

当科においてエンドトキシン吸着療法 (PMX) を施行した 4 症例の検討

相 磯 崇, 加 藤 博 孝, 高 屋 潔
 大 江 大, 星 野 彰, 秋 保 直 樹*
 乙 供 茂**, 酒 井 信 光, 平 幸 雄***

はじめに

今日様々な血液浄化法が開発され、各種の病態や疾患に応じて治療目的に施行されるようになり、その適応範囲は更にひろがりつつある。敗血症性ショックに対する血液浄化法としてエンドトキシン吸着 (以下 PMX) 療法の有効性が報告されており^{1,2)}、当科においても過去 2 年間で 4 症例に施行し、うち 3 例は持続的血液濾過透析 (以下 CHDF) を併用した。

4 症例の経験から、その適応と効果について考察する。

対象および方法

大腸穿孔による汎発性腹膜炎 3 例、胆嚢摘出術後敗血症 1 例に対して PMX 療法を行い、その前後における血中エンドトキシン濃度、血圧を測定し、変動を比較検討した (表 1)。

なお、PMX 療法の適応は SIRS の診断基準を満たし、カテコラミン投与にても血圧の維持が困

表 1. エンドトキシン吸着療法を施行した 4 症例の詳細 (1)

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年齢・性別	68 歳・男性	85 歳・男性	76 歳・男性	71 歳・女性
原疾患	S 状結腸穿孔 汎発性腹膜炎	胆石・胆嚢炎 術後敗血症	臍周囲膿瘍 上行結腸穿孔 汎発性腹膜炎	S 状結腸穿孔 汎発性腹膜炎
術式	S 状結腸切除 人工肛門造設	腹腔鏡下胆摘	上行結腸・ S 状結腸切除 回腸・ S 状結腸瘻	S 状結腸切除 人工肛門造設
エンドトキシン濃度 (pg/ml)	吸着前: 1.0 以下	測定せず	1.0 以下	5.9
	後: 1.0 以下	1.0 以下	1.0 以下	3.4
血液培養	細菌 (-), 真菌 (-)	細菌 (-), 真菌 (-)	細菌 (-), 真菌 (-)	Bacteroides theta- iotaomicron (2+)
腹水培養	E. coli (4+)	施行せず	E. coli (1+) Bacteroides (1+)	E. coli (4+)
転帰	治癒退院	治癒退院	治癒退院	死亡

仙台市立病院外科

* 同 内科

** 東北大学第 1 外科

*** 仙台市立病院 事業管理者

難な臨床的に敗血症性ショックと診断される症例で、エンドトキシン血症が強く疑われる患者とした。全身状態の評価として、吸着療法前の DIC スコアおよび吸着療法前後における APACHE II スコアを算出し、指標とした。血中エンドトキシン濃度は比濁時間分析法（トキシノメーター ES テストワーク）にて測定した。カットオフ値は 5 pg/ml である。

結 果

4 症例において、3 例は救命し 1 例は死亡した。血中エンドトキシン濃度は、死亡例のみ吸着前 5.9 pg/ml から吸着後 3.4 pg/ml へと変動をみとめ、他症例では吸着前後ともに 1.0 pg/ml 以下（測定感度以下）という結果であった。収縮期および平均血圧は、全症例において吸着療法開始直後より有意な上昇をみとめ、循環動態の改善が得られた。発症から吸着療法開始までの時間では、死亡例で 33 時間が経過しており、他症例と比較して導入が遅れたことを示していた。DIC スコアをみると、2 症例が吸着療法開始前において既に明らかな DIC と判定され、死亡例では 12 点とより高値であった。直腸温、白血球数、心拍数、呼吸数などの項目より全身状態の指標として算出した APACHE II スコアも死亡例でとくに高く、きわめて重篤な全身状態であったことを示している。血液培養では、死亡例のみバクテロイデスが検出され、

表 2. エンドトキシン吸着療法を施行した 4 症例の詳細 (2)

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
発症-吸着開始までの経過時間	11 時間	24 時間	15 時間	33 時間
吸着前 DIC スコア	3	9	5	12
APACHE II スコア	吸着前: 9	21	25	36
	後: 9	16	22	29
収縮期血圧 (mmHg)	吸着前: 118	68	66	80
	後: 158	142	98	138
CHDF	施行せず	19 時間	51 時間	446 時間

他症例ではいずれも陰性であった (表 1, 2)。

症 例 呈 示

症例 3: 76 歳, 男性

診断: 急性膵炎, 膵周囲膿瘍ドレナージ術後, 回盲部・上行結腸・S 状結腸壊死, 上行結腸穿孔腹膜炎

経過: 平成 11 年 5 月重症膵炎の診断にて当院消化器科に入院し保存的治療にて症状の改善を認めた。しかし膵仮性嚢胞に感染し, 外科的治療目的に当科に紹介となった。

7 月 22 日に膵周囲膿瘍に対しドレナージ術を行った。術後経過は良好であったが, 8 月 14 日より腹痛・嘔吐が出現した。8 月 16 日 19 時, 急激にイレウス症状が増悪し, ショック状態となった。汎発性腹膜炎の診断にて緊急開腹したところ, 回盲部・上行結腸・S 状結腸の広範な壊死および上行結腸穿孔を認めた。回盲部・上行結腸切除, ハルトマン手術を施行した。術中よりドパミン, ドブタミン, 更にノルエピネフリンを使用するも収縮期血圧 80 mmHg 以下と血圧維持が困難であり, 臨床的に敗血症性ショックと判断した。

8 月 17 日 10 時 15 分 (発症より 15 時間後) から 13 時 15 分にかけて PMX を用いたエンドトキシン吸着を行い, 続いて CHDF を施行した。吸着療法開始直後より血圧上昇を認め, 終了時には収縮期血圧が 100 mmHg 以上にまで回復した。CHDF 併用にて尿量増加も認められた (図 1)。その後も腹腔内膿瘍ドレナージを続け, 第 263 病日に退院された。

症例 4: 71 歳, 女性

診断: 特発性 S 状結腸 (憩室) 穿孔・小腸壊死, 汎発性腹膜炎, 敗血症性ショック, DIC

経過: 平成 11 年 4 月 23 日午前 10 時, 突然の下腹部痛にて発症し近医を受診, 入院となった。翌日午前 8 時 30 分頃より徐々に意識レベル低下, 呼吸微弱となり当院救急センターに搬送された。来院時, WBC 1000/ μ l, Plt 4.3 万/ μ l と低値, BUN 40 mg/dl, Cr 3.1 mg/dl, CK 6400 IU/L 以上と高値を呈していた。

4 月 24 日 14 時 30 分, 汎発性腹膜炎の診断にて

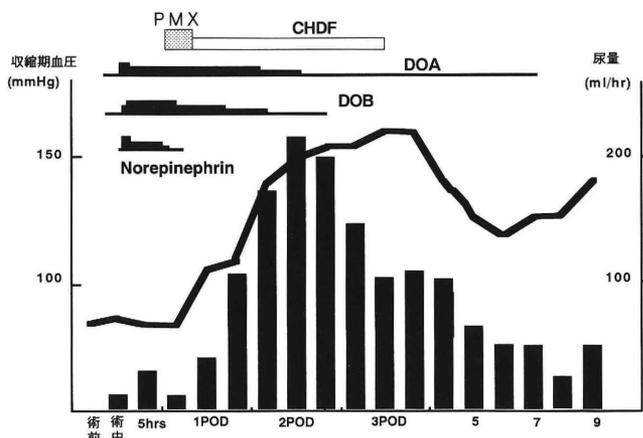


図 1. 症例 3 急性期の臨床経過
吸着開始直後より血圧上昇をみとめショック状態を離脱した。CHDF を併用し尿量が確保され、カテコラミンを漸減できた。

緊急開腹すると、腹腔内に多量の便・膿汁が充満した状態であった。S 状結腸穿孔・小腸壊死を認め、小腸部分切除・ハルトマン手術を行った。臨床的に敗血症性ショックと判断した。

同日 18 時 50 分(発症より 33 時間後)より 21 時 50 分にかけて PMX を用いたエンドトキシン吸着を施行し、続いて CHDF を行った。

術中よりカテコラミンを使用するも血圧維持が困難であったが、吸着開始直後より血圧上昇・循環動態の安定および尿量増加傾向を認め、カテコラミンを漸減できた (図 2)。

しかし、CHDF を継続するも DIC・腎不全の改善みられず、第 13 病日残存小腸多発穿孔・腹腔内膿瘍にて再手術を行った。その後も汎発性腹膜炎の状態が続き、感染源のコントロールがつかず、DIC が改善されないまま第 28 病日に死亡した。

考 察

グラム陰性桿菌由来のエンドトキシン (LPS) は敗血症性ショックや敗血症性多臓器不全 (MODS: Multiple Organ Dysfunction Syndrome) の進展に関与する重要な病因物質と考え

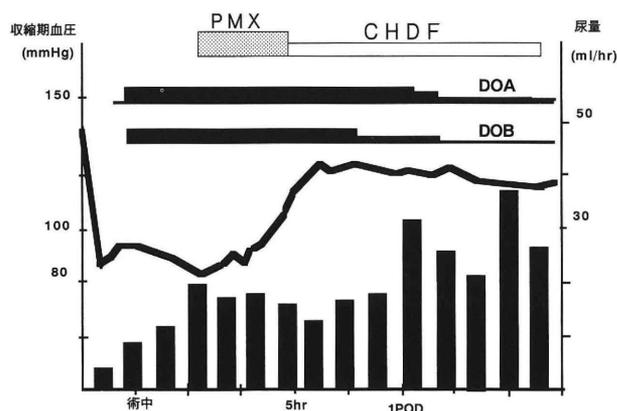


図 2. 症例 4 急性期の臨床経過
吸着開始直後より血圧上昇が得られショック状態を離脱した。

られている。

LPSは通常LBP(LPS-binding protein)と複合体を形成し単球・マクロファージ表面のCD14/TLR(Toll-like receptor)を介して細胞内にシグナルを入れ^{3,4)}、IL-1, IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインや細胞接着因子, 組織因子などの産生を誘導しさまざまな生体反応を引き起こすとされる⁵⁾。そのため, これらの因子のインヒビターや受容体阻害剤, モノクローナル抗体など種々の試みが敗血症性ショックの治療に行われてきたが, かならずしも満足のいく結果ではなかった^{6,7)}。

消化器外科領域における敗血症は急速に全身症状が進行・増悪し, 敗血症性ショックから高率にMODSに移行する重篤な病態である。したがって迅速な診断と適切な治療法の選択が重要であるが, 近年, エンドトキシンならびに炎症性サイトカインを中心とするhumoral mediatorを早期に除去する目的でPMXやCHDFの有用性が指摘されるようになった^{8,9)}。PMXの使用によるエンドトキシン吸着は全身状態, 循環状態, 組織酸素代謝の改善に有効であり, MODSの防止になると指摘されている¹⁰⁾。これらの報告に基づき, 当科でも従来の抗ショック療法や抗DIC療法に加えてPMXを施行した4症例を経験した。全症例において循環動態の安定もしくは改善傾向, ショック状態の改善が得られ, PMX療法の効果は昇圧効果に反映されると考えられた。

従来より, PMXは血中エンドトキシンの除去に加えてPMX開始直後からの血圧安定化作用が報告されてきたが, 近年, 速やかな血圧上昇が認められる機序として, 内因性マリファナの吸着が報告され注目されている。LPS刺激によりマクロファージからアナンダマイド, 血小板からは2-AG(2-arachidonyl glyceride)が放出され, これらが敗血症早期の血圧低下およびショック状態をひきおこす重要なメディエーターと考えられており¹¹⁾, またPMXにてそれらの吸着・除去が確認されている¹²⁾。PMX療法開始直後の血圧上昇にこの内因性マリファナの吸着が, それ以降の血圧上昇にはエンドトキシン吸着による炎症性サイトカインの低下, 更にサイトカインを産生する単球・

マクロファージ自体の吸着も関与していると推測されている¹³⁾。グラム陰性菌以外の重症感染症に対するPMX有効例も報告されており^{14~16)}, PMX療法の本質的な作用点は, ショックの誘発因子と考えられるこれらhumoral mediatorの除去にあると思われる。

血中エンドトキシンの測定は, グラム陰性菌敗血症の補助的診断として有用なばかりでなく, 敗血症性ショックの病態把握および治療の重要な指標と考えられる。測定法については血漿の前処理法も含めて様々な議論がなされてきたが^{17,18)}, 問題点も残されているのが現状である。当院で採用しているトキシノメーターESテストワークコーは, その正確さから現在臨床上最も有用な測定方法であると考えられている^{19,20)}。

当科における救命症例はエンドトキシン陰性と判定されるが, 臨床的にエンドトキシンによる敗血症と判断した症例でも必ずしも血中エンドトキシン濃度が上昇しているとは限らず, 吸着前後のエンドトキシン濃度と循環動態の改善に明らかな相関性は見出せなかった。消化管穿孔による腹膜炎は, エンドトキシン血症の最も頻度の高い疾患と想像されるが, その血中エンドトキシン値は予想したほど高値ではなく, 陽性率も低いとの報告がある²¹⁾。当科症例ばかりでなく, エンドトキシン陰性例でのPMX有効例の報告は多い^{22,23)}。したがって現在測定可能なエンドトキシン値はエンドトキシンショックの重症度や病態を必ずしも反映するものではないと考えられる。測定機器の感度の問題, 抗生物質使用の影響, 更に報告までに時間を要することもあり, 現時点でのエンドトキシン値をPMX療法開始の指標とするには検討が必要であると思われる。

当科では尿量の減少をみとめた3症例に対してPMX療法後にCHDFを施行し尿量を確保できた。PMXは炎症性サイトカインを吸着しないがCHDFにてhumoral mediatorの除去が可能でありMODS対策に有効であるという報告に対し^{24~26)}, サイトカイン除去量はごく少量であり血中濃度に影響せず臨床的意義はないとする報告もあるが²⁷⁾, 敗血症性ショックでは腎機能低下を認

めることが多いことから、体液管理という観点からも CHDF の併用は有効であると考ええる。

発症から吸着療法開始までの経過時間をみると、死亡例で 33 時間と他症例に比し導入が遅れ、それに伴い吸着前の DIC スコア、更に SIRS の指標となる APACHE II スコアも高値を呈しており、導入時の全身状態がきわめて不良だったことを示している。また死亡例では、外科手術にても感染源が制御されず、汎発性腹膜炎の状態が改善されなかった。

これらの経験から、導入開始の統一基準をもたない現在、臨床的に敗血症性ショックを疑い、カテコラミン使用にても循環系の安定しない症例に対しては、感染源のコントロールを十分行った上で、エンドトキシン吸着療法 (CHDF 併用) の積極的な早期導入が必要であると考ええる。

ま と め

敗血症性ショック 4 症例に対しエンドトキシン吸着療法を施行し、全症例で循環動態の安定、もしくは改善傾向をみとめた。臨床的に敗血症性ショックと診断し、カテコラミンを使用しても改善されない循環不全をきたしている症例に対しては、迅速なエンドトキシン吸着療法の開始が有効であると考ええる。

文 献

- 1) Aoki H et al: Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* **167**: 412-417, 1994
- 2) 兼坂 茂 他: 敗血症に対する新しい血液浄化法. *集中治療* **6** (3): 269-280, 1994
- 3) Fenton MJ et al: LPS-binding protein and receptors. *J Leukoc Biol* **64**: 25-32, 1998
- 4) Yang RB et al: Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signaling. *Nature* **17**: 284-288, 1998
- 5) Casey L et al: Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* **119**: 771-778, 1993
- 6) Natanson C et al: Selected treatment strat-

- egies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. *Ann Intern Med* **120**: 771-783, 1994
- 7) Jaber B et al: Extracorporeal adsorbent-based strategies in sepsis. *Am J Kidney Dis* **30**: 44-56, 1997
- 8) 小玉正智 他: 重症敗血症に対する流血中エンドトキシン除去治療—ポリミキシン固定化カラムによる血液灌流療法—. *日外会誌* **96**: 277-285, 1995
- 9) 平澤博之 他: 高サイトカイン血症対策としての血液浄化法. *臨床外科* **52**: 629-634, 1997
- 10) 谷 徹 他: Critical careにおけるエンドトキシン吸着療法の適用について. *日腹部救急医学会誌* **18**: 393-398, 1998
- 11) Karoly Varga et al: Platelet-andmacrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEB J* **12**: 1035-1044, 1998
- 12) Yin Wang et al: Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. *FEBS Letters* **470**: 151-155, 2000
- 13) 堀田 修 他: エンドトキシン吸着 (PMX) 療法による単球上の CD16 抗原および HLA-DR 抗原発現に対する影響. *集中治療* **10**: 145-146, 1998
- 14) 川股知之 他: エンドトキシン吸着が奏効した高 TSST-1 血症を伴う MRSA 敗血症性ショックの 1 例. *集中治療* **7**: 631-635, 1995
- 15) 小川哲也 他: 敗血症性ショックにおけるエンドトキシン吸着療法 6 例の検討. *集中治療* **8**: 139-140, 1996
- 16) 鈴木和人 他: 敗血症に対する PMX 7 例の使用経験. *集中治療* **10**: 143-144, 1998
- 17) 稲田捷也: エンドトキシンの測定と問題点. *肝胆膵* **35**: 287-293, 1998
- 18) 稲田捷也 他: エンドトキシンの疾患における役割. *集中治療* **6**: 337-345, 1999
- 19) 藤田尚宏 他: Toxinometer-ES 法による血中 Et 値は PMX の開始基準となり得るか. *集中治療* **9**: 121-122, 1997
- 20) 藤田誠一郎 他: 敗血症による多臓器不全症例の血中エンドトキシン値について. *エンドトキシン血症治療研究会誌* **3**: 71-76, 1999
- 21) Endo S et al: Endotoxin and cytokine in patients with gastrointestinal perforation. *Med Inflamm* **1**: 45-48, 1992
- 22) 鮎川勝彦 他: PMX による血液吸着で、循環が安定した 2 症例について. *集中治療* **10**: 141-142,

- 1998
- 23) 向根武之 他：PMX を行った腹部周術期重症感染症 SIRS 7 例。集中治療 **11**：109-111, 1999
- 24) 谷 徹 他：重症敗血症に対するエンドトキシン除去療法 (PMX) と他の血液浄化法 (CHD, CHDF, HD) の併用について—PMX 先行と他の血液浄化法先行との比較—。腎と透析 **45**：701-708, 1998
- 25) 平澤博之 他：CHDF による humoral media-
tor の除去は有効である。集中治療 **9**：786-796, 1997
- 26) 藤田誠一郎 他：敗血症に対する血液浄化法と血中エンドトキシン, サイトカインの変動。エンドトキシン血症研究会誌 **1**：9-16, 1997
- 27) 中 敏夫 他：MOF 患者における血液濾過および血液濾過透析によるサイトカインの除去。ICU と CCU **19**：785-790, 1995