

グラム陰性菌感染症あるいはエンドトキシン血症に伴う
全身性炎症反応症候群（SIRS）病態の改善に



——エンドトキシン除去向け吸着型血液浄化用浄化器——

TORAYMYXIN
トレミキシン®

PMX-20R/PMX-05R



TORAYMYXIN

プライミングボリュームの異なる3つのトレミキシン
PMX-20R/PMX-05R/PMX-01R



PMX-20R

		PMX-20R	PMX-05R	PMX-01R
寸法	長径	225mm	133mm	133mm
	最大直径	63mm	55mm	55mm
	胴径	49mm	40mm	25mm
容量	糸充填量	56±3g	15±2g	4±1g
	血液容量	135±5mL	40±3mL	8.0±2.5mL
施行法	洗浄生食量	4.0L	2.0L	0.5L
	血液量	80-120mL/分	20-40mL/分	8-12mL/分
	灌流時間	2.0時間	2.0時間	2.0時間



PMX-05R



PMX-01R

**トレミキシンは、ポリミキシンBが固定化された
ポリスチレン誘導体繊維を充填した血液浄化器です**

TORAYMYXIN

シートを巻き込んだものが
カラム内に入っています。

外側はポリスチレンで、
内側は化学的に安定な
ポリプロピレン。
繊維表面は多孔質で
表面積を大きくしています。

ポリミキシンB

グラム陰性菌に強い抗菌活性を有する
抗菌物質「ポリミキシンB」が
ポリスチレン誘導体繊維に共有結合
されています。

ポリスチレン誘導体繊維

Contents

- PMXの臨床効果
- Septic AKIの病態とPMXの効果
- PMX施行症例のご紹介

Contents

➤ PMXの臨床効果

Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review

敗血症におけるポリミキシンB固定化繊維 カラムの効果: 系統的レビュー

TORAYMYXIN

Crit Care 2007;11: R47

Available online <http://icr.toray.com/content/11/2/R47>

Research

Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review

Dima N Chai¹, Mark A Penzella², Rinaldo Bultroni³, Massimo de Cal⁴, Natalia Polanco¹, Valentina Corradi¹, Paolo Lentini¹, Federico Nalesso¹, Takuya Ueno⁵, V Marco Ranieri⁶ and Claudio Ronco¹¹Department of Nephrology, Ospedale San Bortolo, Viale Rodari 37, 36100 Verona, Italy; ²Section of Nephrology, Department of Medicine, Yale University School of Medicine, 333 Cedar Street PMP 137, New Haven, CT 06520, USA; ³Department of Internal Care and Department of Medicine, Alfred & Redfern Medical Centre, Studley Road, Mordialloc, Victoria 3008, Australia; ⁴Transplantation Unit, Surgical Services, Massachusetts General Hospital, 55 Fruit Street White St, Boston, MA 02114, USA; ⁵Department of Anesthesia and Intensive Care, Ospedale San Giovanni-Battista, Corso Bramante 18, 10128 Torino, ItalyCorresponding author: Claudio Ronco, ronco@ospedale

Received: 4 Jan 2007; Revisions requested: 9 Feb 2007; Revisions received: 1 Mar 2007; Accepted: 20 Apr 2007; Published: 29 Apr 2007

Critical Care 2007, 11:R47 (doi:10.1186/cc5780)

This article is online at <http://icr.toray.com/content/11/2/R47>

© 2007 Chai et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Introduction Severe sepsis and septic shock are common problems in the intensive care unit and carry a high mortality. Endotoxin, one of the principal components on the outer membrane of gram-negative bacteria, is considered important to their pathogenesis. Polymyxin B bound and immobilized to polystyrene fibers (PMX-F) is a medical device that aims to remove circulating endotoxin by adsorption, theoretically preventing the progression of the biological cascade of sepsis. We performed a systematic review to describe the effect in septic patients of direct hemoperfusion with PMX-F on outcomes of blood pressure, use of vasopressor drugs, oxygenation, and mortality reported in published studies.

Methods We searched PubMed, the Cochrane Collaboration Database, and bibliographies of retrieved articles and consulted with experts to identify relevant studies. Prospective and retrospective observational studies, pre- and post-intervention design, and randomized controlled trials were included. Three authors reviewed all citations. We identified a total of 28 publications - 8 randomized controlled trials, 7 non-randomized parallel studies, and 12 pre-post design studies - that reported at least one of the specified outcome measures: pooled sample

size, 1,425 patients; 978 PMX-F and 447 conventional medical therapy).

Results Overall, mean arterial pressure (MAP) increased by 19 mm Hg (95% confidence interval [CI], 15 to 22 mm Hg, $p < 0.001$), representing a 26% mean increase in MAP (range, 14% to 42%), whereas dopamine/dobutamine dose decreased by 1.8 µg/kg per minute (95% CI, 0.4 to 3.3 µg/kg per minute, $p = 0.01$) after PMX-F. There was significant intertrial heterogeneity for these outcomes ($p < 0.001$), which became non-significant when analysis was stratified for baseline MAP. The mean arterial partial pressure of oxygenation of inspired oxygen (P_{IO}/F_O₂) ratio increased by 32 units (95% CI, 23 to 41 units, $p < 0.001$). PMX-F therapy was associated with significantly lower mortality risk (risk ratio, 0.53; 95% CI, 0.43 to 0.65). The trials assessed had suboptimal method quality.

Conclusion Based on this critical review of the published literature, direct hemoperfusion with PMX-F appears to have favorable effects on MAP, dopamine use, P_{IO}/F_O₂ ratio, and mortality. However, publication bias and lack of blinding need to be considered. These findings support the need for further rigorous study of this therapy.

評価の対象とした指標

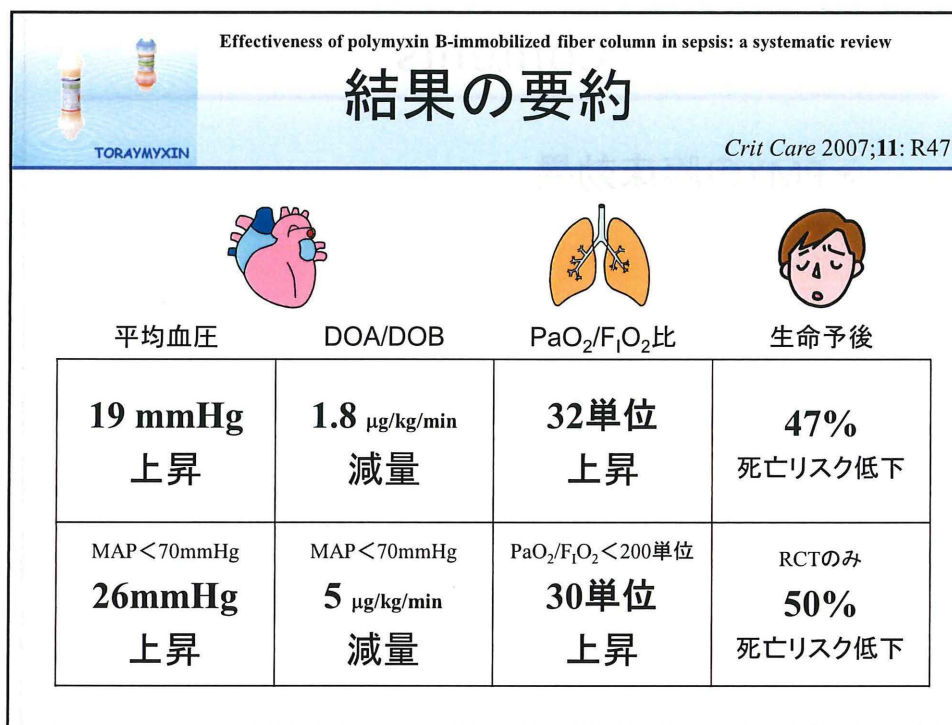
- 血圧
- 血管作動薬の使用量
- 酸素化 (PaO₂/F_IO₂比)
- 死亡率

指標のうち少なくとも1つが報告されている公表文献

- 28報
 - 無作為化比較研究9報
 - 非無作為化並行群間比較研究7報
 - 前後比較研究12報

蓄積症例数

- 1425例
 - PMX-F療法群978例
 - 従来療法群447例



臨床データベースを用いたPMX有効性の解析(消化管穿孔)

Postoperative Polymyxin B Hemoperfusion and Mortality in Patients With Abdominal Septic Shock: A Propensity-Matched Analysis*

Masao Iwagami, MD, MPH¹; Hideo Yasunaga, MD, PhD²; Kent Doi, MD, PhD³; Hiromasa Horiguchi, PhD⁴; Kiyohide Fushimi, MD, PhD⁵; Takehiro Matsubara, MD, PhD⁶; Naoki Yahagi, MD, PhD⁷; Eisei Noiri, MD, PhD¹

方法

- ・DPCデータを用いた解析
- ・対象コホート:
下部消化管穿孔かつ昇圧剤投与
- ・プロペンシティスコアマッチング
により、患者背景を調整

結果

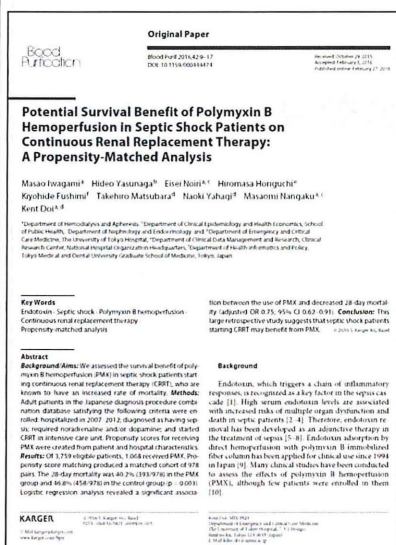
28日死亡率:
 PMX施行群(n=590) : **17.1%**
 非施行群(n=590): **16.3% (p=0.696)**

ロジスティック回帰分析:
 OPMXの28日死亡
 調整オッズ比: 1.10 (0.80-1.51) (p=0.569)
 ONA使用の28日死亡
 調整オッズ比: 1.42 (1.01-1.99) (**p=0.043**)

- ・本解析対象では、28日死亡率に有意差は見られなかった。
- ・全体の死亡率が17%と低い。

Crit Care Med 2014;42:1187-93

臨床データベースを用いたPMX有効性の解析(CRRT)



・DPCデータ: 2007年7月-2012年3月の間の39ヶ月

・対象コホート:

ICUにおいて敗血症の病名でかつCRRTを開始し、CRRT施行開始 同日にNE又はDOAを投与された18歳以上の患者

末期腎不全または維持透析患者、心臓疾患による治療を受けた患者、PMX開始とCRRT開始が同日でない患者、ウイルス、真菌またはグラム陽性菌感染の診断コードのついた患者、CRRT開始前に間欠透析または血漿交換を行った患者、急性肺炎の患者、急性肝障害の患者、間質性肺炎の患者は除外した。

・プロベンシティスコア(1:1マッチング)

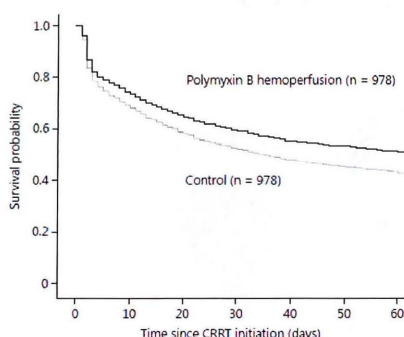
年齢、性別、悪性腫瘍の有無、感染部位、手術の有無、入院からCRRT開始までの日数、昇圧剤の使用、人工呼吸器の使用、輸血、免疫グロブリン、rhTM、AT-III、病院のタイプ(大学病院か否か)、施設規模(CRRT施行数)

・主要評価項目: CRRT開始からの28日死亡率

Blood Purif 2016;42:9-17

CRRTを施行しているSeptic Shock患者へのPMXの効果

生存曲線



28日死亡率:

PMX施行群(n=978) : 40.2%

非施行群(n=978) : 46.8%

(p=0.003)

全体(n=3759) : 47.3%

PMX施行本数によるサブ解析では、2本施行患者の28日死亡率は35.7%(124/347)、1本施行患者は42.6%(269/631)であり、2本施行患者においてさらに死亡率が低かった。生存患者におけるCRRT施行日数の中央値は、PMX群:3(四分位範囲2-6)日、非施行群:3(2-6)日(p=0.998)、昇圧剤投与日数はPMX群:4(2-9)、非施行群4(2-8)(p=0.259)いずれも有意差はなかった。

PMXはCRRTを施行するSeptic Shock患者(≒Septic AKI患者)の死亡率を有意に低下させる。

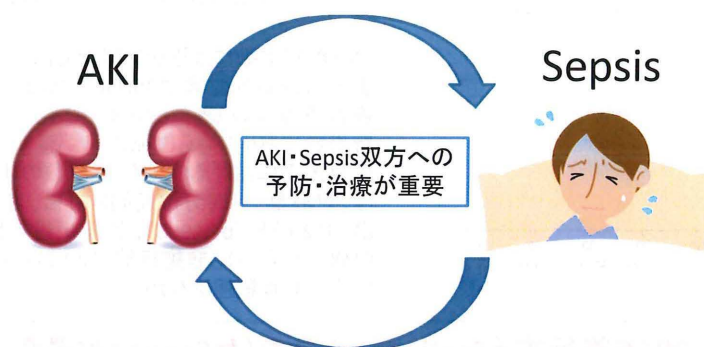
Blood Purif 2016;42:9-17

Contents

➤ Septic AKIの病態とPMXの効果

Septic AKIの疫学

AKIの最も多い発症要因はSepsisである
AKIを合併するとSepsisの死亡率は上昇する



Sepsisを治療することがAKIの治療に繋がり、
AKIを予防・治療することがSepsisの生存率を向上させる。

Septic AKIの病態

糸球体・尿細管の障害

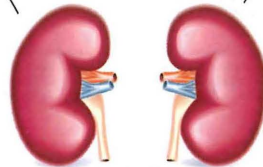


- ・活性化白血球
- ・アポトーシス
- ・酸化ストレス
- ・炎症性サイトカイン
- ・エンドトキシンの直接障害

腎血液灌流低下によるGFRの低下



- ・血圧低下による腎血流低下



AKIの病態は糸球体・尿細管の障害、腎血液灌流の低下など複合的な要因によるものである。

SSCG2012におけるMAPの目標値



Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

H. Vasopressors

1. We recommend that vasopressor therapy initially target a MAP of **65mmHg** (grade 1C).

(昇圧剤療法の初期の目標はMAP65mmHgとする)

SSCG2012本文からの抜粋:

高血圧を既往にもつ患者やアテローム性動脈硬化症の患者と、心血管疾患のない若い患者では必要とするMAPは違うはずであり、**MAPの目標値は患者個々で定めなければならない。**

例えば、高血圧患者にとってはMAP65mmHgは低すぎる可能性があり、血圧が正常な若い患者にとってはもっと低いMAPでも十分な可能性がある。

そもそも、MAP65mmHgは絶対的な目標値ではなく、患者に合わせた循環管理を行う必要がある。

Crit Care Med 2008;36:S179-186.

循環動態に対するPMXの効果

ORIGINAL ARTICLE

Rescue therapy with polymyxin B hemoperfusion in high-dose vasopressor therapy refractory septic shock

G. MONTI¹, V. TERZI¹, A. CALINI¹, F. DI MARCO², D. CRUZ³, M. PULICI¹,
P. BRIOSCHI¹, S. VESCONI¹, R. FUMAGALLI⁴, G. CASELLA¹

¹Unità di Terapia Intensiva "Bozza", I Servizio di Anestesia e Rianimazione, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano, Italia; ²Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Ospedale San Paolo, Milano, Italia; ³Division of Nephrology-Hypertension, University of California San Diego, San Diego, CA, USA; ⁴Dipartimento di Scienze della Salute, Università Milano Bicocca, Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano, Italia

期 間 2007年から2012年の間

対 象 ICUでPMX治療を受けた難治性敗血症性ショック(RSS)患者52例

RSSの定義

- (1) 診断後12時間以内に高用量昇圧剤の投与
(適切な輸液後もノルエピネフリンまたはエピネフリン0.5ug/kg/min 以上必要)
- (2) 2臓器以上の不全(SOFAスコア3以上の臓器が2つ以上)
- (3) 人工呼吸器装着が必要
- (4) グラム陰性菌感染が確認されたまたは疑われる、のすべてを満たす症例

Minerva Anesthesiol 2015;81(5):516-525

循環動態に対するPMXの効果

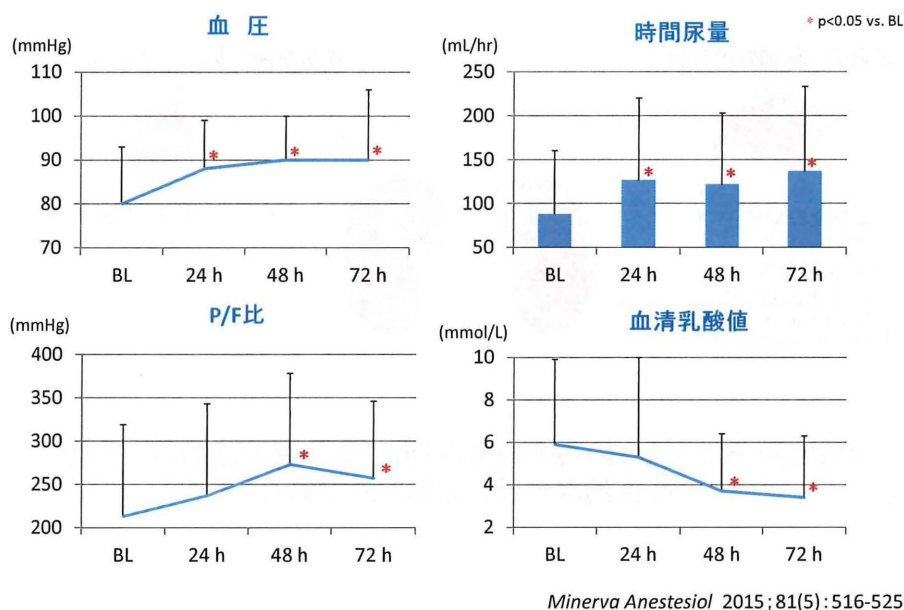
治 療

- ガイドラインに従い、CVP8-12mmHgおよびScvO₂70%以上を目標に輸液
- RIFLE分類“F”または他の適用基準に合致する患者にはCVVHを施行(1本目のPMX施行終了直後に開始し、2本目PMX施行中は中断)
- PMXは、高用量昇圧剤が必要なRSSの発症後12時間以内に開始し、2時間治療を2回、24時間間隔で施行した

施行直前(T0)、24時間後(2本目直前)(T1)、48時間後(T2)、72時間後(T3)のバイタルの変化を記録

Minerva Anesthesiol 2015;81(5):516-525

循環動態と臓器機能の変化



Septic AKIの病態

糸球体・尿細管の障害

- ・活性化白血球
- ・アポトーシス
- ・酸化ストレス
- ・炎症性サイトカイン
- ・エンドキシンの直接障害

腎血液灌流低下によるGFRの低下

・血圧低下による腎血流低下

腎血流・尿量を維持することの意義は？

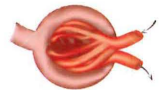
PMXにより(昇圧剤の増量による弊害も無く)、高いMAPを維持することが可能となり、尿量の増加も期待できる。

＋
腎臓からのサイトカイン排出も促進され、Sepsisの病態改善も図ることができる。

血圧(腎血流)を高く維持し、尿量を増加させることがサイトカインの排出を促進し、Sepsis自体の治療に繋がる可能性がある。

Septic AKIの病態

糸球体・尿細管の障害

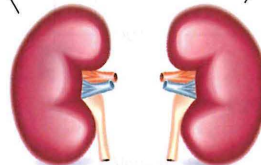


- ・活性化白血球
- ・アポトーシス
- ・酸化ストレス
- ・炎症性サイトカイン
- ・エンドトキシンの直接障害

腎血液灌流低下によるGFRの低下



- ・血圧低下による腎血流低下

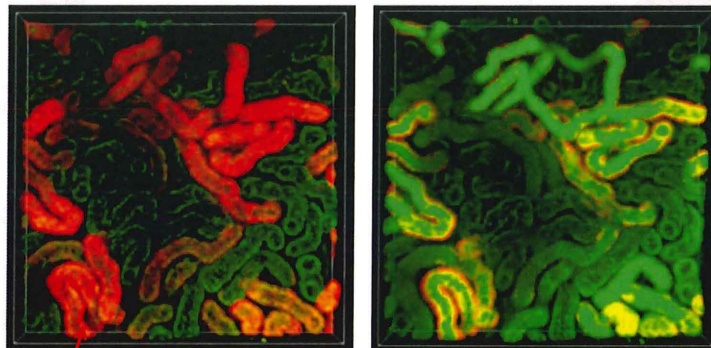


AKIの病態は糸球体・尿細管の障害、腎血液灌流の低下など複合的な要因によるものである。

エンドトキシンが尿細管流速に与える直接的影響

LPSの腹腔内投与により敗血症マウスモデルを作成。

2光子レーザー顕微鏡を用いた生体イメージングにより尿細管の尿流速を評価する手法を構築し、尿流速を経時的に観察した。また、蛍光発色したLPSを腹腔内投与し、尿細管へのLPSの蓄積を確認した。



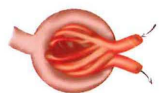
赤色部分がLPSを取込んだ尿細管細胞

尿流速の低下はLPSを取込んだ尿細管で生じていた。

J Am Soc Nephrol 2015; 26

Septic AKIの病態

糸球体・尿細管の障害

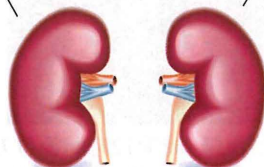


- ・活性化白血球
- ・アポトーシス
- ・酸化ストレス
- ・炎症性サイトカイン
- ・エンドトキシンの直接障害

腎血液灌流低下によるGFRの低下



- ・血圧低下による腎血流低下



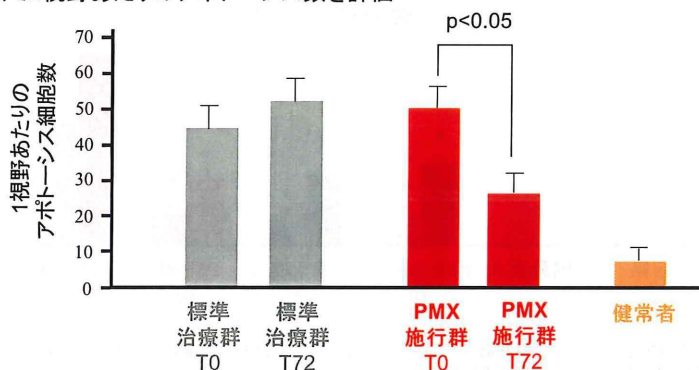
AKIの病態は糸球体・尿細管の障害、腎血液灌流の低下など複合的な要因によるものである。

腎障害 尿細管細胞のアポトーシス

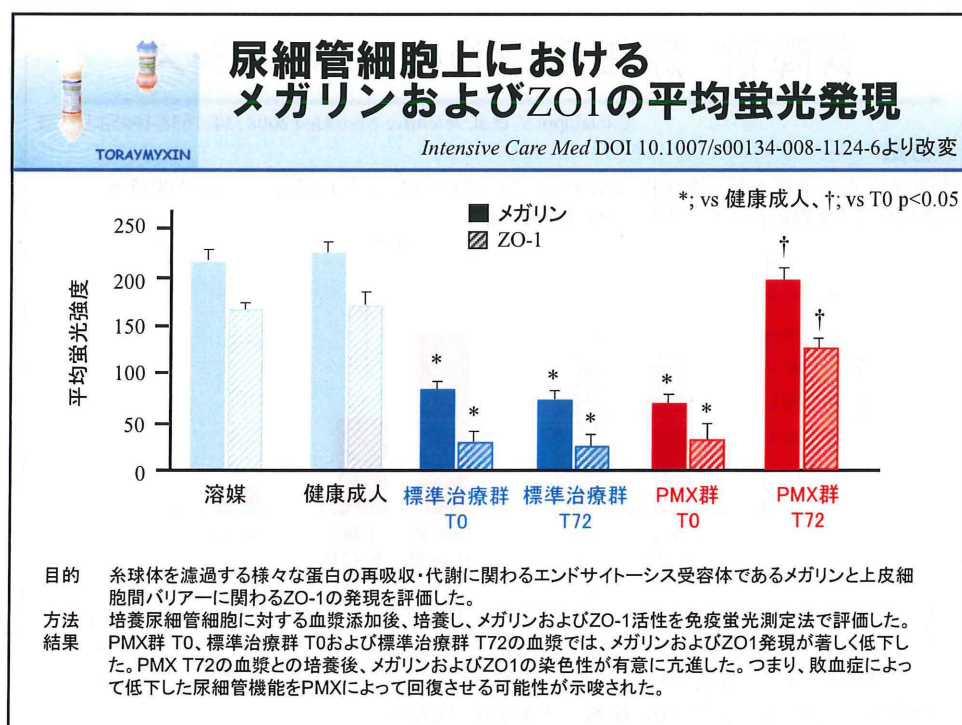
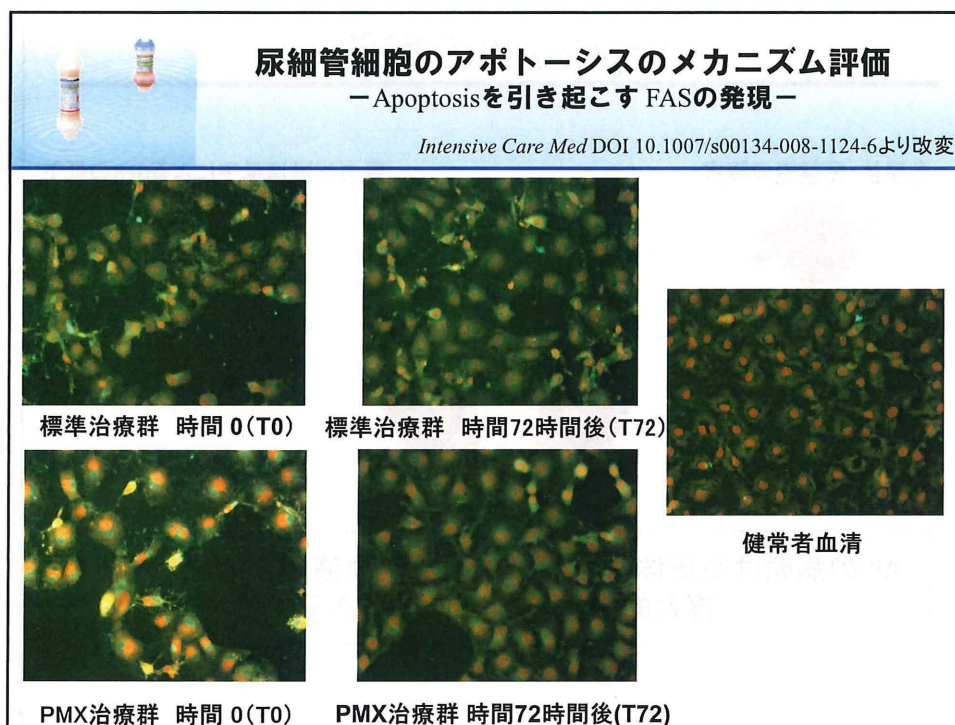
Cantaluppi V, et al. *Intensive Care Med* 2008;34:1638-1645より改変

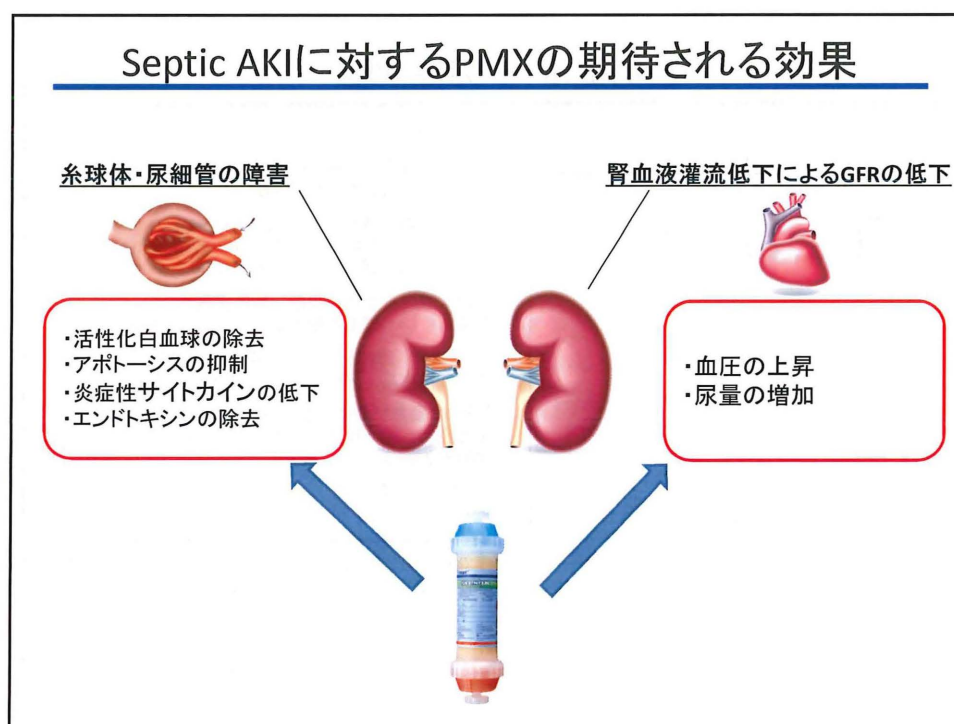
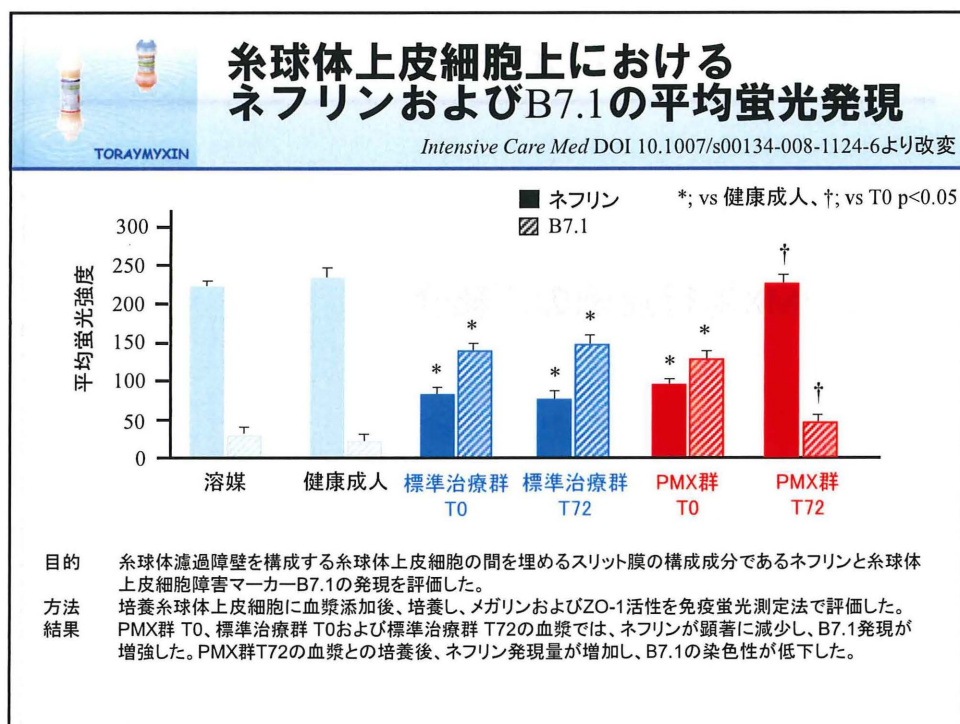
■方法

敗血症患者の血漿を尿細管細胞の培養液に終濃度5%になるよう添加し、48時間培養。TUNEL法で1視野あたりのアポトーシス数を評価



標準治療群T0およびPMX群 T0の患者から採取した血漿では、著しい尿細管細胞アポトーシスが誘導されることがTUNEL法から明らかになった。血漿で誘導されるアポトーシスの割合は、標準治療群 T72では有意に高いままであったが、PMX群 T72ではPMX群 T0と比較して有意に低かった。





Contents

➤PMX施行症例のご紹介

症例提示: 多発性嚢胞

Case Report

Hemoperfusion Treatment in a Septic Shock Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease and Increased HMGB1 Protein Levels

Takana Nakamura¹, Naohito Kawaguchi², Norihiko Ueda³, Shingo Yamada⁴, Hiroyuki Kikuchi⁵

¹Department of Medicine, Shimizu City General Hospital, Shimizu, Japan; ²Department of Pathology, Shimizu City General Hospital, Shimizu, Japan; ³Department of Radiology, Shimizu City General Hospital, Shimizu, Japan; ⁴Department of Anesthesiology, Shimizu City General Hospital, Shimizu, Japan; ⁵Department of Laboratory Medicine, Shimizu City General Hospital, Shimizu, Japan

Key Words: Hemoperfusion, septic shock, autosomal dominant polycystic kidney disease, HMGB1, protein levels

Abstract: This case report describes a patient with septic shock caused by peritonitis. The patient was treated with hemoperfusion (HP) and received a large volume of plasma infusion. The patient was discharged on day 23 after admission.

Introduction: Septic shock and severe organ dysfunction are common problems in the intensive care unit, and the associated mortality rate is high. (1) In 1991, a patient was administered HP (PMX-1) column was supported by the Japanese Society for Intensive Care Medicine (JICM). (2) In a recent study, HP (PMX-1) treatment was shown to be effective in septic shock patients. (3) However, the effect of PMX-1 treatment in septic shock patients with a blood evidence level of more than 1,000 pg/mL is unclear. High-mobility group box 1 (HMGB1) is a secreted DNA-binding protein that acts as a proinflammatory cytokine and inhibits organ function.

Case Report: A 68-year-old female patient with a long history of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) was admitted to the intensive care unit (ICU) with septic shock caused by peritonitis. The patient had a blood evidence level of HMGB1 of 2,200 pg/mL. She was treated with HP (PMX-1) and received a large volume of plasma infusion. The patient was discharged on day 23 after admission.

症例：68歳女性

常染色体嚢胞腎をもつ患者で、重度の下腹部痛、高熱、肉眼的血尿のため入院。

入院時：体温 40.0℃、血圧 68/36mmHg、心拍数 110/分、WBC 30,000/μL、CRP 32.0mg/dL、エンドキシン 2,200pg/mL、HMGB1 230.8ng/mL

血液・尿培養で肺炎桿菌、緑膿菌陽性
腎盂腎炎に起因する敗血症性ショックと診断

PMX-DHP（2時間、24時間間隔で2回施行）
ほか、抗生剤、ドパミン、γグロブリンを使用。

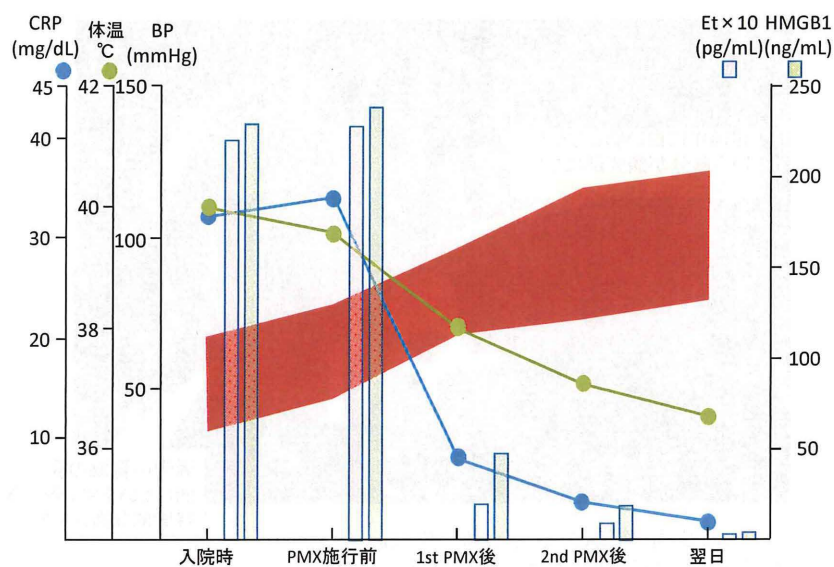
PMX1本目施行前後、2本目後、2本目翌日を通じて血圧、体温、WBCが改善。CRP、エンドキシン、HMGB1が減少した。

23日目：退院。

急性期の状態には48時間で劇的に臨床像を改善できる方法(PMX-DHPの適用)を検討することが重要である。

Blood Purif 2011;32:139-142

症例提示: 多発性嚢胞



症例提示: 多発性嚢胞

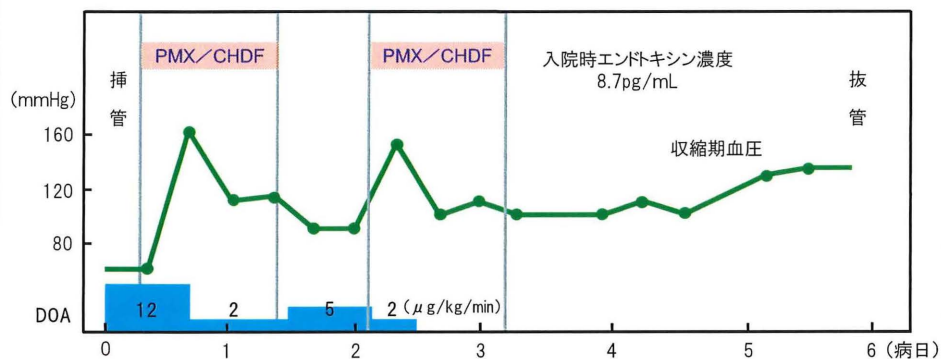
PMX施行前後の各パラメータの変化

	入院時	PMX 前	PMX 1st後	PMX 2nd後	PMX 2nd翌日	参考) 正常値
SBP,mmHg	68	78	96	116	122	130
DBP,mmHg	36	46	68	74	80	85
体温, °C	40.0	39.6	38.0	37.2	36.6	
白血球数, / μ L	30,000	28,600	11,000	8,000	6,800	<8,000
CRP,mg/dL	32.0	34.0	8.6	4.2	2.0	< 0.5
エンドトキシン,pg/mL	2,200	2,280	220.0	86.4	22.2	< 10
HMGB1,ng/mL	230.8	240.6	48.5	18.2	3.7	< 1.0

- PMXの適用後エンドトキシン、HMGB1のレベルが急速に減少した。
- バイタル(血圧、体温)、WBC、CRPのデータが著明に改善した。

Blood Purif 2011;32:139-142

重症尿路感染によるDICを合併した敗血症性ショック



入院2時間後：血圧 60mmHg台、無尿

→1回目30分 血圧123/75mmHg、尿量170mL/hrに改善。
以降は昇圧剤(DOA)も減量

第3病日：ドパミン増量($5\mu\text{g/kg/min}$)、炎症所見継続

→2回目30分 DOA点滴を終了、以降検査所見改善

救急医学 2012;36(11):1598-601

第21回 エンドトキシン血症救命治療研究会

2017年2月10日(金)・11日(土・祝)

コンgresクエア日本橋

〒103-0027 東京都中央区日本橋1-3-13 東京建物日本橋ビル

TEL:03-3275-2090

大会テーマ
「敗血症
新時代」

シンポジウム

1. 敗血症新定義と急性血液浄化療法
2. 敗血症新定義をふまえた有効性の評価

講演者

I. 日本版敗血症診療ガイドライン2016:作成過程と推奨内容
日本版敗血症診療ガイドライン2016 作成委員会 小倉 裕司 先生

II. ARDSの人工呼吸管理-肺保護戦略のその後-
岡山赤十字病院 呼吸科 崎岡 宏明 先生

III. ECMOは集中治療のパラダイムシフトをもたらすか?
日本医科大学付属病院 外科系集中治療科 市橋 晋吾 先生

IV. 敗血症患者の栄養管理
高知大学医学部 災害・救急医療学講座 長野 修 先生

ランチョンセミナー

敗血症における
凝固線溶異常の病態生理

鹿児島大学病院 救命救急センター
鹿児島大学大学院 医学部総合研究科 システム血液制御学講座
伊藤 隆史 先生

料金 ●1日券(昼食5,000円、コメディカル5,000円)
●2日券(昼食8,000円、コメディカル8,000円)
※昼食交通費込み

会場 川崎医科大学 演習棟 集中治療学3 教室 片山 浩

連絡先 1705-8505 鹿児島市中央区山下2-6-1
TEL:085-225-2111 FAX:085-225-2122

担当 犬養 一郎、日慈野 台 一、末村 孝子

