

## 全身性炎症反応症候群を掘り下げる ～出る杭は打つべき？打たざるべき？～

鳥取大学農学部附属動物医療センター 特命助教 天羽 隆男

以前、ある番組で元プロ野球選手のイチローさんが「出る杭が打たれないためにはもっと出たら良い、突き抜けたらいい」とお話しされていました。イチローさんのプロ意識から生まれる言葉は、様々な分野でプロフェッショナルとして働く人々に響く物であり、私自身感銘を受けた物も多々ございます。社会における出る杭への反応はさておき、生体においては“杭”が出るとどうなるのでしょうか。今回は外傷や感染症、手術侵襲における“炎症”に対する生体反応に関して少し掘り下げてお話しさせて頂ければと存じます。

炎症は組織の破壊や損傷により引き起こされる局所的な防御反応であると定義され、発熱、発赤、腫脹、疼痛といった兆候が表れる[25]。初期の局所的な炎症反応は、異常を局所に留め、原因となる病原体を破壊し、損傷した組織を修復することで治癒へと導く[25]。しかしながら、時にこの炎症反応は過剰に起こり、多臓器不全へと進行し動物を死に至らしめる[25]。重度の感染が動物を死に至らしめるほどの炎症を起こす事は想像に容易いが、この様な病態は感染症以外の疾患、すなわち外傷や術後、代謝性疾患においても認められる[10]。この一見敗血症の様に見えるが明らかな感染源が特定できない病態を1990年代までは“敗血症症候群”と称してきた。その後、1990年代後半ごろより敗血症症候群は全身性炎症反応症候群（Systemic Inflammatory Response Syndrome: SIRS）と称される様になり現在に至る[10]。獣医医療領域において SIRS は「感染性または非感染性由来の全身性炎症によって引き起こされる臨床症候群」と定義される[7]。敗血症は「感染に対する全身性の炎症反応、もしくは感染に対する宿主の反応異常によって引き起こされる臓器障害」と定義され、「SIRS に続発して2臓器以上の機能異常が生じ治療介入なくして恒常性の維持ができない状態」を多臓器不全症候群（Multiple organ Dysfunction Syndrome: MODS）と定義されている[7]。SIRS の診断は①頻脈、②頻呼吸、③体温の異常、④白血球数の異常のうち2つ以上が認められた場合になさる（表1）[7]。500頭の犬を対象にこの診断基準を用いてSIRSの診断を行った過去の研究では、SIRSを発症している動物の死亡率は18.8%であり、SIRSを発症していない動物の死亡率（5.3%）よりも有意に高かった[21]。さらに診断基準のうち、2項目のみ合致した症例の死亡率は12.0%、3項目合致では28.9%、全項目合致では46.2%と、診断基準に含まれる項目の数と死亡率との関連性が示されている[21]。

表1 犬と猫におけるSIRSの診断基準（文献7より引用、改変）

	犬	猫
体温	39.2 °C以上 もしくは37.2 °C以下	39.7 °C以上 もしくは37.8 °C以下
心拍数	140 回/分以上	225 回/分以上 もしくは140 回/分以下
呼吸数	40回/分以上	40回/分以上
白血球数	19,500 / $\mu$ L以上 もしくは5,000 / $\mu$ L以下 または好中球桿状核球が5 %以上	19,500 / $\mu$ L以上 もしくは5,000 / $\mu$ L以下 または好中球桿状核球が5 %以上

人医療の歴史を紐解くと、1970年代初期に集中管理技術が向上し、単臓器不全による死亡率が低下したが、今度は単臓器不全に陥らなかった患者が多臓器不全に陥る様になった[10]。当時、多臓器不全に至った症例の半数以上が腹腔内感染と関連していたことから、多臓器不全は感染症による物であるとの考えが主流であったが、その後、1980年代にかけて感染のない症例においても多臓器不全が頻繁に発生していることが報告された[8, 19, 32]。この病態が敗血症症候群と呼ばれる様になった。敗血症症候群はショックから離脱後の全身性虚血再還流障害が原因であると考えられたが、その後、バクテリアルトランスロケーションが原因である可能性が有力視される様になった[6, 9, 17]。さらに1980年代後半には、非感染性多臓器不全が酸素投与量と酸素消費量との関係(flow dependent oxygen consumption)に原因があったのではという仮説が広まった[28]。一方で、同時期に炎症性サイトカインが同定され研究が進むことで、SIRSの本態は高サイトカイン血症により生体が過剰な炎症反応を惹起された状態であると考えられるようになった[36]。SIRSは病原体関連分子パターン(Pathogen-associated molecular patterns: PAMPs)や組織損傷によって放出されるアラミン(Alarmin)、ダメージ関連分子パターン(Damage-Associated molecular pattern: DAMP)がTLRやNOD伝達経路を介しNF- $\kappa$ B活性を引き起こし、炎症性メディエーターの過剰産生、肥満細胞や好中球、好酸球もしくは好塩基球といった多形核細胞の活性化、血管内皮障害、組織血液灌流の低下等を起こし多臓器不全を発生させると考えられている[2, 3, 5, 12, 13, 22, 23, 35]。

ではこの過剰な初期炎症を抑えれば、すなわち出てきた杭を叩けばSIRSは克服することができるのであろうか。どの研究者もこの仮説に注目し、SIRSの初期炎症を抑制するおおよそ150件の医薬品が開発され臨床治験が行われた。しかし、その全てが失敗に終わっており、効果が得られないばかりか時には病態を悪化させる場合があることも示された[24, 33]。その原因の一つに治療適期の問題が挙げられ、自然免疫反応の発現が速く、発症してから数時間後に開始されるころには既に初期の炎症性メディエーターの放出と炎症カスケードが始まっているのではと報告されている[20]。しかし、事はさらに複雑である。実はSIRSに対抗する身体の生体反応：代償性抗炎症反応症候群(Compensatory Anti-inflammatory response syndrome: CARS)が起こっている様なのである。1970年代より重度の外傷や敗血症症例では炎症の亢進だけではなく、免疫の低下も伴うことが認識されていた[14]。CARSはSIRSとは異なり具体的な診断基準や臨床症状が定義されていないため概念的な病態ではあるが[36]、CARSではIL-10などの抗炎症性サイトカインやIL-1ra等のサイトカイン拮抗物質の放出、マクロファージの機能低下やリンパ球・樹状細胞のアポトーシスの増加といった免疫異常が起こっていることが示されている[1, 4, 11, 18]。CARSは、動物実験においてCARS関連サイトカインの発現がSIRS関連サイトカインの発現よりも遅かったことや、重症患者において数日から数週間に渡ってSIRS関連サイトカインが消

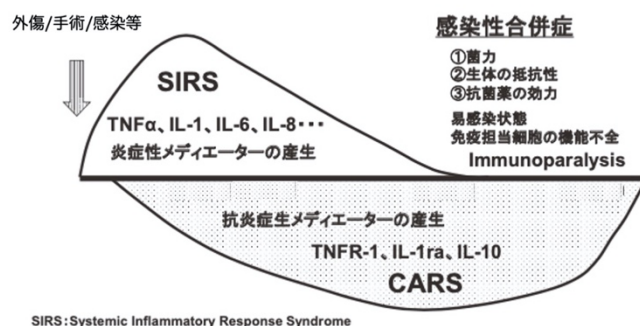


図 1 SIRS と CARS の病態 (文献 36 より引用、改変)

失していく一方で CARS 関連サイトカインが増加していくことから、SIRS に続いて CARS が発症し、それらが術後や重症外傷、敗血症後の有害事象の原因となっていると考えられている [15, 31] [16, 27] (図 1)。

しかし、話はさらに複雑化している。近年、人医療において敗血症の定義から SIRS の概念が削除され、敗血症の診断には SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Score が使用される様になっている [29]。SOFA スコアは呼吸、循環、中枢神経、肝臓、腎臓の臓器障害の程度を評価する物であり、感染による SOFA スコアの上昇が認められた場合に敗血症と診断する事となった [29]。またヒトのゲノムワイド関連解析により、SIRS と CARS は同時に発現している可能性が示され [34]、また誌面の都合上、今回は割愛したが、ヒトでは SIRS と MODS の治療が成功した患者で、持続的な炎症/免疫抑制異化症候群 (a persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome: PICS) を発症するとの概念も生まれてきている [10] (図 2)。獣医療においては SIRS や CARS での詳細な病態は未だ明らかとはなっておらず、敗血症症例の予後と SOFA スコアとの関連性は堅実的なものとはなっていないが [26, 30]、今後様々な研究が進み、病態評価や予後評価、新規治療が生まれてくる事に期待したい。

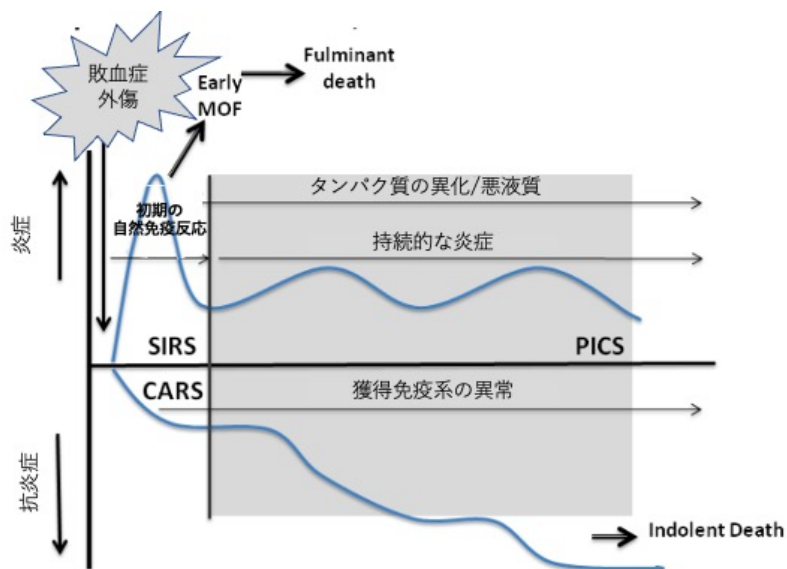


図 2: SIRS/CARS と PICS の概念 (文献 10 より引用、改変)

如何でしたでしょうか。SIRS は人医療では詳細がまだ不明な部分はあるにせよ、この数十年でかなりの病態が解明され、既に克服されつつある疾患となっています。しかし獣医療においては未だに予後因子としての評価に留まっておりさらなる研究が必要だと考えられます。今回は日々の臨床と直結する様な内容にはできませんでしたが、本稿が SIRS を発症している様な重症症例の病態評価並びに治療に少しでも寄与できれば幸いです。

#### 参考文献

1. Ayala, A. and Chaudry, I. H. 1996. Immune dysfunction in murine polymicrobial sepsis: mediators, macrophages, lymphocytes and apoptosis. *Shock* 6 Suppl 1: S27-38.
2. Beutler, B. 2004. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature* 430: 257-263.
3. Beutler, B. and Cerami, A. 1987. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 316: 379-385.
4. Bone, R. C. 1996. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med* 24: 163-172.
5. Bone, R. C., Grodzin, C. J. and Balk, R. A. 1997. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 112: 235-243.

6. Border, J. R., Hassett, J., LaDuca, J., Seibel, R., Steinberg, S., Mills, B., Losi, P. and Border, D. 1987. The gut origin septic states in blunt multiple trauma (ISS = 40) in the ICU. *Ann Surg* 206: 427-448.
7. DeClue, A. E. 2017. Sepsis and the Systemic Inflammatory Response Syndrome. pp. 554-559. In: Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and the cat, Eighth ed. (Ettinger, S. J., Feldman, E. C. and Côté, E. eds.), Elsevier, St. Louis, Missouri.
8. Faist, E., Baue, A. E., Dittmer, H. and Heberer, G. 1983. Multiple organ failure in polytrauma patients. *J Trauma* 23: 775-787.
9. Fukushima, R., Alexander, J. W., Gianotti, L., Pyles, T. and Ogle, C. K. 1995. Bacterial translocation-related mortality may be associated with neutrophil-mediated organ damage. *Shock* 3: 323-328.
10. Gentile, L. F., Cuenca, A. G., Efron, P. A., Ang, D., Bihorac, A., McKinley, B. A., Moldawer, L. L. and Moore, F. A. 2012. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg* 72: 1491-1501.
11. Hotchkiss, R. S., Tinsley, K. W., Swanson, P. E., Schmiege, R. E., Hui, J. J., Chang, K. C., Osborne, D. F., Freeman, B. D., Cobb, J. P., Buchman, T. G. and Karl, I. E. 2001. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 166: 6952-6963.
12. Kawai, T. and Akira, S. 2007. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. *Trends Mol Med* 13: 460-469.
13. Kawai, T. and Akira, S. 2010. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 11: 373-384.
14. MacLean, L. D., Meakins, J. L., Taguchi, K., Duignan, J. P., Dhillon, K. S. and Gordon, J. 1975. Host resistance in sepsis and trauma. *Ann Surg* 182: 207-217.
15. Michie, H. R., Manogue, K. R., Spriggs, D. R., Revhaug, A., O'Dwyer, S., Dinarello, C. A., Cerami, A., Wolff, S. M. and Wilmore, D. W. 1988. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 318: 1481-1486.
16. Moldawer, L. L. 1993. Interleukin-1, TNF alpha and their naturally occurring antagonists in sepsis. *Blood Purif* 11: 128-133.
17. Moore, F. A. 1999. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure. *Am J Surg* 178: 449-453.
18. Munoz, C., Carlet, J., Fitting, C., Misset, B., Blériot, J. P. and Cavaillon, J. M. 1991. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest* 88: 1747-1754.
19. Nuytinck, H. K., Offermans, X. J., Kubat, K. and Goris, R. J. 1987. Whole body inflammation in trauma patients; an autopsy study. *Prog Clin Biol Res* 236A: 55-61.
20. Oberholzer, A., Oberholzer, C. and Moldawer, L. L. 2001. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 16: 83-96.
21. Okano, S., Yoshida, M., Fukushima, U., Higuchi, S., Takase, K. and Hagio, M. 2002. Usefulness of systemic inflammatory response syndrome criteria as an index for prognosis judgement. *Vet Rec* 150: 245-246.
22. Okusawa, S., Gelfand, J. A., Ikejima, T., Connolly, R. J. and Dinarello, C. A. 1988. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. *J Clin Invest* 81: 1162-1172.
23. Pugin, J. 2008. Dear SIRS, the concept of "alarmins" makes a lot of sense! *Intensive Care Med* 34: 218-221.
24. Qiu, P., Cui, X., Barochia, A., Li, Y., Natanson, C. and Eichacker, P. 2011. The evolving experience with therapeutic TNF inhibition in sepsis: considering the potential influence of risk of death. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 20: 1555-1564.
25. Rebecca, K. 2017. An Introduction to SIRS and the Rule of 20. pp. 1-8. In: Monitoring and intervention for the critically ill small animal : the rule of 20, (Rebecca, K. and Andrew, L. eds.), Ames, Iowa : John Wiley & Sons, Inc., United States.
26. Ripanti, D., Dino, G., Piovano, G. and Farca, A. 2012. Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to predict outcome in critically ill dogs: preliminary results. *Schweiz Arch Tierheilkd* 154: 325-330.
27. Rogy, M. A., Coyle, S. M., Oldenburg, H. S., Rock, C. S., Barie, P. S., Van Zee, K. J., Smith, C. G., Moldawer, L. L. and Lowry, S. F. 1994. Persistently elevated soluble tumor necrosis factor receptor and interleukin-1 receptor antagonist levels in critically ill patients. *J Am Coll Surg* 178: 132-138.
28. Shoemaker, W. C., Appel, P. L. and Kram, H. B. 1988. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 16: 1117-1120.
29. Singer, M., Deutschman, C., Seymour, C., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Bellomo, R., Bernard, G., Chiche, J., Cooper-Smith, C., Hotchkiss, R., Levy, M., Marshall, J., Martin, G., Opal, S., Rubinfeld, G., van der Poll, T., Vincent, J. and Angus, D. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama-Journal of the American Medical Association* 315: 801-810.
30. Stastny, T., Koenigshof, A. M., Brado, G. E., Chan, E. K. and Levy, N. A. 2022. Retrospective evaluation of the prognostic utility of quick sequential organ failure assessment scores in dogs with surgically treated sepsis (2011-2018): 204 cases. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 32: 68-74.
31. van der Poll, T., Jansen, J., van Leenen, D., von der Möhlen, M., Levi, M., ten Cate, H., Gallati, H., ten Cate, J. W. and van Deventer, S. J. 1993. Release of soluble receptors for tumor necrosis factor in clinical sepsis and experimental endotoxemia. *J Infect Dis* 168: 955-960.
32. Waydhas, C., Nast-Kolb, D., Jochum, M., Trupka, A., Lenk, S., Fritz, H., Duswald, K. H. and Schweiberer, L. 1992. Inflammatory mediators, infection, sepsis, and multiple organ failure after severe trauma. *Arch Surg* 127: 460-467.
33. Wiersinga, W. J. 2011. Current insights in sepsis: from pathogenesis to new treatment targets. *Curr Opin Crit Care* 17: 480-486.
34. Xiao, W., Mindrinos, M. N., Seok, J., Cuschieri, J., Cuenca, A. G., Gao, H., Hayden, D. L., Hennessy, L., Moore, E. E., Minei, J. P., Bankey, P. E., Johnson, J. L., Sperry, J., Nathens, A. B., Billiar, T. R., West, M. A., Brownstein, B. H., Mason, P. H., Baker, H. V., Finnerty, C. C., Jeschke, M. G., López, M. C., Klein, M. B., Gamelli, R. L., Gibran, N. S., Arnoldo, B., Xu, W., Zhang, Y., Calvano, S. E., McDonald-Smith, G. P., Schoenfeld, D. A., Storey, J. D., Cobb, J. P., Warren, H. S., Moldawer, L. L., Herndon, D. N., Lowry, S. F., Maier, R. V., Davis, R. W., Tompkins, R. G. and Program, I. a. H. R. t. I. L. -S. C. R. 2011. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med* 208: 2581-2590.
35. Zhang, Q., Raouf, M., Chen, Y., Sumi, Y., Sursal, T., Junger, W., Brohi, K., Itagaki, K. and Hauser, C. J. 2010. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 464: 104-107.
36. 小野, 聡. 2016. 周術期生体反応の特性と感染性合併症対策. *東京医科大学雑誌* 74: 123-135.