

Title	Prior burn insult induces lethal acute lung injury in endotoxemic mice : effects of cytokine inhibition.
Sub Title	熱傷前負荷はマウスへのエンドトキシン投与後に致死的急性肺傷害を誘発する： サイトカイン抑制の効果
Author	佐々木, 淳一
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.3 (2003. 9) ,p.15-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030902-0015

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Prior burn insult induces lethal acute lung injury in endotoxemic mice

: effects of cytokine inhibition.

(熱傷前負荷はマウスへのエンドトキシン投与後に致死急性肺傷害を誘発する：サイトカイン抑制の効果)

佐々木 淳一

内容の要旨

重症熱傷受傷後早期の生存率は、輸液療法や創傷被覆材の進歩などにより大きく改善されてきたが、後期の生存率には依然改善が認められていない。熱傷侵襲を含む外科的侵襲下にある患者の多くは、その臨床経過中にsepsis、さらに臓器不全を高率に発症し、かつ重症化することが経験される。その病態は、最初に生体へ熱傷などの侵襲が加わり、続いて感染などの二次的侵襲が加わると、生体反応が増幅されると考えられる。この仮説はtwo-hit phenomenonと呼ばれているが、その機序に関してはほとんど説明されていない。

本研究では、two-hit phenomenonに基づき、マウスに前負荷 (first hit) として熱傷侵襲を与えた後、後負荷 (second hit) として致死量未満のエンドトキシンを投与するモデル (マウス熱傷後sepsisモデル) を作製し、熱傷侵襲 (first hit) の有無によるエンドトキシン (second hit) に対する反応性の差異を、生体反応と血液・肺局所サイトカイン動態により検討した。さらに、同モデルにおいてサイトカイン産生抑制の病態への影響を検討し、two-hit phenomenon成立におけるサイトカインの関与を明らかにすることを目的とした。

最初に、BALB/cマウスを熱傷前負荷群 (麻酔下に15%Ⅲ度熱傷を加える) と無処置群 (麻酔のみ) の2群に分け、受傷後11日目に両群ともlipopolysaccharide (LPS) 10mg/kgを静注しエンドトキシン血症を生じさせた。LPS投与後経時的に定量した血液・肺組織中のtumor necrosis factor (TNF) - α 、macrophage inflammatory protein (MIP) -2値は、無処置群ではLPS投与後2時間にTNF- α 、MIP-2とも単峰性上昇を示したのに対し、熱傷前負荷群ではLPS投与後2、12時間の二峰性上昇が観察され、LPS投与後72時間の生存率低下が認められた。

次に、上記2群にサイトカイン産生抑制剤であるprednisolone 3 mg/kg/dayまたはJTE-607 100mg/kg/day (分子量約600, N-benzoyl-L-phenylalanine誘導体) をLPS投与前の熱傷後10日間連日皮下投与した群を加え、LPS投与後72時間の生存率および12時間後の肺組織像、血液・肺組織中TNF- α 、MIP-2値、肺組織中MIP-2 mRNA発現、myeloperoxidase (MPO) 値を検討した。無処置群と比べサイトカイン産生抑制剤投与群では、生存率が有意に改善し、肺組織像が正常像に近似し、血液・肺組織中TNF- α 、MIP-2値、肺組織MIP-2 mRNA発現、MPO値が有意に低下した。

以上の結果より、マウス熱傷後sepsisモデルにおいて、熱傷侵襲 (first hit) により生体がprimingされ、続くエンドトキシン血症 (second hit) により炎症性サイトカインが過剰産生され、これが臓器不全、特に急性肺傷害の発症に関与している可能性が示された。さらにこの病態がサイトカイン産生抑制剤により改善されたことから、重症熱傷治療への抗サイトカイン療法の可能性が示唆された。

論文審査の要旨

侵襲後の生体反応にみられるtwo-hit phenomenonの機序におけるサイトカインの関与を検討した。BALB/cマウスに前負荷として熱傷 (first hit) を与え、受傷後11日目にLPS (second hit) を投与した結果、LPS投与後の血液・肺組織中TNF- α 、MIP-2値は、前負荷なしではLPS投与後2時間の単峰性上昇を示したが、前負荷群では投与後2、12時間の二峰性上昇が観察された。次に、同モデルにサイトカイン産生抑制剤 (prednisolone, JTE-607) をLPS投与前の熱傷後10日間連続投与した結果、LPS投与後72時間の生存率改善、12時間後の肺組織像異常所見軽減ならびに血液・肺組織中TNF- α 、MIP-2値、肺組織中MIP-2 mRNA発現、MPO値の低下が認められた。以上より、同モデルにおいて熱傷侵襲により生体がprimingされ、続くLPS投与により炎症性サイトカインが過剰産生され、これが急性肺傷害の発症に関与している可能性が示された。

審査ではまず、実験モデルにおいてsecond hitを11日目にした理由と11日目の白血球動態などについて質問があった。熱傷患者では受傷後10日目頃からsepsisで重症になることが多くモデルではこれを考慮したこと、11日目のLPS投与前では白血球増多があるが血中サイトカインは測定限界以下であったと回答された。ついで、熱傷単独では肺にどのような変化があるかとの質問があり、実験に用いた15%Ⅲ度熱傷では明らかな変化はなかったが、30%Ⅲ度熱傷では致死的で、肺の異常や胃粘膜病変が観察されたと回答された。

さらに前負荷群におけるTNF- α とMIP-2の二峰性上昇に関して、LPS投与後12時間目のsecond peakの機序に関する質問があった。Second peakにおいてMIP-2がどこで作られたかについては、肺に白血球集積があり肺組織MIP-2の上昇があることから主に肺で作られていると考えられる。これに対して、肝臓などの細網内皮系におけるサイトカイン産生の可能性などについても検討が必要との指摘があり、現在、同一モデルを用いprimingの機序におけるIL-18の関与について検討を続けているが、前負荷群で肝臓でのIL-18低下が観察されていると回答された。抗サイトカイン療法の可能性については、現在JTE-607の第Ⅱ相臨床試験の結果解析中である。Two-hit phenomenonの病態に関してはShwartzman現象などを含めて広く検討していくことが課題であるとの指摘があった。

以上のように、本研究では機序の詳細についてさらなる検討が求められるものの、two-hit phenomenonの機序におけるサイトカインの関与が示された点で、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 救急医学 相川 直樹

外科学 小林 紘一 臨床麻酔学 武田 純三

外科学 北島 政樹 医化学 末松 誠

学力確認担当者: 北島 政樹、小林 紘一

審査委員長: 小林 紘一

試問日: 平成15年6月18日