

特別講演

主催 埼玉医科大学総合医療センター麻酔科 ・ 後援 埼玉医科大学卒後教育委員会
平成14年7月31日 於 埼玉医科大学総合医療センター小講堂

ARDSの新たな治療法を求めて ―分子標的治療の試み―

山口 佳寿博

(慶應義塾大学医学部内科学)

急性呼吸窮迫症候群ARDS (acute respiratory distress syndrome) は集学的な治療が必要であるが、人工呼吸の一回換気量を小さくすることで、救命率が上がったという米国の多施設無作為試験報告は大きな驚きをもたらした。その根幹はpermissive hypercapniaという概念であるが、そこから発展して呼吸性アシドーシスが治療的に働くというパラダイムシフトはこの先、この領域の研究に大きなロマンを感じさせる。

1. ARDSとステロイド

今までにARDS患者に対しての薬物治療はいろいろな物が試されたが、どれも治療効果を認めなかった。そんななか、ステロイド治療については賛否両論であり、70~80年代、ステロイドパルス(初期)使用に対してアメリカを中心に研究が続けられたが結果としては逆に死亡率を高めると言う結論になり現在ではステロイドパルスは否定的である。ただし、ARDS後期の肺線維化防止に対し少量ステロイド投与が有効と言われていた。今回山口先生の講演ではこの点につき次の主旨で話された。ARDS時、ステロイドパルス+その後の少量ステロイド持続投与(4週間でoff)を行うが原因が敗血症の場合はステロイドは効果がない。アメリカなどではARDSに対してのステロイド使用は批判されるだろうが、何によって起こったかをきめ細かく考え、ステロイドを投与すれば効果があるだろう。また敗血症の場合は絶えず原因菌が持続的に出ているのが問題であり、もし可能なら原因の除去が出来れば生存率も上がるのではないかと考えられる。

2. Permissive Hypercapnia

ARDSの生存率を上げた初めての大規模研究にPermissive Hypercapniaがある。(人工換気において

高いPEEP, 低いTV管理することによりCO₂上昇, PH低下)。CO₂↑, PH↓共に肺に対して保護的に作用することが各種研究で発表されている。ただし至適CO₂の値や維持期間に対してはまだ確立はされていない。山口先生の研究ではLPS障害肺に対するhypercapnic ventilationの病理組織像で、明らかにhypercapniaの好影響が見られた。

3. 分子標的

NF- κ Bは種々の侵襲に起因する炎症性シグナル伝達経路の活性化の最終的な転写因子でありARDSでは過剰亢進に起因する病態である。ラットをコントロール群、高濃度酸素暴露による肺障害群に分けメチルプレドニン0, 0.1 (mM), 1 (mM), 10 (mM) 投与にて比べると10 mMではNF- κ Bは抑制されている。臨床で行うステロイドパルス(メチルプレドニン10 mg/kg)の血中濃度は0.1 mM以下でありNF- κ Bは抑制されない。

肺障害物質(LPS等)が細胞膜にくっつく2つの経路で肺障害をおこす

1. NF- κ Bの経路
2. Elk-1, AP-1の経路

1の経路はI- κ Bを介してNF- κ Bが細胞内に入り、TargetgenesがmRNAを産生し、炎症性物質(cytokines, 接着分子, 蛋白分解酵素等)を放出する。高炭酸ガスはどうもI- κ Bあたりを抑制しNF- κ Bを抑制しているようである。ステロイドもNF- κ Bを抑えるが、高炭酸ガスの比ではない。高炭酸ガスは2の経路には影響しないようだ。

(文責: 福山達也, 宮尾秀樹)