

総 説

多臓器不全とアフェレシス—アフェレシスの適応—

遠藤 善裕・花澤 一芳・清水 智治・田畑 貴久・谷 徹

滋賀医科大学外科学講座

Apheresis Treatment for Multiple Organ Dysfunction Syndrome

Yoshihiro Endo, Kazuyoshi Hanasawa, Tomoharu Shimizu, Takahisa Tabata and Tohru Tani

Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Summary Sepsis and septic shock remain the major cause of multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Many attempts to treat MODS by single drug have been failed. Blood purifications using hemo(dia)filtration, plasma exchange or hemoadsorption has been clinically applied. Although definitive substances caused MODS have not been determined yet, endotoxin, anandamide or cytokines has been successfully decreased by some modalities of these blood purifications. Continuous renal replacement therapy (CRRT) has been used for critical ill patients with acute renal failure. Even though many studies show the plasma cytokine levels remain unchanged by CRRT, the removal of middle or large molecule by ultrafiltration, hemoadsorption or plasma exchange might be effective to treat sepsis or MODS. Plasma endotoxin and cytokines decreased after selective removal of endotoxin by Polymixin B-immobilized fiber. Recently new non-selective adsorbent for pro-and anti-inflammatory cytokines has developed. In this review, we will review animal studies and human clinical trial for the treatment of sepsis or MODS.

Key words: MODS, sepsis, apheresis, CRRT, PMX

1. はじめに

多臓器不全は、ICU 入室患者の死因の 1 位を占め、死亡率も 50%を越える重篤な病態である^{1,2)}。また、敗血症ならびに敗血症性ショックから多臓器不全へと進展する場合が最も多い³⁾。教室においては、major surgery 3,435 例中、当科の多臓器不全の Criteria (表 1) を満たす症例が 91 例で⁴⁾、うち 39 例に血液浄化法が施行された (表 2)。しかしながら、多臓器不全 91 例の死亡率は、39%であり、未だ満足する結果ではなかった。

多臓器不全に対するアフェレシスの目的は、多臓器不全の進行を防止したり改善したりすることと機能不全に陥った臓器の機能を代行することに要約される。機能不全に陥った臓器の機能代行に関しては、体内よりの除去に関して、除去目標物質の特性に合わせて、アフェレシス治療のうち、いずれの方法、いずれの機材を用いるかが決定される。すなわち、血液透析、血液濾過、血液濾過透析、血液吸着、血漿吸着、血液 2 重膜濾過、血漿交換など、これらの方法から、透析・濾過膜、血漿分離方法、使用する吸着剤などの選択を行うこととなる。一般に、前述の順に血液透析から血

漿交換へと、除去可能な物質の分子量は、小分子量から大分子量へと移行する。多臓器不全のうち、主に腎不全、肝不全、心不全 (循環不全) がアフェレシスの対象となることが多い。また、多臓器不全の発生時に、感染症を伴わない症例も、病状の進行とともに感染症を併発することがほとんどであった⁴⁾。従って、多臓器不全の発生、進行に感染症が強く関与しており、その制御が必須となる。

2. 多臓器不全に対するアフェレシスのターゲット

多臓器不全、敗血症においては各種 mediator が注目されている。細菌由来の endotoxin (LPS), DNA, peptidoglycan や, lipoteichoic acid は, Toll-like receptor (TLR 4, TLR 2)⁵⁾ や関連する MD-2⁶⁾, MyD 88⁷⁾ などと反応して、シグナル伝達系を活性化して、TNF α IL 6, IL 1, IL 8 をはじめとする pro-and anti-inflammatory cytokine などが産生される (図 1)。

また、即時 mediator として内因性大麻である anandamide (ANA) と 2-arachidonyl glycerol (2-AG)⁸⁾ や、晩期における mediator として high mobility group protein 1 (HMG-1) なども注目され

ている⁹⁾。

これら敗血症の発生，進展に対して，薬物を用いて，主に1つの mediator を選択的に block しようとする試みもなされている。

活性化 protein C は，米国において敗血症治療に対して最初に承認された生物学的薬剤であり，生存率の有意な改善をもたらしたと報告されているものの，重篤な出血の副作用が多く¹⁰⁾，その使用に関して疑問視す

る向きも多く，2003年3月より11,000人以上の大規模調査がスタートした。また別の敗血症に対する抗凝固療法として，大量の antithrombin III 投与¹¹⁾や，tissue factor pathway inhibitor である tifacogin¹²⁾も randomized control trial (RCT) で生存率に有意差が出なかった。また，14-kDa group IIA secretory phospholipase A2 に対する選択的阻害剤である LY 315920 Na/S-5920¹³⁾も多臓器不全患者に投与されたが，期待された効果が見られなかった。Endotoxin 血症に対して，単一の薬剤である HA-1A や E5 など抗 LPS 抗体による治療が失敗したのにもかかわらず^{14,15)}，ポリミキシン B 固定化ファイバー (PMX-F)¹⁶⁾によるアフェレシス治療が現在臨床上広く行われているように，単一 mediator ではなく複数の物質の除去もしくは非選択的除去が，生体において複雑に相互関連した敗血症・多臓器不全の病態においては有用と考えられる。

表1 教室における臓器不全の criteria

1. Liver	T. bill > 4.0 mg/dl s-GOT, s-GPT > 200 IU/l
2. Lung	PaO ₂ < 60 mmHg Ventilated ≥ 3 days
3. Kidney	s-Creatinine > 3 mg/dl
4. Cardiovascular	DOA ≥ 5 μg/kg/min
5. Coagulation	PLTS. ≤ 5 × 10 ⁴ mm ³
6. GI tract	Bleeding, Ileus
7. Neurology	GCS < 12

表2 多臓器不全に対する血液浄化法

Blood purification	39 cases
HF/CHDF	37 cases
Plasma exchange (PE)	16 cases
HF/CHDF/PE	14 cases

3. 血液濾過

1980年Kramerらは，ICU患者における無尿の治療に関し，continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH) に予後の改善効果があると報告した¹⁷⁾。動物実験においては，1986年，Sznajderらは，塩酸に

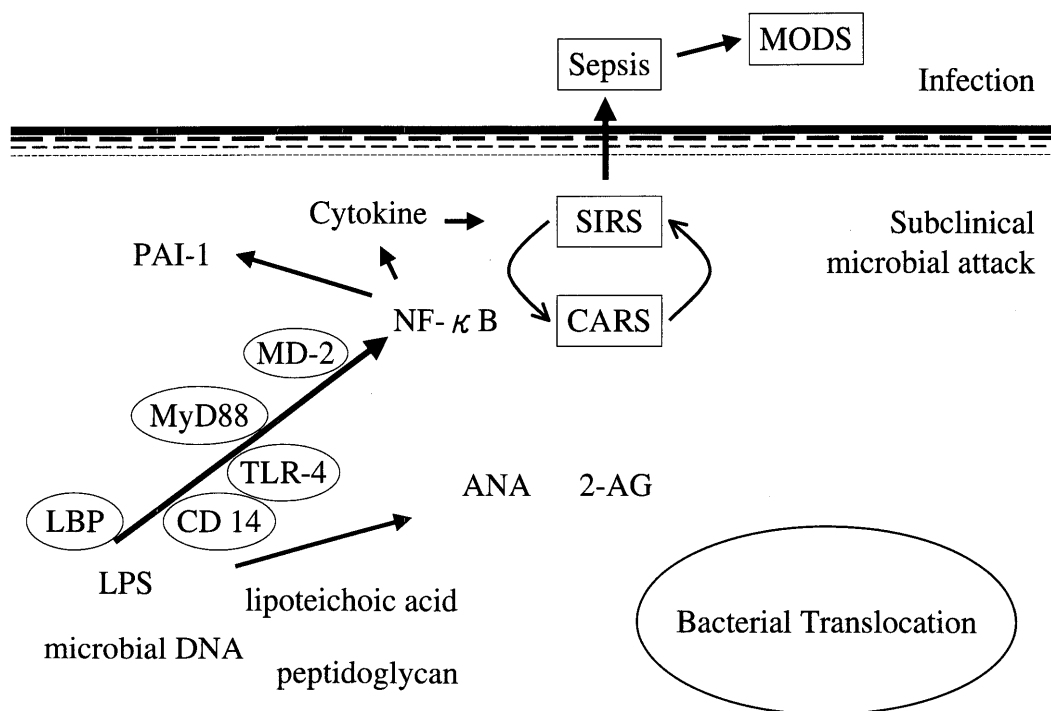


図1 敗血症・多臓器不全における各種 mediator

BT などから体内に進入した微生物由来の LPS などは，TLR-4 等を介して核内 NF-κB にシグナル伝達を行い，サイトカイン等の遺伝子を発現させ，SIRS へと進展してゆく。感染が顕性となれば，敗血症を呈し，MODS へと進展する。

よる肺水腫モデル犬において、plasmapheresisと比較し hemofiltration (HF) の有効性を示せなかった¹⁸⁾。しかし、1990 年 Gomez らは、犬の敗血症モデルにおいて、心筋機能の改善を報告した¹⁹⁾。1991 年 Stein らは、ブタのエンドトキシンショックモデルにおいて HF により肺血管抵抗と肺コンプライアンスの改善効果を報告しているが、死亡率の改善はみられなかったとしている²⁰⁾。1992 年 Grootendorst らもブタのエンドトキシンショックモデルにおいて心筋機能の改善を報告した²¹⁾。以上のように、動物実験においては、HF の有効性は常に証明されたわけではない。Retrospective な臨床例において、1986 年 Bartlett らは生存率の改善を²²⁾、1991 年 Coraim らは心肺機能の改善を報告している²³⁾。その後、continuous renal replacement therapy (CRRT) は、循環動態不安定な敗血症治療において有効であると報告されてきたが²⁴⁾、近年の meta analysis では、CRRT は IRRT (intermittent renal replacement therapy) との比較において、生存率に有意差が出せなくなっている²⁵⁾。

4. 血 漿 交 換

1980 年 Vain ら²⁶⁾、1983 年 Togari らは²⁷⁾、血液交換が high-risk 敗血症児の治療に有用であったと報告している。1992 年 van Deure らは、髄膜炎菌による敗血症 15 例の血液または血漿交換において、死亡率の改善がみられたと報告している²⁸⁾。1993 年 Gardlund らは、重症敗血症患者を対象とした prospective study において、Plasma exchange (PE) は、手術と関連せずに発生した敗血症の初期治療として有用であることを示している²⁹⁾。このように、これらの報告からは、PE が敗血症の初期治療として有用であることが示唆される。動物実験においても、1986 年 Muraji らは、エンドトキシンショック犬で³⁰⁾、1991 年 Busund らは、敗血症モデル子豚において³¹⁾、PE の有用性が、ショック後早期に観られることを報告している。近年では、2000 年 Schmidt らは、外科的敗血症患者において PE+CHF の治療群では、死亡率が 42.1% でこれら以外の治療群の死亡率 45.8% よりも改善効果があったことを報告している³²⁾。また、2003 年 Stegmayr らは、retrospective study ではあるが、76 名の急性腎不全を伴う多臓器不全に対して、HD, CHF, CHD, PD (peritoneal dialysis) などに加えて DIC や MODS 改善目的に、遠心分離による

血漿交換を施行し、82% の生存率 (従来 20% 以下) を報告している³³⁾。従来、PE は、DIC などにより減少した凝固因子などを一度に大量に補給するには優れているが、小分子量物質の除去効果に関しては限界があると考えられている。

5. エンドトキシン除去

エンドトキシン血症、敗血症治療目的に開発されたポリミキシン B 固定化繊維は¹⁶⁾、Toraymyxin として、日本中の重症病態治療にて使用されている。本治療後、血中エンドトキシン濃度が低下すること、血行動態が改善すること、血中サイトカイン濃度が低下すること、グラム陰性菌感染のみならずグラム陽性菌感染でも効果がみられたこと、calcitonin gene-related peptide 濃度が低下する³⁴⁾ 等が、多施設共同研究により確認されている。

6. サイトカイン除去

サイトカイン除去に関しては、本特集の論文^{35,36)} に詳しいが、血漿中サイトカインの測定結果の解釈に関しては、サイトカインの血中半減期、血漿中の測定方法、測定感度、結合型と遊離型の比率、腎臓でのクリアランスなどが、大きな影響を及ぼしていることを念頭に置かなければならず、また、遺伝子多型もサイトカインの反応性、ひいては、予後に影響を及ぼしている可能性も考慮する必要がある。

1995 年 Schetz らは、血液浄化法により腎不全非合併例においても非選択的に炎症性サイトカインを除去することで敗血症性ショックの予後を改善するのではないかと報告している³⁷⁾。しかしながら、1997 年 Sander らや³⁸⁾、2002 年 Cole らは³⁹⁾、systemic inflammatory response syndrome (SIRS) 症例や敗血症症例における RCT を行い、サイトカイン血中濃度に有意な変化が得られなかったと報告している。現在臨床的に使用できる多くの膜型血液濾過器の cutoff point よりも多くのサイトカインの分子量が小さいにもかかわらず、これらの病態において、CRRT による有効なサイトカイン血中濃度低下は、みられないとするのが一般的と考えられる。

それでは、CRRT などによるサイトカイン除去は、意味がないのであろうか。2000 年 Ronco らは、425 人の急性腎不全例 (内 11~14% が敗血症) を対象に RCT を行い、限外濾過量の多い方 (35 ml/kg/hr) が少ない方 (20 ml/kg/hr) よりも生存率が 41% から

57%に改善したと報告している⁴⁰⁾。1992年 Grootendorst らは、ブタにおいて high volume HF の有用性を報告しており²¹⁾、また、1998年には Bellomo らが、ヒトの敗血症における high volume HF の有用性を報告し⁴¹⁾、限外濾過量を増やそうとする方向性を支持している。

限外濾過量の多さと予後が相関するというこれらの報告からは、CRRTにより、サイトカインの血液中濃度低下を証明できなかったものの、CRRTによりサイトカインを含む中分子量以上の除去を行うことが予後改善に有用であることを示唆している。また、これらの除去を、血漿吸着剤により試みる方向性も示している⁴²⁾。本特集の武本らの論文に詳しいが、本邦でも、2003年よりリクセルを修飾し、よりサイトカインの吸着性能を向上させた CTR-001⁴³⁾のRCTが始まっている。われわれの施設では、IL-6が数千以上の高サイトカイン血症がみられた重症肺炎患者に使用し、有用な結果を得ており、RCTの結果が期待される。

2003年 Ronco らは、Peak concentration theoryとして、過剰なサイトカインのピークをCRRTにより制御することで予後が改善するとする仮説を立てて、血中のサイトカイン濃度低下を招かないまでも、サイトカインを除去する意味を説明しようとしている⁴⁴⁾。サイトカインの除去が生存率に影響しているのか、サイトカイン以外の物質の除去が影響しているのか、いずれにせよ、今日まで、エビデンスに乏しいとの批判を受けながらも、臨床家の立場からいわゆる non renal indicationとして敗血症症例に多くの施設で施行されてきた CHDF の理論的解釈になるものと期待される。

7. お わ り に

多臓器不全への進展増悪を防止、改善するために、これらの病態に大きく関与している敗血症のアフェレシスを中心に多臓器不全のアフェレシスの適応につき概説した。

文 献

- 1) Baue AE, Durham R, Faist E: Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? *Shock* **10**(2): 79-89, 1998
- 2) Wenzel RP: Treating sepsis. *N Engl J Med* **347**: 966-968, 2002
- 3) Beal AL, Cerra FB: Multiple organ failure syndrome in the 1990 s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* **271**(3): 226-233, 1994
- 4) 花澤一芳, 谷徹, 遠藤善裕, 他: 多臓器不全発症に関与する感染症の重症度とその予後. *日本外科感染症研究* 143-147, 1996
- 5) Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr: A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* **388**: 394-397, 1997
- 6) Shimazu R, Akashi S, Ogata H, et al: MD-2 a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. *J Exp Med* **189**: 1777-1782, 1999
- 7) Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Kopp E, et al: My 88 is an adaptor protein in the hToll/IL-1 receptor family signaling pathways. *Mol Cell* 253-258, 1998
- 8) Varga K, Wagner JA, Bridgen DT, et al: Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEB J* **12**(11): 1035-1044, 1998
- 9) Wang H, Bloom O, Zhang M, et al: HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* **285**(5425): 248-251, 1999
- 10) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* **344**(10): 699-709, 2001
- 11) Warren BL, Eid A, Singer P, et al: Caring for the critically ill patient: high-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* **286**: 1869-1878, 2001
- 12) Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* **290**(2): 238-247, 2003
- 13) Abraham E, Naum C, Bandi V, et al: Efficacy and safety of LY 315920 Na/S-5920, a selective inhibitor of 14-kDa group IIA secretory phospholipase A2, in patients with suspected sepsis and organ failure. *Crit Care Med* **31**(3): 718-728, 2003
- 14) Derkx B, Wittes J, McCloskey R: Randomized, placebo-controlled trial of HA-1 A, a human monoclonal antibody to endotoxin, in children with meningococcal septic shock. European Pediatric Meningococcal Septic Shock Trial Study Group. *Clin Infect Dis* **28**(4): 770-777, 1999
- 15) Dunn DL: Prevention and treatment of multiple organ dysfunction syndrome: lessons learned and future prospects. *Surg Infect (Larchmt)* **1**(3): 227-237, 2000
- 16) Hanasawa K, Tani T, Kodama M: New approach to endotoxic and septic shock by means of polymyxin B immobilized fiber. *Surg Gynecol Obstet* **168**(4): 323-331, 1989
- 17) Kramer P, Kaufhold G, Grone HJ, et al: Management of anuric intensive-care patients with arteriovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs* **3**(4): 225-230, 1980
- 18) 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**(2): 222-228, 1986

- 19) Gomez A, Wang R, Unruh H, et al: Hemofiltration reverses left ventricular dysfunction during sepsis in dogs. *Anesthesiology* **73**(4): 671-685, 1990
- 20) Stein B, Pfenninger E, Grunert A, et al: The consequences of continuous haemofiltration on lung mechanics and extravascular lung water in a porcine endotoxic shock model. *Intensive Care Med* **17**(5): 293-298, 1991
- 21) Grootendorst AF, van Bommel EF, van der Hoven B, et al: High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med* **18**(4): 235-240, 1992
- 22) Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration: improved survival in surgical acute renal failure? *Surgery* **100**(2): 400-408, 1986
- 23) Coraim F, Trubel W, Ebermann R, et al: Isolation of low-molecular-weight peptides in hemofiltrated patients with cardiogenic shock: a new aspect of myocardial depressant substances. *Contrib Nephrol* **93**: 237-240, 1991
- 24) Canaud B, Mion C: Extracorporeal treatment of acute renal failure: methods, indications, quantified and personalized therapeutic approach. *Adv Nephrol Necker Hosp* **24**: 271-313, 1995
- 25) Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* **28**(1): 29-37, 2002
- 26) Vain NE, Mazlumian JR, Swarner OW, et al: Role of exchange transfusion in the treatment of severe septicemia. *Pediatrics* **66**(5): 693-697, 1980
- 27) Togari H, Mikawa M, Iwanaga T, et al: Endotoxin clearance by exchange blood transfusion in septic shock neonates. *Acta Paediatr Scand* **72**(1): 87-91, 1983
- 28) van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, et al: Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* **15**(3): 424-430, 1992
- 29) Gardlund B, Sjolín J, Nilsson A, et al: Plasmapheresis in the treatment of primary septic shock in humans. *Scand J Infect Dis* **25**(6): 757-761, 1993
- 30) Muraji T, Okamoto E, Hoque S, et al: Plasma exchange therapy for endotoxin shock in puppies. *J Pediatr Surg* **21**(12): 1092-1095, 1986
- 31) Busund R, Lindsetmo RO, Rasmussen LT, et al: Tumor necrosis factor and interleukin 1 appearance in experimental gram-negative septic shock. The effects of plasma exchange with albumin and plasma infusion. *Arch Surg* **126**(5): 591-597, 1991
- 32) Schmidt J, Mann S, Mohr VD, et al: Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. *Intensive Care Med* **26**(5): 532-537, 2000
- 33) Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, et al: Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* **31**(6): 1730-1736, 2003
- 34) Shimizu T, Hanasawa K, Tani T, et al: Changes in circulating levels of calcitonin gene-related peptide and nitric oxide metabolites in septic patients during direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Blood Purif* **21**(3): 237-243, 2003
- 35) 中敏夫, 篠崎正博, 秋澤忠男: 炎症性サイトカインと好中球活性化—急性血液浄化法の効果—。日アフレスシス会誌 **23**: 7-14, 2004
- 36) 嶋岡英輝, 安宅一晃, 徳平夏子, 他: 敗血症多臓器不全—患者管理における持続血液浄化法の位置づけ—。日アフレスシス会誌 **23**: 62-67, 2004
- 37) 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**(2): 169-176, 1995
- 38) Sander A, Armbruster W, Sander B, et al: Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF alpha plasma concentrations. *Intensive Care Med* **23**(8): 878-884, 1997
- 39) Cole L, Bellomo R, Hart G, et al: A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* **30**(1): 100-106, 2002
- 40) Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* **356**(9223): 26-30, 2000
- 41) Bellomo R, Baldwin I, Cole L, et al: Preliminary experience with high-volume hemofiltration in human septic shock. *Kidney Int (Suppl)* **66**: S182-S185, 1998
- 42) Tetta C, Bellomo R, Brendolan A, et al: Use of adsorptive mechanisms in continuous renal replacement therapies in the critically ill. *Kidney Int (Suppl)* **72**: S15-S19, 1999
- 43) 武本佳昭, 土田健司, 吉村力勇, 他: 多臓器不全への進展を防止する新しい治療戦略 CTR。日アフレスシス会誌 **23**: 93-100, 2004
- 44) Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al: Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* **27**(9): 792-801, 2003