

# The effects of blood purification in critical patients

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/45346">http://hdl.handle.net/2297/45346</a>

## 【研究紹介】

## 重症患者における血液浄化療法の有用性

## The effects of blood purification in critical patients

金沢大学医薬保健研究域医学系  
麻酔・集中治療医学

谷 口 巧

## はじめに

集中治療室には感染症、心疾患、大手術後などといった重症患者が入室し、様々な臓器のサポートを行う集学的治療が行われている。中でも、持続的血液ろ過透析(CHDF)などの血液浄化療法の、機能不全に陥った腎臓を補助する目的のほかに、他の臓器を補助する目的で、また高サイトカイン血症を制御する目的で用いられるようになってきている。我々も腎臓を補助する目的以外で多くの患者に血液浄化療法を行い、血液浄化療法が重症度の軽減及び生命予後に有用であることを報告してきた。さらに、新しい血液浄化療法の開発研究にも目を向けている。本稿では、重症患者における血液浄化療法のこれまでの研究成果と今後の課題に関して、特に現在重点を置いている敗血症と肝不全患者における血液浄化療法に関して紹介したい。

## 1. 急性肝不全における血液浄化療法

急性肝不全は広範におよぶ肝細胞壊死と肝再生不全により高度の肝機能障害を認め、全身臓器にまで障害をきたした状態である。基本的には可逆的な病態であるが、結局、肝再生が不十分なままになることが少なくなく、これ以上再生させる治療法もない状態である。治療法の一つとして肝機能維持を目的として血液浄化療法が挙げられている。急性肝不全における血液浄化療法は、本来肝臓の機能としてある、合成能、代謝能、解毒能のすべての機能を補い、炎症性メディエーターや有害物質(こん睡起因子物質、肝再生抑制因子、活性凝固因子など)を除去し、肝再生が十分に行えるような環境を整備すること、または肝移植ができるまでの環境を整備することを目的とする。この目的のため、従来は血漿交換と血液ろ過透析を行ってきた。しかしながら、この治療は輸血(新鮮凍結血漿)を大量に用い、一日に何度も血液浄化療法を変更しなければならなかった。そこで我々は血漿交換と血液ろ過透析を1本のカラムで、かつ24時間持続的に施行するといった新しい血液浄化療法(Continuous Plasma filtration with dialysis (CPDF))を考案した。CPDFはContinuous Plasma Diafiltrationを略したものであるが、現在はその施行方法からContinuous Plasma filtration with dialysisと記載したほうが説明しやすいということで、ただし略語は変えないということで統一し

た。CPDFは持続的(24時間以上)に膜型血漿分離器エバキュアー EC-2A(川澄化学、膜面積1.0m<sup>2</sup>)で血漿交換を行い、同時に中空糸の外側にかん流液を循環させるものである。CPDFの方法を含めて図1に示す。われわれは、急性肝不全患者10例においてCPDFを施行し、肝機能の維持と全身状態の改善を認めたという結果を挙げられたことを報告した<sup>1)</sup>。さらに、肝移植後の過少グラフトによる肝不全患者において肝機能が回復するまでCPDFを施行して良好であった旨を報告した<sup>2)</sup>。

今後は当大学と滋賀医科大学が主体となって、急性肝不全患者におけるCPDF施行の有用性に関して多施設共同研究を行う方向で検討している。

## 2. 敗血症における血液浄化療法

## 1) 敗血症性ショックにおける血液浄化療法

重症敗血症において2013年に発表された日本版敗血症診療ガイドライン<sup>3)</sup>では、サイトカインなどのメディエーター除去を行う目的で吸着特性を有する膜を選択または大孔径膜の選択、あるいは血液浄化量を増やすなどして血液浄化療法を施行すると、循環動態の改善を図ることが出来る可能性がある一方、生命予後を改善するというエビデンスはないと記載されている。さらに、腹部緊急手術を要する敗血症性ショックに対してはエンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)を施行することにより、循環動態、呼吸機能を改善させることが示されているが、予後を改善するかは今後の検討課題であると記載している。ガイドライン上は重症敗血症に対して血液浄化療法は議論の余地があるとの判断であり、ガイドライン発表後もいくつもの臨床研究がなされている。例えば、現在、欧米で腹部手術を有する敗血症性ショック患者におけるPMX-DHPの有用性に関する多施設共同の無作為試験がなされており、今後の結果が待たれるところである。

われわれも敗血症性ショック患者の中でも特定の疾患に関して血液浄化療法を施行して、その有用性を検討している。一例を示すと、MRSA感染症によりToxic Shock Syndromeに陥った患者5例を対象にPMX-DHPとCHDFを同時に行いその有用性を検討したところ、施行することにより循環動態の改善と重症度の軽減が出来た結果を得られたことを報告した<sup>4)</sup>。また、当院ICUにおける緊急腹部手術を有する敗血症性ショック患者に対してPMX-DHPを施行した際の治療成績も学会で報告している。

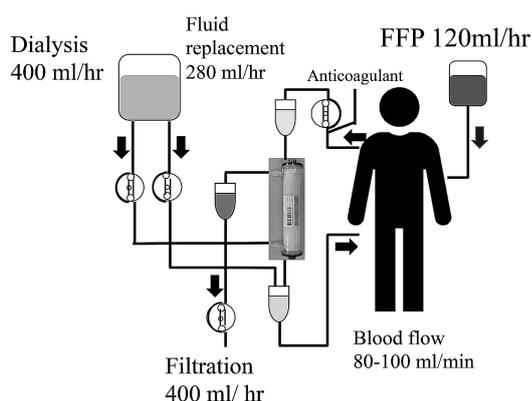


図1. CPDF (Continuous plasma filtration with dialysis)の施行図  
血流量80-100 ml/min, ろ過量400ml/hr, 透析量400ml/hr, 補液量280ml/hrにて行い, 新鮮凍結血漿 (FFP) を120ml/hrで投与する. 抗凝固薬としてはメシル酸ナファモスタットを用いて行う.

このように, 特定の重篤な疾患に限定して敗血症性ショックにおける血液浄化療法の有用性について今後も検討を重ねていきたい. さらに, 血液浄化療法の種類においては, これまで検討してきたPMX-DHPや施行してきたCHDFの方法だけではなく, 新しく発売されたサイトカイン吸着率を高めたAN69-ST (セプザイリス™, Baxter)を用いて行うCHDFについても検討を行う予定である.

## 2) 急性肝不全を伴った重症敗血症における血液浄化療法

われわれが近年特に注目して取り組んでいるのは, 急性肝不全を伴った重症敗血症に対するCPDFの有用性に関する検討である. 重症敗血症や敗血症性ショックに陥った患者は早急な治療に難渋すると肝障害, 肝不全をきたすようになり, 一旦肝障害が生じると改善させるのに難渋する 경우가少なくない. 敗血症患者に肝不全を合併すると高率に死亡することが知られている. そこで, 急性肝不全患者に有用であるCPDFを施行してその有用性に関して検討している.

これまでわれわれは, ユッケを食してO-157,O-111感染による腸管出血性大腸炎に陥り, 多臓器不全になった患者においてCPDFを施行し, 良好な転機をたどった症例を経験し報告した<sup>5)</sup>. さらに, 熱中症に伴う多臓器不全, 感染症に陥った患者においてCPDFを施行し, 良好な転機をたどった症例も経験し報告した<sup>6)</sup>. これらの経験を生かして, 現在, 重症敗血症により急性肝不全をきたした患者に対し, CPDFを施行しその有用性を前向きに検討している.

## 3. 新しいサイトカイン吸着療法の開発

最後に当研究室で開発してきたサイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法について言及する. 重症敗血症や敗血症性ショックにおいては, 様々なメディエータが放出され, それが原因となって多臓器不全まで陥ることが知られている. われわれはこのメディエータのなかで炎症性サイトカインに注目し, それらを吸着除去できるカラム (CTR-001) を開発し, 基礎研究, 臨床研究を行ってきた. 臨床においては, 当施設を含む, 他施設でCTR-001

を用いたサイトカイン吸着療法が重篤な患者の状態を改善させたという報告がなされており<sup>7)</sup>, 将来において有用な治療法の一つであると考えている. われわれの症例では, 肺炎からARDSに陥り, 多臓器不全を合併した患者 (69歳, 女性) にCTR-001を用いた血液吸着を4時間, 3日間施行したところ, ARDS, 多臓器不全は改善し, 一時退院することが可能となった. 施行前後での血中サイトカイン濃度 (TNF- $\alpha$ , IL-6) は著明に低下することも判明した.

サイトカイン吸着療法においてこれまで臨床治験が行われてきたが, 対象になった症例が様々であったためにその有用性を示すことが出来ず, 治験を中断している状況である. 現在, 再度臨床治験を行うかを検討中である.

## ま と め

重症患者における血液浄化療法のこれまでの研究成果と今後の課題に関して記載した. 医学の進歩によりこれまで治療の対象にならなかった疾患に目を向けたり, 重篤な基礎疾患を持った患者に対して高度な治療がなされたり, さらに高齢な患者に対してより高度な治療が行われてくるようになってきた. それらにより, 様々な合併症も増え, それらに対する治療も考慮していく必要に迫られている. その治療法の点からも急性期重症患者における血液浄化療法は夢にあふれた治療法の一つであると考えている. もちろん未だ確立されていない治療法であり, 今後もその有用性が議論, 検討されていくものであるが, われわれもさらなる検討を行ってみたいと考える.

最後に今回の寄稿の機会をいただきました金沢大学十全医学会の皆様にお礼を申し上げますとともに, 今後とも御指導を賜りますようよろしくお願い申し上げます.

## 文 献

- 1) Komura T, Taniguchi T, Sakai Y, et al.: The efficacy of continuous plasma diafiltration therapy in critical patients with acute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2014 Apr;29(4): 782-6
- 2) Hayashi H, Takamura H, Taniguchi T, et al.: A case of living donor liver transplant recipient treated with novel blood purification "plasma diafiltration". *Int Surg* 2013 Oct-Dec; 98(4): 428-31
- 3) 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
- 4) Taniguchi T, Sato K, Kurita A, et al.: Efficacy of endotoxin adsorption therapy (polymyxin B hemoperfusion) for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* toxic shock syndrome; A case report about five patients. *Minerva Anestesiologica*, 2013; 79: 758-761
- 5) Shimizu M, Nakayama Y, Taniguchi T. Successful Treatment of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-Induced Acute Encephalopathy and Hemolytic-Uremic Syndrome With Plasma Diafiltration. *Ther Apher Dial.* 2014 Jan 27. [Epub ahead of print]
- 6) Inoue N, Sato A, Ikawa Y et al. Successful treatment of exertional heat stroke using continuous plasma diafiltration. *J Clin Apher.* 2015 Nov 17. [Epub ahead of print]
- 7) Saotome T, Endo Y, Sasaki T, et al. A case of severe acute pancreatitis treated with CTR-001 direct hemoperfusion for cytokine apheresis. *Ther Apher* 2005; 9: 367-371