



## エンドトキシン吸着療法に対する多面的視座

東京医科大学八王子医療センター 特定集中治療部 教授 池田 寿昭 先生

米国フロリダ州オーランドで開催された第45回米国集中治療医学会(SCCM: Society of Critical Care Medicine)において敗血症の新しい定義が、「Sepsis-3」として発表された。新たに提示された定義の特徴は「生体反応」と「臓器障害」の重要性を明確に示した点にある。

今回、敗血症の様々な領域における生体反応や臓器障害に対するエンドトキシン吸着療法の機序や臨床上的の可能性について東京医科大学八王子医療センターの池田寿昭先生に解説いただいた。

## ① 敗血症に対するエンドトキシン吸着療法

敗血症は感染に対する生体反応によって引き起こされる致死的な臓器障害を呈する病態である。炎症反応や凝固反応、微小循環障害や組織酸素代謝失調、免疫障害などの生体反応は、感染すなわち病原微生物に由来するエンドトキシンをはじめとするPAMPsや、その侵襲に対する応答あるいは細胞のnecrosisなどによって放出される内因性のAlarminsが、時間的・空間的な階層性をもって作用することにより惹起されていると考えられる。

エンドトキシン吸着療法(以下PMX-DHP)は、本来生体内には存在しないエンドトキシンを除去する目的で適用され、敗血症・敗血症性ショック患者の循環動態改善効果が広く知られているが、それ以外の全身症状に対する様々な効果についても報告されている。

敗血症の原因は多岐にわたり、その病態も多様であるため、個々の病態に応じて期待される効果も一様ではない。敗血症は一つの治療法で完結するものではないが、これまで報告されたPMX-DHPの多面的な可能性を確認しておくことは、必要であろう。

## ② 感染による応答



## ③ 効果発現機序

PMX-DHPにより種々のメディエーターの低下や、修飾された白血球の除去が報告されている。

- 血中エンドトキシンの吸着除去 ..... エンドトキシン値の低下  
J Endotoxin Res 1997;4:293-300  
J Crit Care 2014;29:728-32  
EA値<sup>※1</sup>の低下  
Crit Care 2012;16:248
- 内因性大麻の除去 ..... FEBS Lett 2000;470:151-5  
ICUとCCU 2001;25(別冊号):539-41  
日本腹部救急医学会雑誌 2007;27:45-9
- 血中サイトカイン濃度の低下 .....  $TNF-\alpha$ , IL-6, IL-10, PAI-1  
World J Surg 2001;25:660-8  
IL-6, PAI-1  
エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2002;6:146-53
- 白血球の吸着 ..... CD14, CD16陽性, CD11b低発現単球  
Acta Med Okayama 2009;63:65-9  
CD14, CD62L, HLA-DR陽性好中球  
Blood Purif 2010;29:321-6  
白血球数改善(増加)  
エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2002;6:146-53
- 接着因子、マーカの低下 ..... PCT, IL-1ra, IL-8他  
日本外科感染症学会雑誌 2007;4:203-10  
ICAM-1, ELAM-1  
Shock 2009;32:478-83
- 血管内皮細胞障害の抑制 ..... TM, vWFの低下  
Blood Purif 1998;16:179-86

※1: EA値とはEAA(Endotoxin Activity Assay)を用いて測定したエンドトキシンの値



## ④ 循環動態・全身症状の改善

初期蘇生におけるEGDTに関連する指標の改善報告は少なくない。呼吸機能、時間尿量、循環動態改善、カテコラミン投与量減量のほか組織酸素代謝の状態を反映する乳酸値が改善するとした報告も存在する。また、動物実験では腸間膜の微小循環改善が示されている。

- 循環動態、P/F比、SOFAスコアの改善 ..... JAMA 2009;301:2445-52
- ラット敗血症モデルで腸間膜微小循環の改善 ..... J Surg Res 2011;171:755-61
- 人工呼吸器離脱率の改善、乳酸値の改善 ..... Blood Purif 2012;33:252-6
- 循環動態、乳酸値、P/F比、尿量の改善 ..... Minerva Anesthesiol 2015;81:516-25

## ⑤ 組織・臓器別の臨床効果の可能性

これまでPMX-DHPの効果に関する種々の研究がなされている。

全身症状に関する研究以外に組織・臓器別に特徴的な検討を以下に示す。

### 呼吸機能

敗血症性ARDSに対してP/F比の改善効果の報告は少なくない。また、これらの病態に対して各種メディエーターの検討がなされている。綿羊のエンドトキシンショックモデルの検討では、MAP、SpO<sub>2</sub>や肺内シャント率の改善が、LPS気管内投与によるラット肺傷害モデルでは肺の微小循環への効果が報告されている。

- 綿羊敗血症モデルでPaO<sub>2</sub>、肺内シャント率の改善 ..... J Endotoxin Res 2002;8:419-26
- ARDS合併例でIL-8,PAI-1,NE<sup>※2</sup>の低下。P/F比の改善 ..... Crit Care 2005;9:R653-61
- H1N1症例でIL-6,IL-8,HMGB-1の低下。P/F比の改善 ..... Intensive Care Med 2010;36:906-7
- ラット肺傷害モデルで肺組織の微小循環の維持 ..... Int J Med Sci 2014;11:255-61

### 心機能

欧州で実施されたPMX-DHPのRCTで左室機能の改善が認められた。また人工心肺を用いた心臓血管再建術後や感染性心内膜炎術後患者で循環機能、呼吸機能、心機能の改善が観察されている。人工心肺下のブタ大動脈遮断モデルの検討で心機能の改善や、IL-6,IL-8の低下が報告されている。

- 左室機能の改善効果 ..... Shock 2005;23:400-5
- ブタ大動脈遮断モデルで心機能の改善。IL-6,IL-8の有意な低下 ..... J Surg Res 2008;145:74-9
- 感染性心内膜炎術後、心機能、循環・呼吸機能の改善 ..... ICUとCCU 2010;34:235-41
- 心臓血管再建術後、循環動態、呼吸機能の改善 ..... Blood Purif 2015;39:210-7

### 腎機能

AKIは敗血症性ショックに高率に合併し予後を悪化させることが知られている。その機序の一つに腎虚血が上げられるが、腎虚血を鋭敏に反映し、尿細管間質性障害の指標となる尿中L-FABPがPMX-DHPにより低下することが示されている。また、循環動態とは異なる機序として、敗血症によって誘導されるFasやcaspaseを介した尿細管細胞のアポトーシスが抑制される可能性が欧州の小規模RCTで報告されている。

- 時間尿量の改善 ..... エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2002;6:146-53
- 培養尿細管細胞のアポトーシスの抑制 ..... Intensive Care Med 2008;34:1638-45
- 尿中L-FABPの低下 ..... Shock 2009;31:454-9

## ⑥ 免疫機能改善の可能性

敗血症において抗炎症性サイトカイン過剰の状態が続き、免疫抑制の状態に至ると、二次感染のリスクが増加し、長期的な生命予後が悪化する要因となる。近年のPMX-DHPの研究では、低下した免疫機能を改善する報告がなされ、注目されている。

- HLA-DR陽性単球割合の増加、IL-10の低下 ..... Am J Surg 2004;188:150-6
- CD4陽性T細胞増加。  
免疫抑制性T細胞(Treg)比率、IL-10の低下 ..... Surgery 2013;153:262-71



東京医科大学八王子医療センター 特定集中治療部 教授

池田 寿昭 先生

所属学会

日本集中治療医学会理事・評議員、日本急性血液浄化学会理事、日本Shock学会理事、日本救急医学会評議員及び役員、日本臨床救急医学会評議員、日本救急医学会関東地方会幹事、エンドトキシン血症救命治療研究会代表幹事、CCM輸液、栄養研究会世話人、日本麻酔科学会会員、日本臨床麻酔学会会員、日本エンドトキシン・自然免疫研究会理事、日本アフレスシ学会会員、ヨーロッパShock学会会員、バイオメディカルフォーラム世話人

### PMXの保険適用条件

エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器は、次のアからウのいずれにも該当する患者に対して行った場合に、

「J041」吸着式血液浄化法に準じて算定する。

ア エンドトキシン血症であるもの又はグラム陰性菌感染症が疑われるもの

イ 次の(ア)～(エ)のうち2項目以上を同時に満たすもの

(ア)体温が38度以上 又は 36度未満

(イ)心拍数が90回/分以上

(ウ)呼吸数が20回/分以上 または  $\text{PaCO}_2$ が32mmHg未満

(エ)白血球数が12,000/ $\text{mm}^3$ 以上 若しくは 4,000/ $\text{mm}^3$ 未満又は桿状核好中球が10%以上

ウ 昇圧剤を必要とする敗血症性ショックであるもの。ただし、肝障害が重症化したもの

(総ビリルビン10mg/dl以上かつヘパプラスチンテスト40%以下であるもの)を除く。

