

The road to overcoming sepsis—beta-adrenoceptor blocker as an additional therapeutic option—

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2020-02-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Okajima, Masaki メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00057133

This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0
International License.



【総説】

敗血症克服への道
～ β アドレナリン受容体遮断薬の可能性～The road to overcoming sepsis
- beta-adrenoceptor blocker as an additional therapeutic option -金沢大学附属病院 集中治療部
岡 島 正 樹

はじめに

はるかいにしえの人類は、他の生物同様、その誕生以来の長い歴史において、常に過酷な環境や外敵の脅威にさらされ、闘い、そして克服してきた。地球規模の氷河期を経験し、食料を得るための狩猟など、常に死と隣りあわせの状況を潜り抜け、現在の我々がこうして存在する。そうした過酷な環境と格闘の過程において、全身臓器をフル活動させることで生き抜いてきた。心拍数を上げ、心収縮を増強し、全身に血液を送り込む。同時に呼吸数を上げ膨大な酸素を各臓器に送りこむ。肝臓ではエネルギー源のブドウ糖を供給し、出血すれば血管を収縮させ血圧をあげるとともに、毛細血管を収縮させ凝固能を促進し止血を得ようとする。ストレスに打ち勝つこれらの瞬時の身体活動の変化機構は、人類の進化の過程で生き抜くために獲得されたものである。その最大の機構が、自律神経、特に交感神経である。

交感神経活動は、「闘争と逃走の神経 (Fight and Flight)」とも称されるように、様々な生物が過酷な自然に対峙し生き抜くための迅速かつ効果的な優れた機構である。心臓・呼吸をはじめとした各臓器は、「自律神経」によってコントロールされ、個体として、短期長期的な環境の変化に対し、身体をそこに適応させ生存を維持している。そして、その自律神経による調節機構は「交感神経」と「副交感神経」のバランスによりなされている。いうまでもなく、交感神経は「戦いの神経」とも言われ、血管を収縮し血圧を上昇させ、ブドウ糖を血液中に放出させ、心拍数が増加し筋肉に酸素やブドウ糖を供給する、というプロセスを惹起する。一方、副交感神経は「休息の神経」とも称され、身体をリラックスさせて、エネルギーを保存する役割を担う。車に例えるなら、交感神経はアクセルであり、副交感神経はブレーキと言ってもよい。車が去過から転げ落ちそうな時、アクセルを思いきり踏み込み生存しようとするが、アクセルは踏み続けるとオーバーヒートしてしまうのと同じで、交感神経過緊張は、かえって身体に悪影響を及ぼしかねないもろ刃の刃でもある。

敗血症は、周知のごとく、感染症の中でも、容易に重症化し、未だ死亡率が高い疾患である。ゆえに世界中でその克服に向け研究が行われているが決定的な治療法の確率には至っていない。その理由は、敗血症が感染に対して宿主主体反応の統御不全により臓器機能不全を呈している状態であるからである。つまり、感染を制御するまでの間に、様々な機序で臓器障害が進行してしまい、死に至るのである。そのため、敗血症に随伴する多臓器機能障害を可能な限り軽症なものにとどめるマネジメントが重要だが、これが極めて難しい。しかし、近年この多臓器機能障害を惹起する一因として交感神経過剰活動の関与が提唱されてきている。

交感神経の受容体には、 α 受容体と β 受容体があり、その受容体の刺激による作用は様々であるが、敗血症という病態は特に β 受容体との関連が強く、ここでは感染の最重症病態である敗血症と β アドレナリン受容体の関与について述べ、敗血症克服という果てしない道への第一歩となりうる β アドレナリン受容体遮断薬の可能性について展望したい。

敗血症と交感神経緊張の功罪

生体は、極めて重篤な身体的状況の際、交感神経を目いっぱい活動させ、生存へ向けて様々な防御反応を惹起する。それは、未だ死亡率の高い極めて重篤な病態の一つである敗血症においても然りである。

リボポリサッカライドを静脈内投与したラット敗血症モデルでは、コントロール群に比べ、早期から血中ノルエピネフリン濃度は約6倍、血中エピネフリン濃度は約60倍高値であることが示されている¹⁾。また、ヒトにおいても、術後敗血症合併患者では、非合併患者よりも、血中ノルエピネフリンおよびエピネフリン濃度が有意に高いと報告されている。交感神経活動の指標として簡便なものがなく血中エピネフリン濃度が用いられることが多いが間接的なものであり、しばしばその信憑性が議論される。一方、煩雑ではあるが直に交感神経活動を測定する方法として、腎交感神経活動測定や我々の研究室で測定可能な腓骨神経から節後筋交感神経活動を測定する

方法がある²⁾。血中カテコラミン濃度上昇のみならず、交感神経活動を直接測定した動物実験においても、リボポリサッカロイドを投与したラットでは、腎交感神経活動が約3.5倍高値を示した³⁾。以上から、敗血症という病態は、罹患後早期から防御反応である交感神経緊張状態を惹起していることが分かる。

通常、生体の防御反応というものは、「生存」という絶対に譲れない目的のために過大に反応し、いわば保険をかけることが常である。敗血症という生命の危機を引き起こす感染症最重症病態においても、生存のために惹起された生体の交感神経緊張は過剰なものとならざるを得ない。しかしながら、この過剰な交感神経緊張は、しばしば多くの臓器機能障害をもたらす。その多臓器機能障害が敗血症における死因の最大のものである。つまり、この多臓器機能障害、ひいては交感神経過剰状態を適度にコントロールすることが、実臨床においては、最も重要なテーマと言える。敗血症に関連した交感神経過緊張の負の作用としては、炎症性サイトカインの惹起、代謝亢進の一方、頻脈性不整脈および心収縮能低下に伴う酸素需給バランス破綻などが挙げられる。これからその詳細を検討してみたい。

敗血症における炎症と β 受容体の関与

古くから交感神経が免疫系を制御することは知られてきたが長らくその機序は不明であった。しかし、近年、そのメカニズムの知見が徐々に集積されてきている。アドレナリン受容体のうち、免疫細胞の細胞膜上には $\beta 2$ アドレナリン受容体が最も豊富に発現していることがヒトで示されたのである⁴⁾。これは、交感神経が免疫に関与する可能性があることを直接的に証明する一端となった。その研究によると、交感神経が直接免疫に関与する経路は、主に $\beta 2$ アドレナリン受容体を介するものであり、これが炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインのバランスを変化させることがわかっている。また、敗血症による交感神経過緊張状態が、T細胞に対する主要な抗原提示細胞である樹状細胞に発現する $\beta 2$ アドレナリン受容体を刺激することにより、炎症性サイトカイン産生能が抑制されると報告されている。さらに $\beta 1$ アドレナリン受容体を介して血管内皮細胞からのケモカインの産生を誘導し、炎症部位における免疫細胞の侵入門戸を形成する。つまり、相対的あるいは絶対的な $\beta 1$ アドレナリン受容体刺激は炎症を惹起し、 $\beta 2$ 刺激が抗炎症作用にはたらく可能性が示唆されている。

敗血症における血栓形成と β 受容体の関与

敗血症の随伴症状として凝固異常は1つの大きなテーマであり、治療に難渋する。もちろん、敗血症自体を改善しなければ、凝固異常が改善しないことは自明である。しかし重要な課題は、敗血症が改善するまでの微小血栓などによる臓器障害の進行である。敗血症は、血小

板機能活性化、凝固能亢進、線溶系抑制を来とし、微小血管障害および播種性血管内凝固症候群という現象を介して多臓器機能障害を生じる。前述したようにこの臓器障害が敗血症の主病態であり、かつ死因の主たるものでもあるため、凝固異常がその臓器障害の原因の一つである以上、凝固異常をコントロールすることは重要である。

この凝固線溶系異常、血栓形成を来すシステムにおいても交感神経が関与している⁵⁾。血小板凝集能は $\alpha 2$ アドレナリン作用を介し促進され、 $\beta 2$ アドレナリン作用を介し抑制される。また、我々は、前述した腓骨神経から節後筋交感神経活動を直に測定する方法で、凝固線溶マーカーと交感神経活動との関係を検討し、交感神経活動亢進がPAI-1活性亢進と関連し、線溶系を抑制することを示した⁶⁾。そして現在では、交感神経緊張が凝固線溶系異常を来す機序として、線溶系は $\beta 2$ アドレナリン作用を介し促進され、 $\beta 1$ アドレナリン作用を介し抑制されることが分かっている。つまり、相対的あるいは絶対的な $\beta 1$ アドレナリン受容体刺激で血栓形成傾向が促進し、 $\beta 2$ アドレナリン受容体刺激は血栓形成を抑制する。

敗血症における頻脈と β 受容体

敗血症は通常、洞性頻脈を伴う。これは、敗血症による交感神経過緊張状態に加え、一酸化窒素産生による血管拡張反応に対する反射性交感神経緊張促進、次項で論ずる心筋障害に伴う $\beta 1$ アドレナリン受容体刺激を介する生体の代償機構の現れである。

一方、生理的反応である洞性頻脈とは別に、心房細動や心房頻拍などの病的頻脈を高率に合併する。非心臓手術周術期において、あらゆる発作性上室性頻脈の出現頻度は7~8%程度と報告される中、敗血症においては、たとえ発作性心房細動に限ったとしても、我々の施設の疫学データでは合併率は28.8%であり、世界的にも20%~30%と、他の疾患に比しはるかに高い確率で合併することが疫学的に示されている³⁾。臨床において重要なことは、敗血症における頻脈と予後との関係について検討した前向き観察研究において、頻脈をきたした敗血症患者の予後が悪いことが報告されており、頻脈の制御が生命予後の改善につながる可能性があるため、その機序を解明することが治療戦略上重要である。敗血症における洞性頻脈、心房粗細動を合併する機序には、相対的あるいは絶対的 $\beta 1$ アドレナリン受容体刺激が関与しているとされる。 $\beta 1$ アドレナリン受容体刺激を介する心筋細胞内へのカルシウム流入および小胞体からのカルシウム放出により、催不整脈作用が惹起される⁷⁾。

敗血症における心機能障害と β 受容体

敗血症における循環動態は、古典的にはhyperdynamic stateとされてきた。実際に肺動脈カテーテルによる心内圧検査では心拍出量が増加しているとされた。しかし、近年敗血症モデルの灌流心を用いた基礎研究において、

心拍出量をはじめとした心機能は低下していることが示されている。また、臨床的にも敗血症患者の心機能をエコーで評価すると、心機能障害を合併していることが報告されている。この心機能障害とは拡張能低下、収縮能低下の双方が含まれ、たとえ視覚的に正常な心収縮を観察したとしても、酸素需給バランスの観点から、実際は相対的収縮能低下を示している可能性も多く含まれるため心機能評価は単純ではない。また敗血症が全身性の疾患である以上、左室のみが障害されるとは限らず、右心系も障害されている可能性に注意しなければならない点が心機能評価をより複雑なものにする。このように敗血症では複雑な心機能障害を呈するが、その機序はいかなるものであるかは、未だ不明な点が多いが、その中でも交感神経の関与の知見が徐々に積み重ねられてきている。

まず、これまで述べてきた $\beta 1$ アドレナリン受容体を介して過剰産生されたTNF- α やIL-1 β などの炎症性サイトカインが、大量の一酸化窒素と活性酸素を誘導し、それらがミトコンドリア機能異常を来し、心筋のエネルギー産生を障害する。また交感神経過緊張による過剰なカテコラミンへの心筋暴露が $\beta 1$ 受容体のダウンレギュレーションを生じることで心機能を低下させることも一因とされている。

これら交感神経過緊張、特に $\beta 1$ 受容体を介した直接的な心筋障害に加え、頻脈持続による心機能低下（頻脈誘発心筋症）やカテコラミンサージによる心機能低下（たこつば心筋症）などにより、心筋拡張障害や収縮障害を来すのである。この状態で、前記のような頻脈性不整脈の合併や、敗血症に伴う高サイトカイン血症および一酸化窒素過剰産生による末梢血管拡張を合併した場合、血圧維持が困難となる。さらに、敗血症では末梢組織の酸素需要が増した状態であり、酸素需給バランスは破綻し、容易に血行動態は悪化する³⁾。

敗血症における β 遮断薬の意義

これまで見てきたように、敗血症では、その生体防御反応として早期から交感神経過緊張状態を来し、炎症性サイトカインを増加させ、凝固線溶系バランスを崩し微小血栓形成を促進し、生理的・病的頻脈、心機能低下および血管拡張による酸素需給バランスの破綻を来すことで、多臓器機能障害を惹起する。これら負の反応は、生体防御反応の結果生じた過剰な交感神経緊張による主に $\beta 1$ アドレナリン受容体刺激を介するものであることが分かる（図1）。

これを裏付けるかのように、動物実験や臨床研究において、敗血症に対する β 遮断薬投与は心拍出量を低下させるものの、微小循環をむしろ改善し、最も生存に寄与する臓器血流は維持されることが近年報告されてきている。2013年に発表された単施設の無作為割付臨床研究においては、短時間作用型 $\beta 1$ アドレナリン受容体選択的遮断薬であるエスモロールが、敗血症性ショック患者の28日死亡率を減少させたランダム化試験の結果が報告された（図2）⁸⁾。この研究では、十分な輸液管理を行ったにもかかわらず、血圧を維持するために血管収縮薬であるノルアドレナリンが必要で、かつ洞性頻脈、発作性心房粗細動に関わらず心拍数が継続して95bpmを超える患者を対象としている。その患者に心拍数80～94bpmを目標にエスモロールの持続投与を行う介入群と生理食塩水を投与する対照群とに分け以下の項目を比較している。主要評価項目は、目標とする心拍数を維持できる患者の割合であり、当然エスモロール群が目標心拍数維持の割合は勝っていた。しかし特筆すべきは、副次評価項目の中で、エスモロール投与はノルアドレナリン投与量や輸液量を有意に軽減し、さらには左室機能を維持し、28日死亡率を対照群の80.5%から49.4%まで有意に低下させたことである。この試験では、 $\beta 1$ アドレナリン受容体遮断

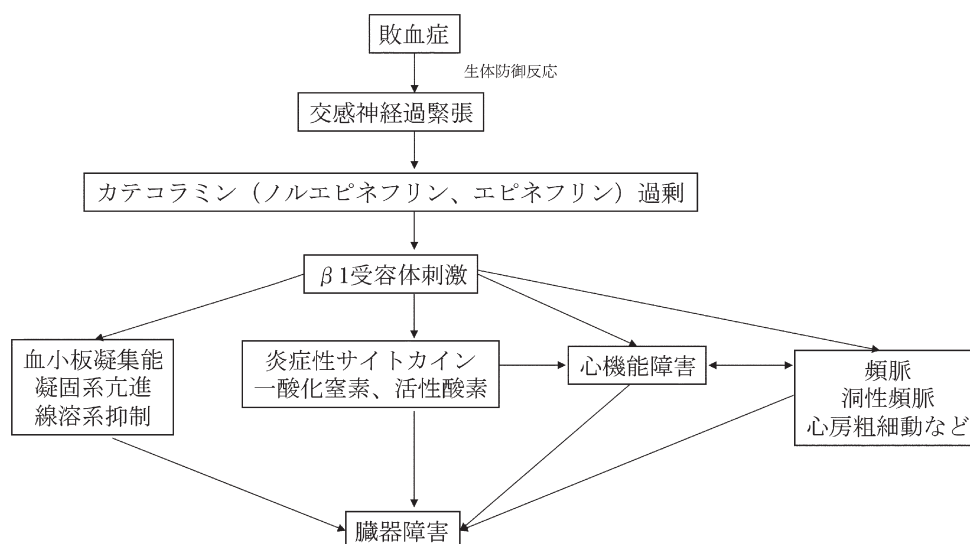


図1. 敗血症における交感神経過緊張の影響

敗血症は生体反応としての交感神経過緊張により $\beta 1$ 受容体刺激を介して臓器障害を惹起する。

薬投与により、一般的に測定可能な炎症マーカーや血栓形成マーカーの有意な改善はなかった。敗血症における交感神経過緊張で負の作用を来す $\beta 1$ アドレナリン受容体を選択的に遮断し、正の作用をもたらす $\beta 2$ 受容体を相対的に刺激したことで、未知の炎症マーカーや血栓形成マーカーを改善している可能性はあるが、生存率改善の詳細な機序は不明である。一方、乳酸値を有意に低下させ、腎機能を有意に改善させており、酸素需給バランスや血行動態の改善が多臓器機能障害を軽減し、生存率改善に大きく寄与したことは間違いないだろう。

我々も、頻脈性不整脈を合併した敗血症患者において、エスモロール以上に $\beta 1$ アドレナリン受容体を選択性の高い遮断薬であるランジオロールの効果を後ろ向きに検討した報告をした⁹⁾。その結果、ランジオロール投与群では、ランジオロール非投与群に比し、有意により早期に徐拍化できていた。しかも血圧低下や心拍出量低

下を伴っていなかった。さらに特筆すべきは、洞調律化がより早期に得られたことである。投与後1時間で25.6%、8時間で55.3%、24時間後には69.7%の患者で洞調律化が得られ、ランジオロール非投与群の24時間後の36.4%の洞調律化と比べ速や著明な洞調律化効果が得られた(図3)。このことは臓器灌流の観点から多臓器機能障害改善にプラスに働くものと考えられる。

また発作性心房細動を呈する敗血症患者において、その心拍数あるいはリズムコントロール目的に使用した薬剤の中で、 β アドレナリン受容体遮断薬はカルシウムチャンネル拮抗薬、ジゴキシン、アミオダロンよりも死亡リスクを減少させるというコホート研究も報告されており(図4)、 β アドレナリン受容体遮断薬は敗血症における頻脈性不整脈には有用であると思われる¹⁰⁾。

さらに、心房細動など病的頻脈性不整脈を来した場合、敗血症では脳梗塞を高率に生じることが報告されているが、敗血症に合併する頻脈性不整脈を、 $\beta 1$ アドレナリン受容体遮断薬は高い確率で速やかに洞調律化するため、合併症回避の観点からも $\beta 1$ アドレナリン受容体遮断薬は有用と考えられる。

交感神経緊張は生体には必要不可欠だが過剰な反応は害を及ぼす。逆に生体防御反応である交感神経を過大に抑制すべきではない。重要なことは、過剰分を適度に削ることである。しかし最大の問題は、過剰な交感神経緊張というものを見極める困難さにある。交感神経緊張を示す指標として、最も簡便なものは心拍数である。しかしながら、どれだけその過緊張を減ればよいのか、つまり至適心拍数がいかほどなのかを論じた報告はない。前記のMorelliらのエスモロールの報告では、心拍数を80～94bpmにコントロールし、28日生存率を著明に改善しており、現段階では至適心拍数を、同心拍数にコントロールすることが過剰な交感神経過緊張の過剰分の適度な削減と考えてよいかもしれない⁸⁾。

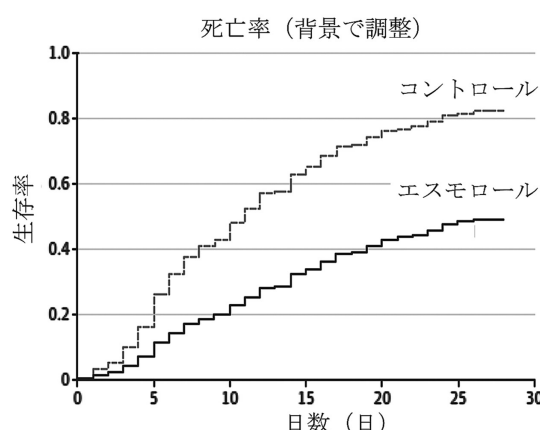


図2. 敗血症性ショックに対するエスモロールの効果

$\beta 1$ 選択的アドレナリン受容体遮断薬であるエスモロールが、敗血症患者の死亡率を改善した。

JAMA. 2013; 310: 1683-1691より改変

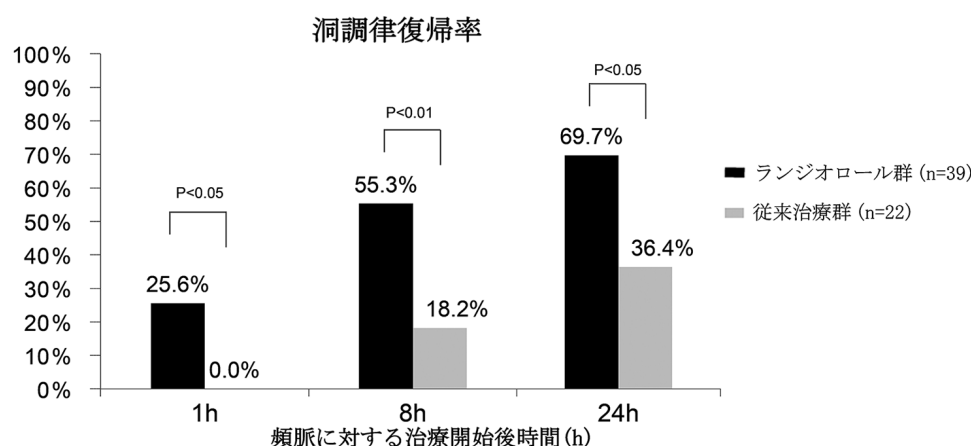


図3. 敗血症性ショックに対するランジオロールの効果

$\beta 1$ 選択的アドレナリン受容体遮断薬であるランジオロールが、敗血症患者における発作性上室性頻脈の洞調律化を改善した。

World J Crit care Med. 2015;4:251-257より改変

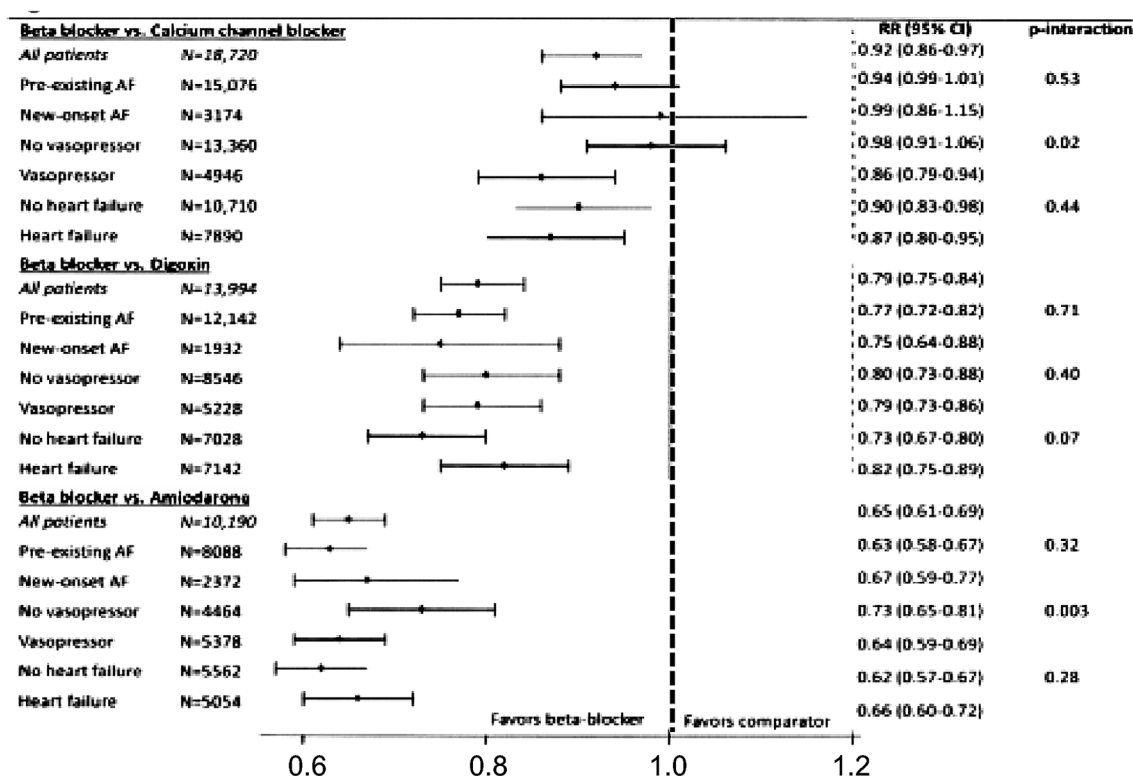


図4. 敗血症に合併した心房細動患者の生存率に対する薬剤比較

β 1選択的アドレナリン受容体遮断薬が、敗血症患者に合併した心房細動に対し使用した薬剤の生存率への影響。患者背景のバラツキをプロペンシティスコアを用いて調整したうえで、薬剤間の入院中死亡に対するリスク比を検討し、 β 1選択的アドレナリン受容体遮断薬は、カルシウム拮抗薬、ジゴキシン、アミオダロンと比較し、いずれに対しても生存率の点で優位であった。

また代償機構である洞性頻脈と心房細動に代表されるような病的頻脈性不整脈において、至適心拍数が異なるのか否かなど、まだまだ不明な点が多い。もし交感神経過緊張状態を簡便に評価できる指標と管理目標が確立されれば、死亡率の高い敗血症という病態に対し、強力な新たな治療戦略となりうる。現在、私もオブザーバーとして参画した敗血症におけるランジオロールの効果を検討した全国規模の多施設ランダム試験 (J-LAND 3S) の結果は現在解析中である。また欧州においてもランジオロールの効果を検討した複数の多施設ランダム試験 (LANDI-SEP, STRESS-I) が進行中であり、それらの解析結果から得られる至適交感神経緊張度の知見に期待したい。

文 献

- 1) Jones SB, Romano FD. Plasma catecholamines in the conscious rat during endotoxemia. *Circ Shock*. 1984;14(3):189-201. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6391720>. Accessed June 6, 2013.
- 2) Murai H, Takamura M, Maruyama M, et al. Altered firing pattern of single-unit muscle sympathetic nerve activity during handgrip exercise in chronic heart failure. *J Physiol*. 2009;587(Pt 11):2613-2622. doi:10.1113/jphysiol.2009.172627
- 3) 岡島正樹. 敗血症と β 遮断薬. *ICUとCCU*. 2019;43:19-23.
- 4) Brodde OE, Engel G, Hoyer D, Bock KD, Weber F. The beta-

adrenergic receptor in human lymphocytes: subclassification by the use of a new radio-ligand, (+/-)-125 Iodocyanopindolol. *Life Sci*. 1981;29(21):2189-2198. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6275222>. Accessed December 25, 2018.

- 5) Otowa K-I, Takamura M, Murai H, et al. Altered interaction between plasminogen activator inhibitor type 1 activity and sympathetic nerve activity with aging. *Circ J*. 2008;72(3):458-462. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18296846>. Accessed February 17, 2015.

- 6) Ter Keurs HEDJ, Boyden PA. Calcium and arrhythmogenesis. *Physiol Rev*. 2007;87(2):457-506. doi:10.1152/physrev.00011.2006

- 7) Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002;415(6868):198-205. doi:10.1038/415198a

- 8) Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al. Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock. *JAMA*. 2013;310(16):1683-1691. doi:10.1001/jama.2013.278477

- 9) Okajima M, Takamura M, Taniguchi T. Landiolol, an ultra-short-acting β 1-blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis. *World J Crit care Med*. 2015;4(3):251-257. doi:10.5492/wjccm.v4.i3.251

- 10) Walkey AJ, Evans SR, Winter MR, Benjamin EJ. Practice Patterns and Outcomes of Treatments for Atrial Fibrillation During Sepsis. *Chest*. 2016;149(1):74-83. doi:10.1378/chest.15-0959