

Effects of direct hemoperfusion using a cytokine adsorbent column for the treatment of hypercytokinemia

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 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	http://hdl.handle.net/2297/24323

【総説】

サイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法の有用性

Effects of direct hemoperfusion using a cytokine adsorbent column for the treatment of hypercytokinemia

金沢大学大学院医学系研究科 血液情報発信学
(救急医学)

谷 口 巧

はじめに

敗血症などの重篤な病態において、サイトカインや補体をはじめとする各種のhumoral mediatorが重要な役割を果たし、その中でも高サイトカイン血症が持続すると末梢の血管抵抗が低下し、臓器障害を引き起こす原因になっていることが明らかになった¹⁾³⁾。このサイトカインの過剰産生が原因でいくつかの疾患が発症し、さらにショック、多臓器不全といった重篤化を引き起こすことも解明され³⁾、高サイトカイン血症を制御することがその病態の有効な治療法の一つであることが周知されるようになった⁴⁾。それ故、今日抗サイトカイン療法が、慢性炎症疾患で成果を上げ、臨床で用いられるようになってきているが、敗血症などの急性期疾患では、モノクローナル抗体を用いた免疫療法等が試みられていたが、十分な成果が得られていない²⁾。

近年、持続的血液ろ過透析などの血液浄化療法が、機能不全に陥った腎臓を補助する目的のほかに、高サイトカイン血症を制御する目的でも用いられるようになってきている。さらに、高サイトカイン血症を制御する目的を第一とするサイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法も開発されてきている。本稿では、サイトカインを制御する目的で行われている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、その種類と各種カラムの基礎、臨床実験の成果、その中でも当研究室で行っているCTR-001の研究成果に関して解説する。

1. サイトカイン吸着カラムとは？

表1に要約する。これまでに報告されているサイトカイン吸着カラムは6種類あり、各種構造は異なるが、炎症性サイトカインを吸着し、除去できるように作られている⁵⁾。In vitroの検討では、Tumor Necrosis Factor (TNF)- α の吸着率は20-100%とカラムにより異なるが、Interleukin (IL)-1 β 、IL-6、IL-8といったそのほかの炎症性サイトカインは吸着率70-100%と高い性能を持っている。

動物実験の検討では、ラットを用いたエンドトキシン静注モデルまたは、盲腸穿孔モデルに対して、各種カラムを用いて血液浄化療法を行うと、生存率の改善、抗炎症効果、サイトカイン産生の抑制を認められていることが報告されている。

これらのカラムを用いた血液浄化療法は、臨床応用されるべく臨床治験を行っているものや、これから臨床治験を行うものまで存在している。これまでの報告では、敗血症や敗血症性ショック状態の高サイトカイン血症患者に対して各種カラムを用いて血液浄化療法を行うと、血中の炎症性サイトカイン濃度が抑制され、病態が改善するといったものが見受けられる。

Table 1. 各種サイトカイン吸着カラムの構成、In vitroにおけるサイトカイン吸着率、動物実験結果

カラムの種類	CytoSorb	CYT-860-DHP	Lixelle	CTR-001	MPCF-X
構成	polystyrene beads	polystyrene-based conjugated fiber	porous cellulose beads	porous cellulose beads	cellulose beads copolymer
In vitroにおけるサイトカイン吸着率					
方法	<i>in vitro</i> circuit (1hr)	batchwise (2 hr)	batchwise (2 hr)	batchwise (2 hr)	batchwise (1 hr)
TNF- α	<50%	20%	31.2%	53%	100%
IL-1 β		97%	98.5%	98%	
IL-6	<50%	92%	82.9%	80%	98.9%
IL-8		99%	99.9%	80%	70%
動物実験	効果あり	データなし	効果あり	効果あり	データなし
動物	rat		rat	rat	
方法	endotoxin 静注		endotoxin 静注	endotoxin 静注	
血液浄化	盲腸穿孔				
施行時間	240 mins		120 and 180 mins	120 mins	

II. CTR-001とは？

現在、当方で検討を行っているCTR-001について説明する。

CTR-001は、(株)カネカがβ2ミクログロブリン吸着体として開発、臨床応用したリクセル™ から発展させたカラムであり、直径が平均約460μmのセルロースビーズに、リガンドとしてヘキサデシル基(セチルアミン)をビーズ1gあたり約30 μmol固定し、ポリプロピレン製の容器に充填したものである(図1)⑩。

CTR-001は、*in vitro*の実験において、分子量15,000から50,000までの物質を非選択的に60-100%吸着でき(図2)、サイトカインにあてはめると表1に示すように、TNF-αを53%吸着できるほか、IL-1βからIL-8のサイトカインを80%以上吸着できるように作成したカラムである⑩。

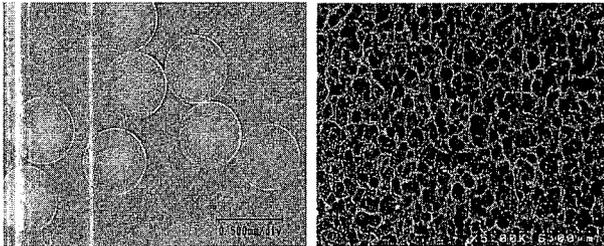


図1. CTR-001の電子顕微鏡画像

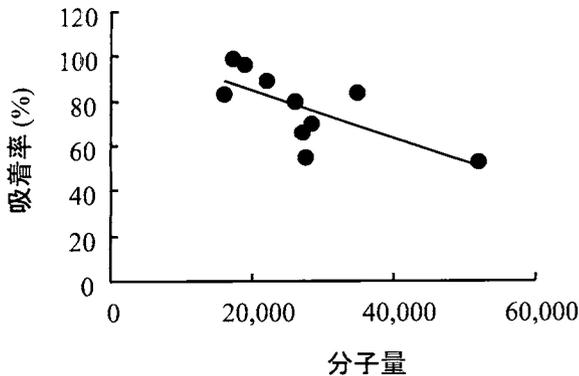


図2. CTR-001の吸着率と分子量との関係

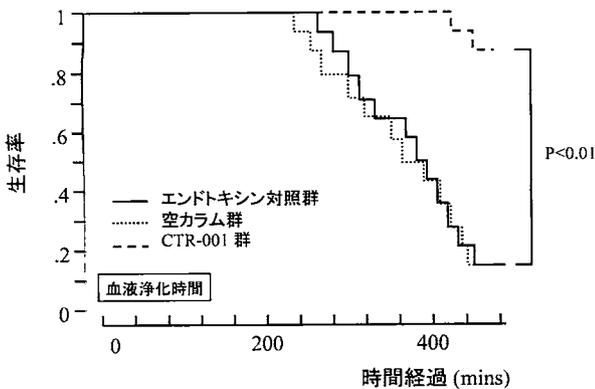


図3. エンドトキシン投与後の生存曲線

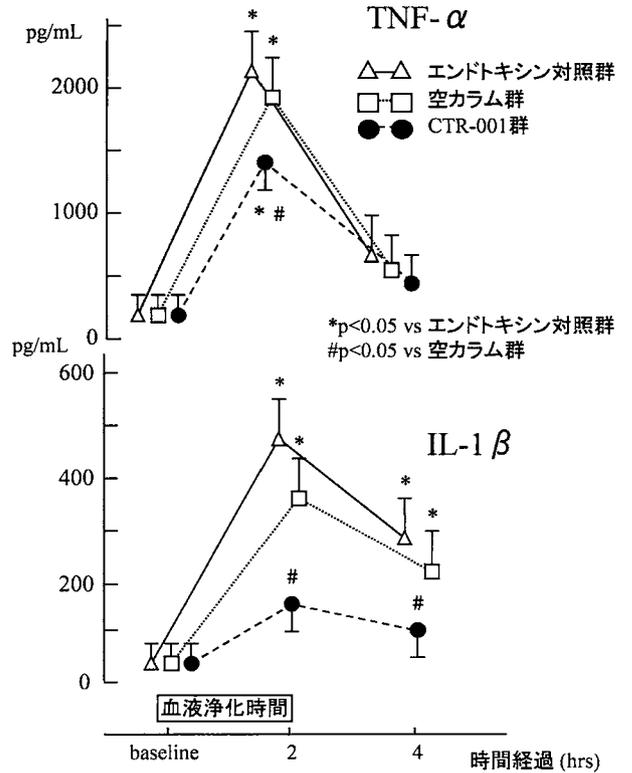


図4-1. エンドトキシン投与後の血中TNF-αとIL-1β濃度の変化

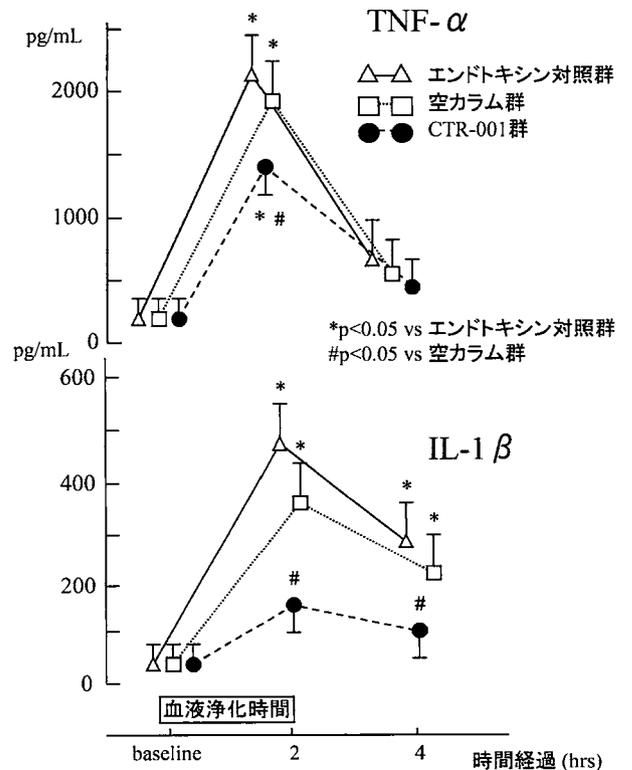


図4-2. エンドトキシン投与後の血中IL-6とIL-10濃度の変化

II-1. CTR-001のエンドトキシンショックモデル (動物実験) での有用性に関して

これまで、動物におけるエンドトキシンショックモデルに対してCTR-001を用いた血液浄化療法を行い、その有用性を検討してきた⁶⁾⁹⁾。

1) エンドトキシンショックモデルにおける有用性

ラットにエンドトキシンを静脈内投与することにより作成したエンドトキシンショックモデルにおいて、CTR-001を用いた血液浄化療法を120分間施行し、その後の生存率、循環動態、呼吸状態、血中サイトカイン濃度の変化を比較検討した。その結果、CTR-001を用いると、生存率は改善し(図3)、炎症反応を有意に抑制することが判明した。もちろん血中サイトカイン濃度の上昇も有意に抑制している(図4-1, 4-2)⁶⁾。

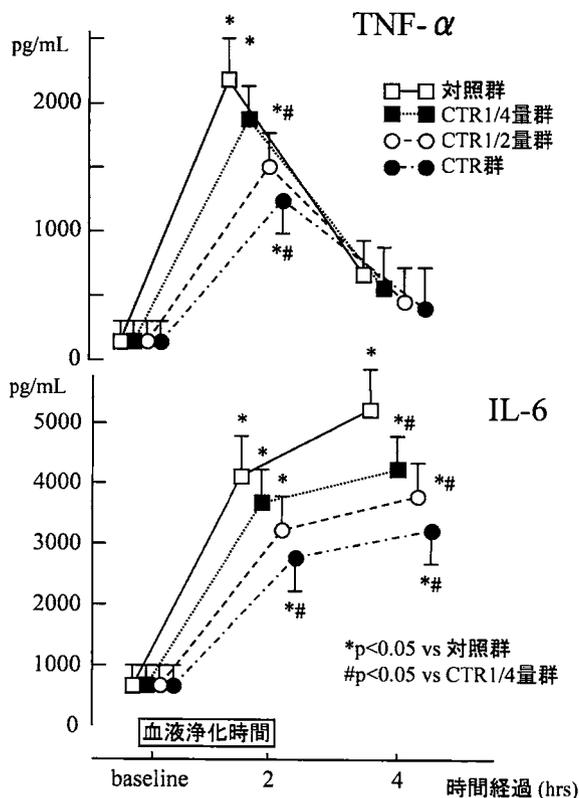


図5. エンドトキシン投与後のCTR充填量による血中TNF-αとIL-6濃度の変化

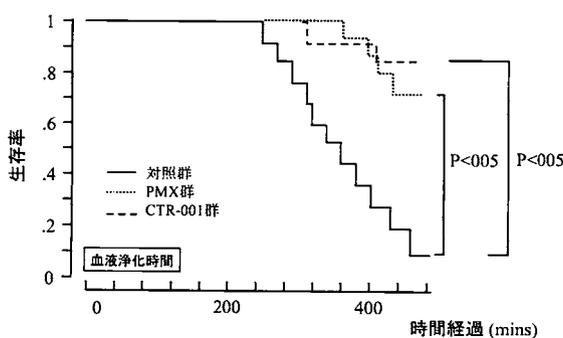


図6. エンドトキシン投与後の生存曲線

また、エンドトキシン投与後しばらく経過した後にCTR-001を用いた血液浄化療法を120分間施行しても、生存率は改善し、炎症反応も有意に抑制することができることが判明した⁷⁾。さらに、CTR-001の充填量を多くすることにより、サイトカイン吸着量も増加し、血中サイトカイン濃度の上昇も量的依存性に抑制することも判明した⁸⁾(図5)。

2) ポリミキシンB固定化カラム (PMX) との比較検討

PMXはエンドトキシン血症の際、エンドトキシンを吸着する目的で作られたカラムであり、現在臨床でよく使用されているものである。1)と同様の実験モデルを用いて、PMXを用いた血液浄化療法と比較検討した。CTR-001, PMXを用いた血液浄化療法は、両者とも120分間施行してその後の生存率、循環動態、呼吸状態、血中サイトカイン濃度の変化を比較検討した。その結果、CTR-001を用いた血液浄化療法を行うと、PMXと同等の生存率の改善(図6)を認め、血中サイトカイン濃度の上昇もPMXと同等、それ以上の効果を認めた(図7)⁹⁾。

以上の検討から、動物実験においてエンドトキシンショックではCTR-001を用いた血液浄化療法は、血中サイトカイン濃度の上昇を抑制することにより、生存率を改善し、炎症反応を軽減させることが判明した。

II-2. 臨床での使用例に関して

現在、CTR-001を用いた血液浄化療法の有用性を検討する多施設共同臨床試験(無作為割付, 非盲検, 比較試験)が重症敗血症患者を対象に行われている。そのため、

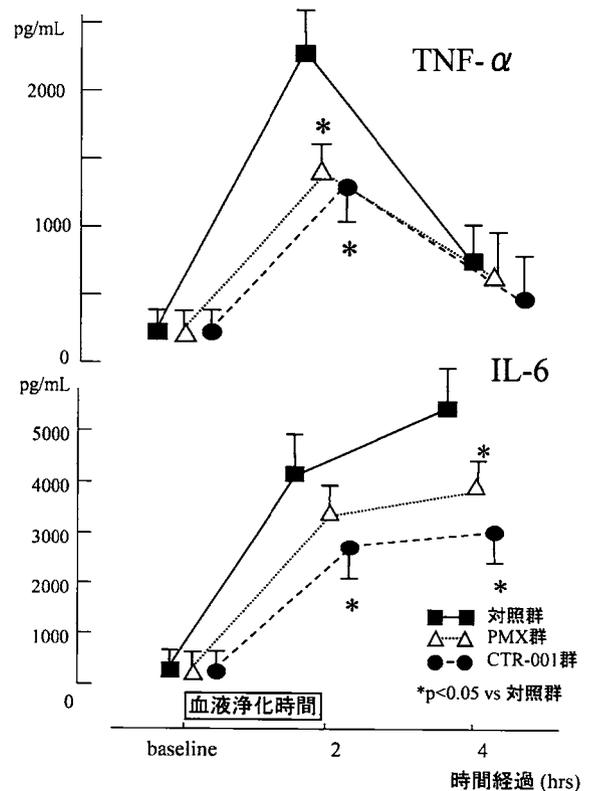


図7. エンドトキシン投与後の血中TNF-αとIL-6濃度の変化

今回の臨床試験のデータを開示することが不可能である。しかしながら、前回、同様に行われた敗血症患者におけるCTR-001を用いた血液浄化療法の臨床試験データのいくつかが報告されているので述べる。

鈴木ら¹⁰⁾は、敗血症性ショック患者においてCTR-001を用いた血液浄化療法を施行すると、施行中から血圧の上昇を認め、重症度が早期より改善する可能性があることを示している。また、Saotomeら¹¹⁾は、重症急性膵炎で多臓器不全に陥っている患者にCTR-001を用いた血液浄化療法を施行すると、IL-6の血中濃度は低下し、サイトカインのピークを低く抑えることができたと報告している。自験例でも、敗血症患者にCTR-001を用いた血液浄化療法を施行すると、施行中に血圧は安定し、昇圧薬を減量することができることを経験している。

II-3. 今後の臨床応用に関して

現在、重症敗血症患者を対象に臨床試験が行われており、治療成績が待たれるところである。

CTR-001を用いた血液浄化療法は、重症敗血症患者だけではなく、高サイトカイン血症が引き金となって重症化する病態に対し、高サイトカイン血症のピークを抑えることが治療となりえるものにおいて効果を発揮すると考えている。例えば、動物実験では、急性肺障害モデルにおいてCTR-001を用いた血液浄化療法が有用であることも判明しつつあり、ARDSのような病態においても有用であると考えている。

また、出血性ショック後や急性心筋梗塞後の高サイトカイン血症においてもCTR-001を用いた血液浄化療法が効果を発揮すると考えており、動物実験レベルで検討しているところである。

おわりに

各種の臓器障害を引き起こす原因になっている高サイトカイン血症を制御する目的を第一とする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、現時点での基礎実験の成果から臨床応用への展望まで述べた。今後、サイトカイン吸着カラムを用いた血液浄化療法が臨床応用され、血液浄化療法の新たな道が開かれていくことを期待する。

謝 辞

本総説執筆にあたり、指導していただきました金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報発信学(救急医学)の稲葉英夫教授、機能回復学(麻酔・蘇生学)の山本 健教授をはじめ研究室の先生方に感謝いたします。また、今回の執筆の機会を与えていただきました金沢大学十全医学会編集委員長 井関尚一教授ならびに関係方々に厚く御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 Crit Care Med 36: 296-327, 2008
- 2) Riedemann NC, Guo RF, Ward PA. Novel strategies for the treatment of sepsis. Nat Med 9: 517-524, 2003
- 3) Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. J Clin Invest 117: 289-296, 2007
- 4) Ronco C, Bonello M, Bordoni V, et al. Extracorporeal therapies in non-renal disease: treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis. Blood Purif 22: 164-174, 2004
- 5) Taniguchi T. Cytokine adsorbing columns. In Suzuki H, Hirasawa H (eds), Acute Blood Purification. Contrib. Nephrol, vol 166, pp130-137, Karger, Basel, 2010
- 6) Taniguchi T, Hirai F, Takemoto Y, et al. A novel adsorbent of circulating bacterial toxins and cytokines; the effect of direct hemoperfusion with CTR column for the treatment of experimental endotoxemia. Crit Care Med 34: 800-806, 2006
- 7) Taniguchi T, Takemoto Y, Tsuda K, et al. Effects of posttreatment with direct hemoperfusion using a CTR column on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. Blood Purif 24:460-464, 2006
- 8) Taniguchi T, Kurita A, Mukawa C, et al. Dose-related effects of direct hemoperfusion using a cytokine adsorbent column for the treatment of experimental endotoxemia. Intensive Care Med 33:539-544, 2007
- 9) Taniguchi T, Kurita A, Yamamoto K, et al. Comparison of a cytokine adsorbing column and an endotoxin adsorbing column for the treatment of experimental endotoxemia. Transfus Apher Sci 40: 55-59, 2009
- 10) 鈴木 泰, 佐藤信博, 小鹿雅博, 他. 敗血症に対する血液浄化法の知識と実践. 救急医学 32: 1681-1685, 2008
- 11) 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 9: 367-371, 2005