はあっても、同様な炎症反応が起きることは認識されていたが、そのメカニズムまでは明らかにされていなかった。新しい概念による病態の認識においては、次項で述べる、PAMPs, Alarmins, DAMPs (damage associated molecular patterns) などとともに、pattern recognition receptors (PRRs) という概念の導入が大きく寄与している。

PAMPs, Alarmins, DAMPs, PRRs とは

リガンドという言葉は、“特定の受容体に特異的に結合する物質”であると説明されるように、従来、レセプターは特異的なリガンドとしての特定の病因物質を認識するものと考えられてきた。敗血症の病態では、病原微生物やその構成成分、代謝産物などが特定のレセプターに特異的に結合し認識されることによって、細胞内のシグナル伝達が起こり、炎症性メディエーターの産生に結びつくというものである。

ところが、新しい考え方であるパターン認識レ

セプターという捉え方に基づけば、ひとつのレセプターは特定のアミノ酸配列のみをリガンドとして認識するとは限らないことになる。病原微生物由来でも、内因性の物質でも、ある種の普遍的で共通の立体構造があれば、これを一つのレセプターが感知するということであり、multi-ligand receptor であると捉えることができる⁴⁾。

敗血症や外傷などの組織傷害に関連したレセプターは、このようなパターン認識レセプターであり、特定の物質との1対1の対応関係ではない。エンドトキシンのような病原微生物由来のものであろうと、内因性物質であらうと、一定の立体構造をもつ分子パターンであれば、このいずれをもリガンドとして、ひとつのレセプターで感知する。その結果、細胞内にシグナル伝達が惹き起こされ、サイトカインなどのメディエーターの産生につながると思われる。PRRs としては、toll-like receptor がその代表である^{5,6)}。

この PRRs に対するリガンドであり、生体が侵襲を感知するためのシグナルを以下の2つに分けることができる。

①細菌や真菌、ウイルスなどの病原微生物由来の外因性分子パターン

②生理的に細胞内(生体内)に存在し、細胞外に遊離することにより炎症を惹起する内因性分子パターン

これらに対して、PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), Alarmins, DAMPs という表現が用いられている。

病原微生物に関連した外因性物質が PAMPs である^{7,8)}。一方、内因性物質に対しては damage-associated molecular patterns (DAMPs) ではなく Alarmins を用い、これら PAMPs と Alarmins を総称して damage-associated molecular patterns (DAMPs) と呼ぶことが、2006年2月にミラノで開催された European Molecular Biology Organization (EMBO) のワークショップで定義された^{8,9)}。しかし、これらの表現が完全に統一されているとはいえず、トップジャーナルにおいても、内因性分子パターンを DAMPs として表現しているものも少なくなく^{10~12)}、“damage-associated molecular patterns (DAMPs) or Alarmins” と記述されるものなどもある^{13,14)}。

これらのレセプターや分子パターンが急性病態

表1 主な Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) と Alarmins

PAMPs	
蛋白質	鞭毛構成蛋白フラジェリン(一般細菌)
脂質	lipopolysaccharide (LPS) (グラム陰性菌) ペプチドグリカン(グラム陽性菌) ペプチドグリカン構成分子 リポテイコ酸(グラム陽性菌) ジペプチド(主としてグラム陰性菌) ムラミルジペプチド(主としてグラム陽性菌) β -グルカン(真菌)
核酸	一本鎖 RNA(ウイルス) 二本鎖 RNA(ウイルス) 非メチル化 CpG(細菌, ウイルス)
Alarmins	
蛋白・ペプチド	HMGB-1, heat shock protein, サーファクタント蛋白, フィブロネクチン, フィブリノゲン, S-100 蛋白, 好中球エラスターゼ, ラクトフェリン
脂質・リポ蛋白	アミロイド A, 飽和脂肪酸
プロテオグリカン	ヒアルロン酸, ヘパラン硫酸
ミトコンドリア構成成分	mitochondrial DNA, ATP, チトクローム C, フォルミルペプチド, カルジオリピン
その他	尿酸

における炎症反応に重要であり、①感染症における全身性炎症反応のメカニズムとして、病原微生物に由来し炎症を惹起する分子パターンとしての PAMPs が Toll-like receptor などの PRRs を介し自然免疫を賦活化すること、一方、②非感染性病態においては、生理的に細胞内に存在し、細胞外に遊離することにより炎症を惹起する分子パターンとしての Alarmins が、PAMPs と同じく PRRs を介したシグナル伝達を行うことにより、それぞれ炎症反応を起こすものであると大きく理解することができる。

細菌感染では、グラム陰性菌感染症におけるエンドトキシン、グラム陽性菌感染におけるリポテイコ酸、真菌感染における β -グルカンなどが PAMPs の代表であるが、これらが単独で炎症反応を起こすのではなく、いずれもが PAMPs のひとつであると捉える視点への転換が必要である。

PAMPs や Alarmins には表1 に示すような多くのものが挙げられる。そして、PAMPs としてまず浮かぶのが LPS (lipopolysaccharide); エンドトキシンであろう。LPS は全身性炎症反応を惹き起こす原因物質として非常に重要ではあるが、これ単独で病態が形成されているのではなく、LPS は PAMPs

の一つである、そして敗血症においても組織傷害を伴えば Alarmins も病態形成に関与することになる。

Alarmins の生理的役割

Alarmins には生理的にどのような役割があるのか？ 組織の損傷により、細胞膜の破綻を伴う細胞死が生じると Alarmins が細胞外に放出されることになる。この Alarmins が PRRs に認識されると炎症反応にスイッチがはいる、局所において炎症性メディエーターが産生される。炎症性メディエーターは損傷局所における、①細動脈拡張と②細静脈透過性亢進を生じる。細動脈拡張は、炎症細胞の効果的な動員により組織損傷の修復と死滅細胞の除去から組織損傷の局在化(中和)をもたらす。一方、細静脈透過性亢進は、損傷局所の浮腫形成とともに損傷組織周囲への炎症によるダメージをもたらす可能性がある。Alarmin による自然免疫の賦活化は、外傷局所における炎症反応、組織修復に重要な役割を果たしていることが考えられるが、一方で、周囲組織への炎症波及をもたらす諸刃の剣ともなり得るものである¹⁵⁾。

細胞の“死”と炎症反応

細胞の“死”はどのように分類されるのか。①生理的経過・過程としての死としての apoptosis と、②非生理的なダメージによる死としての necrosis に大別されることが多い。Hotchkiss は、apoptosis と necrosis とともに、autophagy-associated cell death (autophagy: 自食あるいは自己貪食) も加えて3つに分類している¹⁶⁾。しかし、細胞死は次に示すように、異なるいくつかの視点から分類することが可能である¹⁵⁾。

■形態的分類 (apoptotic, necrotic, autophagic, etc)

■酵素学的分類 (nucleases や proteases などにより制御されているか : ex. caspase)

■機能的分類 (programmed or accidental, physiological or pathological)

■免疫学的特徴 (immunologic or non-immunologic)

そして、いままで非生理的、受動的な死であるとされた necrosis は、必ずしも受動的ではなく、プログラムされた necrosis, あるいは necroptosis とよばれる細胞死が存在することが次々と明らかにされている^{17~19)}。

細胞の“死”によって炎症反応が惹起されるといふ視点から細胞死を分類する上では、形態的分類が適切であると考えられる。Apoptosis は細胞膜の破綻がなく、細胞内小器官の細胞外放出を伴わない細胞死であるのに対して、necrosis では細胞膜の破綻により、細胞内小器官や細胞成分の細胞外放出を伴うこととなる。自然免疫を賦活し、炎症反応を惹き起こすためには Alarmins となる細胞成分が細胞外に放出されることが必要であり、necrosis のように細胞内成分放出を伴う細胞死によって炎症反応が生じる¹⁵⁾。

Apoptosis では、むしろ免疫反応が抑制される可能性が示唆されている¹⁶⁾。

外傷後にみられる炎症反応はどのようなメカニズムで起きるのか

外傷や熱傷、侵襲の大きな手術後には、感染症を合併しなくても、白血球増多、血糖上昇、CRP の増加や発熱、そして血中の炎症性サイトカインレベルの上昇などの全身性炎症反応が生じる。いままでは、このような病態となることは当然のこ

ととして認識されていたが、そのメカニズムは明らかではなかった。

外傷に伴う、あるいは、外傷後に認められる炎症反応のメカニズムとして、ショックに伴う腸管低灌流による bacterial translocation の可能性が示唆されていた。しかし、基礎研究とは異なり、臨床的にはほぼ否定されたと考えられる²⁰⁾。

外傷による組織損傷に伴って放出される Alarmins がそのシグナルであり、レセプターとしての PRRs により認知されるといふとらえ方が、病態の理解を大きく深めるものとなっている²¹⁾。そして、非感染性病態における Alarmins-PRRs による自然免疫の賦活化、炎症反応の惹起には、壊死細胞から放出されるミトコンドリアが重要であることが報告されている^{22~25)}。

Zhang らは、感染や細菌汚染による影響をなくすために、開放創および消化管損傷合併例を除いた重症外傷 15 例を対象として、蘇生前に血液のサンプリングを行い、ミトコンドリアの構成成分である mitochondrial DNA の血中レベルが外傷例では健常人の数千倍のレベルである $2.7 \pm 0.94 \mu\text{g/mL}$ まで上昇すること、その上昇は受傷 24 時間後でも持続することを示している。そして、mitochondrial DNA や mitochondrial protein が好中球を活性化し、また肺損傷を生じることを基礎的に証明している²¹⁾。

真核細胞の起源を考える理論としての細胞内共生説によれば、ミトコンドリアの起源は好気性細菌であり、原核細胞に好気性細菌が寄生し、共生することによって真核細胞のミトコンドリアができたと考えられている。ミトコンドリアには以下のような特徴があり、細胞内共生説を裏付けるものと思われる。

◆二重膜構造である。

◆ミトコンドリア自身に独自に環状の DNA を有する。

◆細菌の DNA と共通の構造をもつ。

◆独立して分裂増殖する。

◆ミトコンドリアにおける ATP 産生は全身の酸素消費の 90% 以上を占める。

急性病態における生体反応、炎症反応のメカニズムを考える上で、

1) 細菌感染ではエンドトキシンなどの細菌成分が PAMPs として

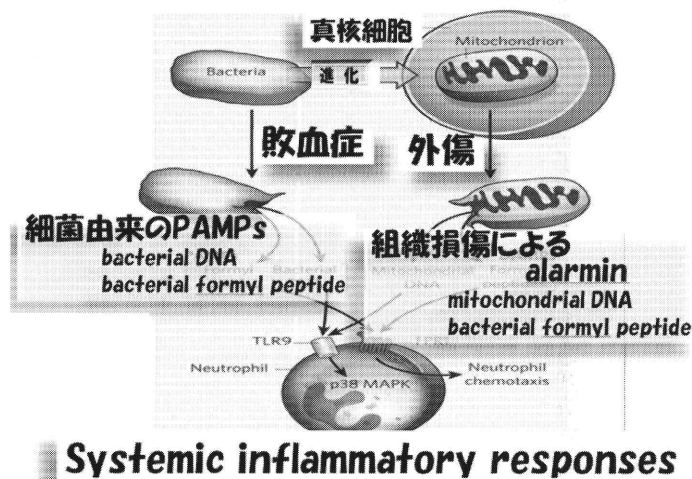


図2 敗血症と外傷における炎症反応のメカニズム

①細菌感染ではエンドトキシンなどの細菌成分が PAMPs として、②外傷などの組織損傷を伴う病態においては、好気性細菌をその起源とするミトコンドリア成分が Alarmins として、いずれも PRRs を介して炎症反応を惹起している。

2) 外傷などの組織損傷を伴う病態においては、好気性細菌をその起源とするミトコンドリア成分が Alarmins として

いずれも PRRs を介して炎症反応を惹起していることは、非常に興味深いものである(図2)²¹⁾。

敗血症病態に関する新たな視点

敗血症は集中治療を必要とする患者の最大の死亡原因であり、臓器機能障害やショックを伴う重症敗血症の死亡率は30%を超えるものである。従来、敗血症の病態は、病原微生物に対する生体の過剰炎症反応によって形成されると考えられ、炎症性メディエーターを標的とした治療が試みられてきた。しかし、重症敗血症の死亡率を改善することを証明した薬物療法は、活性化プロテインCのみであった。2011年10月、活性化プロテインCも、繰り返された臨床検討において有効性が確認できないためにマーケットから撤収となっている²⁶⁾。そして、近年、重症敗血症の病態は必ずしも過剰炎症で説明しうるものではなく、むしろ発症早期から免疫系反応が抑制状態となっているとの知見が報告されてきている^{27,28)}。

ミトコンドリアは、①敗血症における臓器機能障害のメカニズムとしての mitochondrial dysfunction (cytopathic hypoxia)、さらに、②Alarmins として、感染によらない生体炎症反応の惹起において

も重要である。細胞壊死に伴う細胞膜破綻によるミトコンドリアの細胞外放出は炎症反応を生じることが、敗血症性多臓器不全死亡例に共通して認められる細胞死は、免疫担当細胞の apoptosis である。apoptosis による細胞死では、③mitochondrial DNA などの Alarmins の細胞外放出が制御されることによる生体反応の抑制と免疫麻痺状態が惹起される。

このような新たな視点から、侵襲病態、特に敗血症を捉えることにより、死亡率30%を超える敗血症に対する治療展開が待たれるところである。

文 献

- 1) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine: Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20: 864-74.
- 2) Janeway CA Jr: Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1989; 54 Pt 1: 1-13.
- 3) Matzinger P: Tolerance, danger, and the extended family. Annu Rev Immunol 1994; 12: 991-1045.
- 4) Cinel I, Opal SM: Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. Crit Care Med 2009; 37: 291-304.
- 5) Creagh EM, O'Neill LA: TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. Trends Immunol 2006; 27: 352-7.
- 6) Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA: Harmful molecular mechanisms in sepsis. Nat Rev Immunol 2008; 8: 776-

- 87.
- 7) Harris HE, Raucci A: Alarmin (g) news about danger: workshop on innate danger signals and HMGB1. *EMBO Rep* 2006; 7: 774–8.
 - 8) Bianchi ME: DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 1–5.
 - 9) Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA: Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 776–87.
 - 10) Chen GY, Nuñez G: Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 826–37.
 - 11) Krysko DV, Agostinis P, Krysko O, et al: Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol* 2011; 32: 157–64.
 - 12) Lamkanfi M: Emerging inflammasome effector mechanisms. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 213–20.
 - 13) Harris HE, Andersson U, Pisetsky DS: HMGB1: a multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 195–202.
 - 14) Bonilla WV, Fröhlich A, Senn K, et al: The alarmin interleukin-33 drives protective antiviral CD8⁺ T cell responses. *Science* 2012; 335: 984–9.
 - 15) Kono H, Rock KL: How dying cells alert the immune system to danger. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 279–89.
 - 16) Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al: Cell death. *N Engl J Med* 2009; 361: 1570–83.
 - 17) Peter ME: Programmed cell death: Apoptosis meets necrosis. *Nature* 2011; 471: 310–2.
 - 18) Kung G, Konstantinidis K, Kitsis RN: Programmed necrosis, not apoptosis, in the heart. *Circ Res* 2011; 108: 1017–36.
 - 19) Galluzzi L, Kroemer G: Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis. *Cell* 2008; 135: 1161–3.
 - 20) Moore FA, Sauaia A, Moore EE, et al: Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996; 40: 510–2.
 - 21) Zhang Q, Raouf M, Chen Y, et al: Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010; 464: 104–7.
 - 22) Iyer SS, Pulsikens WP, Sadler JJ, et al: Necrotic cells trigger a sterile inflammatory response through the Nlrp3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 20388–93.
 - 23) Masters SL, Walsh PT: Release of the mitochondrial endosymbiont helps explain sterile inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: E32.
 - 24) Collins LV, Hajizadeh S, Holme E, et al: Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 995–1000.
 - 25) Crouser ED, Shao G, Julian MW, et al: Monocyte activation by necrotic cells is promoted by mitochondrial proteins and formyl peptide receptors. *Crit Care Med* 2009; 37: 2000–9.
 - 26) Angus DC: Drotrecogin alfa (activated)... a sad final fizzle to a roller-coaster party. *Crit Care* 2012; 16: 107.
 - 27) Boomer JS, To K, Chang KC, et al: Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011; 306: 2594–605.
 - 28) Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al: A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med* 2011; 208: 2581–90.