

総 説

敗 血 症

松田 兼一・森口 武史・針井 則一・柳沢 政彦・後藤 順子

山梨大学医学部救急集中治療医学講座

Sepsis

Kenichi Matsuda, Takeshi Moriguchi, Norikazu Harii, Masahiko Yanagisawa and Junko Goto

Department of Emergency and Critical Care Medicine, University of Yamanashi School of Medicine

Summary There are many modalities of acute apheresis therapy for severe sepsis/septic shock. However, there is little evidence of the efficacy of the acute apheresis therapy for this condition. According to what little evidence exists, we ought to initiate the acute apheresis therapy for severe sepsis/septic shock as soon as possible. However, we should not use high-volume continuous hemofiltration for sepsis without acute renal failure. We should perform the continuous blood purification with a cytokine-adsorbing hemofilter, such as PMMA membrane or AN69ST membrane instead of high-volume continuous hemofiltration. We should uncover more evidence in this field.

Key words : sepsis, cytokine, cytokine-adsorbing hemofilter, continuous blood purification, adsorption

1. はじめに

敗血症に対して現在施行されている、または試みられている急性期アフェレシス療法、言い換えれば急性血液浄化療法 (blood purification, BP) は表1の如く多種多様である。しかしこれらのBPをいつから開始するか¹⁾、持続的BP (continuous BP, CBP) と間歇的BP (intermittent BP, IBP) のどちらが有用か²⁾、血液浄化量は大きい方が良いのか否か³⁾、など多数の課題が挙げられ、未だ明快な回答が得られていない。そこで、本稿では敗血症に対するアフェレシス療法のup-to-dateとして、2013年に発表された日本版敗血症診療ガイドライン⁴⁾とKidney Disease Global Outcomes (KDIGO) から2012年に発表され⁵⁾、2014年に日本語に翻訳された急性腎障害 (acute kidney injury, AKI) のためのKDIGO診療ガイドライン⁶⁾に沿って解説を行うと共に、これらガイドライン作成以降に発表された新しい知見を交えて解説する。

2. 敗血症に対する急性アフェレシス療法の開始時期は？

AKIに対する急性アフェレシス療法としてのBPの開始基準は未だ明確な回答が出ていない^{7,8)}。敗血症性AKIに対しては、日本版敗血症診療ガイドライ

ン⁴⁾では「開始時期に明確な基準はないが、初期蘇生を行っても尿量が得られない重症敗血症/敗血症性ショックでは早期開始を考慮しても良い。」となっている。またKDIGO診療ガイドライン^{5,6)}でも「体液量、電解質、酸・塩基平衡の致死的になり得る変化がある場合は速やかにBPを開始する。」となっている。更に、カナダのBagshawら⁹⁾は高カリウム、溢水などBP緊急導入の場合は別に考えるべきであり、重症患者においては病態が急激に増悪したときや敗血症性ショック等においてもBPを開始すべきと提唱している。さらに、ベルギーのLameireら¹⁰⁾はBPの開始はBUN, Cre濃度ではなく、病態を鑑みてBPを開始すべきとしている、また英国のOstermannら¹¹⁾は重症患者に対してBPを開始するときはBUN, Cre濃度ではなく、無尿、溢水、臓器不全の有無を考慮して開始すべきと論じている。

ではAKIを伴わない敗血症に対して急性アフェレシス療法としてのBPをいつ開始すべきであろうか？先に示した両ガイドラインでは、AKIを伴わない敗血症に対するBP療法の開始時期については明記されていない。しかし、2010年に報告された¹²⁾カナダのモントリオールで開かれた重症患者に対する急性腎不全の予防と治療についての国際5学会合同カンファレンスの会議の声明文においては、急性腎不全を伴わな

表1 敗血症に対する急性アフェレシス療法

<ul style="list-style-type: none"> ・ Continuous renal replacement therapy (CRRT) <ul style="list-style-type: none"> High volume continuous hemofiltration (High volume CHF) High flow-volume continuous hemodiafiltration (High flow-volume CHDF) High cutoff hemofiltration CHDF with cytokine-adsorbing hemofilter (PMMA-CHDF, AN69ST-CHDF) ・ Plasma exchange (PE) ・ Hemoadsorption (HA) <ul style="list-style-type: none"> PMX-DHP CytoSorb ・ Combination therapy <ul style="list-style-type: none"> Coupled plasma filtration adsorption (CPFA)

い敗血症症例に対して高容量血液濾過は推奨されないと明記されている。これは本声明の後に正式に報告された、IVOIRE study¹³⁾の結果をその時点で知り得ていたためと考える。IVOIRE study¹³⁾は敗血症性ショック症例を対象に血液浄化量に関して施行されていた大規模 randomized controlled trial (RCT) で、血液浄化量増加の有用性を示すことが出来ず、途中で中止となった。

AKI を伴わない敗血症に対する BP の有用性については高容量血液濾過以外は未だ十分に検討されていないのが現状である。しかし、本邦においては AKI が併存しなくても保険適応が認められている cytokine-adsorbing hemofilter が存在する¹⁴⁾。また、敗血症そのものに対する BP として本邦で開発された PMX-DHP^{15, 16)}も存在する。Honore ら¹⁷⁾は血液浄化量を増加させた BP の敗血症治療に対する有用性が見出せなくなった現在、吸着療法が敗血症に対する BP の解決の糸口となるかもしれないと期待している。

3. 敗血症に対する急性アフェレシス療法としての BP は CBP か IBP のどちらを用いるべきか？

敗血症、特に敗血症性 AKI に対する急性アフェレシス療法としての BP の modality には大きく分けて血液透析に代表される IBP と持続的血液濾過透析 (CHDF) に代表される CBP が存在する。AKI に対する BP モードとして CBP が良いのか、IBP でも良いのか、永年議論されてきたが^{18~20)}、これもまた結論は未だ出ていない。それ故日本版敗血症診療ガイドライン⁴⁾では「CBP は IBP に比較して予後を改善するとのエビデンスは得られていないが、循環動態が不安

定な患者には体液バランス管理の点からも IBP ではなく CBP または sustained low-efficiency daily dialysis (SLED) を推奨する」となっている。また KDIGO 診療ガイドライン^{5, 6)}でも「IBP と CBP を相互補完的に使い分けて採用する」ことを推奨している。ただし、「循環動態の不安定な症例や脳圧亢進又は脳浮腫を伴う症例においては CBP が望ましい」とも推奨している。そもそも、血液浄化量の大小が AKI の予後に与える影響を検討した大規模 RCT である ATN study²¹⁾においても循環動態の安定している症例に対しては IBP を、循環動態の不安定な症例に対しては CBP を選択するプロトコールとなっている。これらを鑑みると循環動態の不安定な症例に対しては CBP を選択すべきであることは既に世界標準になっていると言える。とすれば重症敗血症/敗血症性ショックでは循環動態の不安定な症例がほとんどであり、つまりは重症敗血症/敗血症性ショックに対しては CBP が第一選択となると断言しても良いかもしれない。

4. 敗血症に対する急性アフェレシス療法としての BP の施行条件は？

血液浄化量においては、2000 年 Ronco ら²²⁾によって血液浄化量増加の有用性が報告されて以後、重症患者に対する急性アフェレシス療法としての BP において、血液浄化量を増加させるべきか否かの論議が盛んに行われて来た^{18~20)}。日本版敗血症診療ガイドライン⁴⁾では「予後と浄化量（透析液流量と濾過液流量の総和）に関するエビデンスの高い RCT は複数存在するが、至適浄化量を見出すには至っていない。」となっている。しかし、敗血症性ショック症例を対象に血液浄化量に関して施行されていた大規模 RCT である IVOIRE study¹³⁾が、血液浄化量増加の有用性を示すことが出来ず、途中で中止となった結果を受け、KDIGO 診療ガイドライン^{5, 6)}や先に示したカナダのモントリオールで開かれた国際 5 学会合同カンファレンス声明文¹²⁾においては「血液浄化量は 20~25 mL/kg/h 程度が適正」と推奨している。しかしながら本邦の補充液量の保険適応はおおよそ 16 L/day 以下であり²³⁾、世界水準の血液浄化量に満たない血液浄化量でしか施行できない。補充液使用量拡大の保険適応が望まれるところである。

血液浄化器においては、日本版敗血症診療ガイドライン⁴⁾では「サイトカインなどのメディエーター除去を行うには、吸着特性を有する膜の選択、大孔径膜の

表2 敗血症に対する急性アフェレシス療法の実際のまとめ

	エビデンス	筆者らの意見
開始基準	開始基準は未だ明確な回答が出ていない。しかし、体液量、電解質、酸・塩基平衡などの致死的不正常に対しては速やかに開始すべきである。	重症敗血症/敗血症性ショックと診断した時点で病態に応じた急性アフェレシス療法を開始すべきと考える。
モダリティ	循環動態の不安定な症例に対しては持続的血液浄化療法	敗血症性ショック症例に対しては持続的血液浄化療法
血液浄化量	20~25 mL/kg/h 程度が良い。	血液浄化量は保険範囲内で最大量とする。
血液浄化器の種類	サイトカイン吸着性能の高い膜素材のものが有用かもしれない。	サイトカイン吸着性能の高い膜素材のものを使用すべき

選択、あるいは血液浄化量を増やすなどの方法が必要である。これらにより循環動態の改善を図ることができる可能性がある。しかしながら生命予後を改善するというエビデンスはない。」となっている。KDIGO 診療ガイドライン^{5,6)}においては「生体適合性の良いものを選択する」ように推奨されているが、我が国で販売されている血液浄化器は生体適合性に優れているものばかりなのでどの膜を選択しても良い。ただ先に示したカナダのモントリオールで開かれた国際5学会合同カンファレンスの声明文¹²⁾においては「ICU 症例においては cytokine-adsorbing hemofilter を使用する」ことを推奨している。本邦にも cytokine-adsorbing hemofilter は2種類^{14,24)}販売されており、敗血症に対して積極的に使用し、これら cytokine-adsorbing hemofilter を用いた急性アフェレシス療法による重症敗血症/敗血症性ショックに対する有用性について質の高いエビデンスを本邦から発信すべきと考える。

5. 敗血症性ショックに対して PMX-DHP は有効か？

最後に本邦発の急性血液浄化器であるエンドトキシン吸着カラム PMX-DHP^{15,16)}について述べる。PMX-DHP の有用性を検討した大規模研究として EUPHAS study²⁵⁾が挙げられるが、本 study のエビデンスとしての質が問われている^{16,26)}。最近フランスから報告された ABDOMIX study²⁷⁾においては PMX-DHP の有用性は完全に否定された。また本邦の DPC データを解析した Iwagami ら²⁸⁾の報告でも PMX-DHP の有用性は認められず、更なる検討が必要とされ²⁹⁾、現在米国で進行中の大規模 RCT の結果が待たれるところである。

日本版敗血症診療ガイドライン⁴⁾では「腹部緊急手術を要する敗血症性ショックに対しては、循環動態改善効果、呼吸機能改善効果が示されている。しかし、予後を改善するかどうかの結論を出すには根拠が不十分である。」とされている。本邦では敗血症性ショッ

クに対して PMX-DHP は現在でも幅広く用いられているが³⁰⁾、懐疑的な意見³¹⁾も根強く、適応を見極めて使用する必要があると考える。

6. 敗血症に対する急性血液浄化療法のまとめ

敗血症に対する急性アフェレシス療法としての血液浄化療法について永年議論されてきたが、開始基準や間歇的急性血液浄化療法か持続的急性血液浄化療法かのモードの問題、血液浄化量や、血液浄化器に使用する膜素材等の急性血液浄化療法施行方法の問題など種々の問題について何ら結論が出ていないのが現状である。しかし、重症敗血症/敗血症性ショックに対して我々は日常診療において急性血液浄化療法を施行せざるを得ない。そのため表2に急性血液浄化療法についてまとめた。本表はエビデンスに基づいた推奨だけではなく、筆者らの私見も入っていることをご了承いただきたい。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 著者 (松田兼一) は東レメディカル株式会社より講演料を得ている。それ以外で開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 日本急性血液浄化学会編著: 血液浄化の開始と中止. 日本急性血液浄化学会標準マニュアル, 医学図書出版, 東京, 2013, pp. 144-9
- 2) 日本急性血液浄化学会編著: IHD と CRRT. 日本急性血液浄化学会標準マニュアル, 医学図書出版, 東京, 2013, pp. 240-4
- 3) 日本急性血液浄化学会編著: 血液浄化量. 日本急性血液浄化学会標準マニュアル, 医学図書出版, 東京, 2013, pp. 245-51
- 4) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会: 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013; 20: 124-73
- 5) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 2 (Suppl): 1-138
- 6) 日本腎臓学会/KDIGO ガイドライン全訳版作成ワーキングチーム監訳: 急性腎障害のための KDIGO 診療ガイドライン, 東京医学社, 東京, 2014

- 7) Jun M, Bellomo R, Cass A, et al: Timing of renal replacement therapy and patient outcomes in the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy study. *Crit Care Med* 2014; **42**: 1756-65
- 8) Liu Y, Davari-Farid S, Arora P, et al: Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; **28**: 557-63
- 9) Bagshaw SM, Wald R: Renal replacement therapy: when to start. *Contrib Nephrol* 2011; **174**: 232-41
- 10) Lameire N, Vanbiesen W, Vanholder R, et al: When to start dialysis in patients with acute kidney injury? When semantics and logic become entangled with expectations and beliefs. *Crit Care* 2011; **15**: 171
- 11) Ostermann M, Dickie H, Barrett NA: Renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury—when to start. *Nephrol Dial Transplant* 2012; **27**: 2242-8
- 12) Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al: An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient An International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **181**: 1128-55
- 13) Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al: High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013; **39**: 1535-46
- 14) Shiga H, Hirasawa H, Nishida O, et al: Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report. *Blood Purif* 2014; **38**: 211-8
- 15) 日本急性血液浄化学会編著: エンドトキシン吸着. 日本急性血液浄化学会標準マニュアル, 医学図書出版, 東京, 2013, pp. 60-4
- 16) 日本急性血液浄化学会編著: エンドトキシン吸着療法. 日本急性血液浄化学会標準マニュアル, 医学図書出版, 東京, 2013, pp. 252-6
- 17) Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al: Moving from a cytotoxic to a cytokinic approach in the blood purification labyrinth: have we finally found Ariadne's thread? *Mol Med* 2012; **18**: 1363-5
- 18) 松田兼一, 森口武史, 針井則一: 急性腎不全に対する急性血液浄化療法—世界の潮流—. *日集中医誌* 2010; **17**: 479-89
- 19) 松田兼一, 森口武史, 針井則一, 他: AKIへの急性血液浄化療法の実際. *ICUとCCU* 2010; **34**: 309-16
- 20) 松田兼一, 針井則一, 柳沢政彦, 他: 腎代替療法. *内科* 2012; **110**: 419-22
- 21) VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; **359**: 7-20
- 22) 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* 2000; **355**: 26-30
- 23) 織田成人: 急性血液浄化療法. 日本集中治療医学会編, 集中治療専門医テキスト, 総合医学社, 東京, 2013, pp. 535-42
- 24) Matsuda K, Moriguchi T, Harii N, et al: Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA high-performance membrane dialyzer and a PAN membrane hemofilter in the treatment of septic shock patients with acute renal failure. *Contrib Nephrol* 2011; **173**: 182-90
- 25) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock. The EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; **301**: 2445-52
- 26) 西田 修, 松田兼一, 貞広智仁, 他: 急性血液浄化法. *ICUとCCU* 2012; **36**: 1013-9
- 27) Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al: Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015; **41**: 975-84
- 28) Iwagami M, Yasunaga H, Doi K, et al: Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2014; **42**: 1187-93
- 29) Cruz DN: Polymyxin B hemoperfusion: Matching the cure to the disease. *Crit Care Med* 2014; **42**: 1309-10
- 30) 織田成人: 敗血症. 日本集中治療医学会編, 集中治療専門医テキスト2版, 総合医学社, 東京, 2015, pp. 682-94
- 31) Hirasawa H, Oda S, Nakamura M, et al: Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter for sepsis. *Blood Purif* 2012; **34**: 164-70