

総 説

Surviving Sepsis Campaign からみたアフェレシス

阪 本 雄一郎

佐賀大学救急医学

Apheresis Therapy in Surviving Sepsis Campaign Guideline

Yuichiro Sakamoto

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Saga University Hospital

Summary Continuous Hemodiafiltration (CHDF) is recommended for hemodynamically unstable patients with sepsis-induced acute renal failure in Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG). On the other hand, although essential to sepsis is hypercytokinemia, apheresis therapy as the anti-cytokine therapy is not mentioned in SSCG. A recent paper reported that continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter continuous venovenous hemodiafiltration (PMMA-CVVHDF) was effective for removing cytokines and enabled a wide range of clinical efficacy through cytokine modulation.

PMMA-CVVHDF has been reported to be effective for cytokine removal therapy. Furthermore, our previous paper suggested that PMMA-CVVHDF was more effective than polyacrylonitrile membrane hemofilter (PAN)-CVVHDF for the treatment of patients with septic shock based on the improvements in many cytokines.

In the PMMA-CVVHDF group, the lactic acid value at 3 days after CVVHDF was significantly better than the values before and 1 day after CVVHDF. In contrast, the lactic acid values obtained before and 1 and 3 days after treatment showed no significant improvements in the PAN-CVVHDF and non-CVVHDF groups. And the outcome of the PMMA-CVVHDF group was significantly better than that of the PAN-CVVHDF group or the non-CVVHDF group.

Key words: continuous hemodiafiltration using a polymethylmethacrylate membrane hemofilter (PMMA-CHDF), septic shock, Surviving Sepsis Campaign Guideline, acute renal failure, acute kidney injury, apheresis, cytokine

1. は じ め に

アフェレシス療法におけるサイトカインなどのメディエータ対策に対する効果は、1993年のBellomoらによるTNFの除去効果¹⁾、1995年のHirasawaらによるCHDFによる多臓器不全に対する治療効果²⁾などが報告されている。先進的な研究結果が過去に報告されているにも関わらず世界的にアフェレシス療法がsepsisの治療法として普及しているとはいえないのが現状である。また、本邦においてはContinuous Hemodiafiltration Using a Polymethylmethacrylate Membrane Hemofilter (PMMA-CHDF)を中心としたアフェレシス療法の有効性が報告されている³⁻⁵⁾が、このカラムは現在のところ諸外国において発売されていないのが現状である。一方、sepsisに関する治療ガイドラインとしては2004年に報告され2008年に改定されたSurviving Sepsis Campaign ガイドライン

(SSCG) 2008⁶⁾が世界的にも広く普及しており、多くの諸外国のIntensive care unit (ICU)でこのガイドラインに準拠した治療がなされ、本邦においても多くの施設が治療方針決定の際に参考としている。

2. Surviving Sepsis Campaign ガイドライン (SSCG)

SSCG 2008の項目はI Management of severe sepsis, II Supportive therapy of severe sepsis, III Pediatric consideration in severe sepsisの大きく3項目からなっており、アフェレシス療法はII-D Renal replacement (腎代替療法)の項に合致すると考えられる。このガイドラインの項において腎代替療法は、・重症敗血症と急性腎不全を有する患者の治療において、持続的腎代替療法と血液透析は等価である(グレード2B)また・血行動態学的に不安定な患者の体液バランス管理を行いやすくするために持続的腎代替療

法の使用を提案する（グレード 2D）と記されている⁷⁾。このように我が国において行われている抗サイトカイン療法としてのアフエリシス療法は SSCG においては推奨も否定もされていないのが現時点における実状である。

3. 敗血症に合併した急性腎不全における アフエリシス療法

SSCG ガイドラインにおいては前述のごとく血行動態が不安定な場合には CHDF 等の持続的腎代替療法を推奨している。よって、敗血症性ショックや重症敗血症のように循環動態が不安定な症例に対しては持続的腎代替療法を間欠的腎代替療法よりも推奨していると考えられる。ICU への入室を要した患者における急性腎不全患者の寄与要因を世界 23 カ国 54 施設で確認した調査（Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST kidney) study）によると全体の 48% が敗血症性ショックの患者であり急性腎不全と敗血症の関連は非常に強いと考えられる⁸⁾。この調査における急性腎不全の院内死亡率は 60.3% であり、他の検討においても急性臓器障害が ICU 入室日数に及ぼす影響において急性腎不全の影響が最も大きいと報告されており⁹⁾、急性腎不全に対する治療は極めて重要と考えられる。

観察研究において持続的腎代替療法と間欠的腎代替療法を比較したところ生命予後の点での有意差は認められないが、持続的腎代替療法症例の比率が高いほど急性腎不全の腎回復率が高いと報告されている¹⁰⁾。また、2つの大規模疫学研究における多変量解析においても持続的腎代替療法の方が透析依存からの離脱の点で優れているという結果である^{11,12)}。

2000 年に急性腎不全に対して Continuous Hemofiltration (CHF) の浄化量を 35 ml/kg/hr 以上にすると転帰が良好であるとの報告がなされた¹³⁾。2年後の 2002 年には CHF の早期導入も高浄化量も転帰の改善には関与しないと論文も報告され¹⁴⁾、高浄化量が転帰改善に対して否定的な結果は 2008 年にも報告されている¹⁵⁾。これら 3つの論文は腎障害の定義が国際基準に基づいていないいわゆる「急性腎不全」であったのに対し、2008 年には Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease (RIFLE) criteria やその修正 criteria である Acute Kidney Injury Network (AKIN) を用いることによって国際的に同一基準として比較可能な Acute kidney injury

(AKI) 症例を対象とした多施設共同前向き無作為化割付試験が初めて行われた。この試験は The Veterans Affairs/National Institutes of Health (VA/NIH) Acute Renal Failure Trial Network (ATN) study と呼ばれており、血液浄化量と転帰の関連は無いことが示されている¹⁶⁾。

4. SSCG と敗血症治療としてのアフエリシス療法

多くの急性期疾患に高サイトカイン血症が関与していることは以前から報告されており、“Cytokine Theory of Disease”として主張されている¹⁷⁾。救急・集中治療領域においてサイトカインをリアルタイムで測定し治療方針に反映している施設は現時点において少ないが、敗血症治療としてサイトカインなどの因子をターゲットとした治療が有益であることはいうまでもない。敗血症性ショックの病態に高サイトカイン血症が深く関わっていることから、平澤らは cytokine-adsorbing hemofilter CHDF (CAH-CHDF) の敗血症治療に対する有効性を示している¹⁸⁾。

5. 自件例における抗サイトカイン療法としての PMMA-CHDF の有効性

敗血症性ショック症例に対しての補助療法として PMX-DHP 後に PMMA-CHDF を施行した 17 例を対象に PMMA-CHDF の効果判定を行った。効果判定の方法は、Multiplex suspension array system (Bio-PlexTM) によって測定可能な 17 種類のサイトカインの変化から治療法の効果を検証した¹⁹⁾。

この検討の結果は、対象症例の平均 The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score²⁰⁾ 25.1±9.2, 平均 the sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score²¹⁾ 9.8±3.6 と重症例が多く、全体の生存率が 76.5% であった。PMMA-CHDF 施行 1 日後には IL-1β ($p=0.0473$), IL-4 ($p=0.0206$) (図 1), IL-7 ($p=0.0061$), IL-12 ($p=0.0049$) (図 2), IL-13 ($p=0.0150$), IL-17 ($p=0.0036$) (図 3), IFNγ ($p=0.0308$), TNF ($p=0.0208$) (図 4) がそれぞれ有意に低下した。また、施行 3 日後にはさらに IL-6 ($p=0.0498$), GC-SF ($p=0.0144$), MCP ($p=0.0134$) も有意な低下を認めた。

諸外国のアフエリシス療法に関する報告と大きく異なる点は本邦においては CHDF や CHF を施行する際に用いるカラムの膜素材による効果の違いに以前から着目している点である。サイトカインの除去効率に

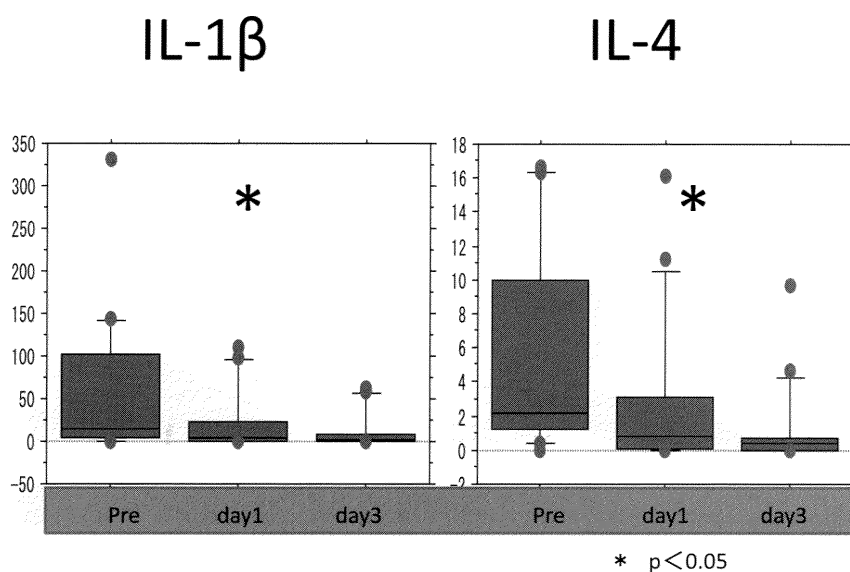


図1 IL-1 β および IL-4 の PMMA-CHDF 後の推移

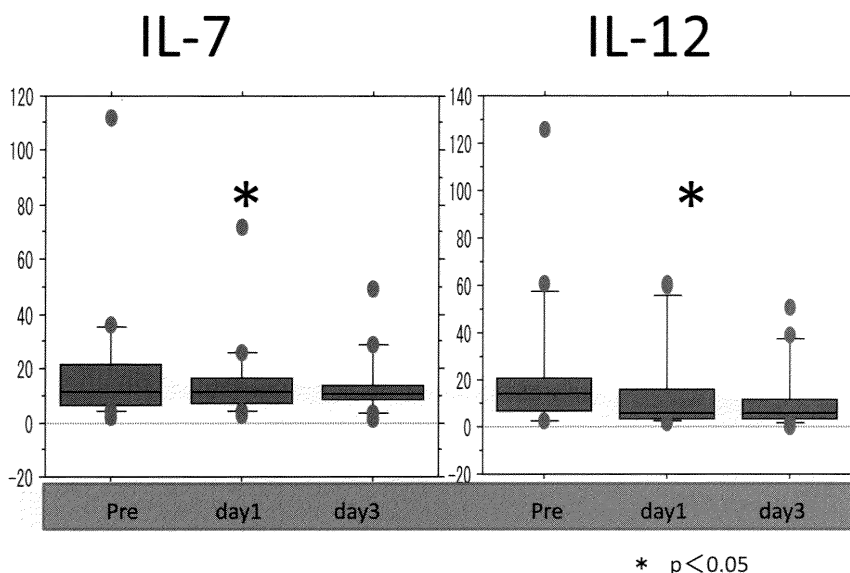


図2 IL-7 および IL-12 の PMMA-CHDF 後の推移

において PMMA 膜は polyacrylonitrile membrane hemofilter (PAN) 膜や polysulfone membrane hemofilter (PS) 膜と比べて明らかに効果的であるとの報告が認められる²²⁾。さらにこの PMMA 膜を用いた PMMA-CHDF は敗血症性ショック症例に対して血圧上昇作用や尿量の増加作用も報告されており²³⁾、敗血症に起因する急性腎不全の予防、治療に対して効果が期待できると考えられる。

6. 自件例におけるカラムの膜素材の違いによる敗血症の治療効果に関する検討

PMX-DHP を施行した 88 例の sepsis 症例を対象と

して、PMX-DHP 後の CHDF 施行の有無、使用 hemofilter と転帰、血中乳酸値の改善に関して比較検討した。尚、対象とした 88 例は全例、開腹・開胸手術による感染源の除去や抗菌薬を開始した後、血圧上昇等の臨床効果を期待した補助治療として PMX-DHP を施行している²⁴⁾。

PMX-DHP 施行後 PMMA-CHDF 施行群 (28 例)、PAN-CHDF 施行群 (26 例) および CHDF 未施行群 (34 例) の 3 群に分けて転帰を比較したところ、PMMA-CHDF 群が良好な転帰を示した (図 5) ($p = 0.0190$)。また、PMMA-CHDF 群のみにおいて 3 日後の血中乳酸値が有意な低下を認めた (図 6)。Sepsis

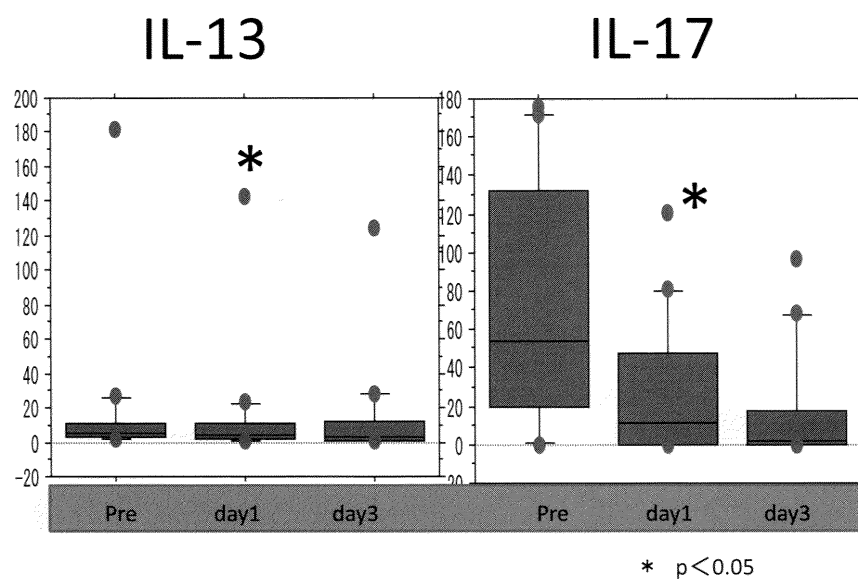


図3 IL-13 および IL-17 の PMMA-CHDF 後の推移

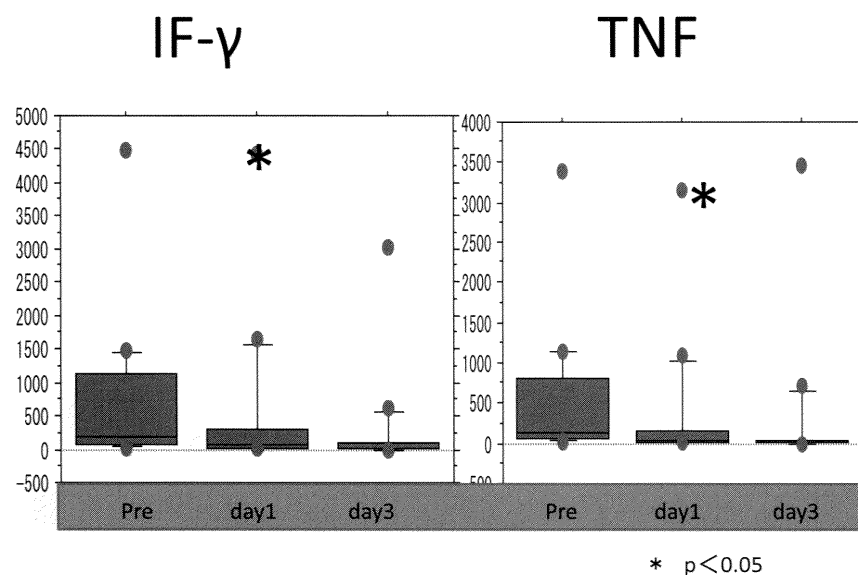


図4 IF-γ および TNF の PMMA-CHDF 後の推移

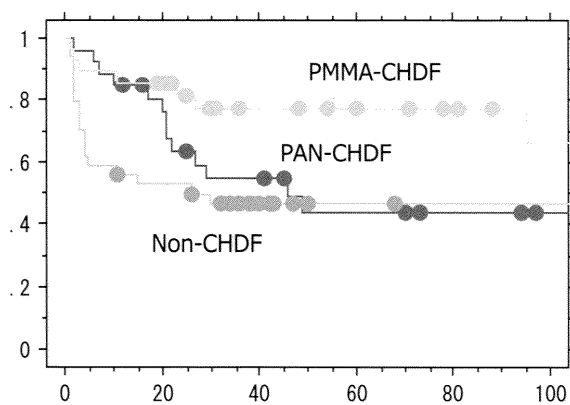


図5 PMX-DHP 後の CHDF 療法別の転帰

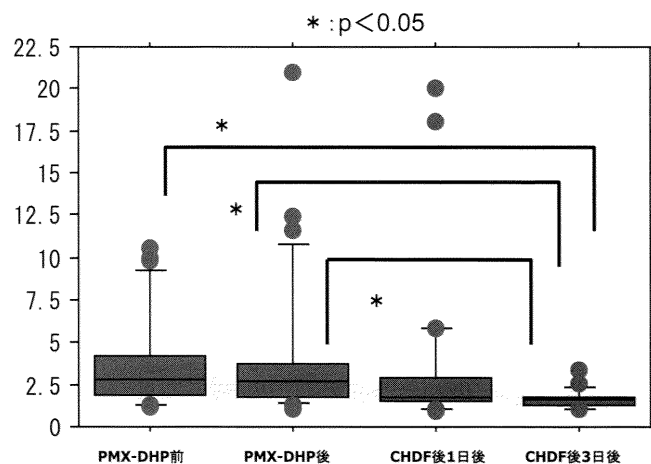


図6 PMMA-CHDF 群における血中乳酸値の変化

の病態を客観的に表す指標の1つであると考えられる血中乳酸値が有意に改善する点も PMMA-CHDF が転帰の改善に関与している可能性を裏付ける結果であると考えられた。

この PMMA 膜からなる hemofilter を用いた *in vitro* 灌流実験の自験データにおいても、2 時間の PMMA 膜からなる hemofilter への灌流によって敗血症への関与が報告されている N-arachidonoyl ethanolamine (AEA), 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) の濃度がそれぞれ 57.7%, 65.2% に低下することを確認している²⁵⁾。

文 献

- 1) Bellomo R, Tipping P, Boyce N: Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines, from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* **21**: 522-526, 1993
- 2) Hirasawa H, Sugai T, Ohtake Y, et al: Blood purification for prevention and treatment of multiple organ failure. *World J Surg* **20**: 482-486, 1996
- 3) Hirasawa H, Oda S, Matsuda K: Continuous hemodiafiltration of severe sepsis and septic shock. *Contrib Nephrol* **156**: 365-370, 2007
- 4) Nakada T, Oda S, Matsuda K, et al: Continuous hemodiafiltration with PMMA hemofilter in the treatment of patients with septic shock. *Mol Med* **14**: 257-263, 2008
- 5) Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, et al: Effectiveness of continuous hemodiafiltration using polymethylmethacrylate membrane hemofilter after polymyxin B-immobilized fiber column therapy of septic shock. *ASAIO Journal* **54**: 129-132, 2008
- 6) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* **34**: 17-60, 2008
- 7) 織田成人 (編): 別冊・医学のあゆみ Surviving Sepsis Campaign Guideline—重症敗血症の理解のために, Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) の概略, 3-8, 医学のあゆみ (別冊), 医歯薬出版株式会社, 2009, 東京
- 8) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al: Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST Kidney) investigators. *JAMA* **294**: 813-818, 2005
- 9) Liangos O, Wald R, O'Bell JW, et al: Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: A national survey. *Clin J Am Nephrol* **1**: 43-51, 2006
- 10) Uchino S: Choice of therapy and renal recovery. *Crit Care Med* **36**: S238-242, 2008
- 11) Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, et al: Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* **30**: 281-292, 2007
- 12) Swing BM, Granath F, Schon S, et al: Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent hemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* **33**: 773-780, 2007
- 13) Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomized trial. *Lancet* **356**: 26-30, 2000
- 14) Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tjissen JG, et al: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* **30**: 2205-2211, 2002
- 15) Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, et al: Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* **19**: 1233-1238, 2008
- 16) Ronco C, Cruz D, Oudemans-van-Straaten HM, et al: Dialysis dose in acute kidney injury: No time for therapeutic nihilism—A critical appraisal of the Acute Renal Failure Trial Network study. *Crit Care* **12**: 308, 2008
- 17) Tracey KJ: Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Clin Invest* **117**: 289-296, 2007
- 18) 平澤博之: 重症敗血症/敗血症性ショックの今日的病態生理と持続的血液濾過透析 (CHDF) によるその制御. *日救急医学会誌* **22**: 85-116, 2011
- 19) 阪本雄一郎, 益子邦洋, 朽方規喜, 他: Multiplex suspension array system による多種サイトカイン値からみた敗血症症例における PMMA-CHDF の効果に関する検討. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* **15**: 134-138, 2011
- 20) Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al: APACHE: Acute physiology and chronic health evaluation: A physiological based classification system. *Crit Care Med* **9**: 571-579, 1981
- 21) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Int Care Med* **22**: 707-710, 1996
- 22) Matsuda K, Hirasawa H, Oda S, et al: Current topics on cytokine removal technologies. *Ther Apher* **5**: 306-314, 2001
- 23) Nakada T, Oda S, Matsuda K, et al: Continuous hemodiafiltration with PMMA hemofilter in the treatment of patients with septic shock. *Mol Med* **14**: 257-263, 2008
- 24) Sakamoto Y, Mashiko K, Matsumoto H, et al: Selection of acute blood purification therapy according to severity score and blood lactic acid value in patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med* **14**: 175-179, 2010
- 25) 阪本雄一郎, 益子邦洋, 小幡 徹, 他: 内因性カンナビノイド (AEA, 2AG) 等の敗血症関連因子から見た敗血症性ショック症例に対する PMMA-CHDF の有用性に関する検討. *ICU と CCU* **33**: S10-12, 2009