

血液吸着による細網内皮系機能代行及び賦活を利用した多臓器不全の治療

平澤博之 小高通夫* 小林弘忠*
田畠陽一郎* 菅井桂雄 稲葉英夫
橋川征夫

I. 緒言

多臓器不全(multiple organ failure, MOF)発症の重要な病態生理の一つとして重症感染症があり、そのまた背景には重症患者における自己防御機構の低下、とくに細網内皮系(reticuloendothelial system, RES)貪飢能の低下があることを我々は今まで度々報告して来た^{1)~6)}。

すなわち図1に示すごとく、RES機能が各種の侵襲により抑制されると、本来RESにより血中より

除去されるべき微細異物や各種toxinが除去されず、長期間血中にあり体内を循環するという、いわゆるspillover現象が起こり、spilloverしたtoxin等により臓器障害が発生するという概念である^{3)4)7)~9)}。さらにこの概念に基づきRES機能を賦活・保持することは、MOFの発症予防ないし治療にきわめて重要であることも主張して来た^{3)4)7)~9)}。

RES機能賦活の方法は種々あるが⁷⁾⁸⁾、本研究は血液吸着(hemoadsorption, HA)によりRES機能を賦

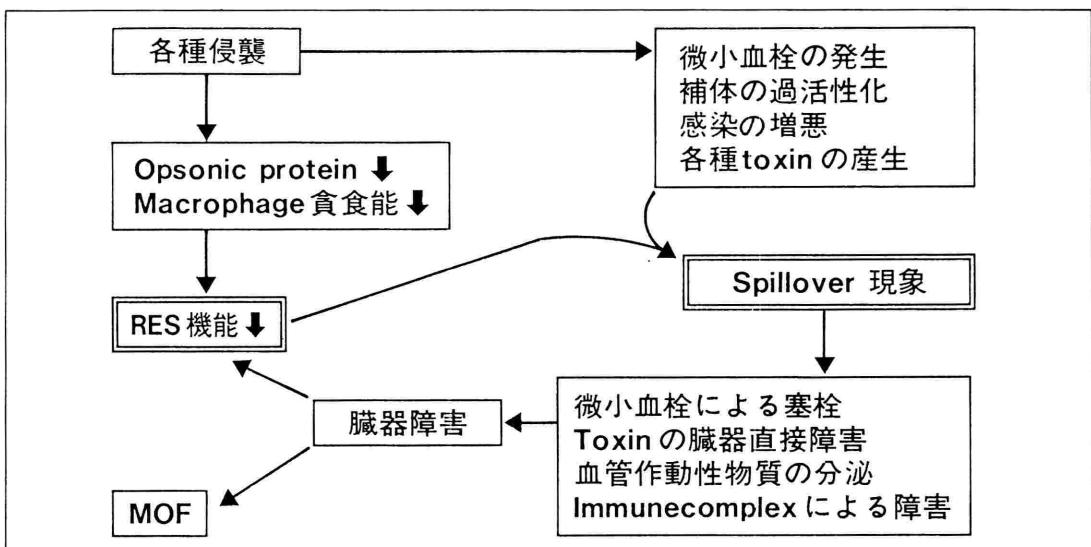


図1. 多臓器不全(MOF)の発症と細網内皮系(RES)の関与

Hiroyuki Hirasawa, Michio Odaka*, Hirotada Kobayashi*,
Yoichiro Tabata*, Takao Sugai, Hideo Inaba, Yukio Kitsukawa
千葉大学 医学部 救急部・集中治療部

同 第2外科*

〒280 千葉市亥鼻1-8-1

活出来るか否か、また賦活出来るとすれば、それが MOF の治療に有効であるか否かを基礎的臨床的に検討し考察を加えたものである。

II. 方法及び対象

1) 基礎的検討

Wistar 系雄性ラットを用い、盲腸結紮・穿孔により敗血症を発症させ、ラット用に作製した hemoadsorber を用い、既報の方法⁹⁾により HA を施行し、 HA60分間施行後⁵¹Cr labelled endotoxin 2mg/kg を静脈内投与し、その血中消失率により RES の貪食指数(phagocytic index)を測定し、また肝 Kupffer 細胞による endotoxin の取り込みを計測した。さら

に HA60分間施行終了時点で、肝組織を採取し high performance liquid chromatography(HPLC)法により ATP, ADP, AMP の adenine nucleotide を測定し、Atkinson の式により energy charge を算出した⁹⁾。

2) 臨床的検討

1978年から1985年までの8年間に当施設に入院した118例の MOF 患者を、我々の治療方針²⁾⁵⁾⁶⁾、すなわち

- 1 原因病態（とくに重症感染症）に対する抜本的治療
- 2 機能不全臓器に対する artifical support
- 3 自己防御機構の賦活・保持

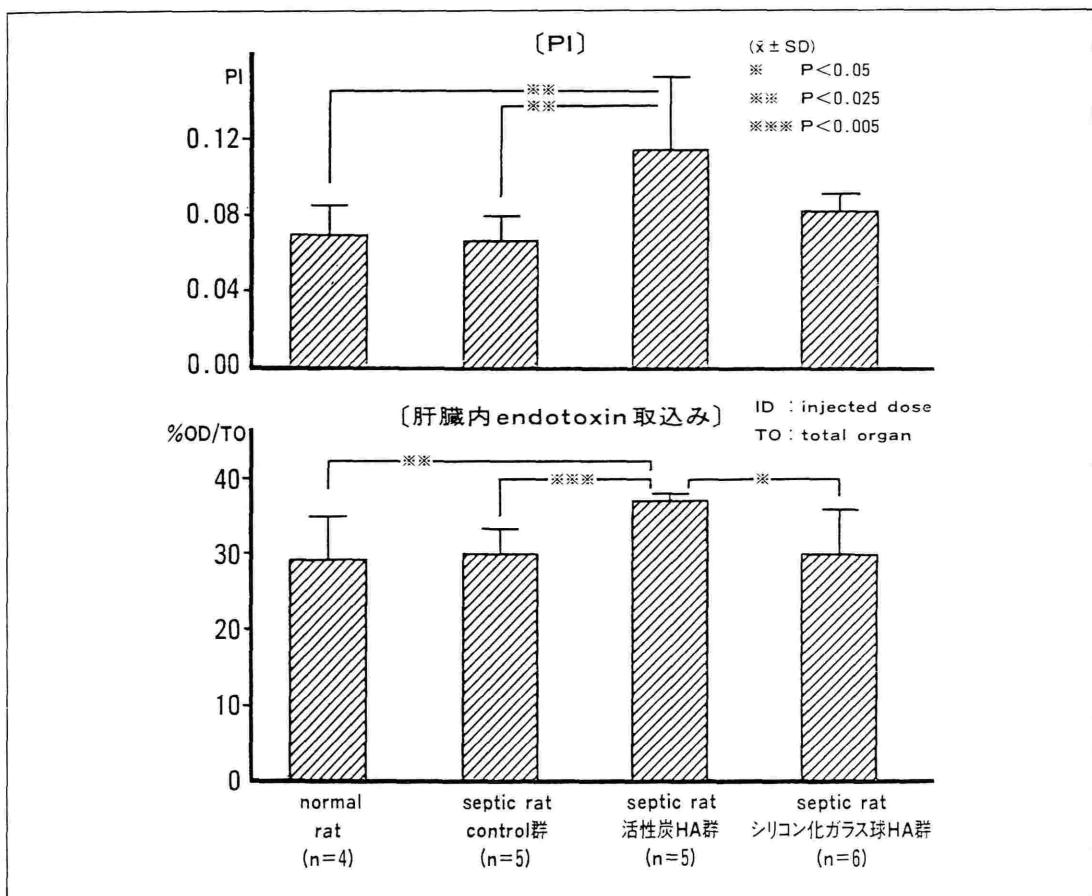


図2. 血液吸着(HA)60分間施行後の敗血症ラットにおける細網内皮系貪食指数(PI)と肝臓内⁵¹Cr labelled endotoxin 取り込みの変化

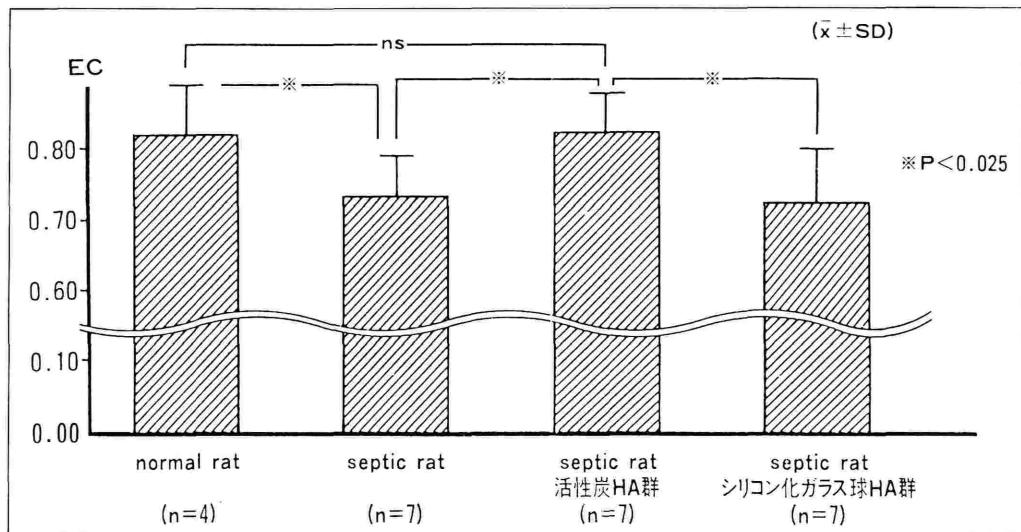


図3. 血液吸着(HA)60分間施行後の敗血症ラットにおける肝細胞内 energy charge (EC) の変化

4 nutritional support

5 cellular support

により治療したが、これら患者の一部で RES 貪食能を lipid emulsion 法⁷⁾⁸⁾で測定し、合併症のない術後患者と比較した。さらに血液浄化法を HA+血液透析(hemodialysis, HD)及び HD 単独の両方で行った患者で、その両方を行っている時の全身状態に差がないと判断した 8 例において、両方の血液浄化法終了時に RES 貪食能を同じく lipid emulsion 法⁷⁾⁸⁾により測定し、比較した。

また 118 例の入院病歴を retrospective に検索し、これらに施行された血液浄化法の種類と施行回数及び転帰を検討した。

III. 結果

図 2 に敗血症ラットにおける HA による RES 機能の変化を phagocytic index 及び肝臓内 endotoxin 取り込みにより示す。いずれも HA を施行した敗血症ラットにおいては、正常ラット、無治療敗血症ラット、シリコン化ガラス球による shamHA ラットの値より有意に高く、HA 施行により敗血症ラットの RES 機能が賦活されていることが示唆された。

敗血症ラットにおける HA による肝細胞内

energy charge の変化を図 3 に示す。HA 施行敗血症ラットの energy charge は、無治療敗血症ラット、シリコン化ガラス球による shamHA ラットより有意に高く、正常ラットと同程度までに回復しており、HA による RES 機能回復の機序の一つとして、Kupffer 細胞をふくむ肝細胞内 energy 代謝の回復があることがうかがい知れた。

次いで臨床的データをみると、まず MOF 患者における総貪食指数(global phagocytic index)は図 4 に示すごとく、対照群の合併症のない術後患者より有意に低く、MOF 患者は RES 貪食能が低下した immunocompromised host であること、及び我々が主張して来たごとく、MOF 発症には RES 貪食能の低下が関与していることが示唆された。

また同一患者にて HA と HD 同時施行及び HD 単独施行を短期間中に行なった例で RES phagocytic index を比較すると、図 5 に示すごとく 8 例中 7 例において HA+HD の施行時の方が RES 機能はよく、HA に RES 賦活作用があることが確認された。

118 例の MOF の救命率は表 1 に示すごとく 63 例 53% であったが、汎発性腹膜炎による MOF の救命例は他の原因によるものより低い傾向にあった。しかしこれら 118 例の救命率は、それ以前の上記の治療法を行っていない 1967 年から 1977 年までの救命率 37

例中10例27%¹⁾より有意に改善されていた。

これら118例に対して施行した各種血液浄化法は表2のごとくであり、我々の施設においては、MOF患者に対しては、HA+HDが第一選択としてもっとも頻回に行われていた。

IV. 考案

MOFにおいては、複数の重要臓器が機能不全に陥るわけであるから、これらに対するartificial supportは必須である。各種artificial supportのなかでも血液浄化法は、人工腎、人工肝として肺不全

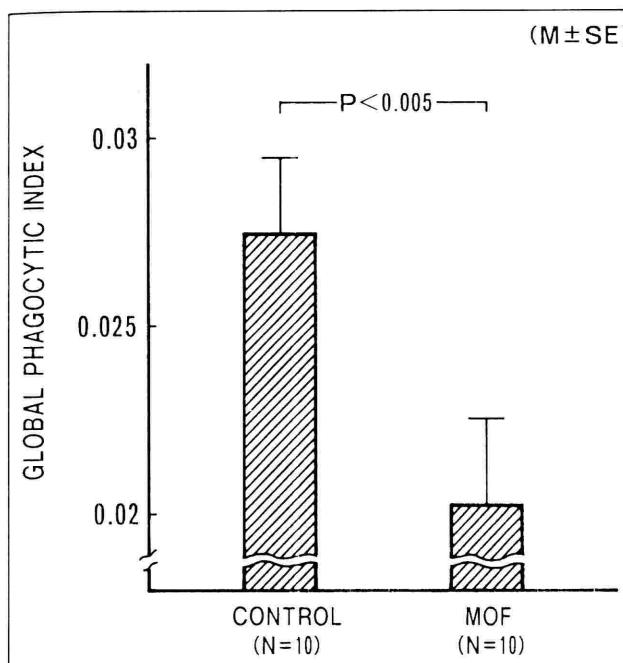


図4. 多臓器不全(MOF)患者における細網内皮系(RES)貪食能の変化

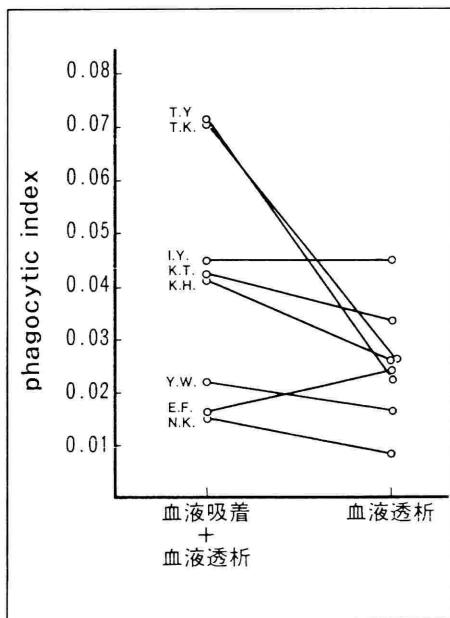


図5. 血液吸着+血液透析及び血液透析単独が細網内皮系(RES)貪食能に与える影響の比較

表1. MOF患者の救命率

	症例数	救命例	救命率(%)
汎発性腹膜炎によるMOF	34	15	44
消化管穿孔・術後縫合不全	19	7	37
腹部外傷	9	5	59
胆汁性腹膜炎	4	2	50
壊死性臍炎	2	1	50
腹膜炎以外の原因によるMOF	84	48	57
合計	118	63	53

表2. 多臓器不全(MOF)患者118例に対して施行した
血液浄化法
1978~1985 千葉大救急部・集中治療部、第二外科

血液浄化法	施行回数(回)
血液透析	309
血液吸着	45
血液透析 + 血液吸着	332
血漿交換	141
持続的血液濾過	5
計	832

に対するレスピレーターと共に、もっとも頻回に用いられている^{10)~12)}。

我々は MOF の治療において各種血液浄化法は、単に人工腎、人工肝としての一般的な役目にとどまらず、栄養管理としての中心静脈栄養法施行時の excess water の除去¹³⁾、有害物質・原因物質の体内からの除去、有用物質の補給、さらに自己防御機構の賦活等に有効であることを主張してきたが^{10)~12)}、本論文の結果は、HA が、自己防御機構のなかでも、とくに RES 貪食能の賦活に有効であることを示すものである。

血液浄化法を行うことにより自己防御機構を賦活しようとする試みは、最近さかんに取り入れられている。この目的では血漿交換(plasma exchange, PE)がよく行われており、Ninnemann らは火傷のあと lymphocyte 機能低下が PE にて改善され、その機序は何らかの抑制物質の除去であろうとしている¹⁴⁾。公文らは MOF 患者に対する PE の有効性を補体等有用物質の補給と有害物質の除去を同時に見える点であるとしている¹⁵⁾。我々も肝不全を主要不全臓器とする MOF 患者において PE を施行し、補体系の変化を検討したが、その補体改善効果はそれ程きわだったものではなかった¹⁶⁾。

そもそも RES 機能は表3に示すごとく、三因子、すなわち Kupffer 細胞自体の機能低下、opsonin の量的、質的低下、肝血流の減少を介して低下するものであり³⁾⁷⁾⁸⁾、MOF 患者における RES 機能低下も

この三因子を介するものであることを我々は報告した¹⁷⁾。

Kupffer 細胞の機能低下は、Kupffer 細胞をふくむ肝細胞内 energy 代謝の低下や、何らかの抑制因子の出現、貪食すべき物質の相対的過剰(overloading)、肝切除後等にみられる Kupffer 細胞数の減少などによるものである⁷⁾⁸⁾。

本研究で示した HA による RES 機能改善の機序はいくつか考えられる。Kupffer 細胞をふくむ肝構成細胞が正常な機能を営むためには、まず肝細胞 mitochondria における energy 代謝が正常に保たれることが大前提であり、中谷らは肝細胞内 energy charge と RES 貪食能が平行して変化することを報告している¹⁸⁾。本研究において HA 施行により肝細胞内 energy charge は改善したが、我々は急性肝不全ラットにおいても HA を施行すると肝細胞内 energy charge が改善することを報告しており¹⁹⁾、このことが HA による RES 機能改善の機序の一つであると考えられる。

さらに進んで HA によりいかにして肝細胞内 energy charge が改善されたかについては、本研究のみでは明確にはし得ないが、Toledo-Pereya は、肝虚血後に HA を施行すると肝機能の回復が早いことを報告し、その有効性の機序として HA が有害物質を除去したのであろうと推測しており²⁰⁾、敗血症ラットにおける HA による肝細胞 energy 代謝の改善にも同様のことが考えられる。

HA による RES 機能改善の機序として、HA が RES 機能抑制因子を除去していることも考えられる。RES 機能抑制因子として有名なものに、RDS(reticuloendothelial depressant substance)がありこれは分子量700程度の peptide であるという⁹⁾、さらに Lefer の MDF(myocardial depressant factor)にも RES 機能抑制作用があり、その分子量は600であるという⁹⁾。この程度の分子量は、HA で効率良く除去出来る範囲であり、図5に示したごとく HA+HD 施行直後に、HD 単独施行直後より RES 機能が改善されていることは、これら抑制因子を HA が除去していることを示唆するものである。

有害物質を除去することにより、自己防御機構を

表3. 細網内皮系(RES) 貪食能低下の要因とその対策

要 因	対 策
1. Kupffer 細胞の機能低下 a. hepatic energy crisis b. 細網内皮系抑制因子 c. 細菌, 微細異物等の相対的過剰 d. Kupffer 細胞数の減少	ATP-MgCl ₂ protease inhibitor, 血液浄化法 血液浄化法(血液吸着, 血漿交換) 肝再生の促進, 免疫賦活剤
2. Opsoninの量的, 質的低下	新鮮凍結血漿(血漿交換) fibronectin γ-globulin heparin 免疫賦活剤 protease inhibitor
3. 肝血流の減少	ATP-MgCl ₂ dopamine glucagon

賦活したり, あるいは臓器不全そのものを改善しようとする試みはさかんに行なわれており, 先に述べたごとく公文ら¹⁵⁾はその目的に PE を使用し, 最近 Gotloib ら²¹⁾は血液濾過(hemofiltration, HF)が敗血症性 ARDS の治療に有効であり, その機序としては肺胞の permeability を増加させ ARDS を発症させる中分子量物質を HF が除去するためであるとしている。しかし除去すべき標的物質が中分子量物質であれば, PE や HF や HD に比し HA がもっとも除去効率がよいことは知られており¹⁰⁾¹¹⁾, この目的には我々が行っているごとく HA を用いるのが一番効率的であると思われる。

また HA による RES 機能改善のもう一つの機序として, 相対的過剰状態にある貪食すべき物質を HA がいわば人工的 RES として血中より吸着除去することにより, 生体内の RES 機能に余力が生じるためであると考えられる。図1に示したように, HA 施行により肝 Kupffer 細胞による endotoxin 除去能が増加したことは, これらの機序を示唆している。

我々の hemoadsorber は cellulose で coating した石油ピッチ由来のビーズ炭からなり, endotoxin は吸着しない。しかし上記機序により生体の RES

機能を HA により賦活すれば RES が endotoxin を吸着除去しうるので結果は同じであるし, 生体内に敗血症時に出現する toxic substance は多種多様であり, 小玉ら²²⁾が行っている endotoxin のみを specific に吸着・解毒するというアプローチよりは, HA により non-specific に各種の toxin を除去した方が有効であろう。

また HA は spillover した物質を人工的 RES として吸着除去することにより, 図1に示した悪循環を断ち切る可能性もある。すなわち HA は一方では生体本来の RES 機能を種々の機序を介して賦活し, 他方では自らも人工的 RES として作用し貪食すべき物質を除去し, RES 機能低下による MOF 発症の予防や治療に有効性を發揮しているものと考えられる。

我々が HA を RES 機能の賦活・保持ないしは人工的 RES として MOF の治療に用いるようになってから救命率は改善した。しかし同時に nutritional support¹³⁾や ATP-MgCl₂ を用いた cellular support²³⁾²⁴⁾も導入したし, RES 機能の改善そのものについても表3に示したごとく, 多様なアプローチを試みており, 臨床成績の改善を HA の応用にのみ帰するわけにはいかないが, あずかって力があつ

たという印象を強く持っている。

V. おわりに

以上 MOF 発症における RES 機能低下の重要性と、それに対する治療法としての HA の有効性とその機序を基礎的・臨床的に検討した。HA により RES 食食能は改善されるが、その機序としては抑制物質を除去することによる肝細胞内 energy 代謝の改善、RES 機能抑制物質の除去、貪食すべき物質の overloading の軽減等が考えられる。また MOF の治療における HA と RES 機能の関与は、一方では、上記のごとく RES 機能を HA が賦活・保持するとともに他方では HA が人工的 RES として、Spillover 現象を断ち切ることによると思われる。

最近 MOF 治療における HA の応用は健康保険の適応ともなり使用しやすくなってきており、試みるべき治療法であると考える。

参考文献

- 1) 平澤博之, 小林弘忠, 大竹喜雄, 他: 多臓器障害(multiple organ failure)の病態と治療. 外科 44: 927~932, 1982.
- 2) 平澤博之, 小高通夫, 佐藤 博: 多臓器不全としての急性腎不全の治療. 腎と透析 16: 537~543, 1984.
- 3) 平澤博之, 小高通夫, 小林弘忠, 他: MOF と免疫系・網内系. 最新医学 39: 2485~2489, 1984.
- 4) 平澤博之, 小高通夫, 小林弘忠, 他: 外科領域における感染症と MOF. 外科診療 27: 427~432, 1985.
- 5) 平澤博之, 小高通夫, 小林弘忠: 急性腎不全. 透析 27. 人工透析研究会編. 医学図書出版, 東京, pp195~207, 1985.
- 6) 平澤博之, 小高通夫, 小林弘忠: 術後急性腎不全, 内科 MOOK 腎不全. 阿部正和, 尾前照雄, 河合忠一編, 金原出版, 東京, pp24~34, 1986.
- 7) 平澤博之, 菅井桂雄, 小林弘忠, 他: 免疫網内系不全の病態と治療. 救急医学 7: 1429~1438, 1983.
- 8) 平澤博之, 小林 進, 伊藤 靖, 他: 細網内皮系(RES)食食能検査とその臨床上の意義. 救急医学 9: 811~820, 1985.
- 9) 小林弘忠: 敗血症性急性腎不全治療における人工的細網内皮系としての hemoadsorption (血液吸着) に関する研究. 人工臓器 14: 1766~1776, 1985.
- 10) 平澤博之, 小高通夫, 小林弘忠, 他: MOF の管
- 理における血液浄化法の有効性と限界. 人工臓器 14: 599~602, 1985.
- 11) 平澤博之, 小高通夫, 室谷典義, 他: 血液浄化法による MOF の管理とその限界. 外科診療 28: 265~271, 1986.
- 12) Hirasawa H, Odaka M, Kobayashi H et al: Significance of hemopurification in the treatment of the patients with multiple organ failure(MOF). Progress in Artificial Organs 2: 730~734, 1985.
- 13) 平澤博之, 佐藤二郎, 稲葉英夫, 他: 多臓器不全患者の輸液・栄養. 臨床外科 41: 1151~1157, 1986.
- 14) Ninnemann JL, Stratta RJ, Warden GD et al: The effect of plasma exchange on lymphocyte suppression after burn. Arch Surg 119: 33~38, 1984.
- 15) 公文啓二, 田中一彦, 中島伸之, 他: 多臓器不全(MOF)における plasma exchange の役割. 人工臓器 14: 586~589, 1985.
- 16) 平澤博之, 小林弘忠, 添田耕司, 他: 肝不全に対する血漿交換の適応と限界. 人工臓器 15: 43~46, 1986.
- 17) Hirasawa H, Sugai T, Ohkawa M et al: Mechanism of reticuloendothelial system depression in septic multiple organ failure (MOF) patients. Circ Shock 18: 371, 1986.
- 18) 中谷寿男, 小澤和恵, 戸部隆吉: MOF と肝 energy crisis. 最新医学 39: 2480~2484, 1984.
- 19) Tabata Y, Odaka M, Hirasawa H et al: The effect of charcoal hemoadsorption on the liver metabolism of fulminant hepatic failure rats. Progress in Artificial Organs-1983 2: 747~749, 1984.
- 20) Toledo-Pereyra LH: Role of activated carbon hemoperfusion in the recovery of livers exposed to ischemic damage. Arch Surg 120: 462~465, 1985.
- 21) Gotloib L, Barzilay E, Shustak A et al: Hemofiltration in septic ARDS. The Artificial kidney as an artificial endocrine lung. Resuscitation 13: 123~132, 1986.
- 22) 小玉正智, 花澤一芳, 谷 徹, 他: 敗血症に対する新しい治療法. 外科治療 54: 491~492, 1986.
- 23) 平澤博之, 大川昌権, 小高通夫, 他: ショックとエネルギー代謝. ICU と CCU 9: 95~101, 1985.
- 24) 平澤博之, 大川昌権, 小高通夫, 他: 虚血性急性臓器不全に対する ATP-MgCl₂療法. 千葉医学 60: 71~77, 1984.