

総説

持続血液濾過(CHF)・持続血液濾過透析(CHDF)による サイトカインの除去—その機序および効果について—

中 敏夫*・篠崎 正博*・森永 俊彦*・那須 英紀*・乾 晃造*・阿部 富彌**

和歌山県立医科大学*高度集中治療センター, **腎センター

The Removal of Cytokines by Continuous Hemofiltration (CHF) and Continuous Hemodiafiltration (CHDF)

Toshio Naka*, Masahiro Shinozaki*, Toshihiko Morinaga*, Hideki Nasu*, Kouzo Inui* and Tomiya Abe**

*Critical Care Medical Center, **Kidney Center, Wakayama Medical College

Summary We reviewed the removal of cytokines by continuous hemofiltration (CHF) and continuous hemodiafiltration (CHDF). The mechanisms of the processes are by convection (filtration), diffusion (dialysis) and adsorption. Removal by convection or diffusion is constant but it is small in amount. Removal by adsorption is more than that by convection or diffusion 2 to 4 h after starting CHF or CHDF, but its efficacy decreases later. But plasma cytokine levels did not change because the clearance of cytokines by CHF or CHDF is much smaller than its endogenous elimination. We concluded that the removal of cytokines by CHF or CHDF is not effective to decrease plasma cytokine levels and do not alter cytokine kinetics.

Key words: continuous hemofiltration, continuous hemodiafiltration, cytokine, adsorption, clearance

1. はじめに

サイトカインは単球・マクロファージやリンパ球から産生され微量で局所的あるいは全身的な炎症反応を惹起し、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome; SIRS) や多臓器不全 (multiple organ failure; MOF) の humoral mediator として注目を集めてきた。その病態の解明の進歩にもかかわらず、現在でも MOF は救急・集中治療領域での主要な死亡要因の一つでその救命率は 30%前後にとどまっている。したがって MOF の救命率の改善を目的として種々の治療法が試されてきたが、抗エンドトキシン抗体、抗 tumor necrosis factor α (TNF- α) 抗体などの抗 mediator 療法は予後の改善がえられず、すべて開発が中止になっている。それに対し最近、持続血液濾過 (continuous hemofiltration; CHF) や持続血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration; CHDF) による cytokine 除去が注目されるようになったが、その機序や効果について研究者の間で意見が異なり¹⁻⁴⁾ 現在までのところ一定の見解を得ていない。

今回これら血液浄化法によるサイトカインの除去について述べる。

2. サイトカインの内因性クリアランス

サイトカインは炎症局所で免疫担当細胞の細胞表面受容体に結合するほか、いったん血中に入ると $\alpha 2$ マクログロブリンや可溶性受容体との結合により免疫複合体となり不活化される。血液中のサイトカインの半減期は 5~10 分と極めて短く、たとえば Interleukin (IL)-6 は 3~7 分、TNF- α は 5~10 分である⁵⁾。血中に入ったサイトカインは指数関数的に低下し、SIRS においてサイトカインが高値を示し続けるのは炎症局所においてめまぐるしく産生されつづけられているためと考えられる。サイトカインのクリアランスはクレアチニンのように腎臓からのみしか除去されず血中で安定しているような物質の除去とは意味合いが異なっている。たとえば体重 60 kg の成人の循環血量は約 4,600 ml であるが、サイトカインが 5~10 分で半減するとすると、5~10 分で 4,600 ml の半分すなわち 2,300 ml 中のサイトカインが除去されること

になり生体がつサイトカインの内因性クリアランスは230~460 ml/minということになる。したがって血中に入ったサイトカインはCHF/CHDFにより短時間で大量に除去されない限りそのほとんどが生体内の消去機構により除去される²⁾。CHF/CHDFでのサイトカインの除去を論じる場合この内因性クリアランスを十分考慮に入れる必要がある。

3. CHF/CHDFによるサイトカインの除去

サイトカインの除去機序としては濾過・透析、吸着が考えられている。クリアランスを求める方法としては濾液濃度から求める濾液へのクリアランスと血液中濃度から求める血液からの除去クリアランスの2通りがある。通常これらの値は一致するためクリアランス値はこれら一方の値で表されるが、吸着や産生が関与するサイトカインに関してはこれらの値が一致しない場合が多い。サイトカインの除去機序として濾液へのクリアランスと血液からのクリアランスを同時に検討することにより濾過・透析と吸着による影響を推測する事が可能である。われわれはpolyacrylonitrile (PAN) 膜を用いたCHFを敗血症性多臓器不全10例に行い濾液側および血液側それぞれのクリアランスを算出し検討した(図1)⁶⁾。IL-8は濾液からみたクリアランスは小さいが血液からみたクリアランスは大きく、この差はIL-8が膜に吸着されたものと推測された。一方IL-6は濾液からみたクリアランスは10 ml/min前後で一定であったが血液からみたクリアランスはほとんど0であり、この差はIL-6が濾過膜で産生されているためと考えられた。このようにCHF/CHDFでのサイトカインのクリアランスには濾過・透析、吸着および産生といった因子が影響を及ぼしている。

4. CHF/CHDFでの濾過・拡散によるサイトカインの除去

血液透析での溶質の除去は拡散(diffusion)を、血液濾過では濾過(convection)をその原理としており、濾過透析では拡散および濾過の原理を併せもつことになる。多くの濾過膜のcut-off値は10~20 kdでありTNF- α (17 kd), IL-6 (21 kd), IL-8 (8 kd), IL-10 (19 kd)などのサイトカインの除去は少なからず制限される。中分子量物質の濾過・透析に関してはCHFがもっとも溶質除去に優れ、拡散の原理を用いた透析はサイトカイン除去に不利であると考えられるが、松田らはサイトカイン吸着能がほとんどないEVAL膜を用いたCHDでのTNF- α , IL-6, IL-8のクリアランスはそれぞれ 8.9 ± 5.2 , 10.5 ± 15.3 , 8.4 ± 7.5 ml/minでサイトカイン除去に有効ではなかったと報告している⁷⁾。また濾過についてわれわれは敗血症性多臓器不全10例でPAN膜を用いたCHF

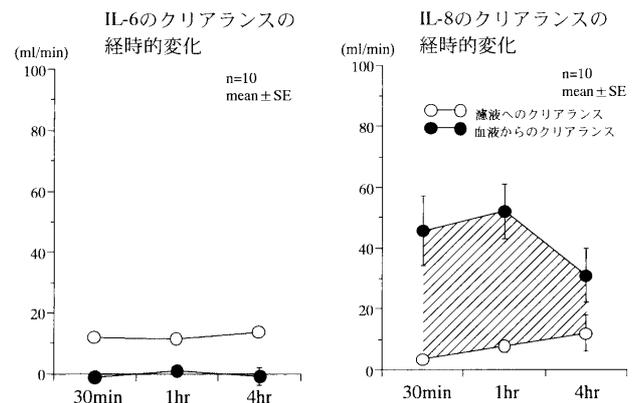


図1 PAN膜を用いたCHFでのIL-6, IL-8の濾液からみたクリアランスおよび血液からみたクリアランスの経時的変化

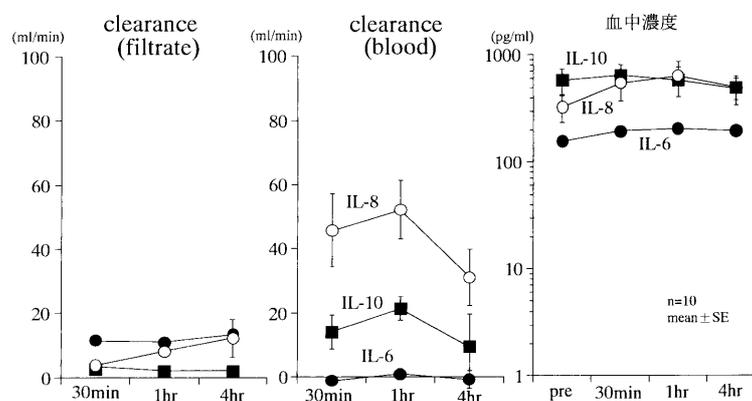


図2 PAN膜を用いたCHFでのIL-6, IL-8, IL-10の動態

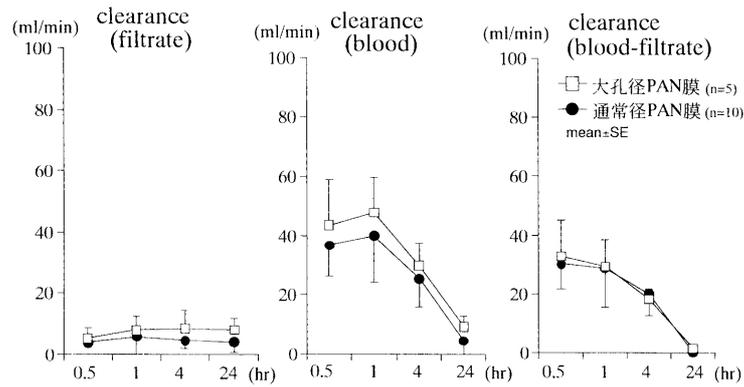


図3 通常径 PAN 膜と大孔径 PAN 膜を用いた CHF での IL-8 のクリアランスの経時変化

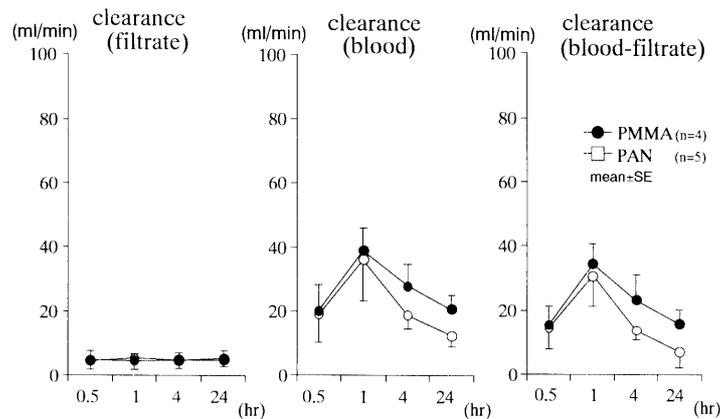


図4 PAN 膜および PMMA 膜を用いた CHF での IL-8 のクリアランスの経時変化

を行い検討したところ 800~1,000 ml/hr の濾液量では IL-6, IL-8, IL-10 の濾液から求めたクリアランスはそれぞれ 11.9 ± 0.6 , 8.1 ± 1.9 , 2.2 ± 0.5 ml/min であった (図2)⁸⁾。サイトカインの濾過クリアランスは経時的にほぼ一定であるがその量は内因性クリアランスに比べ比較にならないほど少ない。また炎症性サイトカインである IL-6, IL-8 と抗炎症性サイトカインである IL-10 の間に差はなく濾過によるサイトカインの除去は非選択的である (図2)^{8,9)}。また最近濾過量の増加を目的としてヘモフィルタの孔径を大きくした大孔径膜が臨床応用されているが濾過クリアランスは若干増加するが大孔径膜でさえ濾過によるサイトカインのクリアランスは 10 ml/min 程度にとどまり有意なクリアランス量の増加には程遠い (図3)¹⁰⁾。

5. CHF/CHDF での吸着によるサイトカインの除去

サイトカインはヘモフィルタに吸着されるが、吸着能は膜の種類およびサイトカインの種類により異

なる¹¹⁾。血液から求めたクリアランスと濾液から求めたクリアランスの差は見かけ上の吸着クリアランスと考えられる (見かけ上というのは産生も含んでいるため)。われわれは敗血症性多臓器不全 10 例で PAN 膜を用いた CHF を行い検討したところサイトカインの種類により吸着クリアランスは異なるがいずれも 30 分から 1 時間が最大でその後漸減した (図1~3)⁸⁾。また平澤らは polymethyl methacrylate (PMMA) 膜は他の膜に比較して吸着能が高く PMMA 膜を用いた CHDF でのみサイトカインの除去は有効であると報告している^{3,4)}が、われわれが敗血症多臓器不全 9 例で検討したところ吸着によるクリアランスは PAN 膜, PMMA 膜のいずれも 30 分から 1 時間が最大でその後漸減し、PMMA 膜と PAN 膜との間の吸着によるクリアランスの差は高々 10 ml/min 程度で有意な差はなかった (図4)。鮎川らも PMMA 膜を用いた CHDF で TNF- α の吸着は 60 分が最高でその後漸減すると報告している¹²⁾。また吸着に関して平澤らはサイトカインの血中濃度が高いほど血液側から求めたクリアランスは多くその機序として吸着が関与し

ているとしている^{3,4)}が、その相関は低く、またそもそも血中濃度と血液側から求めたクリアランスは互いに独立した因子ではなく coupling data であるためそれらの相関関係から吸着を検討することは適当ではない。一般に溶質の吸着能を増加させるためには膜面積の増加・血液流量の増加および頻回のカラムの交換が必要であるがいずれも CHF/CHDF の観点からは現実的ではない。サイトカインの吸着能まで言及した報告は現在までほとんどなされておらず今後の研究成果がまたれるが、吸着は透析・濾過に比較して一定ではなく、最初の1時間程度が最大の効率を呈し、その後効率は徐々に低下するというのが現在までの見方といえる。

6. CHF/CHDF での膜でのサイトカインの産生

古くから透析膜と生体との間のなんらかの生体反応に関してサイトカインの関与が示唆されていたが、近年の PAN 膜、PMMA 膜、polysulfond (PS) 膜と

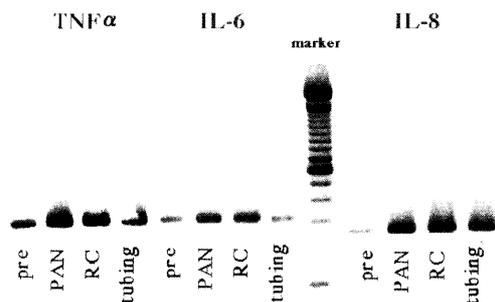


図5 PAN 膜, RC (再生セルロース) 膜, チューブのみの回路 (tubing) を用いた全体外循環での単核球中のサイトカインに対する mRNA の発現パターン (RT-PCR 法)

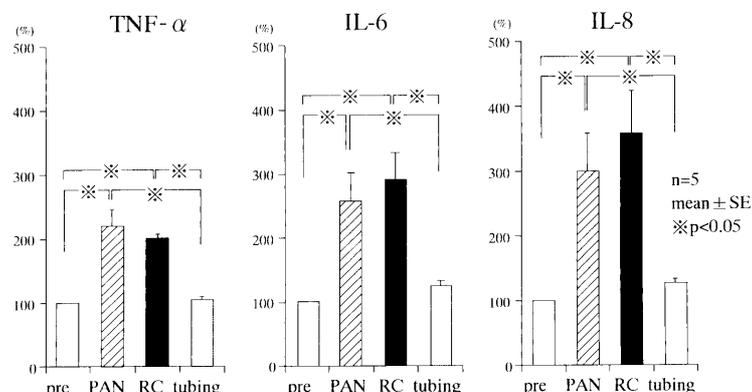


図6 PAN 膜, RC (再生セルロース) 膜, チューブのみの回路 (tubing) を用いた全体外循環での単核球中のサイトカインに対する mRNA の発現量

いった合成高分子膜は血中サイトカイン濃度の上昇はみられずサイトカイン産生はほとんどないと考えられてきた。われわれは健康人の血液を合成セルロース膜 (RC), PAN 膜, チューブのみの回路 (tubing) の3種類の回路で4時間灌流させ, polymerase chain reaction 法により末梢血単核球中のサイトカインに対する mRNA の発現を観察したところ, TNF- α ・IL-6・IL-8 に対する mRNA は RC 膜でも PAN 膜でも同様に発現しており, 高分子膜でもサイトカインは産生刺激を受けることを証明した (図5, 6)^{13,14)}。活性化した白血球は軽微な侵襲によっても過剰なサイトカインを産生すると考えられておりこれら産生刺激は無視できない。

7. CHF/CHDF によるサイトカイン除去が生体に及ぼす影響

前述のようにサイトカインのクリアランスに影響している因子として濾過・透析・吸着・産生があるが、われわれはもっとも効率が良いと考えられる CHF を PAN 膜で施行したところ 24 時間までで IL-6, IL-8, IL-10 のいずれも血中濃度の有意な変化はみられなかった (図2)⁸⁾。また通常径 PAN 膜と大口径 PAN 膜とでも有意な変化はなかった (図7)¹⁰⁾。さらに CHF を PAN 膜および PMMA 膜で施行しても 24 時間まででサイトカインの血中濃度の有意な変化はみられなかった (図7)。これはいずれの機序においても CHF/CHDF によるサイトカインのクリアランスが生体のもつ内因性クリアランスに比較して非常に少ないことによると思われる。もともと CHF/CHDF は重症例に対し負担のかからないように血流量および濾過・透析量を少なくし、効率を犠牲にしてでも安全に

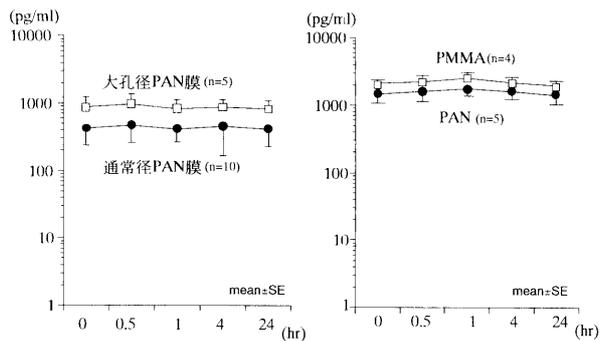


図7 通常径 PAN 膜と大孔径 PAN 膜を用いた CHF での血中 IL-8 の推移 (左図) および PAN 膜および PMMA 膜を用いた CHF での血中 IL-8 の推移 (右図)

血液浄化を施行する方法である。血流量を 60 ml/min に抑えればどのような機序でも溶質のクリアランスは最大 60 ml/min 以上にはならず、この量はサイトカインの内因性クリアランス量の 13~26% にしかならない。諸家のサイトカインに対するクリアランスはばらつきはあるものの 10~20 ml/min の間が多く、実際は内因性クリアランスの 2~8% に過ぎない。Bellomo ら¹⁵⁾ も PAN 膜を用いた CHDF がサイトカインの有意な低下をもたらさなかったとし、Sander ら¹⁶⁾ や Hoffman ら¹⁷⁾ も同様の報告を行っている。一方平澤らは PMMA 膜を用いた CHDF を 3 日間続けることによりサイトカインの有意な低下をみたと報告している^{3,4)} が、この結果は自然経過もしくは他の要因による病態改善に伴う低下である可能性を否定できない。われわれは CHF/CHDF はサイトカインの血中濃度に影響しないと考えているが、結論を出すには対照群との比較試験 (controlled randomized test) が必要である。

8. おわりに

CHF/CHDF によるサイトカインの除去には濾過、拡散、吸着、産生といった因子が影響しているが、いずれの機序をもってしても生体がつま内因性クリアランスには遠く及ばず、CHF/CHDF によるサイトカイン除去には限界があると考えられた。

文 献

- 1) 篠崎正博, 中 敏夫: CHDF による humoral mediator の除去は無効である. 集中治療 **9**: 799-805, 1997
- 2) 篠崎正博, 中 敏夫, 森永俊彦: 急性血液浄化法の現状と展望—特に高サイトカイン血症に対する適応に関して. 日集中医誌 **5**: 357-363, 1998
- 3) 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
- 4) 平澤博之, 松田兼一, 菅井桂雄, 他: 持続血液濾過透析 (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
- 5) Bocci V: Interleukins—Clinical pharmacokinetics and practical implications. Clin Pharmacokinet **21**: 274-284, 1991
- 6) 中 敏夫, 森永俊彦, 篠崎正博, 他: MOF 患者における血液濾過および血液濾過透析によるサイトカインの除去. ICU と CCU **19**: 785-790, 1995
- 7) 松田兼一, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: 出血性合併症を有する症例に対する新しい持続血液浄化法. 集中治療 **9**: 767-776, 1997
- 8) 中 敏夫, 篠崎正博, 森永俊彦, 他: サイトカイン除去を目的とした持続血液濾過 (CHF) の是非について. 集中治療 **9**: s 33-34, 1997
- 9) 中 敏夫, 篠崎正博, 森永俊彦, 他: 持続血液濾過 (CHF) による IL-10 の除去についての検討. 集中治療 **9**: s 135-136, 1997
- 10) 中 敏夫, 篠崎正博, 森永俊彦, 他: CHF, 大孔径膜 CHF, PE によるサイトカイン除去を目的とした血液浄化法の検討. 集中治療 **10**: s 27-28, 1998
- 11) 宮崎哲夫, 内藤秀宗, 藤森 明, 他: 各種透析膜の膜付着物観察. 集中治療 **8**: s 107-108, 1996
- 12) 鮎川勝彦, 古賀 格, 財津昭憲, 他: CHDF による TNF 除去効率. 集中治療 **7**: s 15-16, 1995
- 13) 中 敏夫, 篠崎正博, 森永俊彦, 他: 実験的体外循環でのサイトカイン産生および吸着に関する検討. 日集中医誌 **5**: 33-38, 1998
- 14) 中 敏夫: ヘモフィルタを用いた体外循環での炎症性サイトカインの産生および吸着に関する研究. 和歌山医学 **49**: 1-4, 1998
- 15) Bellomo R, et al: Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. Crit Care Med **21**: 522-526, 1993
- 16) Sander A, Armbruster W, Sander B, et al: The influence of continuous hemofiltration on cytokines elimination and the cardiovascular stability in the early phase of sepsis. Contrib Nephrol **116**: 99-103, 1995
- 17) Hoffman JN, Hartl WH, Deppish R, et al: Effect of hemofiltration on hemodynamics and systemic concentration of anaphylatoxins and cytokines in human sepsis. Intensive Care Med **22**: 1360-1367, 1996