

重症管理におけるポリミキシンB固定化カラム (PMX) の有用性に関する検討

樽井武彦、村田厚夫、松田剛明、萩原章嘉、和田貴子、山口芳裕、島崎修次

杏林大学 救急医学

Key Words, ポリミキシンB固定化カラム (PMX)、持続的血液透析濾過 (CHDF)、重傷熱傷、重傷急性膵炎

要 旨

敗血症性ショックや多臓器不全の発症には血中のエンドトキシンが深く関係しており、ポリミキシンB固定化カラム (PMX) によるエンドトキシン除去の有用性が報告されている。当救命センターにおけるPMX使用の実際と有用性を検討した。1998年から4年間の全入室患者6668例中272例 (4.1%) に血液浄化療法が施行され、そのうち31例にPMXが施行された。原疾患は重症熱傷、汎発性腹膜炎、重症膵炎などで、ICU死亡は15例 (48.4%) であった。重症熱傷や重症膵炎でCHDFにPMXを併用した症例の死亡率はCHDF単独施行と比べて差が無かった。PMX施行により血中エンドトキシン値の低下が認められ、血圧・尿量・末梢血管抵抗等でデータの改善がみられた。PMXは敗血症性ショックの予後を改善させる可能性があり、必要症例には積極的に導入していく必要がある。

はじめに

救命センターの入室患者において重症感染症・敗血症の発症率は比較的高く、一旦発症すれば生命予後に影響を与えることも少なくない。敗血症から敗血症性ショックや多臓器不全に至る病態において、エンドトキシン血症、高サイトカイン血症の重要性が指摘されており、それらを中和したり除去したりするclinical trialが行われてきたが一部を除いて有効な結果は得られていない。ポリミキシンB

固定化カラム (PMX) はエンドトキシンを吸着・除去出来ることが確かめられており、いくつかの報告においてその有用性が確認されている (文献1-3)。また持続的血液透析濾過 (CHDF) は一部のサイトカインを除去出来るという報告が近年なされている。当救命救急センターでも血中エンドトキシン陽性例や、敗血症性ショックが強く疑われるような症例に対しては、CHDFにPMXを併用して治療を行っている。救命センターでのPMXの使用の実際とその有用性について検討した。

対象と方法

1998年1月から2001年12月末までの4年間に杏林大学高度救命救急センターに入室した全6668例をretrospectiveに検討した。そのうち血液浄化法の使用例をその詳細、死亡率について調べ、特にPMXを併用した症例については原疾患、PMX施行前後のバイタルサインの変化 (血圧、脈拍、尿量等)、測定できた症例においては末梢血管抵抗 (SVRI)、血中エンドトキシン値の変化についても検討した。

結 果

全入室患者6668例中、272例 (4.1%) (維持透析をのぞく) に血液浄化療法が施行され、そのうち31例にPMXによるエンドトキシン吸着療法が行われた。原疾患は重症熱傷 (10例)、汎発性腹膜炎 (6例)、重症膵炎 (5例)、多臓器不全・敗血症 (2例)、その他 (8例) で、ICU死亡は15例 (48.4%) であった (表1)。その他に含まれる8例は外傷 (2例)、脳梗塞、クモ膜下出血、急性心筋梗塞、間質性肺炎、偽膜性腸炎がそれぞれ1例ずつであった。図1

表1 PMX施行例の原疾患と死亡率

	症例数	死亡 (%)
重症熱傷	10	5 (50.0)
汎発性腹膜炎	6	3 (50.0)
重症膵炎	5	2 (40.0)
多臓器不全	2	1 (50.0)
その他	8	4 (50.0)
合計	31	15 (48.4)

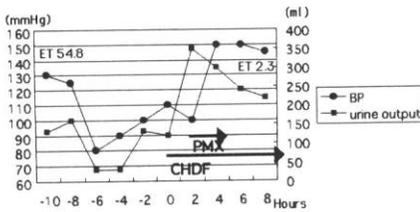


図1 症例 88歳男性、熱傷、敗血症性ショック

に症例を示す。重症熱傷後に敗血症性ショックになった88歳の男性で、経過中に血中エンドトキシン値が54.8 pg/mlと非常に高値を示し、血圧と尿量の急激な低下を認めたが、CHDFとPMXを施行し数時間以内で両者の速やかな回復が得られ、回復後のエンドトキシン値は2.3 pg/mlと正常化していた。次に表2に示すように、重症熱傷で血液浄化を行った21例のうちCHDFにPMXを併用した10例の死亡率は50%で、それ以外の11例の死亡率54.5%と比べて差が無く、重症膵炎で血液浄化を行った10例のうちCHDFにPMXを併用した5例の死亡率は40%で、それ以外の5

表2 PMX・CHDF用とCHDF単独施行例の死亡率の比較

	症例数	死亡 (%)
重症熱傷	21	N.S.
PMX+CHDF	10	5 (50.0)
CHDF	11	6 (54.5)
重症膵炎	10	N.S.
PMX+CHDF	5	2 (40.0)
CHDF	5	3 (60.0)

例の死亡率60%よりも良好な結果であった。PMX施行31例のPMX前後の臨床データの比較においては、図2、3に示すように血圧および3時間尿量において、PMX後のデータの改善がみられた。PMX施行前にエンドトキシン値を測定した7例中5例においてエンドトキシン陽性であり、PMX前後の比較が出来た3例中2例において、PMX施行後にエンドトキシン値の低下が認められた(図4)。Swan-Ganzカテーテル挿入した5例中4例において末梢血管抵抗(SVRI)の低下がみられており、前後値を測定できた3例中2例においてSVRIの改善がみられた(図5)。

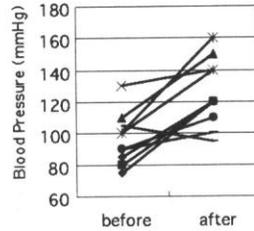


図2 PMX前後の血圧の変化

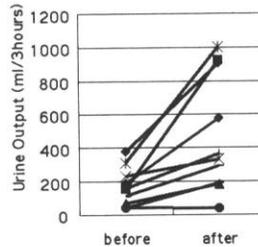


図3 PMX前後の3時間尿量の変化

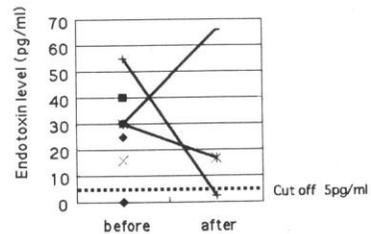


図4 PMX前後のエンドトキシン値の変化

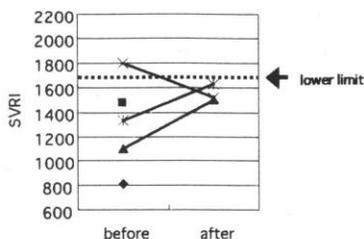


図5 PMX前後のSVRIの変化

考察

敗血症から敗血症性ショックや多臓器不全に至る病態において、エンドトキシン血症、高サイトカイン血症の重要性が指摘されている。

エンドトキシンはグラム陰性桿菌から産生され、末梢血中の単球やマクロファージを活性化させる。これらの細胞は炎症性サイトカインを産生し、全身性炎症や炎症性ショックを増悪させる。またグラム陽性球菌の細胞壁の成分も末梢の単球を活性化し敗血症性ショックを引き起こすことが知られている。以上のような知見を受けて血中のエンドトキシンやサイトカインを中和したり除去したりするclinical trialが行われてきたが一部を除いて有効な結果は得られていない。ポリミキシンB固定化カラム (PMX) は日本で開発され、エンドトキシンを吸着・除去出来ることが確かめられており、敗血症をターゲットとしたいいくつかの臨床trialにおいてその有用性が確認されている(文献1-3)。またPMXはエンドトキシンそのものだけでなく、エンドトキシンショックの際に活性マクロファージから産生され、血圧低下・免疫抑制状態の責任物質であるとされているアナンダマイドという物質を除去できるという報告もなされており、その有効性が確認されている(文献4)。一方、持続的血液透析濾過(CHDF)も全身炎症性疾患の際、過剰に産生されたサイトカインを除去出来るという報告がなされており、その有用性が期待されている。このような知見をふまえ、当救命救急センターでも血中エンドトキシン陽性例や、敗血症性ショックが強く疑

われるような症例に対しては、積極的にCHDFにPMXを併用して治療を行っている。今回の検討では、PMXは重傷熱傷や重症肺炎などを中心に33例に施行された。そのICU死亡率は約50%であり、PMX施行により疾患毎の生存率を改善させるという結果は確認できなかった。しかしretrospectiveに検討して、PMXを併用する症例はそうでない症例に比べて比較的重症であったこと、PMX+CHDF併用症例の生存率はCHDF単独施行例のそれと比べて遜色なかったことを考えると、PMXは生存率改善に有効であった可能性があると考えられる。また、PMX施行前後で血圧や尿量の増加など臨床症状の改善も確認でき、PMX施行による合併症も見られなかった。以上より、PMXは救命センターの種々の疾患による敗血症性ショックの予後を改善させる可能性があり、必要症例にはさらに積極的に導入していく必要があると考えられた。

【参考文献】

- Hanasawa K, Tani T, Kodama M: New approach to endotoxic and septic shock by means of polymyxin B immobilized fiber. Surg Gynecol Obstet 1989; 168:323-331.
- Aoki H, Kodama M, Tani T et al.: Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B immobilized fiber. Am J Surg 1994; 167:412-417.
- Nemoto H, Nakamoto H, Okada H et al.: Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. Blood Purif 2001; 19:361-369.
- Wang Y, Liu Y, Asrkeret KP et al.: Polymyxin B binds to anandamide and inhibits its cytotoxic effect. FEBS Letters 2000; 470:151-155.

Abstract

Polymyxin B immobilized fiber column

(PMX) has been reported to decrease the concentration of endotoxin in the case of sepsis. We examine the clinical efficacy of PMX in the intensive care unit in our hospital. Two hundred and seventy-two patients underwent hemodialysis from 1998 through 2002. Among them we used PMX in 31 patients (11.4%) of severe burn, panperitonitis, severe pancreatitis, multiple

organ failure, and so on. PMX was effective for improving clinical conditions, for it improved blood pressure, urine output, and systemic venous resistance index in most of the cases. There was no direct complication of using PMX. In conclusion, PMX is thought to be safe and effective strategy in critical care, and it should be used more frequently in this field.