

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



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

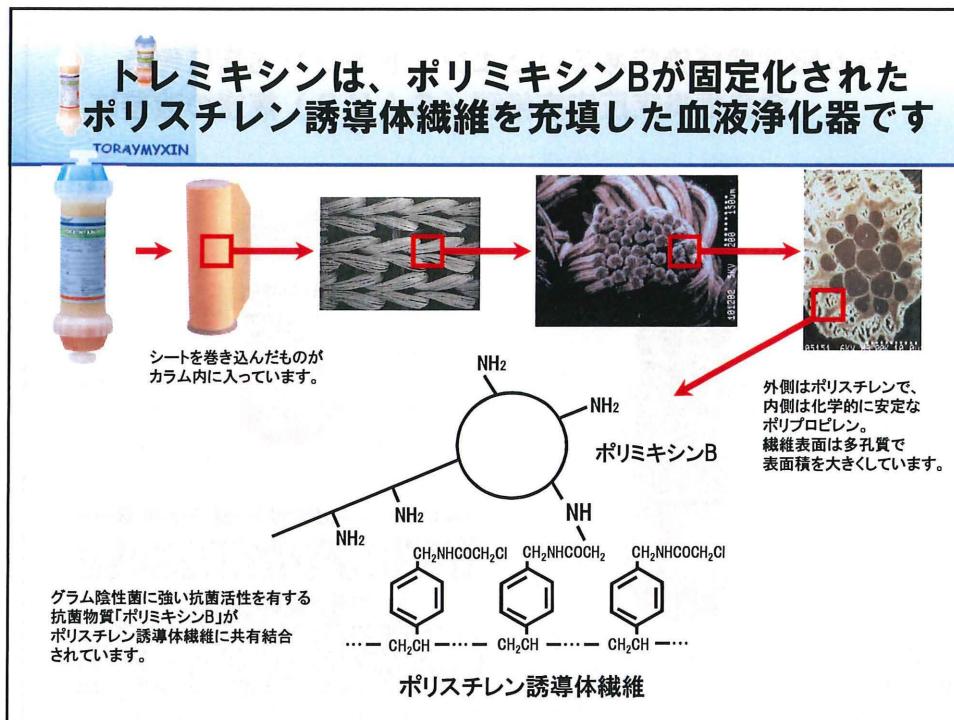


		PMX-20R	PMX-05R	PMX-01R
寸法	長径 最大直径 胴径	225mm 63mm 49mm	133mm 55mm 40mm	133mm 55mm 25mm
容量	糸充填量 血液容量	56±3g 135±5mL	15±2g 40±3mL	4±1g 8.0±2.5mL
施行法	洗浄生食量 血液量 灌流時間	4.0L 80-120mL/分 2.0時間	2.0L 20-40mL/分 2.0時間	0.5L 8-12mL/分 2.0時間

PMX-20R



PMX-01R



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固定化纖維カラムの効果: 系統的レビュー

Crit Care 2007;11: R47

Research

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

Dinna N Cruz^{1,2}, Mark A Porazella³, Rinaldo Bellomo⁴, Massimo de Cat⁵, Natalia Polanco⁶, Valentino Corradi⁷, Paolo Lentin⁸, Federico Nalessi⁹, Takuya Ueno¹⁰, V Marco Ranieri¹¹ and Claudio Ronco¹²

Receiving date: 14 January 2007; revised: 1 Feb 2007; Accepted: 1 Mar 2007; Published: 29 Apr 2007

Crit Care 2007; 11:R47. doi:10.1186/cc5780

This article is online in its entirety in the journal's online archive at <http://ccforum.com/content/11/2/R47>

© 2007 Cruz 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.

Extracorporeal removal of the proinflammatory endotoxin membrane of gram-negative bacteria, considered important to the pathophysiology of sepsis, has been mainly addressed by polyphosphate fibers (PMX-F). It is a medical device that aims to remove circulating endotoxin by adsorption, therapeutically priming the patient for subsequent antibiotic therapy.

We performed a systematic review to describe the effect in septic patients of direct hemoperfusion with PMX on outcome measures, including mortality, organ dysfunction, oxygenation, and mortality reported in published studies.

Methods: We searched PubMed, the Cochrane Collaboration Database, and bibliographies of retrieved articles and consulted with experts in the field. We included prospective, retrospective observational studies, pre- and post intervention design, and randomized controlled trials were included. Three authors (DR, MR, and CR) independently assessed the publications – 9 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 50%; $p < 0.001$), and serum lactate decreased from 2.1 to 1.8 μ g/kg per minute (95% CI, 0.4 to 3.9 μ g/kg per minute; $p = 0.01$) after PMX-F. There was significant intertrial heterogeneity for MAP and serum lactate. The heterogeneity was resolved when analysis was stratified for baseline MAP. The mean arterial pressure of oxygenation of mixed venous blood (PaO₂/PaCO₂) increased by 12 mm Hg (95% CI, 23 to 41 mm Hg; $p < 0.001$). PMX-F therapy was associated with significantly lower mortality (odds ratio, 0.43; 95% CI, 0.43 to 0.65). The trials assessed had a methodological quality.

Conclusion: Based on the critical review of the published literature, direct hemoperfusion with PMX appears to have favorable effects on oxygen delivery and PaO₂/PaCO₂ mortality. However, publication bias and lack of blinding need to be considered. These findings support the need for further rigorous study of the 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/F₁O₂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

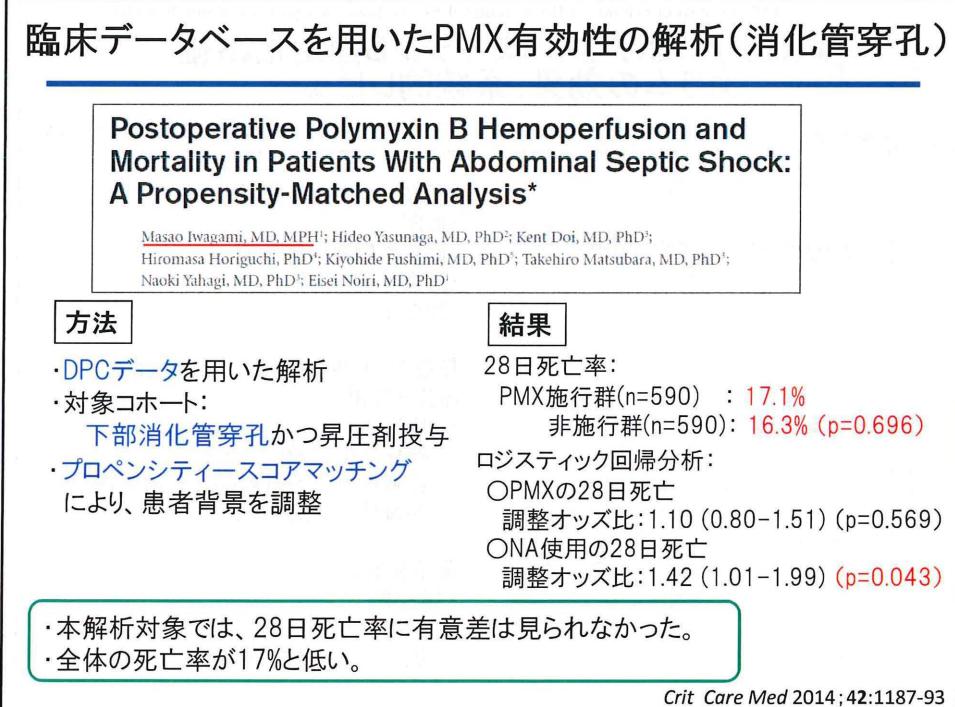
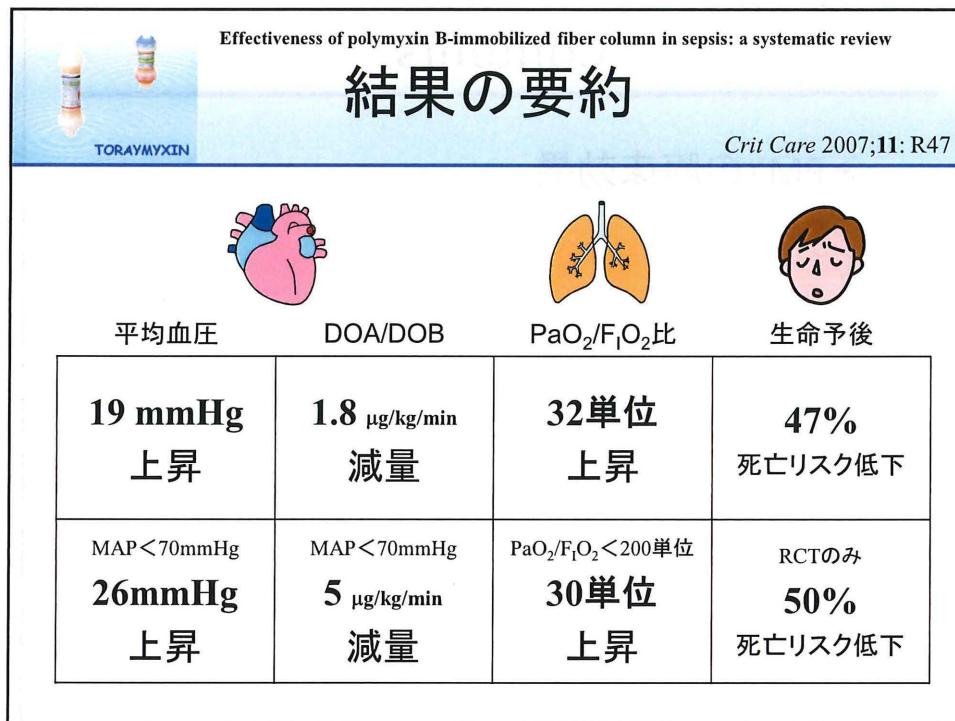
28報

- 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

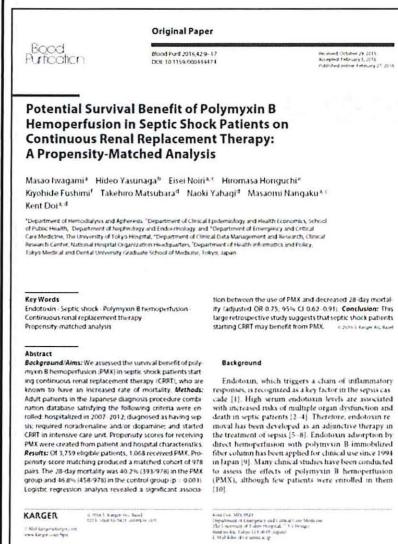
蓄積症例数

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(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、急性膀胱炎の患者、急性肝障害の患者、間質性肺炎の患者は除外した。

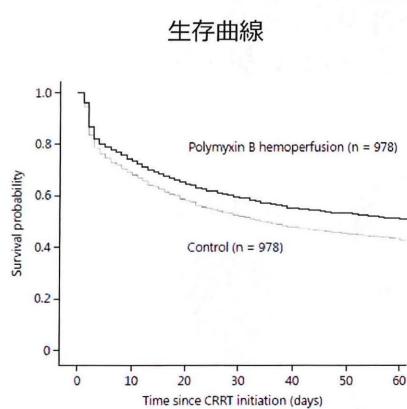
・プロベンシティスコア(1:1マッチング)

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



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。

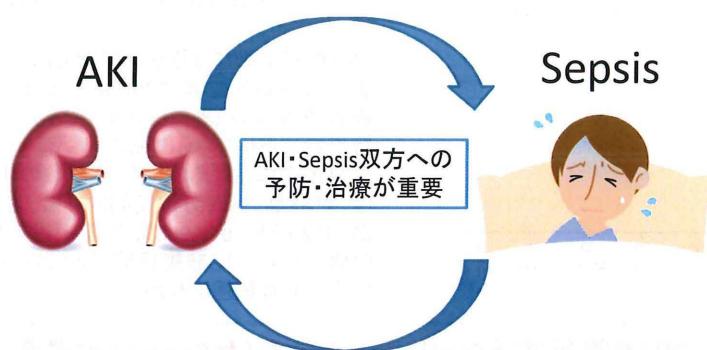
Blood Purif 2016;42:9-17

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 Anestesi e Rianimazione, Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' 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 Ca' 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 Anestesiol 2015;81(5):516-525

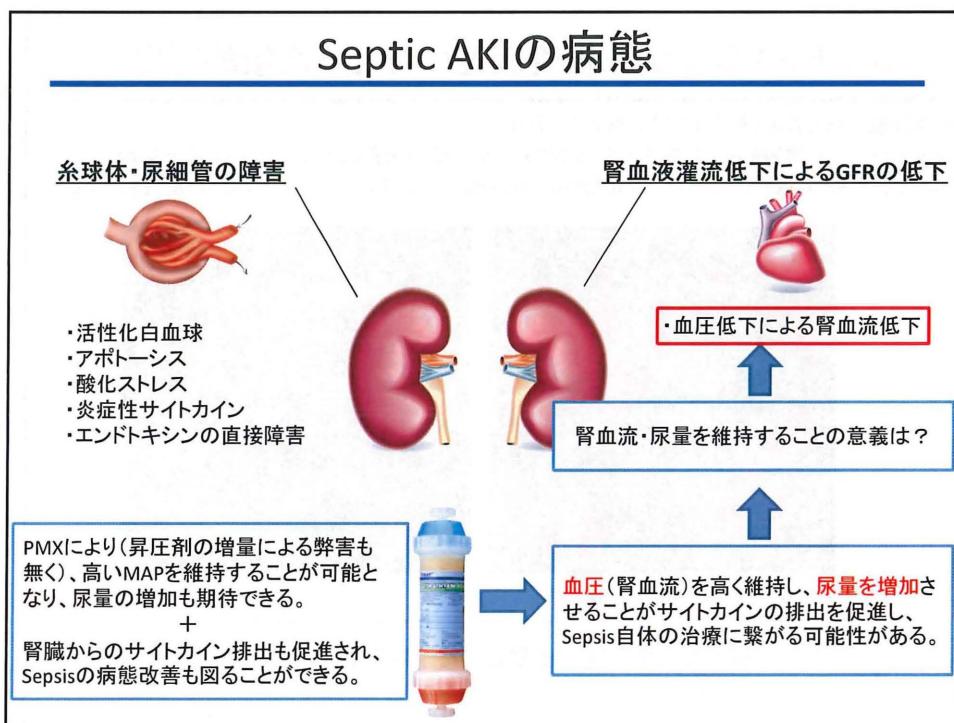
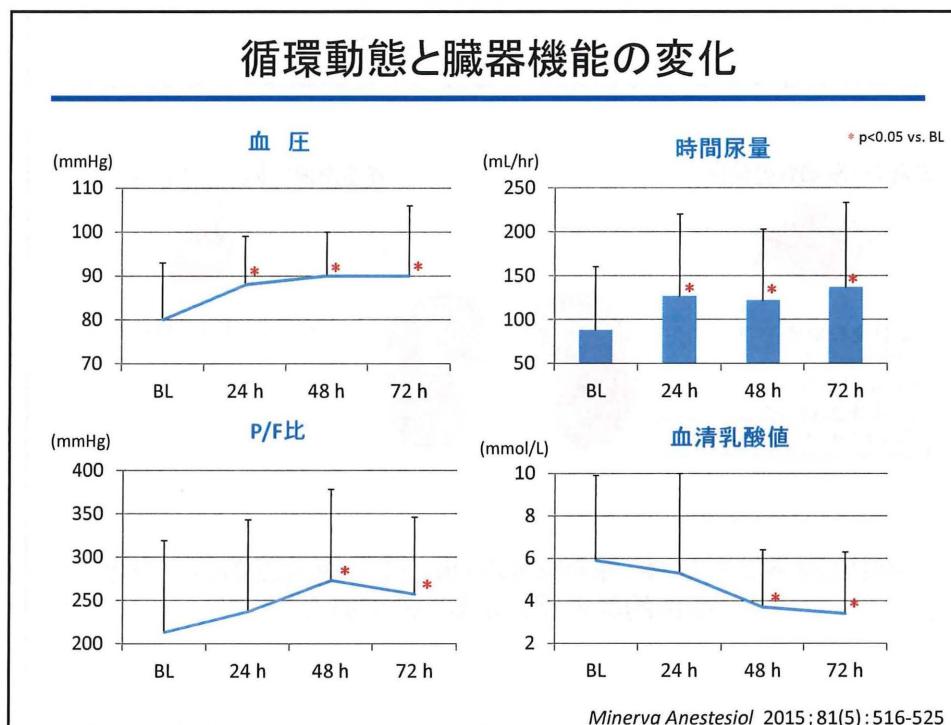
循環動態に対するPMXの効果

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 Anestesiol 2015;81(5):516-525



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



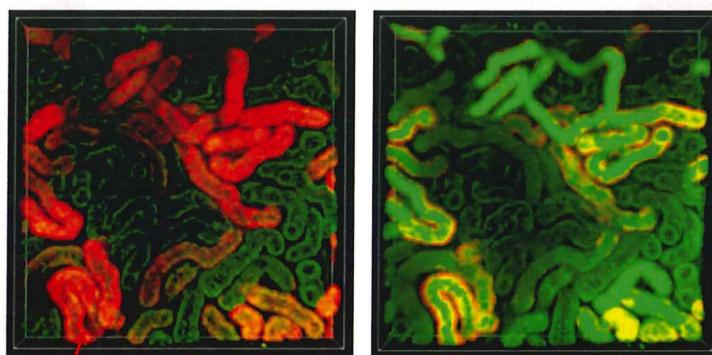
- ・血圧低下による腎血流低下

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態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

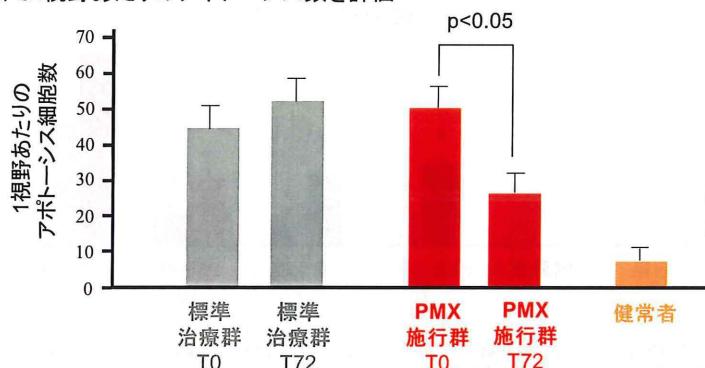
AKIの病態は糸球体・尿細管の障害、腎血液灌流の低下など複合的な要因によるものである。

腎障害 尿細管細胞のアポトーシス

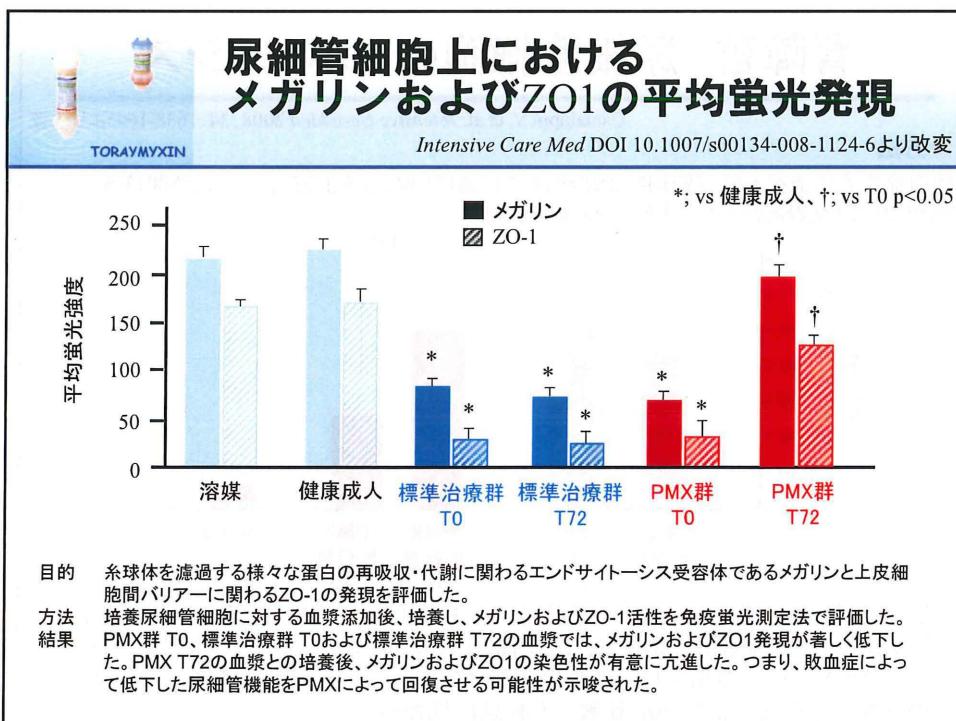
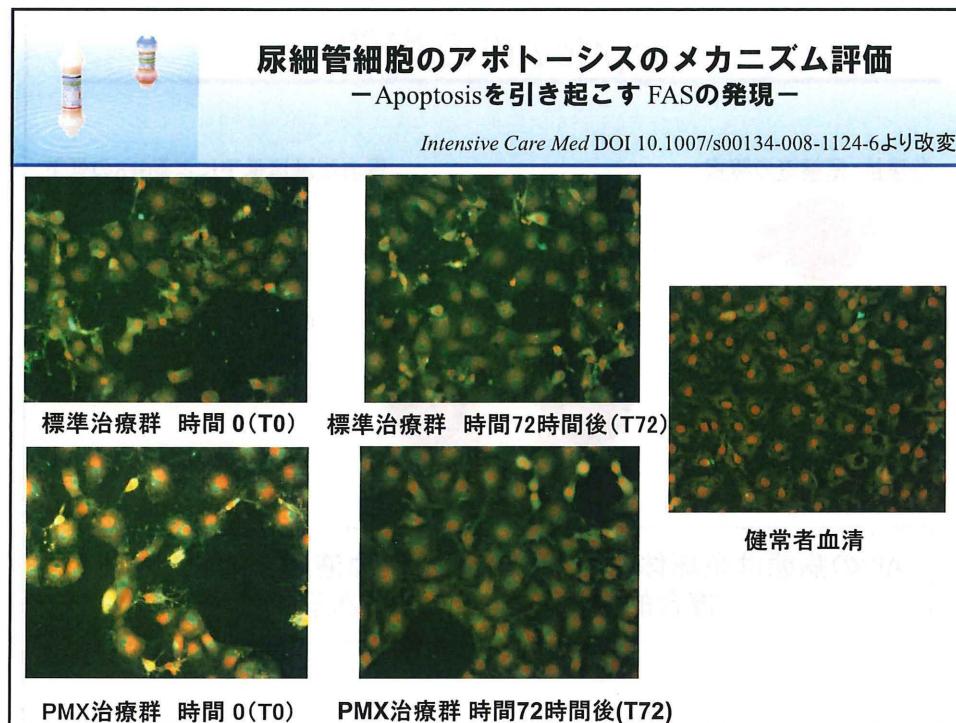
Cataluppi V, et al. *Intensive Care Med* 2008;34:1638-1645より改変

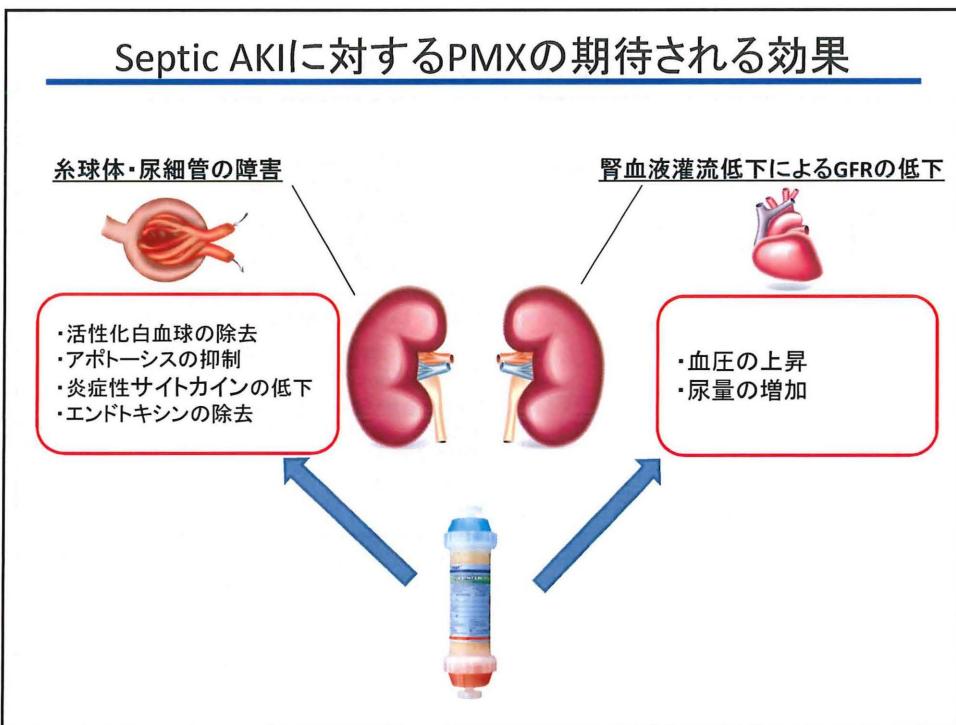
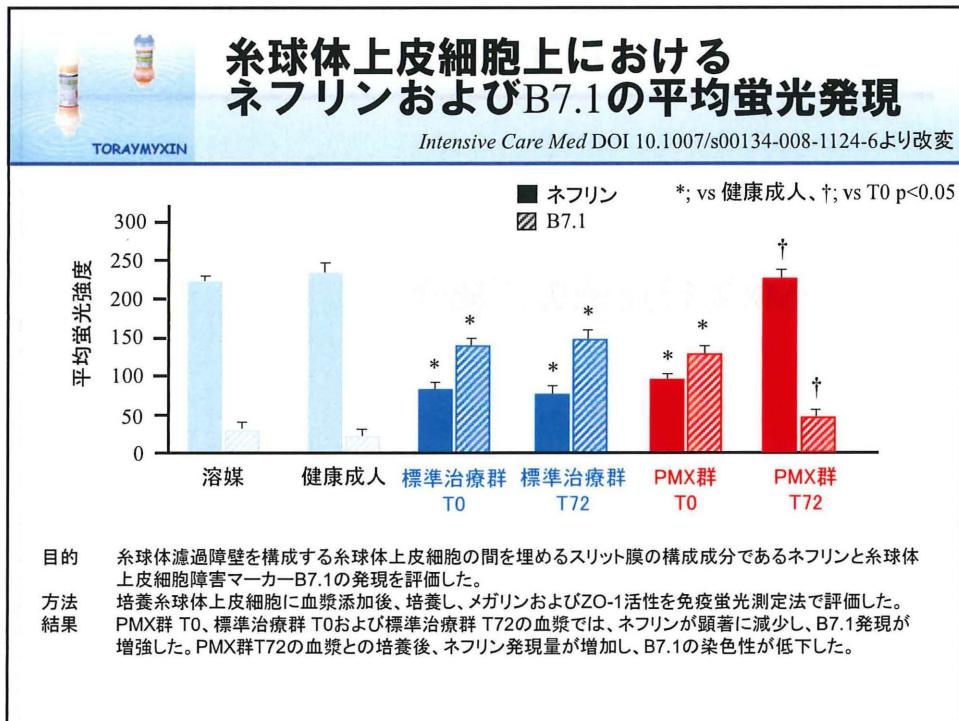
方法

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: 多発性囊胞



症例: 68歳女性

常染色体囊胞腎をもつ患者で、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°C、血圧 68/36mmHg、心拍数 110/分、WBC 30,000/ μ L、CRP 32.0mg/dL、エンドотин 2,200pg/mL、HMGB1 230.8ng/mL

血液・尿培養で肺炎桿菌、綠膿菌陽性
腎孟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、抗生素、ドバミン、アグロブリンを使用。

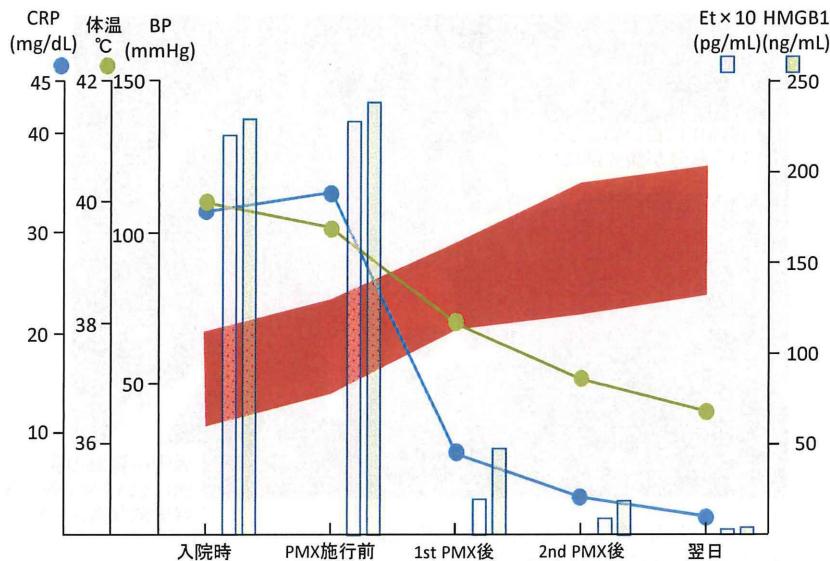
PMX1本目施行前後、2本目後、2本目翌日を通じて血圧、体温、WBCが改善。CRP、エンドотин、HMGB1が減少した。

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

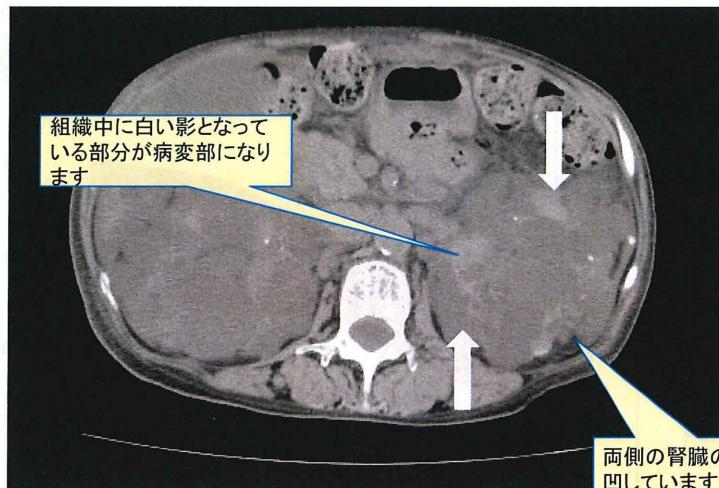
PMX施行前後の各パラメータの変化

	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,/μL	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

図5 腹部CT画像



ADPKDに出血・感染(矢印)が合併している。
両側の腎臓に多数の囊胞がみとめられる。

(中村先生 提供)

重症尿路感染によるDICを合併した敗血症性ショック



症例:67歳 男性

既往歴:特記事項なし

主訴:5日前より排尿時痛、頻尿、残尿感、発熱

現病歴:血圧71/57mmHg、脈拍数70/min、体温36.0°C、顔色不良、末梢冷感、前立腺に圧痛

来院時所見:WBC29,990/μL、CRP 8.72mg/dL、BUN 37.7mg/dL、Cr 2.8mg/dL、血小板6.4万/μL、FDP190μg/mL、PT-INR1.38、DICスコア7点

尿一般検査:濁尿、軽度蛋白・潜血・細菌

急性前立腺炎・敗血症性ショック、DICと診断し緊急入院

入院2時間後血圧低下(60mmHg台)、無尿、意識レベル低下を認め、PMX-DHPおよびCHDFを施行。

PMX/CHDF開始30分で、血圧、尿量などが劇的に改善しDOAが減量、循環動態安定。血液浄化は24時間施行。

第3病日、DOA増量、炎症所見継続のためPMX/CHDFを施行。開始30分でDOA点滴を中止。

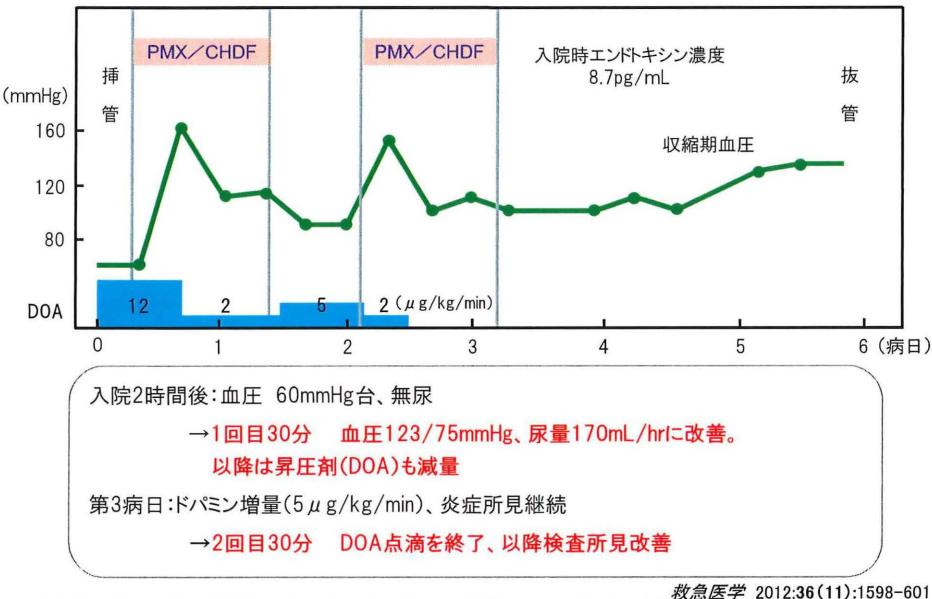
入院時の血中エンドоткин濃度:8.7pg/mL

第6病日抜管、第13病日退院。

感染の状況に応じた治療を適切に行つたことにより救命し得た。

救急医学 2012;36(11):1598-601

重症尿路感染によるDICを合併した敗血症性ショック



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)

コングレススクエア日本橋

〒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」**

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

講演題目

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 林伸司 誠司 先生

III. ECMOは集中治療のノラディ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 市場 智吾 先生

IV. 貧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 医歯学研究科 システム生物学講座
伊藤 隆史 先生

会員 ①日本医師会会員5,000円、コメダ珈琲店3,000円
②日本医師会会員8,000円、コメダ珈琲店5,000円
非会員 2,000円

会員 川崎医科大学 病院・集中治療室3 教授 片山 浩

非会員 〒700-8505 鹿児島市西山2-2-6
TEL:090-225-2111 FAX:090-225-2122

担当者 大橋 一郎、日高野谷一、木村 崇子

