

総 説

敗血症性多臓器不全

中 村 司・川 越 康 博・松 田 隆 晴

新松戸中央総合病院内科

Septic Multiple Organ Failure

Tsukasa Nakamura, Yasuhiro Kawagoe and Takaharu Matsuda

Department of Medicine, Shinmatsudo Central General Hospital

Summary Sepsis has become increasingly prevalent over the past several decades worldwide including in Japan. Despite advances in supportive therapy and the use of potent antibiotics, mortality rates of patients with severe sepsis have not impressively improved over the past 20 years. At present, sepsis is a major cause of death with a mortality up to 50% in intensive care units. Multiple organ failure (MOF) is a frequent complication of severe sepsis and septic shock contributing to the high mortality. Recently, various treatments including polymyxin B-immobilized fiber (PMX-F), fluconazole, selective inhibitor of group IIA secretory phospholipase A 2, recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, drotrecogin alfa (activated) and recombinant tissue factor pathway inhibitor were reported. In this article, we introduce our recent papers regarding albuminuria, bone metabolism, MRSA infection and septic encephalopathy treated by PMX-F. In addition, we summarize recent reports about MOF including acute renal failure and the treatments of MOF.

Key words: multiple organ failure, polymyxin B-immobilized fiber, sepsis, MRSA, endotoxin

1. は じ め に

近年の抗生物質の開発, 医療技術の進歩, 医療器械の進歩にもかかわらず, 重症敗血症, 敗血症性ショックは重症患者における死亡原因の一つである。米国では毎年, およそ 740,000 人の新しい重症敗血症患者が発症し, 25%以上が死亡することが報告されている¹⁾。フランスにおいて 1993 年から 2000 年までの 22 病院の ICU 患者 100,554 人において敗血症性ショックは 8,251 人 (8.2%) に認められ, 1993 年の 7.0%から 2000 年は 9.7%に増加したことが報告されている²⁾。また, 米国における 1979 年から 2000 年における 22 年間に 10,319,418 人の敗血症患者が発症し, 統計的に男性が女性より多く, 非白人が白人よりも多く, 1987 年以降グラム陽性菌が主流であり, 敗血症患者の死亡率は減少してきているが敗血症の頻度は増加していると報告されている³⁾。近年, 抗生物質抵抗性のグラム陰性菌が増加し入院日数の延長, 死亡率増加に関与することが報告され, 細菌学的にも重要な課題になっている⁴⁾。今回, 敗血症と多臓器不全というテーマをいただき最近の知見を中心に今まであまり注目されていないテーマを中心に総括する。

2. アルブミン尿

外傷後や手術後にアルブミン尿が増加することは以前から報告されている。De Gaudio らは手術後に敗血症になった患者はアルブミン尿が増加し sepsis severity score と強い相関を示すが $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ とは相関しないと報告した⁵⁾。著者らは, 敗血症を合併した外傷患者のアルブミン尿が増加するかどうか, また, PMX-F 療法がアルブミン尿に影響するかどうか検討した。12 名の敗血症を合併しない外傷患者, 18 名の敗血症を合併した外傷患者, 10 名の健常者を対照とした。また, 18 名の敗血症を合併した外傷患者を PMX-F 施行群 ($n=9$) と非施行群 ($n=9$) に分けた。30 名の外傷患者ではアルブミン尿 (5.2 ± 2.2 mg/mmol) は健常者 (1.0 ± 0.6 mg/mmol) に比し増加した ($p < 0.01$)。敗血症を合併するとさらにアルブミン尿は増加した (16.6 ± 4.8 mg/mmol) ($p < 0.01$)。血中エンドトキシン濃度とアルブミン尿は有意に相関した (Fig. 1)。PMX-F 療法施行によりアルブミン尿は 4.2 ± 1.5 mg/mmol まで減少した ($p < 0.01$)。以上から, 外傷患者に敗血症を合併すると透過性が増加しアルブミン尿も増加し, PMX-F 療法に

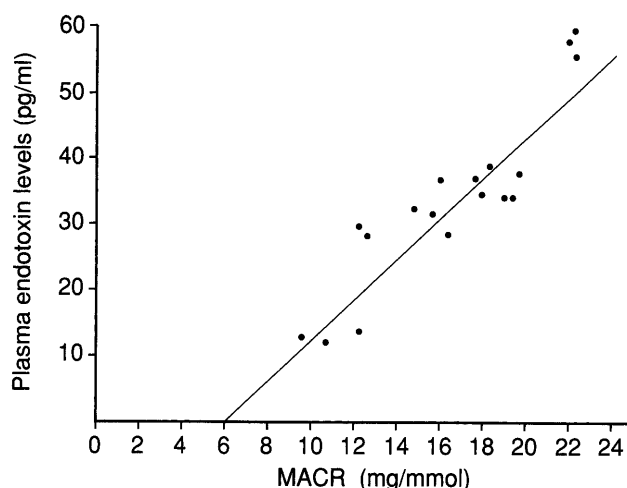


Fig.1 Plasma endotoxin concentrations (pg/mL) compared with urinary microalbuminuria/creatinine ratio (MACR) (mg/mmol) in trauma patients with sepsis. $R^2=0.736$; $p<0.001$.

よりエンドトキシンを吸着することによりアルブミン尿も減少することが示唆された⁶⁾。著者らは、VEGFが強く関与することを推定し現在 VEGF, アルブミン尿, エンドトキシンの相関を検討中である。その後、アルブミン尿に関する研究データが多数報告されている。外傷、手術後、熱傷患者ではアルブミン尿はICU入院後15分以内に増加する症例では予後不良であり、多臓器不全を合併しやすい⁷⁾。Thorevskaらは⁸⁾104名の重症患者(平均年齢:64.5歳, APACHE II score: 20.5, SOFA score: 5.0)中69%にアルブミン尿がみられ、アルブミン/クレアチニン比が100 mg/g以上の患者は以下の患者に比し2.7倍の死亡率があることを報告した。Molnarらは⁹⁾敗血症性ショック患者でもアルブミン尿は増加せず、アルブミン尿と $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ とも相関がないと報告し、敗血症を含む重症患者では、アルブミン尿は全身の透過性の目安にはならないと結論している。血管透過性、浮腫、アルブミン尿に関して今後もさらなる検討が必要である。

3. プロカルシトニン (PCT)

以前より、血中PCT濃度は敗血症や多臓器不全患者では増加しSOFA scoreと相関するとする報告や、炎症の程度の目安にはならないという報告など様々である。Luzzaniら¹⁰⁾は、敗血症患者においてSOFA scoreの増加はCRPよりもPCT濃度に強く相関し、PCTは敗血症の指標として有用であると報告している。また、Duら¹¹⁾は、IL-6とPCTは敗血症と非炎

症性SIRSとの鑑別に有用であり、両者は相関することを報告した。Dahabaら¹²⁾は、血液透析中の非敗血症患者の血中PCTとCRPの相関を検討した。血中PCT濃度は透析の経過とともに減少するがCRP濃度は変動しないことから血液透析患者では炎症や敗血症などの指標としてはPCTよりもCRPの方が有用であると報告した。著者らは、腎臓内科医として透析医療に携わっており、透析患者に敗血症を合併する症例に時々遭遇するためこれらのデータは貴重である。日本では、PCTに関連した報告はほとんどないが、PMX-F Hemodynamics Study Group¹³⁾が、エンドトキシン血症を伴う敗血症患者では、血中calcitonin gene-related peptide (CGRP)濃度は健常者に比し増加し、PMX-F療法施行後は減少するという画期的な論文をpublishしている。今後のさらなる発展を期待したい。

4. 敗血症性脳症

敗血症及び敗血症性ショックはしばしば脳症を合併し、中枢神経系の機能不全が発症に関与していることが知られている。脳症の病因として脳血流の減少、脳浮腫、blood-brain-barrier (BBB)の破壊などが推定されている¹⁴⁾。脳症の早期には、細菌が種々のサイトカインやmediatorを産生しこれらが代謝機能不全を惹起する。また、サイトカインそのものがBBBを障害し、直接的な細胞障害を起こすことも推測されている。敗血症性脳症の死亡率は正常精神状態の敗血症患者の死亡率よりも高い。一般的に、敗血症性脳症の55%が軽度意識障害(somnolence)、33%が中等度意識障害(sopor)、12%が重度意識障害(deep coma)と報告されている¹⁵⁾。また、近年、フリーラジカルや活性酸素代謝が注目され、Voigtら¹⁶⁾は、敗血症性脳症患者の血中及び、髄液中のアスコルビン酸濃度は正常者に比し著明に低下し、髄液中のアスコルビン酸濃度の低下は神経学的症状の重症度と相関することを報告した。敗血症性脳症の早期にアミノ酸が関与することが知られていて、aromatic amino acids (AAA)とbranched-chain amino acids (BCAA)のバランスが重要な役割を担うと推測されている。Baslerら¹⁷⁾は、敗血症性脳症の患者の血中IL-6とPCT濃度が増加しBCAA:AAA比の低下と相関し、脳症の重症度とも相関することを報告している。著者らは、PMX-F療法のBCAA:AAA比に及ぼす影響に関して検討した¹⁸⁾。16名の脳症を伴う敗

血症, 10名の脳症を伴わない敗血症, 20名の健常者を対照とした。脳症発症12時間以内に血中エンドトキシン, IL-6濃度は脳症を伴わない群及び健常者に比し増加した。また, BCAA:AAA比は脳症を伴う群では著明に低下した。PMX-F療法施行により血中IL-6およびエンドトキシン濃度は低下し BCAA:AAA比は増加した。以上よりアミノ酸バランスの不均衡が敗血症性脳症に関与し, PMX-F療法は是正する可能性が示唆された。

5. 骨 代 謝

以前より炎症と骨代謝の関係に関して多数報告されている。敗血症患者では尿中カルシウム及び血中イオン化カルシウム濃度は低下し deoxypyridinoline などの骨吸収マーカー濃度は増加する。血中イオン化カルシウム濃度と IL-6, TNF- α 濃度は負の相関を示す。低カルシウム血症は敗血症患者にしばしばみられ, カルシウムの尿中排泄が増加したためではなく炎症反応に関与しているためと推測されている¹⁹⁾。細菌感染が持続すると骨密度がしばしば減少する。細菌は, 骨芽細胞とは独立に骨破壊を増強し, 炎症と生理的骨吸収に関与する細胞群は異なることが示唆されている²⁰⁾。骨再吸収のマーカーとして尿中 pyridinoline (PYD), deoxypyridinoline (DPD) が広く応用されている。Smith ら²¹⁾ は敗血症患者は nitric oxide 産生および骨再吸収が増加し, 生存者では骨粗鬆症などの合併の危険因子となりうることを報告している。著者らは, 25名の敗血症患者を PMX-F 療法施行群 ($n=15$) と非施行群 ($n=10$) に分け尿中 PYD, DPD, nitric oxide (NOx) を検討した (unpublished data)。尿中 PYD/Cr, DPD/Cr, NOx/Cr は敗血症患者では健常者に比し著明に増加した ($p<0.001$)。PMX-F 療法施行群ではこれらの値は著明に低下した ($p<0.01$) が非施行群では変化を示さなかった。以上より, 敗血症では, NO 産生, 骨再吸収が増加しており, PMX-F 療法はこれらを是正するのに有効なことが示唆された。

6. 脂 質 代 謝

LPS はグラム陰性菌の外膜の主な糖脂質構成成分であり, すべてのリポ蛋白は LPS と結合しえるが, HDL はすべてのリポ蛋白の中で最も高い結合能を持つ。多臓器不全患者では, 血中 apolipoprotein A-1, B, total cholesterol 濃度は減少し triglyceride は増

加することが報告されている²²⁾。また, 重症敗血症患者では, HDL-cholesterol 濃度は減少し, 多臓器不全患者の死亡率は HDL-cholesterol 濃度と相関するとも報告されている。近年, van Leeuwen ら²³⁾ は, 17名の重症敗血症患者において, 血中 cholesterol 濃度は 2.67 mmol/L から3日目に 1.41 mmol/L に減少するが28日目には 4.18 mmol/L に増加し, HDL-cholesterol 濃度は 0.84 mmol/L から3日目に 0.42 mmol/L に減少するが28日目に 0.84 mmol/L に戻り, LDL-cholesterol 濃度は 0.94 mmol/L から28日目に 2.01 mmol/L までさらに減少することを報告した。しかしながら, 生存群と死亡群ではこれら脂質濃度に差を認めなかった。重症敗血症患者において低リポ蛋白血症が起こる機構は未だ不詳であり, 今後のさらなる研究に期待したい。

7. 尿中ポドサイト

糸球体上皮細胞 (以下ポドサイト) は nephrologist としては日常的に使用される用語であるが, それ以外の臨床医には耳慣れない用語かもしれない。糸球体の固有細胞として, メサングウム細胞, 糸球体内皮細胞, 糸球体上皮細胞がある。ポドサイトの障害は著明な形態変化を伴い, 最も厳しいポドサイトの障害は糸球体基底膜からの剝離であり, 剝離された細胞は尿中出现する。Fig. 2 に尿中に排出されたポドサイトを示す。著者らは, 糖尿病性腎症, 巣状糸球体硬化症, ループス腎炎などの尿中に多数のポドサイトが検出されるが, 健常者の尿中には全く検出されず, また, ポドサイトは種々の治療の効果判定, 予後を推測するのに有用な指標となりうることを報告した^{24~26)}。尿中ポドサイトのマーカーは多数報告され, 分子生物学研究もかなり進展していて腎臓の専門誌には毎月種々の報告がされているので参考にさせていただきたい。敗血症に多臓器不全の一つとして急性腎不全を合併することは多いが, 持続する低血圧により腎臓が低酸素状態になること, また, 種々の mediator による腎臓への作用などが推測されている²⁷⁾。しかしながら, 腎機能障害を引き起こす正確な機構は未だ不詳である。敗血症における腎障害は大変複雑であり, 多くの研究者はエンドトキシンにより惹起される直接的, 間接的な腎障害に注目している。著者らは, 腎臓の細胞は LPS と相互作用するため直接的な腎臓への影響を推測し, 敗血症による腎障害がある患者の尿中にポドサイトが検出できるかどうか, また, PMX-F 療法

がどのような影響を及ぼすかについて検討した²⁸⁾。重症敗血症患者 20 名中 12 名の尿中にポドサイトが検出され、PMX-F 療法によりエンドトキシンを除去することにより尿中ポドサイト数も減少した。以上から、敗血症に伴う腎障害患者では、尿細管障害だけでなく、糸球体にも障害が起こることが示唆され、また、PMX-F 療法は糸球体上皮細胞障害を是正する可能性があることも示唆された。著者らは、以上のことをふまえて MRSA による敗血症に注目した。グラム陽性菌による敗血症は、皮膚、傷口、軟部組織からの発症が多く、消化管、泌尿器からの発症が多いグラム陰性菌と異なる。滋賀医大外科、小玉教授、谷教授の研究グループは、グラム陽性菌 (MRSA を含む) あるいは混合感染による敗血症患者に PMX-F 療法が有用であることを報告しているが^{29,30)}、詳細な機構は未だ不詳である。近年、MRSA 感染症に対して teicoplanin が開発され臨床効果が多数報告されている³¹⁾。MRSA 感染症に対して vancomycin が一番頻繁に使用されているが腎毒性、半減期、red-man syndrome などから著者らは teicoplanin を多く使用している。今回、MRSA 敗血症患者に PMX-F 療法、teicoplanin、両者併用療法を施行し予後を比較検討した³²⁾。

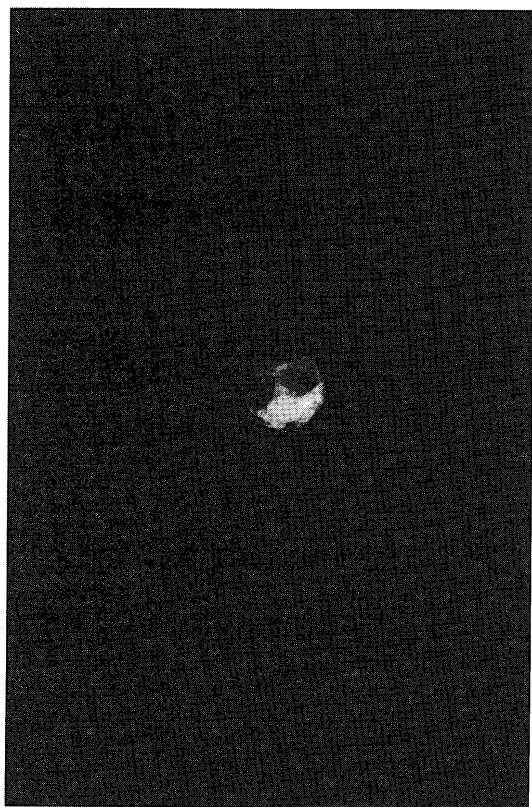


Fig. 2 Urinary podocyte visualized by immunofluorescence. $\times 40$.

PMX-F+teicoplanin 併用群は PMX-F 単独群及び teicoplanin 単独群よりも平均入院日数 (20 日 versus 44 日 versus 42 日) は低値を示し、生存率 (90% versus 53% versus 47%) は高値を示した。以上より、MRSA 敗血症にも PMX-F 療法を積極的に施行した方が予後が良いことが示唆された。以上から、今後は MRSA が関与する敗血症にも積極的に PMX-F 療法を併用した方がよいと考えられる。MRSA の敗血症や Toxic shock syndrome は enterotoxin により惹起される。また、筑波大学腎臓内科小山教授らのグループは、MRSA 感染症後に腎障害が発症することを報告し MRSA-associated glomerulonephritis と命名した³³⁾。当腎症を治療するには、MRSA そのものの排除が必要であり、もし、排除が不十分な時は、腎機能が回復しない可能性があることも示唆されている³⁴⁾。Yoh ら³⁵⁾は、当腎症の病因の一つとして種々のサイトカインの関与を指摘し、enterotoxin が T-cell を活性化し、さらに B-cell を活性化し腎症が進展する可能性を報告した。今回、著者らは、MRSA 関連腎症を伴う敗血症患者の尿中にポドサイトが検出できるかどうか、また、PMX-F 療法が蛋白尿および尿中ポドサイトに影響するかどうかに関して検討した³⁶⁾。100 名の MRSA 感染患者のうち 20 名が腎症を合併し 80 名が腎症を発症しなかった。腎症を合併した患者を PMX-F 療法施行群 ($n=10$) と非施行群 ($n=10$) に分けた。尿中ポドサイト及び蛋白尿は腎症を合併していない MRSA 感染患者には認められなかったが、腎症合併患者には認められた (ポドサイト: 1.7 ± 0.6 cells/ml, 蛋白尿: 2.6 ± 0.6 g/day)。Table 1 に腎症合併群と非合併群の比較を示す。PMX-F 施行により蛋白尿は 0.8 g/day ($p < 0.01$)、

Table 1 Clinical characteristics of MRSA sepsis patients with and without glomerulonephritis.

	GN patients ($n=20$)	Non-GN patients ($n=80$)
Sex (male/female)	12/8	50/30
Age (years)	63.7 ± 10.2	60.5 ± 12.5
APACHE II score	27.3 ± 4.5	26.5 ± 4.0
Serum creatinine (mg/dL)	2.3 ± 1.2	0.9 ± 0.2
Urinary protein (g/d)	2.6 ± 0.6	0 ± 0
Urinary podocyte (cells/mL)	1.7 ± 0.6	0 ± 0

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, GN: Glomerulonephritis, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

尿中ポドサイトは0.4 cells/ml ($p < 0.01$) まで有意に減少したがPMX-F 非施行群では変化しなかった。以上から、PMX-F 療法はMRSA 関連腎症にも腎保護作用という観点からも有効なことが示唆された。

8. 心 筋

透析患者は年々増加しており、透析患者の死亡原因として心臓血管系が一番多い。血液透析患者では、左室肥大、間質の繊維化、内皮細胞障害などが冠動脈血流を低下させることが報告されている。米国では新たに透析導入になった患者の70%、透析患者全体では約20%に左室肥大がみられる³⁷⁾。トロポニンTは心筋障害の優れた指標と考えられ、ごく早期の心筋障害の指標として特に重要であり、左室肥大における心筋の再構築にも関与している。Scott ら³⁸⁾は、トロポニンTは透析患者の予後そのものの指標になり、酸化ストレス、炎症と強く関連することを報告した。著者らは、血中心筋トロポニンT濃度は左室肥大を伴う透析患者の方が伴わない患者よりも高く、また、透析そのものは血中トロポニンT濃度には影響しないことを報告している³⁹⁾。敗血症では、心機能は生理学的にも代謝学的にも著明に変化する⁴⁰⁾。心筋トロポニンTは敗血症患者の心機能を正確に把握するために重要な指標である⁴⁰⁾。今回、著者らは、血中トロポニンT濃度が血液透析患者に合併した敗血症において変化するかどうか、また、PMX-F療法がどのような影響を及ぼすかについて検討した⁴¹⁾。14名の敗血症を伴う血液透析患者、14名の敗血症を伴わない血液透析患者、12名の正常者を対照にした。敗血症を伴う群の心筋トロポニンT濃度(0.56 $\mu\text{g/L}$)は伴わない群(0.16 $\mu\text{g/L}$)及び正常群(0.03 $\mu\text{g/L}$)よりも著明に増加した。また、心筋トロポニンT濃度と血中エンドトキシン濃度は強く相関した。さらに、14名の敗血症患者を無作為にPMX-F療法施行群($n=7$)と非施行群($n=7$)に分けた。Table 2に示すがごとく、

Table 2 Changes in serum cardiac troponin T concentrations ($\mu\text{g/L}$) before and after treatment.

	before	after
PMX-F treatment ($n=7$)	0.62 $\pm$ 0.30	0.26 $\pm$ 0.12*
Conventional treatment ($n=7$)	0.52 $\pm$ 0.20	0.48 $\pm$ 0.22 [#]

Data are shown as means $\pm$ SD. before treatment versus after treatment * $p < 0.05$. PMX-F treatment versus conventional treatment [#] $p < 0.05$.

PMX-F療法により心筋トロポニンT濃度は有意に低下したが非施行群では有意な変化を示さなかった。以上から、血液透析に合併した敗血症患者では、心筋障害が起こると心筋トロポニンT濃度は上昇し、PMX-F療法は心筋障害を是正する可能性が示唆された。今後、スワンガンツカテーテルや心臓カテーテルを含めた心機能の詳細な検討が必要と考えられる。

9. 内 外 分 泌

敗血症患者と内分泌、外分泌機能の関連の報告は少ない。近年、Tribl らは、21名の人工呼吸器をつけた敗血症患者(11名:ショック, 10名:非ショック)及び健常者の外分泌機能をsecretin-cholecystokininテストを用いて検討した⁴²⁾。十二指腸液量は3群間で有意差を認めなかったが、ショックを伴う敗血症では十二指腸液中におけるamylase, chymotrypsin, trypsin, bicarbonate濃度は健常者に比し低下し、ショックを伴う群と伴わない群ではtrypsin濃度のみ差を認めた。また、amylase分泌とAPACHE III score およびSOFA scoreとは相関した。以上から、敗血症患者では、膵臓における分泌機能異常が存在し、臓器障害の程度と相関することが示唆された。また、低カルシウム血症は急性膵炎にしばしば合併し予後不良の指標とされ、エンドトキシン血症の関与が推測されている。エンドトキシン血症は重症の膵炎の約70%に認められ、血中カルシウム濃度とは有意な負の相関を示すことから、エンドトキシンが急性膵炎患者における低カルシウム血症の進展に重要な役割を担うと報告されている⁴³⁾。Adrenal insufficiencyの原因としての炎症はまれではあるが、敗血症患者におけるadrenal insufficiencyの研究は多数報告されている。Manglik ら⁴⁴⁾は、100名の重症敗血症患者に250 μg のACTH刺激テストを施行した。ACTH, cortisol, aldosteroneをACTH投与前に測定し、ACTH投与後30分、60分にcortisol, aldosteroneを測定した。9%の患者がACTHテストに反応なく(cortisol <20 $\mu\text{g/dL}$)、91%の患者のcortisol濃度は30分、60分後共に増加した。9名のACTHテストに反応を示さなかった患者のうち4名は二次性adrenal insufficiencyであった。残りの5名はACTHに対するaldosteroneの反応がなくadrenal dysfunctionが示唆された。以上から敗血症患者では、副腎機能が低下している症例があることが判明した。また、敗血症性ショック患者において、もしcortisol濃度が15

$\mu\text{g/dL}$ 以下の時 glucocorticoid 療法が効果があり、cortisol 濃度が $15\sim 34\ \mu\text{g/dL}$ の時は ACTH テストを施行し副腎機能を検査することも推奨されている⁴⁵⁾。Vasopressin は視床下部で産生され脳下垂体後葉に蓄えられるホルモンであり浸透圧、血液量、血圧調節などに関与する。血中 vasopressin 濃度は敗血症性ショックの早期には増加し経過に従い減少するが、相対的 vasopressin 不足は敗血症性ショック患者の約 1/3 にみられることが報告されている⁴⁶⁾。また、甲状腺ホルモンに関する報告も多いが、生存群と死亡群での free T 3, free T 4, TSH 濃度は差を認めなかったとする報告が多い⁴⁷⁾。以上から、敗血症では種々の内分泌、外分泌異常が関与し多臓器不全と密接に結びついている。著者らは、これらのホルモン異常とエンドトキシンとの関連に注目し PMX-F 療法前後の変動を検討中である。

10. 小 児

著者らは内科医のため、直接、小児の apheresis 治療に携わることはないが、近年、多臓器不全における小児 apheresis 治療の有効性が多数報告されている。小児においても、前述したように procalcitonin は敗血症の疾患活動性の指標として重要である。Han ら⁴⁸⁾は、78名の小児敗血症患者において procalcitonin 濃度は多臓器不全を伴う敗血症患者や死亡群では持続して高値を示し、予後の指標となりうることが示唆された。*Meningococcus* による敗血症性ショックは小児において予後不良であり、protein C 濃度の低下と予後の相関が報告されている。小児敗血症患者に濃縮 protein C を投与することにより血中 activated protein C 濃度は増加し、凝固系の不均衡を是正し予後を改善する可能性が示唆されている⁴⁹⁾。日本では小児用の PMX カラムも開発され、多数の施設で使用されて有効なことが学会で報告されており、著者らも小児科医と共同で大腸菌や髄膜炎菌などによる小児敗血症患者に PMX-F 療法を施行し種々のマーカーを検討中である。今後、小児においても PMX-F 療法を含めた apheresis 治療を積極的に施行した方が患者の予後には好影響するものと著者らは考えている。

11. 多臓器不全の治療 (2003 年の報告)

多臓器不全に対する治療は、apheresis を含め世界中で種々の臨床研究が報告されており代表的なものを

総括する。Group IIA secretory phospholipase A 2 は敗血症性ショック、多臓器不全患者の血中濃度は増加し死亡率と相関するため選択的な阻害薬である LY 315920 Na/S-5920 が開発され多施設での臨床研究が施行された⁵⁰⁾。安全性は確認され、多臓器不全発症 18 時間以内に投与されれば生存率は改善するが、総合的には生存率はプラシーボと差がなかった。敗血症性多臓器不全患者では、好中球の機能異常があり、血中 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 濃度の低下と予後は相関を示す。敗血症患者に G-CSF 投与の報告は種々あるが有効、無効両者混在する。Weiss ら⁵¹⁾は、少量の G-CSF ($1\ \mu\text{g/kg/24 h}$) を投与し、治療開始時の内因性 G-CSF 濃度により効果が異なる可能性を示唆した。Fluconazole は本来、抗真菌剤として使用されているが、細菌感染に伴う敗血症性多臓器不全に効果があることが報告された⁵²⁾。動物実験では、他の抗真菌剤である ketoconazole, itraconazole, miconazole は多臓器不全の進展や予後を改善することができなかった。Fluconazole は、好中球の機能改善により腹腔内の敗血症に伴う多臓器不全の進展と予後を是正する効果があることが示唆された。また、敗血症性多臓器不全では、tissue factor が凝固異常を惹起する。米国、ヨーロッパを含む 17 国 245 病院で tissue factor pathway inhibitor である tifacogin が 880 名に、プラシーボが 874 名に投与されたが 28 日生存率は両者に有意差がなく、tifacogin はむしろ副作用としての出血が多数認められるという残念な結果が報告された⁵³⁾。最後に、血漿交換に関しての最近のデータを示す。一般に敗血症に急性腎不全が合併すると死亡率はかなり増加する (64%とする報告もあるが、著者らの未発表データでは 52%)。また、多臓器不全として 3 臓器以上の障害がある時、死亡率は 80%以上と推定されている。血漿交換は toxic compounds, cytokines, toxic mediators などを除去する。今までも、血漿交換の有用性は報告されていたが、Stegmayr ら⁵⁴⁾は、進行性の DIC と急性腎不全を含む多臓器不全患者に血漿交換を施行した。82%の患者が生存し退院し、過去のデータよりもはるかに有効性を示した。これは、血漿交換の過程で起こる補体の活性化を防御するため遠心技術を利用したためと報告している。今後も apheresis technique を改良し、高い有効性のある治療法になりうることが示唆された。

12. お わ り に

血液浄化療法は、体液、電解質、酸-塩基平衡の管理、種々の炎症性サイトカイン除去に有用な治療法であり、敗血症、敗血症性ショック、多臓器不全を含む緊急医療には不可欠である。特に、多臓器不全を合併する敗血症治療は重要なテーマの一つである。CHF、CHDF に関しての詳細な概説を他の著者が記述されているので、ここでは、PMX-F 療法を中心に最近の敗血症性多臓器不全に関する研究の一端を概説した。

今回の総説をまとめるにあたり御指導いただきました小出輝：順天堂大学医学部腎臓内科名誉教授、東レ：小路久敬氏をはじめ共同研究をさせていただいております先生方に深謝いたします。

文 献

- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* **344**: 699-709, 2001
- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, et al: Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* **168**: 165-172, 2003
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* **348**: 1546-1554, 2003
- Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al: Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med* **31**: 1035-1041, 2003
- De Gaudio AR, Adembri C, Grechi S, Novelli GP: Microalbuminuria as an early index of impairment of glomerular permeability in postoperative septic patients. *Int Care Med* **26**: 1364-1368, 2000
- Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, et al: Hemoperfusion with polymyxin B immobilized fibers for urinary albumin excretion in septic patients with trauma. *ASAIO J* **48**: 244-248, 2002
- Gosling P, Brudney S, McGrath L, et al: Mortality prediction at admission to intensive care: A comparison of microalbuminuria with acute physiology scores after 24 hours. *Crit Care Med* **31**: 98-103, 2003
- Thorevska N, Sabahi R, Upadya A, et al: Microalbuminuria in critically ill medical patients: Prevalence, predictors, and prognostic significance. *Crit Care Med* **31**: 1075-1081, 2003
- Molnar Z, Szakmany T, Heigl P: Microalbuminuria does not reflect increased systemic capillary permeability in septic shock. *Int Care Med* **29**: 391-395, 2003
- Luzzani A, Polati E, Dorizzi R, et al: Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis. *Crit Care Med* **31**: 1737-1741, 2003
- Du B, Pan J, Chen D, Li Y: Serum procalcitonin and interleukin-6 levels may help to differentiate systemic inflammatory response of infectious and non-infectious origin. *Chin Med J* **116**: 538-542, 2003
- Dahaba AA, Rehak PH, List WF: Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Int Care Med* **29**: 579-583, 2003
- 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**: 237-243, 2003
- Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, et al: Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* **28**: 3019-3024, 2000
- Raicevic R, Jovicic A, Dimitrijevic R, et al: Septic encephalopathy-prognostic value of the intensity of consciousness disorder to the outcome of sepsis. *Vojnosanit Pregl* **58**: 151-156, 2001
- Voigt K, Kontush A, Stuerenburg HJ, et al: Decreased plasma and cerebrospinal fluid ascorbate levels in patients with septic encephalopathy. *Free Radic Res* **36**: 735-739, 2003
- Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K: Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Int Care Med* **28**: 293-298, 2002
- Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al: Effects of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion on amino acid imbalance in septic encephalopathy. *Blood Purif* **21**: 282-286, 2003
- Lind L, Carlstedt F, Rastad J, et al: Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit Care Med* **28**: 93-99, 2000
- Jiang Y, Mehta CK, Hsu TY, Alsulaimani FF: Bacteria induce osteoclastogenesis via an osteoblast-independent pathway. *Infect Immun* **70**: 3143-3148, 2002
- Smith LM, Cuthbertson B, Harvie J, et al: Increased bone resorption in the critically ill: Association with sepsis and increased nitric oxide production. *Crit Care Med* **30**: 837-840, 2002
- Levels JHM, Lemaire LCJM, van den Ende AE, et al: Lipid composition and lipopolysaccharide binding capacity of lipoproteins in plasma and lymph of patients with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure. *Crit Care Med* **31**: 1647-1653, 2003
- van Leeuwen HJ, Heezius ECJM, Dallinga GM, et al: Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* **31**: 1359-1366, 2003
- Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, et al: The urinary podocyte as a marker for the differential diagnosis of idiopathic focal glomerulosclerosis and minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* **20**: 175-179, 2000
- Nakamura T, Ushiyama C, Hara M, et al: Comparative effects of plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide on urinary podocyte excretion in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* **57**: 108-113, 2002
- Nakamura T, Kawagoe Y, Koide H: Effect of cigarette smoking on urinary podocyte excretion in early diabetic nephropathy. *Diabetes Care* **26**: 1324-1325, 2003
- Cammussi G, Ronco C, Montrucchio G, Piccoli G: Role of soluble mediators in sepsis and renal failure. *Kidney*

- Int **53**: 35-38, 1998
- 28) Shimada N, Nakamura T, Shoji H, et al: Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber reduces urinary podocyte numbers in patients with severe sepsis. *Nephron* **85**: 364-365, 2000
- 29) Aoki H, Kodama M, Tani T, Hanasawa K: Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* **167**: 412-417, 1994
- 30) Kodama M, Tani T, Hanasawa K, et al: Treatment of sepsis by plasma endotoxin removal: Hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column. *J Endtox Res* **4**: 293-300, 1997
- 31) De Lalla F, Viola R, Pellizzer G, et al: Regional prophylaxis with teicoplanin in monolateral or bilateral total knee replacement: an open study. *Antimicrob Agents Chemother* **44**: 316-319, 2000
- 32) Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, et al: Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre hemoperfusion and teicoplanin for sepsis from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* **53**: 58-63, 2003
- 33) Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, et al: Glomerulonephritis associated with MRSA infection: a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* **47**: 207-216, 1995
- 34) Yamashita Y, Tanase T, Terada Y, et al: Glomerulonephritis after methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection resulting in end-stage renal failure. *Intern Med* **40**: 424-427, 2001
- 35) Yoh K, Kobayashi M, Yamaguchi N, et al: Cytokines and T-cell responses in superantigen-related glomerulonephritis following methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *Nephrol Dial Transplant* **15**: 1170-1174, 2000
- 36) Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, et al: Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber in septic patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated glomerulonephritis. *Nephron* **94**: c 33-c 39, 2003
- 37) Stack AG, Saran R: Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* **40**: 1202-1210, 2002
- 38) Scott B, Deman A, Peeters P, et al: Cardiac troponin T and malondialdehyde modified plasma lipids in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **18**: 737-742, 2003
- 39) Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, et al: Effect of dilazep dihydrochloride on serum cardiac troponin T levels in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* **25**: 50-54, 2002
- 40) Turner A, Tsamitoros M, Bellomo R: Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* **27**: 1775-1780, 1999
- 41) Nakamura T, Ushiyama C, Shoji H, Koide H: Effects of hemoperfusion on serum cardiac troponin T concentrations using polymyxin B-immobilized fibers in septic patients undergoing hemodialysis. *ASAIO* **48**: 41-44, 2002
- 42) Tribl B, Sibbald WJ, Vogelsang H, et al: Exocrine pancreatic dysfunction in sepsis. *Eur J Clin Invest* **33**: 239-243, 2003
- 43) Ammori BJ, Barclay GR, Larvin M, Mc Mahon MJ: Hypocalcemia in patients with acute pancreatitis: a putative role for systemic endotoxin exposure. *Pancreas* **26**: 213-217, 2003
- 44) Manglik S, Flores E, Lubarsky L, et al: Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis: A prospective clinical trial. *Crit Care Med* **31**: 1668-1675, 2003
- 45) Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* **348**: 727-734, 2003
- 46) Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* **31**: 1752-1758, 2003
- 47) Ray DC, Macduff A, Drummond GB, et al: Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Int Care Med* **28**: 1301-1308, 2002
- 48) Han YY, Doughty LA, Kofos D, et al: Procalcitonin is persistently increased among children with poor outcome from bacterial sepsis. *Pediatr Crit Care Med* **4**: 21-25, 2003
- 49) de Klein ED, de Groot R, Hack E, et al: Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit Care Med* **31**: 1839-1847, 2003
- 50) Abraham E, Naum C, Bandi V, et al: Efficacy and safety of LT 315920 Na/S-5920, a selective inhibitor of 14-Kda group IIA secretory phospholipase A 2, in patients with suspected sepsis and organ failure. *Crit Care Med* **31**: 718-728, 2003
- 51) Weiss M, Voglic S, Harms-Schirra B, et al: Effects of exogenous recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutrophils of critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome depend on endogenous G-CSF plasma concentrations on admission. *Int Care Med* **29**: 904-914, 2003
- 52) Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, Al Omar NF: Fluconazole improves survival in septic shock: A randomized double-blind prospective study. *Crit Care Med* **31**: 1938-1946, 2003
- 53) 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**: 238-247, 2003
- 54) 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**: 1730-1736, 2003