

総説

Critical care における CHDF の cytokine 除去効果 およびその機序について

貞広 智仁・平澤 博之・菅井 桂雄・織田 成人・志賀 英敏・中西加寿也
松田 兼一・北村 伸哉・横張 賢司・新田 正和

千葉大学救急医学

The Efficacy and Mechanism of Cytokine Removal with Continuous Hemodiafiltration during Critical Care

Tomohito Sadahiro, Hiroyuki Hirasawa, Takao Sugai, Shigeto Oda, Hidetoshi Shiga, Kazuya Nakanishi, Kenichi Matsuda, Nobuya Kitamura, Kenji Yokohari and Masakazu Nitta

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Chiba University School of Medicine

Summary Multiple organ failure (MOF) continues to be a main life-threatening condition during critical care. It has been claimed that an activated cascade of humoral mediators including cytokine plays a major role in the pathophysiology of MOF. We reported that the clearance of various cytokines with CHDF positively and significantly correlates to pre-CHDF blood levels of cytokines. The higher the cytokine blood level is, the larger its clearance with CHDF is. The removal of cytokines by CHDF seems to be mainly through the adsorption of cytokines to the hemofilter membrane. We also found that the blood levels of cytokines in patients whose pre-CHDF blood levels were high, decreased significantly with 3 consecutive days of CHDF but that the blood level of cytokines in patients whose pre-CHDF blood levels were low did not decrease with 3 consecutive days of CHDF. We also found that the degree of the decrease in the blood level of cytokines correlated significantly to the degree of improvement in organ dysfunction, indicating a clinical benefit of cytokine removal with CHDF. Therefore we conclude that CHDF can be applied for non-renal indications, aiming at the removal of causative humoral mediators such as cytokines.

Key words: continuous hemodiafiltration (CHDF), continuous blood purification (CBP), cytokine clearance, cytokine blood level, multiple organ failure (MOF)

1. はじめに

Critical care の進歩にもかかわらず、多臓器不全 (multiple organ failure, 以下 MOF) は依然として救命困難な重篤な病態である。そしてこの MOF 発症の病態生理においては、免疫担当細胞から過剰に産生された cytokine をはじめとする各種 humoral mediator と、組織レベルにおける酸素代謝の失調の関与が指摘されている¹⁾。最近では、過剰に産生された cytokine に対する対策として Tumor necrosis factor (TNF) α の monoclonal antibody や、interleukin (IL) 1 の receptor antagonist などを用いた免疫療法の臨床試験が行われているが^{2,3)}、その効果はいずれも否定的であった。この原因の一つとして、複雑に network を形成する各種 cytokine のうち、一つだけ

を block しても十分な治療効果が得られないことが考えられる。一方持続的血液浄化法 (continuous blood purification, 以下 CBP)、特に持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration, 以下 CHDF) は、近年 MOF に対する治療法の一つとして、単に人工腎としてだけでなく、様々な有効性を期待して critical care 領域で施行されるようになってきているが⁴⁾、この CHDF を施行することにより、主に中分子量物質からなる各種 cytokine が同時に、非選択的にそして持続的に除去可能であることが判明してきた^{5,6)}。そこで本稿では CHDF の cytokine 除去効果およびその機序について、主に当科でのデータをもとに述べてみたい。

2. CHDF による cytokine の clearance

CHDF を施行する際、ある溶質の clearance に影響を与える要素としては、hemofilter 膜の素材や膜面積、hemofilter 膜の孔径、血液量 (Q_B)、濾液量 (Q_F)、透析液量 (Q_D) などがあげられる⁶⁾。このため cytokine の clearance を報告する際にはまずこれらの要素を明らかにする必要がある。当科での CHDF の施行条件は図 1 に示すごとく、polymethyl methacrylate (PMMA) 膜からなる膜面積 1.0 m^2 の hemofilter を用い、 Q_B 60 mL/min, Q_F 300 mL/hr, Q_D 500 mL/hr とし、抗凝固剤としてはメシル酸ナファモスタットを原則的に 0.5 mg/kg/hr 用いた。図 2 に CHDF 開始 3 時間後の hemofilter の入口と出口の cytokine

血中濃度を測定し以下の式を用いて算出した clearance と、cytokine 血中濃度との関係を示した。

Clearance = (入口部 cytokine 血中濃度 $\times$ 入口部血液流量 - 出口部 cytokine 血中濃度 $\times$ 出口部血液流量) / 入口部 cytokine 血中濃度。

TNF, IL-6, IL-8 いずれの cytokine も CHDF 施行前の血中濃度と clearance は有意の正の相関を示し、cytokine 血中濃度が高いほど clearance は良好であった。一般にある溶質の clearance は、同一の操作条件で血液浄化法を施行した場合、血中濃度の高低にかかわらず一定である。CHDF による cytokine の clearance でこのように血中濃度が高いほど clearance が高くなるという現象が起こるのは、cytokine の除去原理として濾過や透析だけでなく、膜への吸着が関与

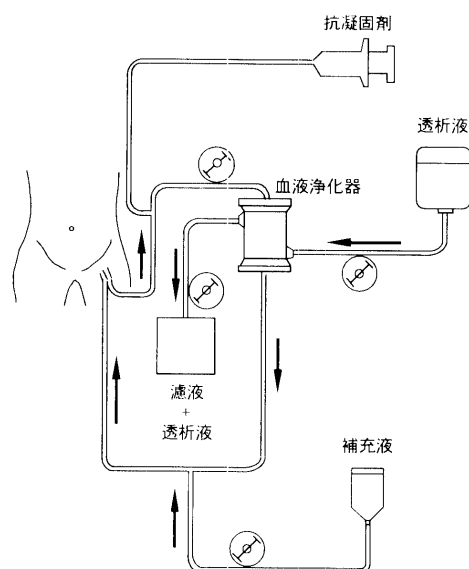


図 1 CHDF のフローダイアグラム

ブロードアクセス	FDL catheter (V-V)
血液浄化器	PMMA 膜 hemofilter EVAL 膜 dialyser PAN 膜 hemofilter
ベッドサイド コンソール	CHDF 専用ベッドサイドコンソール
抗凝固剤	nafamostat mesilate, 低分子ヘパリン
補充液の種類及び 投与方法	電解質液, 後希釈法
施行中の モニタリング	BP, HR, CVP, ACT, TMP 濾液量, 透析液量, 補充液量
透析液	重碳酸透析液 (滅菌)
血流量	60 mL / min
濾過流量	300 mL / hr
透析液流量	500 mL / hr

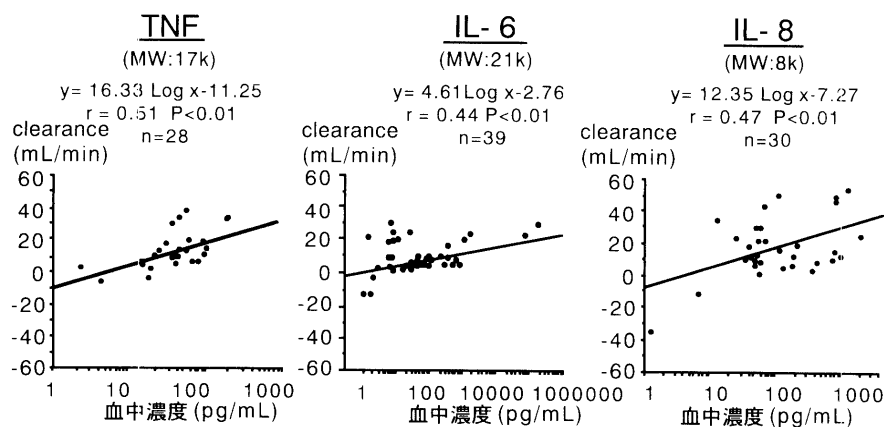


図 2 CHDF における cytokine 血中濃度と clearance の関係

している可能性があるためと考えられる。血液浄化器膜への吸着は血中からの溶質除去原理として重要な役割を果たしていることが指摘されており⁷⁾、今回 cytokine の clearance 測定に用いた PMMA 膜 hemofilter も各種 cytokine を吸着することが報告されている⁷⁾。Cytokine の血中濃度が高いほど hemofilter 膜への cytokine の吸着量が増加し、結果として血中濃度が高いほど clearance も高くなったと考えられる。

吸着が cytokine 除去の主な機序であるとする、次にその吸着能力が問題となる。これは一本の hemofilter で CHDF を長時間施行した場合、吸着する物質により hemofilter が飽和されてしまう可能性があるからである。我々の検討では、24 時間後でも PMMA 膜 hemofilter を用いた CHDF での cytokine の clearance は 3 時間後とほぼ同一の値であり、この結果から PMMA 膜 hemofilter の cytokine の吸着能力はかなり大きく、一本の hemofilter を 24 時間程度使う範囲内では、hemofilter は cytokine で飽和されることはないと考えられた。我々の施設での CHDF 施行における PMMA 膜 hemofilter の平均 life time は約 23 時間であり、我々の施行方法が吸着能の面からも問題ないことが判明した。また一本の hemofilter で長時間 CHDF が施行可能な症例に対しても、これら吸着能のことも考慮して 72 時間で hemofilter を交換することになっている。残念ながら一本の hemofilter で 72 時間経過した後の cytokine 除去能力は検討していない。

3. CHDF による cytokine 血中濃度の変化

実際に上記のような clearance を持つ PMMA 膜 hemofilter を使用し、CHDF を施行した際にはどの程度 cytokine 血中濃度は低下するのであろうか。CHDF を先に述べた条件により連続 3 日間施行した際の TNF、IL-6、IL-8 の血中濃度の変化を検討した結果を図 3 に示す。CHDF 施行前の cytokine 血中濃度により、TNF で 10 pg/mL 以上、IL-6、IL-8 で 100 pg/mL 以上をそれぞれの cytokine の高値群とし、TNF で 10 pg/mL 未満、IL-6、IL-8 で 100 pg/mL 未満はそれぞれの cytokine の低値群として 2 群に分けて検討した。cytokine 血中濃度が高いときほど clearance も高いという検討結果からも推測されるように、高値群では各種 cytokine 血中濃度は有意に低下した。しかし低値群においては cytokine 血中濃度は低下せず、むしろ軽度の上昇を認めた。この機序としては、膜の生体適合性の違いにより cytokine の産生量が変わってくることはすでに報告があるが⁸⁾、生体適合性の高い PMMA 膜においても少量の cytokine はたえず産生されているものと考えられる。そして高値群で cytokine 血中濃度が低下し、低値群で低下しなかった理由としては、高値群ではその産生量が血液全体の cytokine の量から考えて無視できる程度であるのに対し、低値群ではその産生量は無視できず clearance に反映され clearance は負の値をとり、3 日間の血中濃度の変化の検討で軽度上昇という結果

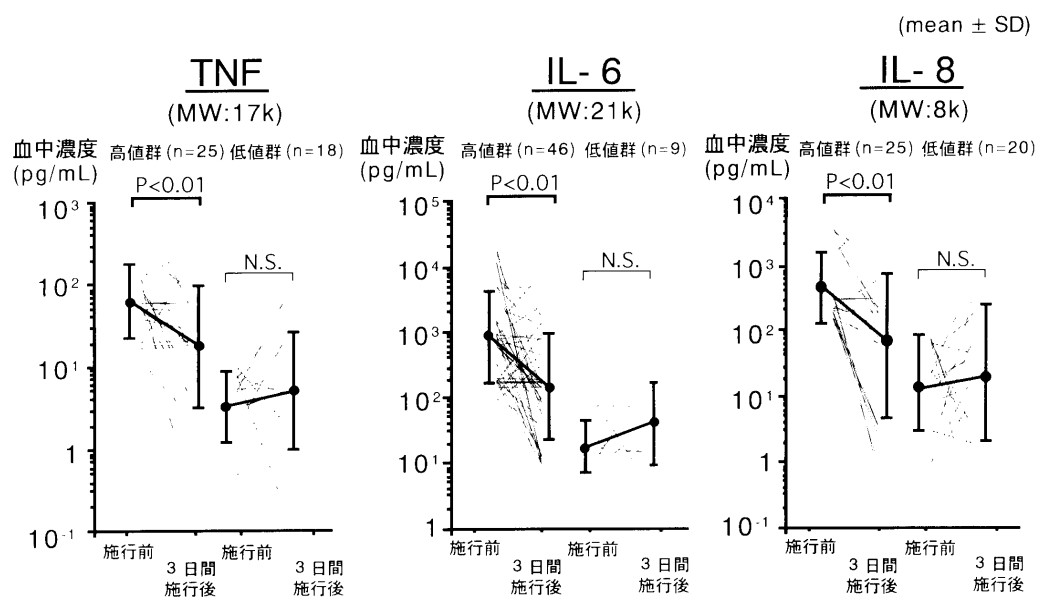


図3 CHDF 3日間施行による各種 cytokine 血中濃度の変化

を得たものと考えられた。そもそも cytokine は生体内の情報伝達に必要なものであり、侵襲に対して過剰に産生されることが全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, 以下 SIRS) を発症させるのであって、この cytokine を抑制しすぎるのは問題があると思われる。実際免疫療法の臨床試験の結果が芳しくなかったことの理由として、前述した以外に、この生体内の情報伝達に必要な量の cytokine までも不活化してしまった可能性もあげられている^{2,3)}。これに比べ CHDF での cytokine 除去においては施行開始時の血中濃度の高低にかかわらず血中の cytokine を全て除去するということがないため、いわば安全弁付きの cytokine modulator ということができる⁹⁾。

一方、CHDF 開始3日後に測定した血中濃度が低下しているのは、CHDF による除去効果ではなく、自然経過や他の治療による効果ではないかといった批判がある。実際に CHDF の cytokine 除去効果を見るのであれば時間的経過の interval を短くし、1～数時間おきの cytokine の変化を呈示すべきだという意見もある。しかしすでに示したように、各種 cytokine の clearance は明らかに正の値を取っており、PMMA 膜を用いた我々の施行方法での CHDF で cytokine が除去可能なことは明らかである。もちろん他の治療による cytokine の低下を否定するものではないが、我々のデータの大多数は単純な術後症例ではなく、重症化する可能性の高い SIRS であるとか、重症急性膵炎、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, 以下 ARDS)、敗血症、劇症肝炎、敗血症性 MOF などであり、特別な治療を行わな

いで3日間で状態が好転するというような症例はほとんど含まれていない。これらの症例においては適切な治療を行わなければ cytokine の血中濃度は高値を維持することを我々は既に報告している^{5,10,11)}。以上のことから我々のデータでの cytokine 血中濃度の低下は CHDF の施行によるものと判断してよいと考えられる。

4. CHDF 施行による cytokine 除去の臨床効果

これは本特集における“CHDF の臨床効果”の項で当教室の北村が報告しており、詳細はそちらを参照してもらいたい。前述したように、なんらかの全身的な侵襲により発症してくる MOF の病態生理においては、各種 humoral mediator と組織酸素代謝の失調が大きく関与している。そして CHDF は直接的に cytokine を中心とする各種 humoral mediator を除去するだけでなく、cytokine の除去により血管の permeability の亢進を抑え、さらに間質からの水分除去などをも介して微小循環を改善し、その結果として組織酸素代謝を改善している。これらの機序により、MOF の予防や治療において CHDF は多大な効果を発揮していることを我々は既に数多く報告してきた^{1,6)}。具体的には cytokine をはじめとした各種 humoral mediator がその病態の本態であるといわれている ARDS¹²⁾ や重症急性膵炎¹³⁾ において、CHDF を施行することにより救命率が大きく向上していることがまずあげられる。そして図4、5に示すごとく、CHDF 3日間施行後の TNF、IL-6 血中濃度の変化率と respiratory index (RI) および cellular injury score (CIS)¹⁴⁾ の変化率との相関において、いずれも

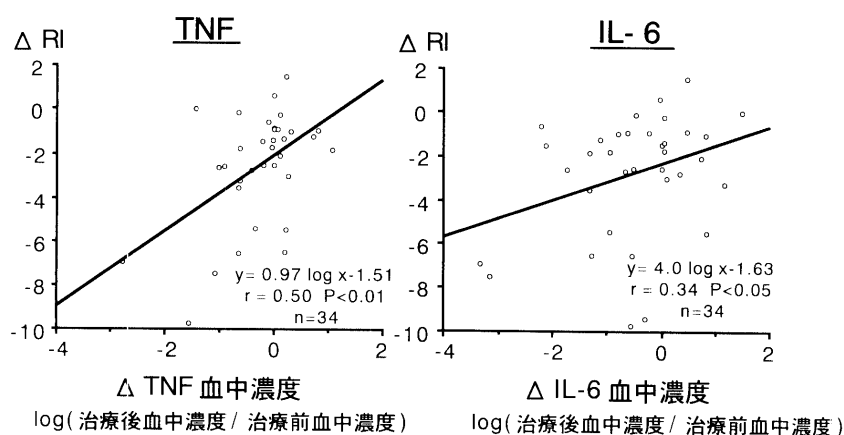


図4 CHDF 3日間施行前後の TNF および IL-6 血中濃度の変化と Respiratory Index (RI) の変化の相関

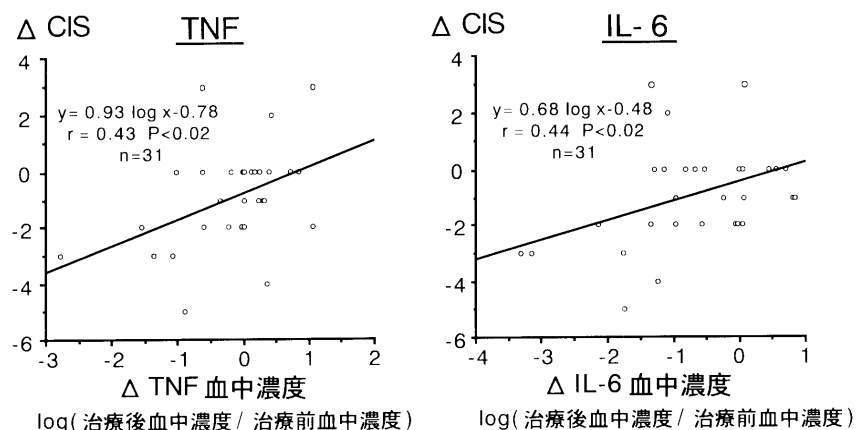


図5 CHDF 3日間施行前後のTNFおよびIL-6血中濃度の変化とCellular Injury Score (CIS)の変化の相関

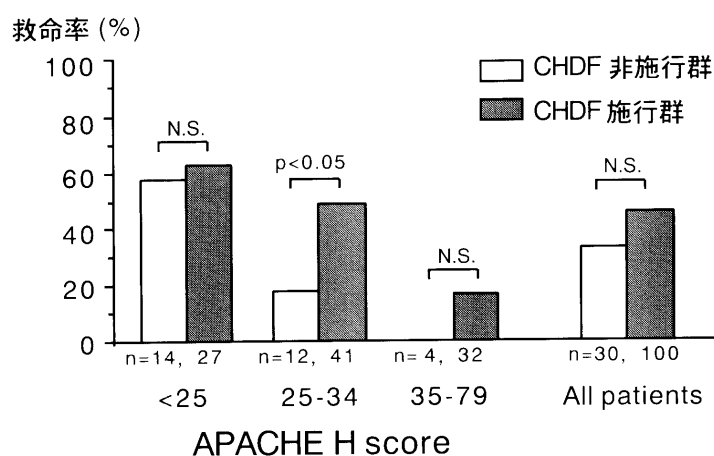


図6 MOF症例におけるCHDF非施行群および施行群における救命率の比較

有意の正の相関があり、CHDFにより cytokine の血中濃度を低下させることが病態や重症度の改善に有用であることが示唆されている。さらにMOF症例でのCHDF施行の有無による救命率の比較に関する検討をmatched controlを用いたhistorical comparisonで行ったところ、図6に示すごとく、APACHE IIで重症度を層別した中等症、重症例において救命率が改善していた。

5. CHDFのcytokine除去に関する有効性の評価

CHDFのcytokine除去に関しては、我々のこれら明快な検討結果に加えて、以下に示すごとく最近国内外において数多くの肯定的な報告がなされている。濱田らは我々と同様PMMA膜を用いたCHDF施行によりTNF、IL-1 β 、IL-6が除去可能であったことを報告しており¹⁵⁾、副島らはPMMA膜を用い、CHDF、CHF、CHDの各種CBPにおいてのIL-6除去能を検討し、いずれのCBPもIL-6を除去可能であるが

CHDFによる除去率が最も高かったと結論している¹⁶⁾。BellomoらはPAN膜を用いたCHDFによりTNF、IL-1 β の除去が可能であることを示し、敗血症による急性腎不全患者のさらなる増悪を予防できたとしている¹⁷⁾。

CHDFのcytokine除去に関しこれら肯定的な報告がある一方で、否定的な論文があることもまた事実である¹⁸⁻²¹⁾。特に欧米での報告においては、各種cytokineがCBPにより除去可能かどうか、そして除去可能であってもそれが治療として有効かどうかという問題に対する結論はいまだcontroversialであり、評価は定まっていないといわざるを得ない。まずこの原因の一つとして、報告ごとにcytokineのclearanceに影響を与える要素が一定でないことから、お互いのデータを比較検討することが困難であることがあげられる。そしてこのclearanceに影響を与える要素の中でも特に重要と考えられるのがhemofilter膜の素材である。hemofilter膜の素材の違いは、物質の吸着能力

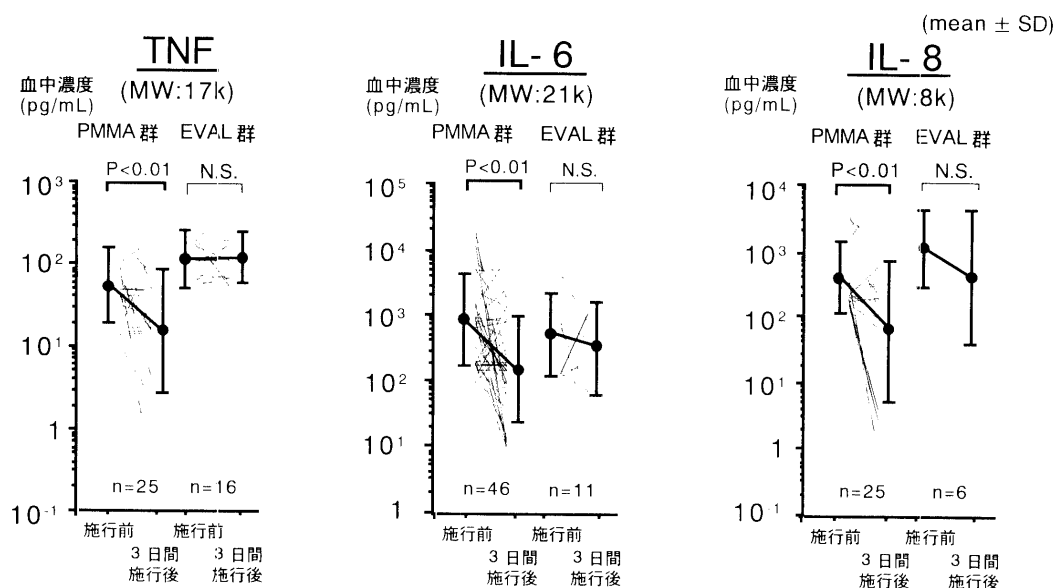


図7 PMMA膜を用いたCHDFとEVAL膜を用いたCHD3日間施行前後のcytokine血中濃度の変化の比較

に影響し、また生体適合性の違いによりCBP施行時のcytokineの産生量にも影響するためである。一例をあげると、ある施設がPAN膜を用いた検討でcytokine除去に関して否定的な結果を出したとしても、それは全く我々のPMMA膜でのデータを否定するものではないということである。図7は当科での、同程度のcytokine血中濃度をもつ症例に対してPMMA膜を用いたhemofilterによるCHDFと、EVAL膜からなるhigh performance dialyzerを用いてPMMA膜hemofilterによるCHDFと同一条件で持続的血液透析 (continuous hemodialysis, 以下CHD)²²⁾を施行した場合の、cytokine血中濃度の変化を示したものである。PMMA膜によるCHDFではcytokine血中濃度は低下したのに対し、EVAL膜CHDでは変化しなかった。これはEVAL膜は生体適合性がPMMA膜ほど良くなく、cytokineを大量に産生してしまうこと、さらにはEVAL膜はcytokineをほとんど吸着しないことによると考えられた。このように、異なった施行条件では全く異なった結果が得られても当然であり、ある一つの施行条件からの結果のみでCBPのcytokine除去の有効性を否定することはできない。また評価が定まっていないもう一つの原因としては、前向き無作為二重盲検 (prospective randomized control trial, 以下PRCT)を行うことが極めて困難であることがあげられる。最近導入されたevidence based medicineを重要視する風潮下では²³⁾、PRCTにて救命率の改善を示さないと万人

を納得はさせられない。しかし、そもそもCBPの対象となるような重症疾患に対してPRCTを行うことは本邦においては非常に困難であり、我々はCHDFがMOFの治療や予防に極めて有効であるとの結果を得ているので、今更PRCTを施行することはむしろunethicalであるとすら考えている。したがって当科でのCHDF施行の有無による救命率に関する検討はmatched controlを用いたhistorical comparisonしか呈示できなかった。

6. おわりに

CHDFによりcytokineをはじめ各種humoral mediatorを除去するという治療は非常に魅力的なものであり、この治療の有効性の確立はcritical care領域の疾患においては特に重要な課題である。本邦では健康保険上で98年4月より持続緩徐式血液濾過術が腎不全を合併しない重症急性膵炎や劇症肝炎、肝不全などにも適応されることとなった。CHDFのnon-renal indicationでの治療が、疾患は限られているものの、認められたということであり、一歩前進した感がある。しかし欧米での評価がcontroversialであることもあり、PRCTは困難であるとしても、今後さらに症例を重ねCHDFでのcytokine除去治療の有効性を確立し、さらにより効率的なcytokine除去方法をも確立していかなければならない。

文 献

- 1) 平澤博之: 敗血症性多臓器不全の病態に関する最近の知見とそれに立脚した治療. 日救急医学会誌 **5**: 225-250, 1994
- 2) Clark MA, Plank LD, Connolly AB, et al: Effect of a chimeric antibody to tumor necrosis factor α on cytokine and physiologic responses in patients with severe sepsis. A randomized, clinical trial. Crit Care Med **26**: 1650-1659, 1998
- 3) Opal SM, Fisher CJ, Dhainaut JFA, et al: Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Crit Care Med **25**: 1115-1124, 1997
- 4) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: 急性血液浄化法の実際. 多臓器不全に対する血液浄化法. 集中治療 **6**: 313-321, 1994
- 5) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他: CHDF による humoral mediator の除去は有効である. 集中治療 **9**: 786-796, 1997
- 6) 平澤博之, 松田兼一, 菅井桂雄, 他: 持続的血液濾過透析 (CHDF) はサイトカインを除去するか. Non-renal indication を目指して. 日集中医誌 **5**: 345-355, 1998
- 7) Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Schifferli JA: Is adsorption an important characteristic of dialysis membranes? Kidney Int **49**: 309-313, 1996
- 8) Lang S, Kuchle C, Fricke H, et al: Biocompatible intermittent hemodialysis. New Horiz **3**: 680-687, 1995
- 9) 松田兼一, 平澤博之, 志賀英敏: CHDF による SIRS の制御. 集中治療 **10**: 863-872, 1998
- 10) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他: 高 cytokine 血症対策としての血液浄化法. 臨外 **52**: 629-634, 1997
- 11) 平澤博之, 織田成人, 北村伸哉: High risk SIRS の見分け方. 医薬の門 **37**: 44-48, 1997
- 12) 松田兼一, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: ARDS に対する最新の治療法. その効果と限界. 血液浄化法. 集中治療 **9**: 1013-1024, 1997
- 13) 貞広智仁, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: 重症急性肺炎に対する持続的血液濾過透析 (CHDF) の有用性. 日アフェレシス会誌 **16**: 489-498, 1997
- 14) Oda S, Hirasawa H, Sugai T, et al: Cellular injury score for multiple organ failure severity scoring system. J Trauma **45**: 304-311, 1998
- 15) 濱田良一, 岸 秀行, 堀田緒留人, 他: PMMA 膜を使用した CHDF によるサイトカインの除去効率. 集中治療 **9**: 229-233, 1997
- 16) 副島由行, 山本 彩, 立石彰男, 他: 各種血液浄化法における IL-6 除去能について. 集中治療 **10**: s181-s182, 1998
- 17) Bellomo R, Tipping P, Boyce N: Continuous venovenous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. Crit Care Med **21**: 522-526, 1993
- 18) Hoffmann JN, Hartl WH, Deppisch R, et al: Effect of hemofiltration on hemodynamics and systemic concentrations of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis. Intensive Care Med **22**: 1360-1367, 1996
- 19) Heering P, Morgera S, Schmitz FJ, et al: Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. Intensive Care Med **23**: 288-296, 1997
- 20) Schetz M, Ferdinande P, Van den Berghe G, et al: Removal of pro-inflammatory cytokines with renal replacement therapy: sense or nonsense? Intensive Care Med **21**: 169-176, 1995
- 21) Silvester W: Mediator removal with CRRT: Complement and cytokines. Am J Kidney Dis **30**: s38-s43, 1997
- 22) 貞広智仁, 平澤博之, 松田兼一: CHDF の理論と実際. 抗凝固剤を用いない CHDF. 集中治療 **9**: 943-951, 1997
- 23) Kaplan AA: Continuous renal replacement therapy (CRRT) in the intensive care unit. J Intensive Care Med **13**: 85-105, 1998