

問題 1

敗血症が進行することで循環不全に発展する病態学的メカニズムを説明しなさい。ただし、以下のキーワードを必ず使用し、Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) または Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) として知られている分子の具体的な名称を一つずつ記載すること。

キーワード : PAMPs、DAMPs、血管内皮細胞、Tight Junction、微小血栓

解答例

敗血症とは、感染症に対する過剰な宿主免疫応答により臓器障害を伴う病態である。原因微生物由来の Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) と、組織障害から放出される Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs) が免疫系を強く活性化する。具体例として、PAMPs にはリポ多糖 (LPS)、DAMPs には High Mobility Group Box-1 (HMGB1) が知られている。これらの分子は TLR (Toll 様受容体) などのパターン認識受容体 (PRR) を介して、単球・マクロファージ・内皮細胞を活性化させる。その結果、IL-1、TNF- α 、IL-6 などの炎症性サイトカインが放出され、全身性炎症反応症候群 (SIRS) を引き起こす。特に、炎症性サイトカインによって血管内皮細胞が活性化され、Tight Junction (密着結合) の崩壊が誘導されることで血管透過性が亢進する。さらに、内皮細胞からの組織因子 (TF) 発現が亢進し、血液凝固が促進されて微小血栓が全身で形成される。そのため、血流障害が起こり、末梢循環不全や臓器虚血が進行し、ショック状態に至る。PAMPs と DAMPs の過剰な活性化が、内皮機能障害・凝固異常を介して循環不全を引き起こすことが理解されており、早期治療における標的として重要である。

問題 2

敗血症性ショックの患者では、乳酸値が予後不良の指標として知られている。乳酸値が上昇する理由を、解糖系・ミトコンドリア機能の観点から考察し、その臨床的意義を述べなさい。

解答例

敗血症性ショックでは、血圧低下や微小循環障害により、末梢組織における酸素供給が低下し、嫌氣的解糖系が活性化される。嫌氣性解糖系が活性化されることで、ピルビン酸から乳酸への変換が促進され、血中乳酸濃度が上昇する。また、ミトコンドリアの機能障害も重要である。炎症性サイトカインや酸化ストレス、NOの過剰産生などにより、電子伝達系の阻害やATP産生低下が起こり、好氣的代謝が破綻する。そのため、解糖系への依存が高まり、乳酸が産生されやすくなる。さらに、肝臓における乳酸の代謝機能（コリ回路）も低下することで、乳酸クリアランスが低下し、高乳酸血症が持続する。

臨床的意義：

乳酸は組織低灌流のバイオマーカーであり、敗血症性ショックの重症度や予後予測に有用である。特に、初期乳酸値が 2 mmol/L を超える場合や、6時間以内に50%以上のクリアランスが得られない場合、死亡率が有意に高くなることが示されている。乳酸上昇は単なる解糖産物ではなく、代謝・循環・臓器機能の複合的異常を示す指標であり、早期介入・治療評価における重要性が高い。

問題 3

敗血症性 DIC（播種性血管内凝固症候群）においては、抗凝固療法が治療の中心となるが、その適用には議論がある。抗凝固療法（ヘパリン及びトロンボモジュリン製剤）の利点とリスクを整理し、どのような病態の患者に適用すべきか、考えを述べなさい。

解答例

敗血症性 DIC（播種性血管内凝固症候群）では、炎症性サイトカインによって組織因子（TF）が過剰に発現し、血液凝固系が活性化される。一方で、抗凝固機構（アンチトロンビン、プロテイン C 系）は抑制され、微小血栓の形成が全身的に進行し、臓器障害を引き起こす。

・抗凝固療法の利点

ヘパリンは第 Xa 因子とトロンビンの活性を阻害し、微小血栓形成を抑制する。トロンボモジュリン製剤（TM α ）は、トロンビンと結合して活性化プロテイン C を生成し、抗凝固・抗炎症・線溶活性を発揮する。以上により、多臓器不全の進行抑制が期待される。

・抗凝固療法のリスク

出血傾向の増加する（特に消化管出血や術後出血）。特に、DIC の病態が「線溶抑制型」ではなく「線溶過剰型」の場合、重篤な出血を誘発する可能性がある。

・適用すべき患者・病態

DIC 診断スコア（JAAM や ISTH スコア）で基準を満たし、かつ出血リスクが高くない患者が望ましい。また、臓器障害の兆候があり、炎症と凝固が連動して進行していると考えられる病態が望ましい。

出題の意図

問題 1

敗血症における免疫応答から循環不全に至る一連の病態メカニズムを理解し、分子レベルのキーワードを用いて病理・薬理を統合的に説明する力を評価する。

問題 2

乳酸値上昇の背景にある代謝経路の破綻を、解糖系およびミトコンドリア機能の観点から論理的に説明し、その臨床的意義を適切に考察できるかを問う。

問題 3

敗血症性 DIC に対する抗凝固療法の有用性とリスクを整理し、病態に応じた治療選択の判断力と、臨床薬学的な応用力を兼ね備えているかを評価する。