

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Intravenous immunoglobulin attenuates cecum ligation and puncture - induced acute lung injury by inhibiting apoptosis of alveolar epithelial cells

免疫グロブリン経静脈投与は、盲腸結紮穿刺法によって生じた急性肺障害を肺胞上皮細胞のアポトーシスを抑制することにより軽減させる

日本医科大学大学院医学研究科 侵襲生体管理学分野
大学院生 萩原 純

Journal of Nippon Medical School, volume 87, number 3, 2020 掲載予定

免疫グロブリン経静脈投与(IVIG)は、わが国において重症敗血症患者に対ししばしば行われる治療法であるが、敗血症に関するガイドラインではその使用に関する位置づけは明確ではない。本論文の申請者は、IVIG が、敗血症モデルマウスの生存率、血中サイトカインの動向、敗血症時に生じる急性肺障害(ALI)に関連する肺胞上皮細胞のアポトーシスにどのような影響を及ぼすかの検討を行った。

敗血症の動物モデルは、マウス(C57BL/6N 体重 20~27g)を用い、盲腸結紮穿刺法(CLP)によって作成した。これを①生食を投与し、開・閉腹術のみを行った「Sham」群、②生食を投与し、CLPを行った「Vehicle」群、③100mg/kgの尾静脈からのIVIGを実施、CLPを行った「IVIG100」群、④400mg/kgの尾静脈からのIVIGを実施し、CLPを行った「IVIG400」群の4群に分類した。

Kaplan-Meier法による72時間生存率を算出した。Vehicle群では68時間で全てのマウスが死亡した。一方、IVIG100群、IVIG400群の生存率は、それぞれ30%、50%であり、いずれもVehicle群と有意差をもって生存率が高値であった。

CLP4時間後のIL-6およびTNF- α の血漿中濃度を測定した。Vehicle群では、いずれのサイトカインも著明に上昇した。IVIG100群およびIVIG400群いずれにおいても、Vehicle群と比して有意差をもってサイトカイン濃度は低値であった。一方、IVIG100群とIVIG400群の両群の比較で差は認められなかった。

CLP4時間後の肺の病理学的変化を、H-E染色によりうっ血、浮腫、炎症細胞浸潤、出血の4項目について評価した。いずれの評価項目においてVehicle群とIVIG400群では差が見られた。しかし、Vehicle群とIVIG100群では明らかな差が見られなかった。さらに、CLP4時間後の肺胞上皮細胞のアポトーシスをTUNEL染色により評価した。その結果、Vehicle群と比してIVIG400群は、アポトーシスを呈する肺胞上皮細胞は減少していた。しかしIVIG100群ではその傾向は認められなかった。

以上より、臨床使用量である IVIG100mg 投与では、生存率、血中サイトカイン値は改善するものの、組織形態学的に肺胞上皮アポトーシスを改善することはなかった。一方、臨床使用量の4倍である IVIG400mg 投与では、生存率、血中サイトカイン値、および組織形態学的にも肺胞上皮アポトーシスが改善していた。この差異の解釈として、敗血症における多臓器不全は、個々の臓器が独立して臓器障害が進行・改善をしているのではなく、各種サイトカインや血小板、血小板由来マイクロパーティクルなどのシグナル伝達物質を介して、各臓器間で「クロストーク」が存在しているためと考えられた。すなわち、IVIG による臓器障害抑制の程度は臓器間で差があり、結果として生体反応の総和としての生存率が改善したと考察された。

第二次審査では、臓器の評価として肺を選択した理由、敗血症性ショックを呈していると思われるモデルマウスへの溶液負荷の有無、敗血症によってアポトーシスが起こる機序や IVIG がそれを抑制する機序などに関して質問があったが、いずれも的確な回答がなされた。

本研究によって依然として不明瞭な敗血症治療における免疫グロブリンの作用機序に関し、特に敗血症時に生じる ALI に関連する肺胞上皮細胞のアポトーシスに着目した結果、上記のような新たな知見が示された。

以上より学位論文として価値があると判定した。