

エンドトキシン吸着

花澤 一芳・谷 徹・遠藤 善裕・林 國瑞

滋賀医科大学第一外科

Treatment for Severe Sepsis by Endotoxin Removal

Kazuyoshi Hanasawa, Tohru Tani, Yoishihiko Endo and Kuo juei Lin

First Department of Shiga University of Medical Science

Summary This article discusses the endotoxin removal of the treatment for severe sepsis. The use of hemofiltration, plasma exchange, and adsorbents of endotoxin for septic patients may be considered a therapeutic tool. Toraymyxin is now widely used in Japan. We report the efficacy of the removal of endotoxin by Toraymyxin (polymyxin immobilized fiber) in this article.

Key words: endotoxin, plasma exchange, hemofiltration, Toraymyxin

1. はじめに

敗血症による死亡率は、様々な治療法例えば大量の抗生物質や心や肺に対する人工臓器補助、腎に対する透析、濾過、感染巣に対する手術、栄養補給がなされているにもかかわらず、今なお高率である。他方グラム陰性桿菌より放出されるエンドトキシン（内毒素）に対する新しい治療手段として、血中よりのエンドトキシン除去や、これを中和する抗体治療に関心が寄せられているが本稿では、主に敗血症/エンドトキシン血症に対する体外循環による治療を国内外の文献および我々の開発したエンドトキシン除去システムに関し総説する。

2. 体外循環による敗血症/敗血症性ショックの治療

2.1 CHF/CH(D)F

2.1.1 動物実験における効果

Sznajder ら¹⁾は犬の塩酸誤嚥性肺炎モデルにて、CHF では PaO₂、肺水腫の程度の改善は得られなかったと報告している。Grootendorst ら²⁾は High volume の hemofiltration にてブタの reperfusion モデルにて bowel damage と生存率を改善したと報告している。Heidemann ら³⁾は、CAVH にてエンドトキシンショックモデルの生存率を改善したと述べている。Stein ら⁴⁾はブタのエンドトキシンモデルにて PVR と lung compliance の改善はあったが、しかし生存率には有意差を認めなかった (Zero-balance HE に

おいて)。

Grootendorst⁵⁾は、High-volume HF はエンドトキシン投与のブタショックモデルにおいて心機能の改善は認めしたが、PVR, SVR に影響しなかったと述べている。Lee ら⁶⁾は CAVH (ポリスルフォン膜) をブドウ球菌投与のブタ敗血症モデルにおいて生存率の改善を報告している。彼らは血液流量および濾過量を変化させ、それぞれの生存時間を検討している。濾過率を 5.5%, 16.6%, 33.4% の 3 群に分ち、これらはそれぞれ生存時間を延長している。しかし、驚く事に濾過率が 16.6% が一番生存率が延長している事である。更にこれらの濾液を濃縮し、健常なブタに投与した所、濾過率の多い (有害物質がたくさん除去された濾液) もの程生存率が延長した。これらの動物実験より、重症敗血症モデルにおける CHF/CHDF の効果は一定の結果を得られていない (恒常性のある効果)。しかし、CHF/CHDF により MDS の除去が為され、心機能の改善を得ている事は誰も異論のない所であろう。

2.1.2 臨床における効果

Ossenkoppele⁷⁾は CAVH を腎不全を伴った敗血症性ショックの患者の 10 人中 6 人生存させたと述べ、CHF の安全性及び fluid over load に対する効果を示した。Voerman⁸⁾は CAVH を重症患者 17 人に施行し、そのうち 13 人は腎不全を伴う敗血症性ショックに施行し、29% の生存率を示した。しかしこれらはいずれも Controlled study ではない。Gotloib⁹⁾は

CHF を非乏尿性の敗血症性 ARDS 患者の 5 症例に施行した結果, Sepsis に引き続く acute pulmonary edema を改善 (RAWP の低下) したと報告した. Coreim ら¹⁰⁰ は, heart surgery の患者に 50 人に HF を, 47 人には non HF でその効果を示し, HF 患者の濾液を動物に投与し, MDF (myocardial depressing factor) を同定した. これらの報告はいずれもこの CHF の手法の技術や満足のいく結果を出せたというのみで除去された物質と病態改善との説得力のあるデータは示せていない.

2.1.3 CHF のまとめ

大量の濾過がその効果を上昇せしめる実験データがある. Storck ら¹¹¹ の最近の報告では 116 人の術後腎不全患者を対象とし, CHF を回路内でポンプを使用した群 68 人と非ポンプ使用群の 48 人で検討した. ポンプ使用群では 29.4% であり, 非ポンプ使用群では 12.5% と救命率に差を認めた. かつ濾液量が 15 L/day を越すと, その生存率を上昇させると, しかしこの検討は本当の意味でランダム化されていないのが欠点である. その効果は大量の濾過により大量のメディエーターと尿毒症のコントロールが充分できたからであろう. CHF/CHDF は確かに腎不全から由来する毒性物質の除去を可能にする. 体液バランスの調整や電解質バランスの補正, 代謝性アシドーシス補正やまた多種多様なメディエーターを除去する. 疑いもなく, これらは TNF/IL-1 などの proinflammatory サイトカインを除去するが, 透析膜や濾過膜によっても, また産生や吸着等の現象が生じている事も事実である. 同時にまた抗炎症性サイトカインの除去も行っている事も事実である. また他のメディエーターやアミノ酸, ホルモン, 治療薬も除去されている事実も現存する. 更に使用材料 (透析膜/濾過膜自身の影響や特性の評価等) まだまだつきつめなければならないことが山積している.

2.2 PE・全血交換

1979 年, Scharfman ら¹²² は 18 才の意識障害にて発症した髄膜炎菌敗血症/髄膜炎患者を報告した. 体温が 41.11°C で血圧 50/30 mmHg, 脈圧 140 bts/min 及び全身に紫斑を認めた. 血液培養でグラム陰性球菌の証明された. DIC が併発しており, 抗生物質や昇圧剤の投与等にもかかわらず, 改善傾向を認めない為に血漿交換が入院後 12 時間後に施行される PE は遠心系のシステム (Amico・continuous-flow centrifuge) を 3 時間 45 分に渡り, FFP 32 単位を

使用した. 重症の呼吸不全と腎不全が 4 週間に渡り持続したが, 適当な治療で改善した. 他方血液凝固異常は 2 日以内に正常化し, PE 治療の奏効を報告した. 彼らはエンドトキシンと活性化された補体 (C5) より発生する DIC を改善する事が当疾患に対する PE の効果と考え, 施行した. Deuren ら¹³³ は 27 名の FMS (fulminant meningococcal sepsis) を 3 群に分けて報告している ① 10 人は従来の治療で生存率は 40% であった. ② 従来の治療+CAVH の治療群 2 人に対しては 1 人死亡した. ③ PE もしくは全血交換を導入した 15 人のうち 12 人が生存 (80%) と早期の PE もしくは全血交換の有効性を報告した. しかしこれは historical control study である. 彼らはエンドトキシンの推移を報告しているが, エンドトキシンは測定し得た患者 8 名全て低下しているが, 治療効果の主な機序をエンドトキシン除去とは考えていない. むしろ IgG や IL-1 ra によるものと推定している. IL-1 や TNF はこれらの重症の疾患では認められないと推定しているが, 実際に測定されていない. しかし機序に関しては, IL-1 や TNF の除去によるものでないと考えている. Gardlund ら¹⁴³ は 14 人の primary septic shock 患者に prospective study を施行した. 14 人中 10 人は systemic meningococcal disease で重症な基礎疾患のない患者であった. 14 人中 12 人に PE を施行し, 14 人の患者の生存率は 11/14 (78%) であり, 残りの 3 人は不可逆性のショックで死亡した. これらの患者は非手術患者に限定した. また彼らは Historical control として 21 人の非 PE 患者についても触れ, その死亡率は 38% であり, PE 患者の生存率が向上した事を報告した. 尚 prospective な study の 14 人のうち 10 人は髄膜炎菌血症で, 3 人は pneumococcal sepsis であり, 残りの 2 人は β -streptococcus と H. influenza である. 結論として, この study はランダム化されていないが, 早期の重症な primary septic shock には有効であると述べている. また彼らは他の文献¹⁵³ で PE による特に TNF- α の除去が有意であったと述べている. また ET, IL-1 β , PAI-1 も低下すると述べている. しかし IL-6 や IL-1 ra は上昇すると述べている. 2 名死亡の中では特に TNF- α , IL-1 β がショックの重症度と相関すると云っている. McClelland¹⁶³ は 19 才女性の meningococcal septicemia の患者で心肺不全を合併したショック患者に PE を施行し, エンドトキシンが 345~180 pg/ml と低下した例と, 61 才の男性の AML 患者の化療後

のカンジダ血症, pseudomonous multophilia, Bacteroides oralis 血症患者で腎不全を合併した患者 (HD を隔日に施行) に PE を施行し, 2 週間の効果が持続した事を報告している。彼は腎不全や肝不全における PE の効果機序については①ビリルビンの除去, ② Toxin の除去, ③アミノ酸インバランスの是正, ④ 補充冷凍血症 (特にフィブロンectin) の重要性を述べている。Janbon ら¹⁷⁾ は, 6 人の敗血症性ショック患者 (3 人の meningococcus, MSSA, MRSA, カンジダ, pneumococcus, 各々1名) に PE もしくは全血交換によるサイトカインの除去もしくは中和という概念をもって施行した。TNF レベルは治療直後 62% 減少させた。彼らは TNF レベルの減少に関しては, 効果を結論しているが, 臨床効果に関しては言及していない。1984 年公文¹⁸⁾ らは, 10 例の多臓器不全に対し遠心分離法による PE を施行し, 2 例を救命した事を報告している。これらは敗血症を目的としたものではないが, 論文中, エンドトキシンか PE で減少した症例のある事を述べている。この中で, PE による血漿成分の変化で CH 50 が過度に低下した例の上昇と, 過酸化脂質の低下に注目し, 補体活性の上昇か, 感染防禦上何らかの効果が期待し得る事を推定した。1981 年内藤¹⁹⁾ らは重症新生児敗血症, とりわけ新生児硬性浮腫症 (Scleremaneonatorum) に対する全血交換を施行し, 有効性の機序のひとつにエンドトキシンの除去を想定した。これらとは反対に PE の敗血症/敗血症ショックに対する治療法としては, 否定的な動物立場をとっている人がある。Natanson ら²⁰⁾ は, 腹腔内に大腸菌を投与した 18 頭の犬のショックモデルを, ①コントロール群 ($n=6$), ② Sham PE (血漿分離してまた戻す) ($n=6$), ③ PE 群 ($n=6$) の 3 群に分けた。②と③の群には大腸菌投与後 5 時間および 24 時間の計 2 回体外循環を施行した。死亡率は③群 (100%)>②群 (67%)>①群 (33%) であり, むしろ PE による治療の奏効が全く得られなかった。平均動脈圧も③>②>①の順により低下していた。PE がむしろ死亡率を増加させ, 且つ循環動態を増悪させた説明として, ショック関与物質が余りとれていない。毒性物質は除去するが, 同時にショックに改善に関与する重要な物質も同時に除去してしまった可能性を指摘し, 人間における PE の使用に対してむしろ有害である可能性を指摘した。1993 年 Blusund²¹⁾ はブタに大腸菌を血中投与し, 致死的敗血症性ショックモデルを作製し, PE の効果の検討を行った。これに先立ち, 1991

年彼ら²²⁾ は同様のモデルで 7%アルブミン置換液を用いた PE と, ただ単に血漿を投与した 2 群で PE 群における TNF の低下およびエンドトキシン濃度の低下を報告し, コントロール群に比し生存率の上昇を報告し, TNF と IL-1 の高値が心機能抑制に関与 (ショック早期において) している事を示した。但し, 当実験モデルにおいての後期におけるサイトカインを減らす意義に関しては, 疑問を投じている。1993 年の彼らの論文では 2 時間の PE を計 3 回 2 時間間隔で行い, 同時に非体外循環下の血漿投与群も検討し, これらの治療群はコントロール群 (無治療群) よりむしろ死亡率が増加し, 短時間における頻回の PE の無効性を述べ, これはイオン化カルシウムの低下に基づくものであると推察している。しかしこの実験ではエンドトキシン濃度の低下群は生存している事も同時に証明している。

2.3 PE/全血交換のまとめ

敗血症/敗血症性ショックに関しては, 髄膜炎菌による敗血症の早期の PE 導入の有効性を強調する論文が多いが, エンドトキシン除去による効果機序を考えるものと, 考えない 2 通りがある。新生児硬性浮腫症に対しても有効性が報告され, 効果機序につきエンドトキシン除去される事をそのひとつとして考えているが, これらの論文に関しては, エンドトキシンの治療前から治療後の変化等に関し, 詳細には言及されていない。サイトカイン (特に TNF) に関しては, Janbon¹⁷⁾ の報告に関する限り除去可能で, 敗血症病態における効果機序のひとつとして考えられている様である。少なくとも臨床における PE もしくは全血交換に関しては, マスクされている種々の因子が多く, 当然といえば当然であるが, controlled study が非常に困難な事を考えると, 敗血症性ショックに対する効果の直接証明は現在の所, 何ともいえないというのが現状である。

他方, 実験的検討からは Natanson²⁰⁾ の実験はむしろ PE の弊害を指摘している事は臨床の場での病態が実験モデルの Simulation とはかなり食い違っているとはいえ, 今後我々が検討しなければならない重要課題であると考えられる。

3. エンドトキシン吸着療法

エンドトキシンを吸着する試みは, 1970 年に Nolan²³⁾ らがコレステラミンを用い報告したのが最初である。2 年後彼ら²⁴⁾ は 51 Cr でラベルしたエンド

トキシシンを用い、Dowex 樹脂, Amberlite XAD-2 樹脂および活性炭のエンドトキシシン吸着能を *in vivo* で検討し、人体内エンドトキシシン除去の基礎報告とした。我が国では 1977 年、山崎²⁵⁾らが雑種成犬を使用し、エンドトキシシン静脈注射後 3 時間に渡り、ビーズ型活性炭を用いた DHP により解毒治療を行い、10 頭中 7 頭を救命し得たと報告した。しかし血行動態等やその他の血液学的変化には一切触れていない。1982 年猪原²⁶⁾らは同様の活性炭を用い、小児のエンドトキシシンショック 6 例に対し、5 症例に DHP (HD を併用症例に) を施行し、2 例救命している。彼はこの DHP により血中エンドトキシシンが除去されている傾向を示した。1982 年にはグラム陰性菌に殺菌的な効果を示すポリペプチド系抗生物質であるポリミキシン B がエンドトキシシンと特異的に結合するのを利用し、アガロースビーズや Sepharose などに固定化し、特異的な除去法が検討される様になった。Niwa ら²⁷⁾は BrCN 活性化 Sepharose にポリミキシン B を共有結合させたポリミキシン結合 Sepharose を作成し、Salmonella minnesota R 595 のエンドトキシシンを吸着したと報告した。Minobe ら²⁸⁾はほぼ同時期にアミノヘキシル Sepharose CL-4 B らの種々の担体にヒスタミンを固定化し、スパーサーの鎖長とエンドトキシ

ン吸着能の解析を行った。我々²⁹⁾は 1983 年にポリミキシン B をポリスチレン系の不溶性担体に化学的に結合させた材料 (PMX ファイバー) を当初より人体血液中での使用を目的に開発し、現在では商品名 ToraymyxinR として重症敗血症患者に日本国内にて広く使用されるに至っている。Hou ら³⁰⁾は 1990 年にアスベストを除いた (初期は使用していた) 荷電化深部フィルター (charged depth filter) を開発している。1993 年に Mitzner ら³¹⁾は、多孔性アルロースビーズに polyethylenimine を固定化し、同担体にポリミキシン B を固定化し、血漿よりのエンドトキシシン除去能を検討した。*in vitro* 実験にて血液適合性はセルロースビーズに固定化したポリミキシン B より良いと報告した。Weber ら³²⁾は 1994 年に Cellulose に ligand として、diethylaminoethyl (DEAE-Cellulose) や Polyetheteneimine (PEI-Cellulose/II) を結合したものや、更に Polyethyleimine で被覆したセルロース (PEI-Cellulose/I) を用い、5.0 g/dl の半血清を含んだ生食 1 L にエンドトキシシン (緑膿菌) 20 ng/ml となる様設定し、血漿分離膜を flow rate 200 ml/min で、次いで 2 次回路に PEI-Cellulose/II を 40 ml 注入し、またはブタ全血 1 L を 150 ml/min の flow rate で、2 次回路には DEAE-

表 1 エンドトキシシンの吸着材料

発表年度	報告者	材料	実験条件
1972	Nolan JP	Activated charcoal	<i>in vitro</i>
		Dowex resin	<i>in vitro</i>
1975	Reichelder PS	Barium sulfate filter	<i>in vitro</i>
1977	Sweadner KJ	Millipore filter	<i>in vivo</i>
	Yamazaki Z	Beaded charcoal	<i>in vivo</i> (イヌ)
1980	Hou KC	(Electron positive) charge-modified filter	<i>in vitro</i>
1982	Duff GW	Polymyxin B sepharose	<i>in vitro</i>
	Niwa M	Polymyxin B sepharose	<i>in vitro</i>
	Minobe S	Histamine Sepharose	<i>in vitro</i>
	Inohara T	Poly-HEMA coated charcoal	<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> (ヒト)
1983	Kodama M	Polymyxin B immobilized fiber (PMX)	<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> (イヌ) <i>in vitro</i>
1986	Bende S & Bertok L	Activated charcoal	<i>in vitro</i>
1987	Cohen J		<i>in vivo</i> (ラット)
1989	Kodama M	PMX (Toraymyxin)	臨床応用
1990	Bysani GK	Activated charcoal Kaopetate Polymyxin B Sepharose	<i>in vitro</i>
	Hou KC	Positively charged depth filter	<i>in vivo</i>
1993	Mitzner S	Immobilized Polyethylenimine	<i>in vitro</i>
1994	Weber C	Immobilized Polyethylenimine (MDS)	<i>in vitro</i>
1994	Loneragan JM	Plasorba BR-350	<i>in vivo</i>
1997	Samtleben	H.E.L.P	臨床応用

Cellulose を 15 ml と 25 ml と注入し、エンドトキシンの除去を検討している。PEI-Cellulose を用い、back filtration を施行し、エンドトキシンの除去効果の上昇を報告している。これらの system を彼ら³²⁾は MDS (Micropheres based detoxification system) と称し、数時間の体外循環が可能と述べている。動物実験の報告はなく最近臨床例に始めてトライアルしており、その詳細な報告が待たれる。Cohen ら³³⁾は我々と同様にラットのエンドトキシンショックモデルに対して、ポリミキシン B を Sepharose 4 B に固定化したモジュールを用い、5 匹にエンドトキシン吸着を施行し、血小板数減少と生存率の改善を報告した (表 1)。

4. Toramyxin によるエンドトキシン治療

4.1 対 象

a) 臨床治験 (phase II) (1989 年～1991 年)

明らかな敗血症もしくは敗血症/敗血症性ショックの強く疑われる患者で少なくとも 1 臓器障害以上を持つ患者 42 人を対象とした。うち 37 人はエンドトキシン血症 (New PCA 法処理によるエンドスペース法にてエンドトキシン濃度が 10 pg/ml 以上) が証明され、残る陰性例 5 人は解析対象から除外した。また同時期に PMX 治療を施行しなかった患者を対照群とし、その治療効果を検討した。

b) 臨床治験 (phase III a) (1994 年 2 月～1994 年 7 月)

1)-a) と同一の条件をもつ患者を対象にし、全国 58

施設において PMX の適用された 95 症例 (男性 70 名、女性 25 名) を解析した。男性は平均 60.3 ± 05.2 才、女性は 55.3 ± 18.4 才であった。カラム適用の直前、直後での血中エンドトキシンがトキシカラー法 (TC 法: 生化学工業) またはエンドスペース法 (ES 法) により検出できていた症例について、血中濃度の変化と収縮期血圧、P/F 比、体温などの臨床パラメータの推移との関係、および転帰との関係について検討した。一応 TC 法で 5 pg/ml、ES 法で 3 pg/ml を検出限界値とした。1 症例で 2 本以上のカラムが使用されていた場合の臨床パラメータの採択基準は、血中エンドトキシン濃度が最も高値を示した時期、または最も重症な病態と推定される時期 (収縮期血圧 ≤ 100 mmHg、または P/F 比 ≤ 200 mmHg) のデータとした。

c) 臨床治験 (phase III b)

PMX のエンドトキシン低下と機序について特に血中サイトカインの変動を検討した。24 時間以内、死亡例および感染巣が明確でない症例を除く 73 例にて検討した。

4.2 結 果

a) phase II の臨床結果

37 例のエンドトキシン血症は New PCA 法により測定した。図 1 に DHP 開始前、2 時間灌流直後、翌日のエンドトキシンの変化を示した。DHP 直後および翌日の血中エンドトキシン濃度は有意な低下を示した。表 2 は PMX 治療群および非 PMX 治療群の重症度および生存率を比較検討したものである。PMX

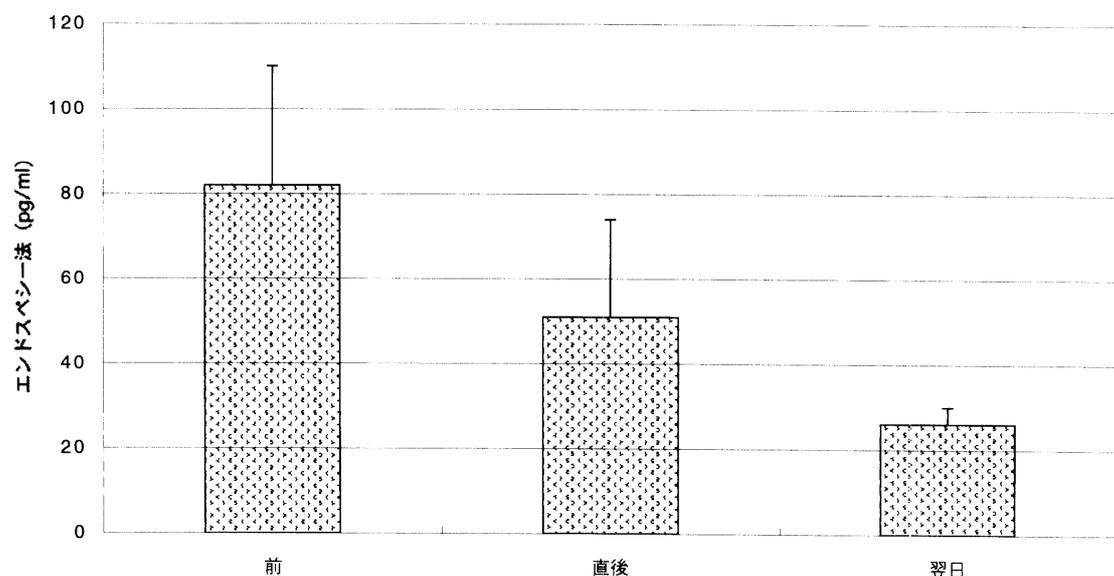


図 1 血中エンドトキシン濃度の変化 (phase II)

治療群は非 PMX 治療群と比し、その重症度、臓器不全数ともに高値を示したが、血行動態の改善および救命率が有意に上昇している事が注目された³⁴⁾。

b) phase III a の臨床結果

ES 法によって測定された症例は 45 症例であり、その内 3.0 pg/ml を越える例は 32 症例であった。TC 法によって測定された症例は 52 症例であり、5.0 pg/ml を越える症例は 48 症例であった。両測定法で測定したのは 22 例で、いずれの方法でも検出限界を越えていた症例は 8 症例であった。このうち真菌感染が確認された 4 例と、確認できていないが異常高値を示した 1 例の計 5 例を対象症例から除外し、TC 法による 43 症例の平均値を求めた。ES 法での血中エンドトキシン濃度の平均値は 33.8 ± 11.0 pg/ml (治療前) から 24.1 ± 9.6 pg (治療後) へ低下した。PMX の治療により、血中エンドトキシン濃度は、有意に低下していた ($p < 0.01$) (図 2)。収縮期血圧の治療直後の改善は、血中エンドトキシン濃度の変化の如何によらず、いずれの群においても認められたが、エンドト

キシン濃度低下群においては改善の程度およびその頻度が高率に認められた。酸素化能指数: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (p/F 比) に関しては、エンドトキシン濃度低下群において、PMX 直後の値が改善した症例が高率に認められた。体温に関しては、エンドトキシン濃度低下群のみならず、不変群においても PMX 使用直後に解熱傾向を示し、翌日にかけては更に改善する比率が増大した。救命率はエンドトキシン濃度低下群で 20/29 (69%) の 14 日以上生存率で、28 日以上生存率は 16/29 (55%) であった。

c) phase III b の結果

患者背景を表 3 に示した。phase II, III a と同様に Goris スコアも 5.5、不全臓器数は 4.2 と重症例であった。phase II, III a と同様にエンドトキシン濃度も低下した (図 3)。血中サイトカイン値 (TNF- α , IL-6, IL-10) も図 4, 5, 6 のごとく有意に低下した。phase II, III a に認められたのと同様に血圧の上昇および昇圧剤の減量が可能であった (図 7)。

表 2 重症度および生存率 (phase II)

	コントロール群 (n=33)	PMX (n=37)	p value
年齢(18~83)	57.9±3	59.2±2.9	無し
男女比	F/M=29/8	F/M=23/10	無し
SSS	39.1±2.7	46.2±3.2	$p < 0.05$
臓器不全数	3.2±0.2	3.8±0.3	$p < 0.05$
生存率	36.40%	54%	$p < 0.01$

表 3 患者背景 (phase III b)

年齢	59.8±1.9
男女比	52/21
Goris スコア	5.5±0.3
不全臓器数	4.2±0.2
SSS	52.1±1.9
APACHE II スコア	22.6±1.0
ショックから PMX 導入日数	6.2±1.2
ICU 入室から PMX 導入日数	6.1±1.3

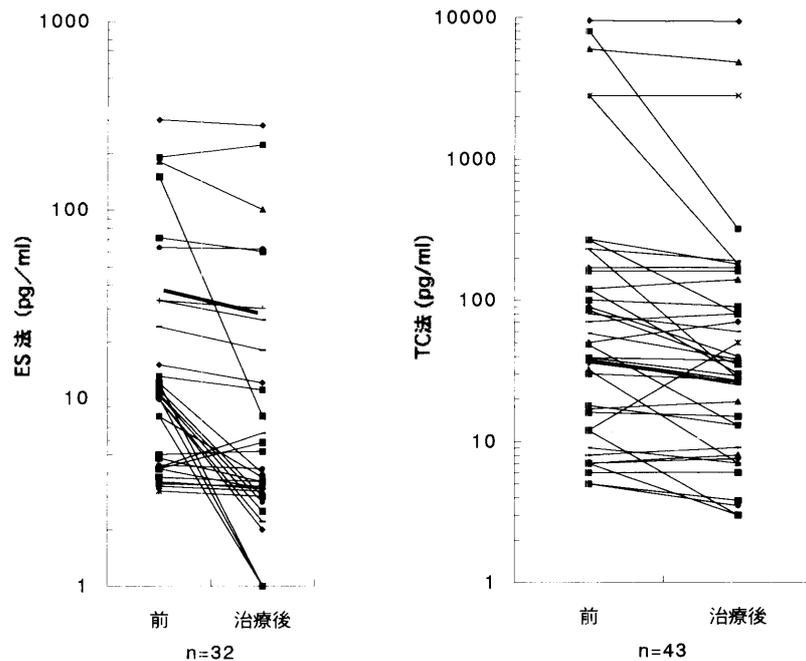


図 2 phase III b のエンドトキシン濃度の変化

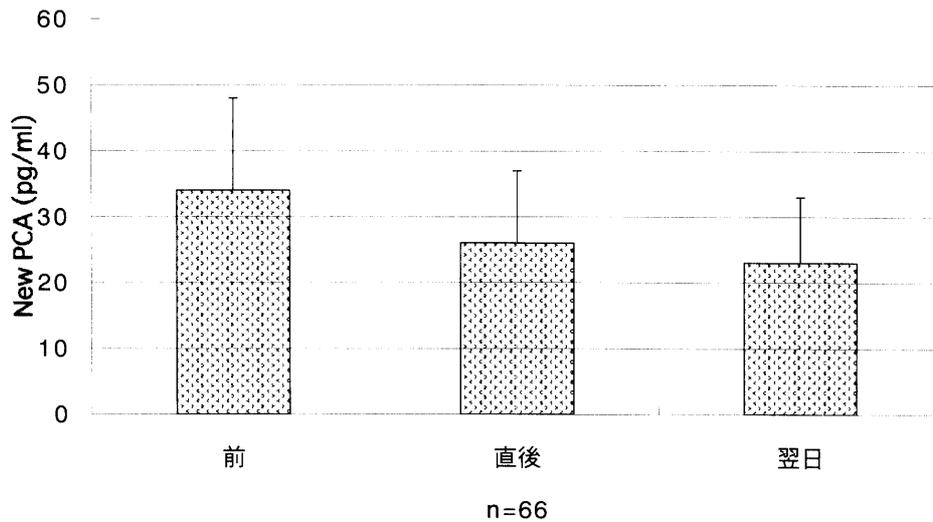


図3 血中エンドトキシン濃度の変化 (phase III b)

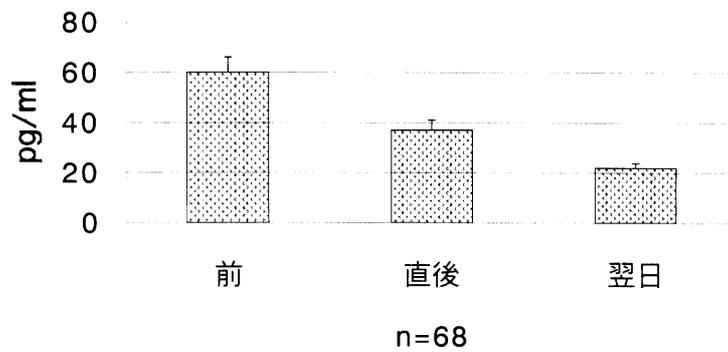


図4 TNF-αの変動

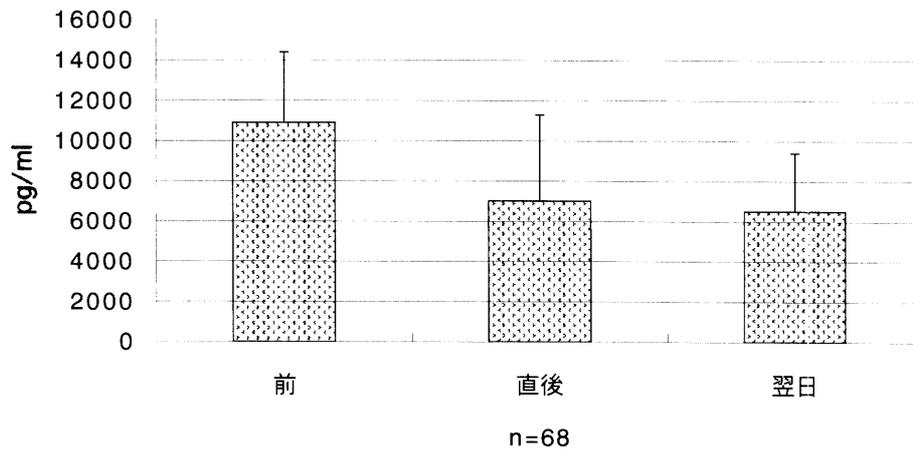


図5 IL-6の変化

4.3 臨床試験のまとめ

血中エンドトキシン濃度は phase II, phase III a および III b のいずれのエンドトキシン測定法においても有意の低下を示し, PMX によって血中エンドトキシン濃度を低下させる事が再確認された。グラム陽性菌感染の症例でも, エンドトキシンの検出される

ケースがあり, SIRS や重症敗血症 (臓器障害合併), 敗血症性ショックにおいては腸管からの bacterial/endotoxic translocation が起こっていると推定される。今後更に適用疾患 (効率の面から) や治療法, 効果機序, 特にエンドトキシン除去後のサイトカインの変動および血管内皮系マーカーの変動等の解析が重要

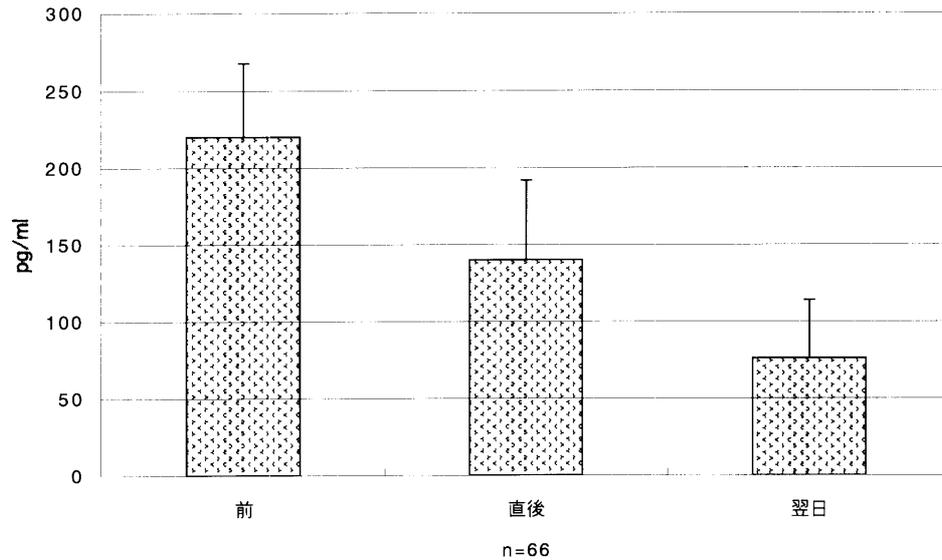


図6 IL-10の変化

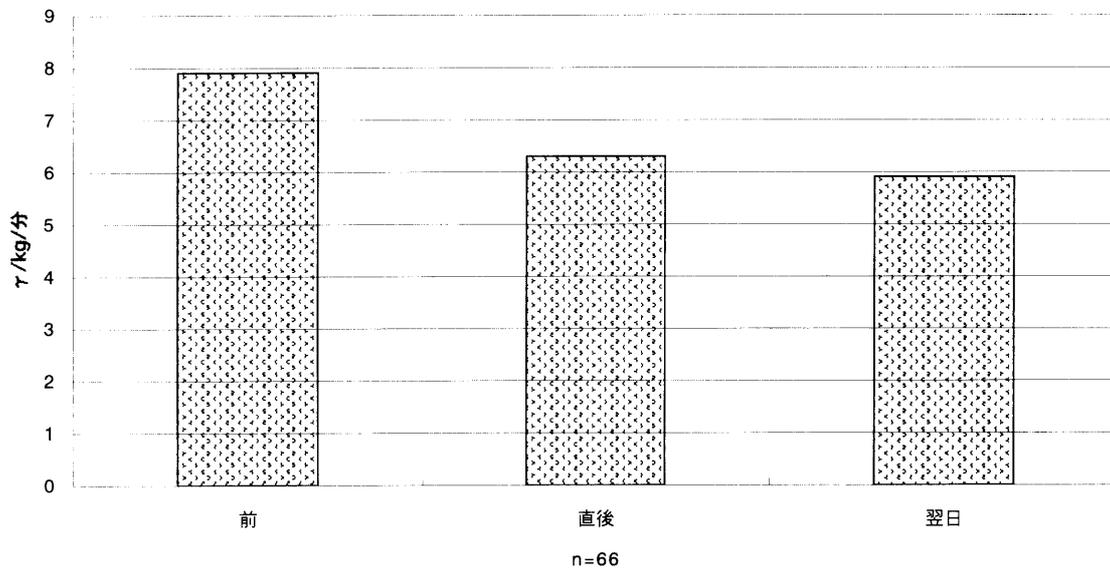


図7 ドーパミンの減量効果

と考えられる。

5. おわりに

血液浄化法によるエンドトキシン除去に関し、開発の歴史およびポリミキシン固定化ファイバー（商品名：Toraymyxin[®]）の臨床効果につき解説した。敗血症/敗血症性ショック/敗血症性多臓器不全に対するエンドトキシン除去の意義については更なる基礎的臨床的検討が必要と考えられる。

他方、現在臨床で頻用されているToraymyxin[®]については、①エンドトキシン除去効率の改善、②適応疾患、③効果の期待できる患者の最適条件、④開始時期等の種々の問題点が解決されなければならない。

文 献

- 1) Sznajder JI, Zucker AR, Wood LD, et al: The effects of plasmapheresis and hemofiltration on canine acid aspiration pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* **134**: 222-228, 1986
- 2) Grootendorst AF, Van Bommel EF, Van Leengoed LA, et al: High volume hemofiltration improves hemodynamics and survival of pigs exposed to gut ischemia and reperfusion. *Shock* **2**: 72-78, 1994
- 3) Heidemann S, Ofenstein J, Sanaik A, et al: Efficacy of continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH) in endotoxin shock. *Crit Care Med* **21**: S159, 1993 (abstr)
- 4) Stein B, Pfenninger E, Grunet A, et al: The consequences of continuous haemofiltration on lung mechanics and extravascular lung water in a porcine endotoxin shock model. *Intensive Care Med* **17**: 293-297, 1991

- 5) Grootendorst AF, Van Bommel EF, Van der Hoven B, et al: High-volume hemofiltration improves hemodynamics of endotoxin-induced shock in the pig. *J Crit Care* **7**: 67-75, 1992
- 6) Lee PA, Matson JR, Pryor RW, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patient. *Ann Intern Med* **99**: 455-460, 1983
- 7) Ossenkoppele GJ, Van der Meulen J, Bronsveld W, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration as an adjunctive therapy for septic shock. *Crit Care Med* **13**: 102-104, 1985
- 8) Voerman HJ, Strack Van Schijnder RJM, Thijis LG: Continuous arterialvenous hemofiltration in critically ill patients. *Crit Care Med* **18**: 911-914, 1990
- 9) Gotloib L, Barzilay E, Shstack A, et al: Sequential hemofiltration in nonoliguric high capillary permeability pulmonary edema of severe sepsis: Preliminary report. *Crit Care Med* **12**: 997-1000, 1990
- 10) Coraim F, Trubel W, Ebermann R, et al: Elimination of myocardial depressant substances by hemofiltration in patients with cardiogenic shock. *Circ Shock* **34**: 117, 1994 (Abstr)
- 11) Storck M, Hartl WH, Zimmer E, et al: Comparison of pump-driven and spontaneous continuous haemofiltration in postoperative acute renal failure. *Lancet* **337**: 452-455, 1991
- 12) Scharfman WB, Tillotson JR, Taft EG: Plasmapheresis for meningococemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* **300**: 1277, 1979
- 13) Van Deuren M, Santman FW, Van Dalen R, et al: Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* **15**: 424-430, 1992
- 14) Gardlund B, Sjolín J, Roll M, et al: Plasmapheresis in the treatment of primary septic shock in humans. *Scand J Infect Dis* **25**: 757-761, 1993
- 15) Gardlund B, Sjolín J, Nilsson A, et al: Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: Correlation with disease severity. *J Infect Dis* **172**: 296-301, 1993
- 16) McClelland P, Williams PS, Yaqoob M, et al: Multiple organ failure - a role for plasma exchange? *Intensive Care Med* **16**: 100-103, 1990
- 17) Janbon B, Vuillez JP, Carpentier F, et al: Removal of circulating tumor necrosis factor. *Ann Med Interne* **143** (suppl): 13-16, 1992
- 18) 公文啓二: 血漿交換による MOF の治療成績. *臨床医* **11**: 1234-1235, 1885
- 19) 内藤達夫: 黄疸以外の疾患の交換輸血: とくに重症新生児敗血症に対する交換輸血療法を中心に. *周産期医学* **11**: 693-708, 1981
- 20) Natanson CH, Hoffman LA, Koev DP, et al: Plasma exchange does not improve survival in a canine model of human septic shock. *Transfusion* **33**(3): 243-248, 1993
- 21) Blusund R, Lindsetmo RO, Balthesgard, et al: Repeated plasma therapy induces fatal shock in experimental septicemia. *Circulatory Shock* **40**: 268-275, 1993
- 22) Blusund R, Lindsetmo RO, Rasmussen LT, et al: Tumor necrosis factor and interleukin 1 appearance in experimental gram-negative septic shock. *Arch Surg* **126**: 591-597, 1991
- 23) Nolan JP: Binding of bacterial endotoxin by cholestyramine. *Clin Res* **18**: 386, 1970
- 24) Nolan JP: Effects of cholestyramine on endotoxin toxicity and adsorption. *Am J Digest Dis* **17**: 161-166, 1972
- 25) 山崎善弥: 吸着剤を用いた新しい人工肝補助システム. *外科* **39**: 714-721, 1977
- 26) 猪原則行: エンドトキシンショックに対する血液浄化法. 血液透析の施行経験. *日小外会誌* **18**: 275-279, 1982
- 27) Niwa M, Umeda M, Ohashi K: Inactivation and immobilization of endotoxin: A novel endotoxin binding substance, Polymyxin sepharose. *Jpn J Med Sci Biol* **5**: 114, 1982
- 28) Minobe S, Watanabe T, Sato T, et al: Preparation of adsorbents for pyrogen adsorption. *J Chromatogr* **248**: 401-408, 1982
- 29) 花澤一芳: ポリミキシン B 固定化ファイバーによるエンドトキシン吸着の試み. *人工臓器* **13**: 825-829, 1984
- 30) Hou KC, Gerba CP, Goyal SM, et al: Capture of latex beads, bacteria, endotoxin and viruses by charge modified filters. *Appl Environ Microbiol* **40**: 892-896, 1980
- 31) Mitzner B, Schneidewind J, Falkenhagen D, et al: Extracorporeal endotoxin removal by immobilized polyetylenimine. *Artifi Organs* **17**(9): 775-781, 1993
- 32) 谷 徹, 花澤一芳: 血液浄化法の基礎と臨床応用の進歩. 血中エンドトキシン除去<臨床>. *Biomedical Perspectives* **6**(3): 298-303, 1997
- 33) Cohen J, Aslem M, Pusey CD, et al: Protection from endotoxemia; A rat model of plasmapheresis and specific adsorption with polymyxin B. *J Infect Dis* **155**(4): 690-695, 1987
- 34) Hanasawa K, Tani T, Kodama M: New treatment for severe sepsis and septic multiple organ failure (MOF) patients by extracorporeal endotoxin removal with a polymyxin immobilized fiber column. *American college Surgens, 79th Annual Clinical Congress XLIV*: 88, 1983