

総 説

重症敗血症に対する長時間エンドトキシン吸着療法

遠藤 重厚・鈴木 泰・佐藤 信博・小鹿 雅博・高橋 学
 菊池 哲・松本 尚也・笹生亜紀子・八重樫泰法

岩手医科大学医学部救急医学

Long-Term PMX-DHP Method for Severe Sepsis

Shigeatsu Endo, Yasushi Suzuki, Nobuhiro Sato, Masahiro Kojika, Gaku Takahashi, Satoshi Kikuchi, Naoya Matsumoto, Akiko Saso and Yasunori Yaegashi

Department of Critical Care Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

Summary Two-hour PMX-DHP treatment is taken for endotoxemia. However, long-term PMX-DHP is useful, when the effectiveness is not recognized after a two-hour PMX-DHP treatment. Most of the side effects from the long-term PMX-DHP treatment are not shown in our study. In addition, the long-term PMX-DHP treatment may be useful for Gram-positive bacterium infectious disease.

Key words: endotoxemia, PMX-DHP, long-term method, MRSA

1. はじめに

エンドトキシンはグラム陰性菌の細胞壁に存在する複合リポ多糖類 (LPS) で、先天免疫の強力な刺激因子である¹⁾。in vitro において先天性免疫系細胞をエンドトキシンに曝露すると 300 超の遺伝子発現に変化がみられた^{2,3)}。一方、実験動物に全身投与するとマクロファージ、好中球、内皮細胞、凝固カスケードが活性化され、宿主由来炎症メディエータの複合カスケードが放出される⁴⁾。実際、臓器不全や急性死亡などの含む敗血症性ショックの生理学および生化学的障害は、実験動物に極微量のエンドトキシンを全身投与することにより再現可能である^{5,6)}。ナノグラム単位のエンドトキシンをヒト志願者に投与すると、確実に急性全身性炎症の臨床的および生化学的特徴が惹起され⁷⁾、高用量では敗血症性ショックと多臓器不全が誘発される⁸⁾。さらに、エンドトキシン単独投与によりグラム陰性生菌感染の症状が広範に現れる⁹⁾。

このエンドトキシン血症に対する治療は種々試みられてきたが、polymyxin-B immobilized fiber (PMX) が開発され¹⁰⁾、本邦においては臨床において広く用いられるようになってきた。

我々もこれまで、エンドトキシン血症に対する PMX を用いたエンドトキシン吸着療法 (PMX-direct hemoperfusion: PMX-DHP) について報告

してきた¹¹⁻¹³⁾。

PMX-DHP は 2 時間施行により効果が得られることが多いが、症例によっては 2 時間の施行で効果発現が不十分であることもみられ、そのような症例においては 2 時間以上の PMX-DHP を施行することも試みられている^{14,15)}。

2. PMX-DHP 長時間施行の成績

我々は PMX-DHP 施行時間検討研究会を組織し、2005 年 10 月から 2006 年 2 月の 5 ヶ月間で PMX-DHP 長時間施行法について検討した¹⁶⁾。

対象症例は敗血症、敗血症性ショック患者であった。

検討方法は、2 時間の通常施行群と 6 時間以上を目安とした長時間施行群に分類し比較検討した (図 1)。症例の重症度は APACHE II スコアで 27.7 ± 7.0 であった。

安全性の指標の一つとして、血小板数推移について検討した。PMX-DHP 開始から 2 時間で血小板数は優に低下し、16% の減少率であった、2 時間以降は有意な減少はみられなかった (図 2)。

安全性の指標の 2 点目としては血清カリウムについて検討した。抗凝固剤にメシル酸ナファモスタットを使用した場合、特に電解質補正作用のない PMX-DHP 単独施行において高カリウム血症が危惧されているが、今回の検討では正常値を大きく外れて、カリ

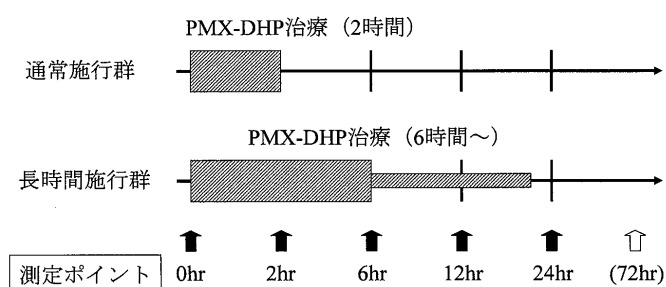


図1 PMX-DHP 施行方法

ウムが上昇する症例はほとんどみられなかった (図3)。

PMX-DHP の臨床効果としては、PMX-DHP 施行開始時にショックであった20症例中、2時間施行の症例と6時間以上施行した症例の収縮期血圧と昇圧剤の使用量を検討すると、6時間より長時間施行群では、

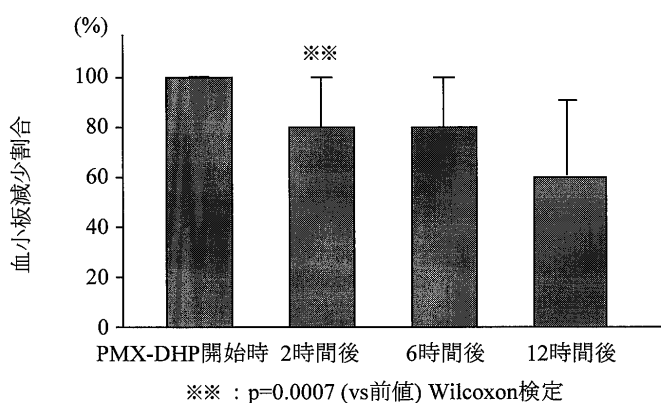


図2 PMX-DHP 施行中の血小板数の減少率

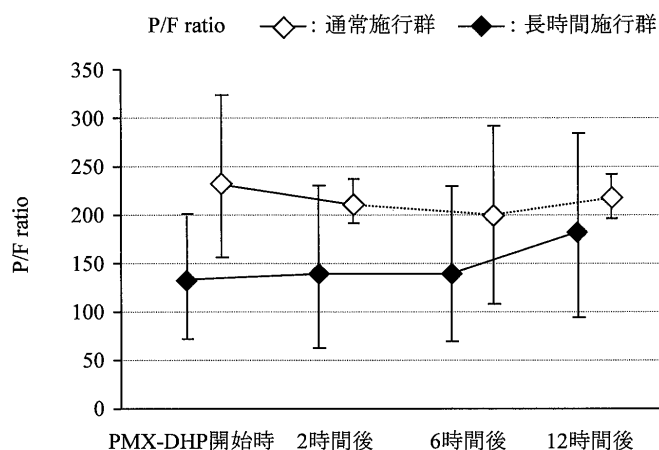


図5 PMX-DHP 施行開始から12時間までのP/F ratioの推移

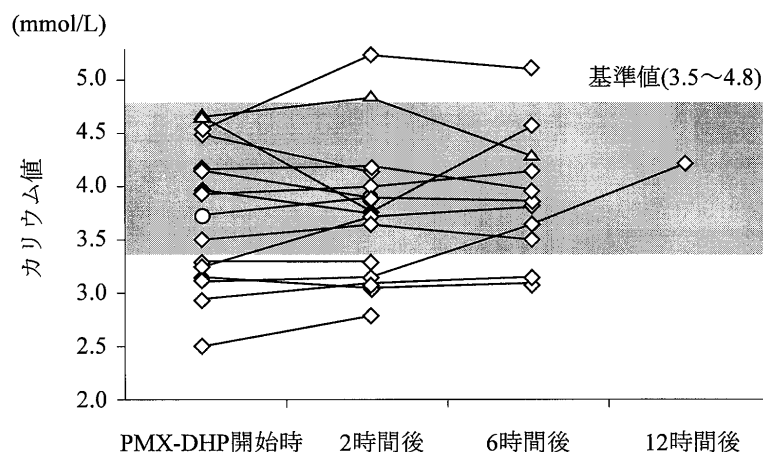


図3 PMX-DHP 施行中のカリウム値の推移

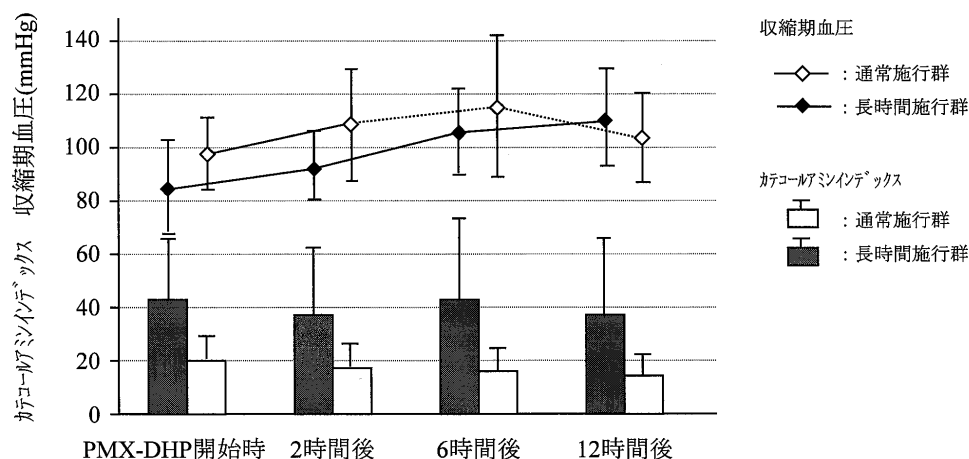


図4 PMX-DHP 施行開始から12時間後までの循環動態の推移

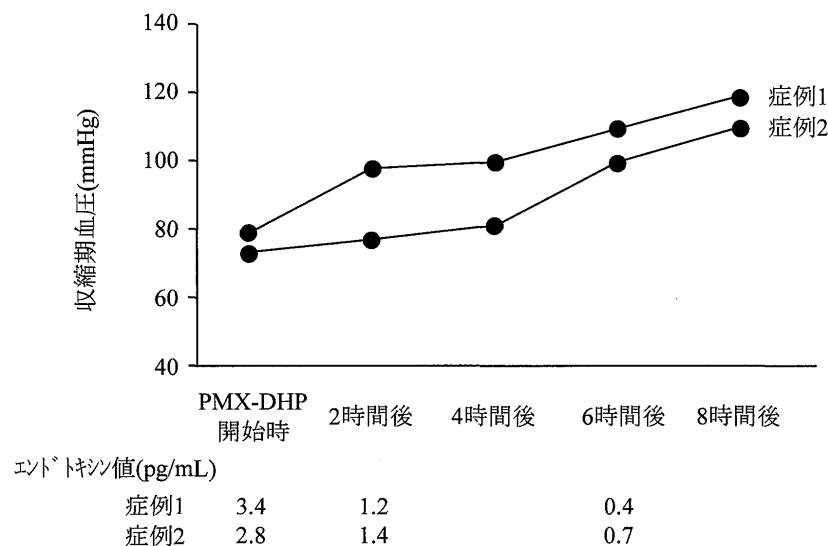


図6 グラム陰性菌による敗血症性ショックに対するPMX-DHP施行時の収縮期血圧の推移

6時間から12時間にかけても血圧の上昇がみられた(図4)。

この検討においてはP/F比は、2時間施行群においては横ばいであったのに対して、長時間施行群においては6時間経過後からP/F比の上昇がみられた(図5)。このように長時間施行により、2時間施行では効果の得られない症例において循環・呼吸状態の改善がみられる場合もある。

また、PMX-DHPを長時間施行することによる不具合はほとんどみられないようである。

3. PMX-DHP 長時間施行の今後の課題

グラム陰性菌感染症に対するPMX-DHP施行時の収縮期血圧をみると、図6の症例1においては2時間のPMX-DHPにより著明な収縮期血圧の上昇がみられている。一方、症例2においてはPMX-DHP 2時間では昇圧効果が得られず、4時間目頃より血圧の上昇がみられている。このように2時間のPMX-DHP施行で臨床効果が得られなければ、さらに時間を延長してPMX-DHPを行うことも考慮する必要があるであろう。一般的には2時間で昇圧効果が得られることが多くみられる。また、PMX-DHPを何時間まで可能なのかについては今後さらなる検討が必要であろう。

図7には、MRSA単独感染症から敗血症性ショックに陥った症例に対するPMX-DHP施行時の収縮期血圧の経過を示している。症例3、4いずれも、PMX-DHP施行6時間後頃より昇圧効果がみられている。このように、グラム陽性菌による敗血症におい

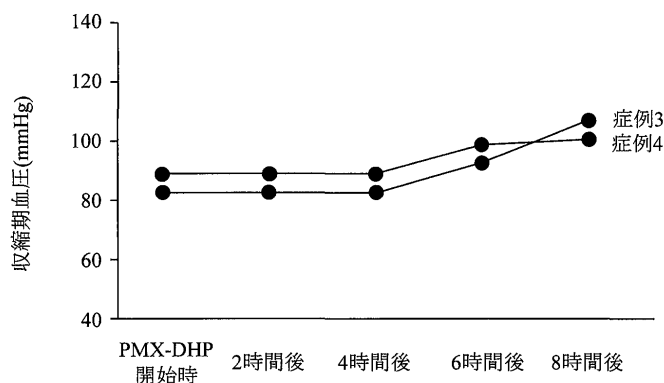


図7 グラム陽性菌による敗血症性ショックに対するPMX-DHP施行時の収縮期血圧の推移

ては、グラム陰性菌による敗血症時より昇圧効果が遅延するようであり、2時間よりは長時間のPMX-DHPが有用であるように思われる。

本来、グラム陽性菌であるMRSAに対するPMX-DHPの効果についての報告は散見されるが¹⁷⁻¹⁹⁾、その機序については未だ解明されていないが、ペプチドグリカンがtoll like receptor 2を介してアナンダマイドを産生しエンドトキシンと似たような病態を形成するとも言われている²⁰⁾。アナンダマイドはポリミキシンBと結合することによりその効果が減弱するとの報告もある²¹⁾。この点についても今後の大きな検討課題である。

4. おわりに

2時間で効果が得られないような敗血症症例に対しては、長時間PMX-DHPを試みることの有用性に

いて、また、グラム陽性菌による敗血症に対する PMX-DHP 長時間施行の有用性について概説した。

文 献

- 1) Ulevitch RJ, Tobias PS: Recognition of gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Curr Opin Immunol* **11**: 19-22, 1999
- 2) Zhao B, Bowden TAS, Stavchansky SA, et al: Human endothelial cell response to gram-negative lipopolysaccharide assessed with cDNA microarrays. *Am J Physiol Cell Physiol* **281**: C1587-1595, 2001
- 3) Fessler MB, Malcolm KC, Duncan MW, et al: A genomic and proteomic analysis of activation of the human neutrophil by lipopolysaccharide and its mediation by p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* **277**: 1291-1302, 2002
- 4) Rietschel ET, Brade H, Holst O, et al: Bacterial endotoxin: Chemical constitution, biological recognition, host response, and immunological detoxification. *Curr Top Microbiol Immunol* **216**: 39-81, 1996
- 5) Natanson C, Eichenholz PW, Danner RI, et al: Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med* **169**: 823-832, 1989
- 6) Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al: The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* **321**: 280-287, 1989
- 7) Lin E, Lowry SF: The human response to endotoxin. *Sepsis* **2**: 255-262, 1998
- 8) Taveira Da Silva AM, Kaulach HC, Chuidians PS, et al: Brief report: Shock and multiple organ dysfunction after self administration of salmonella endotoxin. *N Engl J Med* **328**: 1457-1460, 1993
- 9) Raetz CRH, Ulevitch RJ, Wright SD, et al: Gram-negative endotoxin: An extraordinary lipid with profound effects on eukaryotic signal transduction. *FASEB* **5**: 2652-2660, 1991
- 10) Hanasawa K, Tani T, Kodama M, et al: New approach to endotoxic and septic by means of polymyxin B immobilized fiber. *Surg Gynecol Obstet* **168**: 323-331, 1989
- 11) 遠藤重厚, 八重樫泰法, 佐藤信博, 他: PMX-DHP 治療効果の検討—高感度エンドトキシン測定法を用いた検討—. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* **8**: 79-83, 2004
- 12) 遠藤重厚, 佐藤信博, 八重樫泰法, 他: 高感度エンドトキシン測定法による PMX 吸着治療法の効果判定について. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* **9**: 118-121, 2005
- 13) 遠藤重厚, 佐藤信博, 小鹿雅博, 他: 高エンドトキシン血症に対するエンドトキシン吸着療法施行時の High mobility group box 1 値と肺酸化能の検討: 症例報告. *岩手医誌* **58**: 57-61, 2006
- 14) 山下千鶴, 藤川宝紀, 武智健一, 他: PMX-DHP 長時間施行の可能性と問題点. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* **9**: 50-53, 2004
- 15) 鈴木 泰, 小鹿雅博, 八重樫泰法, 他: 長時間 PMX-DHP 療法が奏功した重症 *Klebsiella pneumoniae* 敗血症患者の 1 例. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* **9**: 143-145, 2005
- 16) 山下千鶴, 鈴木 忠, 杉山 貢, 他: PMX-DHP 施行時間検討施設臨床研究について. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* **10**: 75-78, 2006
- 17) 賀来隆治, 森松博史, 溝渕知司, 他: グラム陽性菌感染症によるショックに対して血行動態の改善に PMX-DHP が有効であった 2 症例. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* **5**: 114-117, 2001
- 18) 豊田暢彦, 野坂仁愛, 若月俊朗, 他: PMX-DHP 早期導入が奏功したグラム陽性球菌由来の敗血症 3 例の検討. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* **9**: 101-106, 2005
- 19) 大石一成, 古賀聡子, 河辺 聡, 他: PMX-DHP が奏功した MRSA 大葉性肺炎に発症した敗血症性ショックの 1 例. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* **10**: 283-288, 2006
- 20) 丸山征朗: エンドトキシンショックにおけるパラダイムシフト—早期メディエーター: アナンドマイドと後期メディエーター: HMGB-1. *臨床麻酔* **24**: 1477-1485, 2000
- 21) Wang Y, Starker KP, Nakashima, et al: Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Lett* **470**: 151-155, 2000