

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791767

研究課題名(和文) 炎症性疾患におけるメディエータとステロイドの相互作用の解明と臨床応用

研究課題名(英文) A study of the interaction between mediators and corticosteroids in inflammatory disease

研究代表者

宮内 崇 (MIYAUCHI TAKASHI)

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：40380000

研究成果の概要(和文)：

集中治療室に入室する重症患者の予後不良因子として副腎皮質機能が考えられている。副腎皮質機能は炎症を制御するためにコルチゾルを分泌、調節している器官であり、その機能が低下した場合は炎症反応が過剰になり予後不良となるといわれる。コルチゾルの抗炎症効果をコントロールしているといわれるメディエータとして macrophage migration inhibitory factor (MIF) がある。コルチゾルと MIF が相互に作用して炎症反応のバランスを維持することが重要であると考え、重症感染症を対象として本研究を行った。その結果、副腎皮質機能が低下している群では低下していない群と比較して MIF が有意に高値であることが分かった。ACTH(adrenocorticotrophic hormone)を投与した場合の副腎皮質からのコルチゾル産生能は MIF が高値であるほど低下していることが分かった。MIF が高いほど臓器不全スコアが高くなることが分かった。以上のことから、MIF は副腎皮質機能と関連があり、臨床的重症度を反映するメディエータであることが示された。

研究成果の概要(英文)：

It is suggested that adrenal function is one of the poor outcome factors in critically ill patients. Adrenal gland produces cortisol which is essential hormone suppressing an inflammatory response. Adrenal insufficiency could be a cause of excessive inflammation and poor outcome. It is suggested that macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a mediator to control anti-inflammatory effect of cortisol. The interaction between cortisol and MIF affects inflammatory status and outcome in critically ill patients. In this study, it was demonstrated that the concentration of serum MIF was significantly higher in adrenal insufficiency group than that in normal function group. We also found that there was negative correlation between the concentration of serum MIF and the increment of cortisol after adrenocorticotrophic hormone stimulation. In addition, there was a significant positive correlation between serum MIF level and clinical organ failure score. In conclusion, it was shown that serum MIF level reflected adrenal function and clinical severity in critically ill patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：救急・集中治療

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：副腎皮質、コルチゾル、MIF、敗血症

### 1. 研究開始当初の背景

多くの疾患で重症化に関与する病態に、炎症反応がある。炎症反応は傷害された組織の修復過程や異物の除去に対して出現する反応で、必要不可欠なものである。通常は生体に備わっている機構によって調節され、傷害された組織の修復とともに消失する。しかし、組織の損傷が広範囲、高度にわたる場合に過剰な炎症反応が生じ、循環や凝固異常などの異常を引き起こすことによってさらに炎症反応が増悪するといった悪循環を起こすことがある。

炎症反応に対してそれを抑制する働きを持っているのは副腎皮質から分泌される副腎皮質ホルモン、コルチゾルである。コルチゾルは侵襲が加わった状態では産生が増加し、炎症反応を適度に抑制しようとする。前述した炎症反応の過剰による悪循環は、炎症反応自体が過剰な場合、あるいは副腎皮質ホルモンが炎症反応を抑制するのに十分に分泌されていない場合が考えられる。

近年、過剰な炎症反応が原因で相対的に副腎皮質機能が不十分となり、それによってさらに炎症反応が過剰になる病態が考えられ、予後に影響を与えると考えられている。コルチゾルの抗炎症作用と相互に作用して炎症反応を調節しているメディエータとして、われわれは macrophage migration inhibitory factor (MIF) に注目した。

### 2. 研究の目的

本研究では敗血症症例を対象として副腎皮質機能と MIF の関係を明らかにすることを目的とした。また、MIF が臨床的な重症度と関連があることを確認し、臨床的な有用性を検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

高度な炎症性疾患として、敗血症症例を対象症例とした。当院救命救急センターに入室した敗血症患者を対象として、全身性炎症反応症候群の診断基準を満たした症例で、診断から 24 時間以内に ACTH 負荷試験を施行できた症例を選択した。ACTH 負荷試験では血清コルチゾル濃度が測定され、ACTH 投与前後での濃度の増加量によって副腎皮質機能が評価される。

ACTH 負荷試験はこれまで報告された論文から、ACTH 投与後の血清コルチゾル濃度の増

加が  $9 \mu\text{g/dl}$  未満である場合を副腎皮質機能低下と定義した。この診断基準に従って、対象患者を副腎皮質機能低下群、正常反応群に分けて検討した。(図 1)

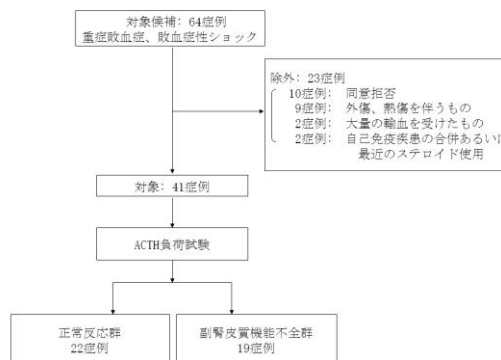


図 1: 対象症例の選択と群分け

ACTH 負荷試験の概要について、図 2 にフローチャートを示す。

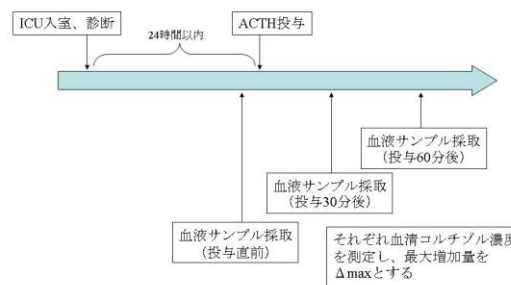


図 2: ACTH 負荷試験の概要

それに加えて血清検体を採取し、MIF を測定するために  $-80$  度で凍結保存した。

また、血清 MIF 濃度と相関関係にある因子を検討し、副腎皮質機能との関連を検討した。臨床的重症度を評価するため、APACHE II スコア、SOFA (sequential organ failure) スコア、急性期 DIC (disseminated intravascular coagulation) スコアを用い、副腎皮質機能や血清 MIF 濃度との関連性を検討した。

#### 4. 研究成果

対象は 41 症例であった。対象患者を正常反応群と副腎皮質機能低下群に分けて検討した。

副腎皮質機能低下群では血清 MIF が正常群と比較して有意に高値であった ( $p=0.01$ )。また、血清コルチゾル基礎値 (ACTH 刺激前の血清コルチゾル値) も副腎皮質機能低下群で高値であった ( $P=0.028$ )。

血清 MIF 値と SOFA スコアには有意な相関関係が認められた。また、血清 MIF と ACTH 刺激による血清コルチゾル値の増加量 ( $\Delta_{max}$ ) との間には統計学的に有意な負の相関が認められた。遊離コルチゾルの指標として用いられる遊離コルチゾル指数の ACTH 刺激後の増加量 ( $\Delta_{max}/albumin$ ) と血清 MIF の間にも有意な負の相関関係が認められた (表)。

	rs	P value
APACHE II	0.144	0.371
SOFAスコア	<u>0.414</u>	<u>0.007</u>
JAAM DICスコア	0.267	0.092
血清アルブミン	-0.290	0.86
プロトロンビン時間比	<u>0.355</u>	<u>0.024</u>
コルチゾル基礎値	0.212	0.182
遊離コルチゾル指数	0.237	0.135
$\Delta_{max}$	<u>-0.490</u>	<u>0.001</u>
$\Delta_{max}/albumin$	<u>-0.501</u>	<u>0.001</u>

表：血清 MIF との相関解析結果

血清 MIF 値を用いて、対象症例を副腎皮質機能低下の有無を分けるため、ROC (receiver operating characteristic) 曲線分析を行うと、ROC 曲線下面積 0.734、最大感度 73.7%、最大特異度 77.3%、血清 MIF 域値 19.5ng/ml、 $p=0.01$  であり、対象を血清 MIF 値を用いて副腎皮質機能低下の有無によって分けることができることが示された (図 3)。

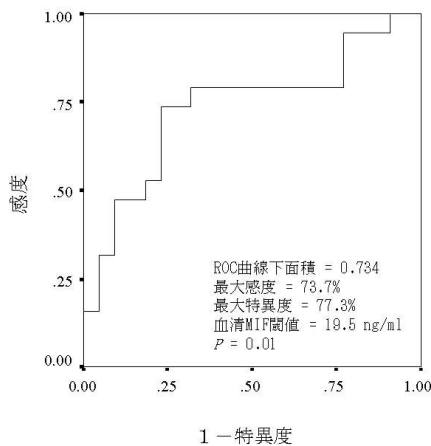


図 3 : ROC 曲線

以上の結果から、以下のことが示された。

- (1) 血清 MIF 値は副腎皮質機能が低下すると高値になる。
- (2) 血清 MIF は ACTH 負荷試験で評価される副腎皮質機能と負の相関関係にある。つまり、血清 MIF 値の上昇は副腎皮質機能の低下を示している。
- (3) 血清 MIF 値は SOFA スコアと相関し、重症度を示していることが示された。
- (4) 血清 MIF 値を測定することは ACTH 負荷試験の代替方法として用いることが出来る可能性がある。

さらにその後、対象症例を SIRS (全身性炎症反応症候群) を呈する症例 131 例とし、ACTH 負荷試験の結果による予後を検討した。その結果、副腎皮質機能が低下した症例は中長期的な生命予後が悪化することが示された (図 4)。このことは重症敗血症だけでなく、それ以外の炎症性疾患でも同様の結果を示すことができる可能性を示唆した。

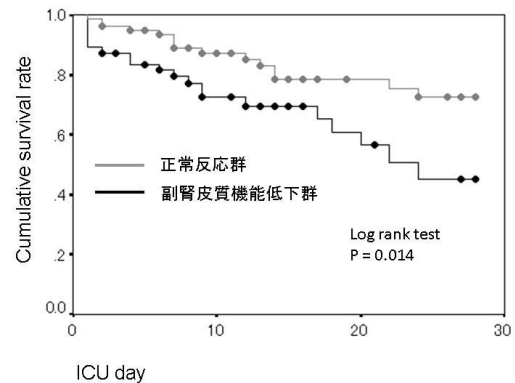


図 4 : Kaplan-Meier 解析による予後の検討

今後、対象症例を SIRS として症例を蓄積して症例を増やし、MIF と副腎皮質機能の関係を大規模に調査するとともに MIF の臨床的有用性について検討していく予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① 宮内 崇、鶴田良介、藤田 基、金子 唯、笠岡俊志、前川剛志、Serum macrophage migration inhibitory factor reflects adrenal function in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis of septic patients: an observational study, BMC Infectious Diseases, 査読あり 2009; 9: 209

[学会発表] (計1件)

- ① 副腎皮質機能低下を合併する SIRS 症例の特徴とその予後の検討 第38回日本集中治療医学会学術集会 横浜 2011.2.24-26

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

宮内 崇 (MIYAUCHI TAKASHI)  
山口大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号：40380000

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし