

特別講演

敗血症と代用血漿製剤

森崎浩 矢島聡 鈴木武志  
慶應義塾大学医学部麻酔学教室

1. はじめに

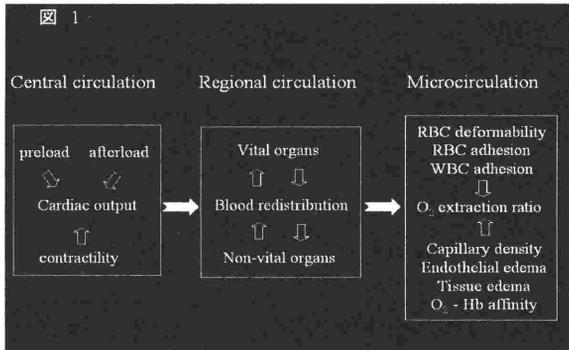
重症患者、特に敗血症や続発する多臓器不全を合併する患者の死亡率は依然として高い。米国疫学調査によると、年間 75 万人が罹患する重度敗血症の死亡率は 28.6% で、その平均治療費は 1 人 22,000 ドル、年間総医療費は 1670 億ドルに及んでいる<sup>1)</sup>。したがって、敗血症をより効果的に治療することは救命と医学医療の向上のみならず、医療経済上においても重要である。敗血症治療の中で、晶質液対膠質液、アルブミン対代用血漿製剤など輸液製剤の選択については、四半世紀以上にわたる議論が繰り返されてきた。最近、新世代のヒドロキシエチルでんぷん製剤 (HES 製剤) が開発され、臨床応用されている。本稿ではこれまでの知見を基に、敗血症と代用血漿製剤という“古くて新しい課題”について改めて考えてみたい。

2. 敗血症と輸液治療

敗血症とは、感染に対する全身性炎症反応 (SIRS) と定義されている。炎症反応の基点として血管内皮細胞と白血球、血小板との細胞接着現象が賦活化され、マクロファージを含めさまざまな炎症性メディエーター、活性酸素や蛋白分解酵素等が過剰に放出されると共に、補体系や凝固線溶系が活性化される。このいわゆる炎症反応過剰期には、血管壁透過性が亢進し臓器組織浮腫が顕著になると共に、播種性血管内凝固等が発現、微小循環障害から末梢組織への酸素供給ならびに利用障害が惹起される。この炎症反応に合わせて循環動態も変動し、当初は末梢血管拡張に伴う体血管抵抗低下と高心拍出量の hyperdynamic な循環動態となる。この時期における適切な輸液循環管理による適切な臓器組織への酸素化

と感染源の制御が敗血症患者救命の鍵を握っている。敗血症が長引き炎症反応が遷延すると、次第に体血管抵抗増加と低心拍出量状態となり、不可逆的な臓器組織障害が進行、救命は著しく困難となる。

図 1 : 敗血症における酸素化障害



敗血症ではさまざまなレベルで酸素化が障害されている。中枢レベルでは心拍出量増加の制限、局所レベルでは重要・非重要臓器間の血流再分配の異常、ならびに微小循環レベルにおける酸素摂取障害により組織酸素化は障害され、臓器組織障害に至る (図 1)。敗血症患者はこの特徴を有する一方、低血圧を合併する患者の半数は輸液療法単独で血圧を回復し、循環動態が安定化するほか、抑制されている心機能は輸液療法により 25-40% 程度の心拍出量は増加する。さらに積極的な輸液療法による循環血液量の回復は、心機能と全身酸素化を含め組織灌流と嫌氣的代謝を改善することが指摘されている。敗血症治療の primary goal は循環動態の安定化と適切な組織酸素化であり、輸液療法は“敗血症治療の基本”といえる。

### 3. 敗血症におけるアルブミンの効果

敗血症患者では、血管透過性亢進や積極的な輸液療法等により低アルブミン血症を併発しやすい。アルブミン輸注の有用性については、これまで有効あるいは無効との論争は尽きなかった。衝撃的であったのは、1988年 Cochrane Injuries Group による British Medical Journal に掲載されたメタ解析報告である<sup>2)</sup>。これは「アルブミン投与が循環血液量不足、熱傷、あるいは低アルブミン血症を伴う重症患者の死亡率を減少するという証拠はなく、むしろ死亡率を増加させるかもしれないことを強く示唆する。重症患者におけるヒトアルブミン使用を可及的に検証すべきであり、厳格に実施された無作為臨床試験なくして使用すべきではない」と結論した。その後もさまざまな賛否の議論が繰り返されたが、2004年 New England Journal of Medicine に ICU におけるアルブミンと生理的食塩水の効果を比較した大規模無作為臨床試験結果 (SAFE study) が報告された<sup>3)</sup>。「不均一な背景を持つ ICU 重症患者を対象に、血管内容量蘇生目的で使用した 4%アルブミンあるいは生理的食塩水は、28 日間いかなる原因による死亡率も同等である。今回の研究結果は Cochrane Injuries Group のアルブミンの使用は重症患者の死亡率を増加するとしたメタ解析の結果を支持するものではない」と結論し、重症患者へのアルブミン使用の適否の議論に一定の決着をつけたものの、では有効か否かについて結論は得られていない。ただし注目すべきは、subpopulation として重度敗血症を合併する患者群で比較検討した結果で、アルブミン群で 30.7%に対し生理的食塩水群では 35.3%の死亡率 (P=0.09) であった点である。本臨床試験の Primary goal ではないため有意差の有無を結論できないものの、アルブミンが重度敗血症患者の予後を改善する可能性を必ずしも否定できない。この他、アルブミンの作用として注目すべきは、単に循環血液量の蘇生以外に抗酸化作用や腸間膜血管透過性亢進を軽減する作用等が示唆されている。

### 4. 敗血症における代用血漿製剤の効果

では敗血症に対する代用血漿製剤の効果はどうであろうか？アルブミンと異なり、代用血漿製剤はいずれも含有する分子の大きさはさまざま、分岐鎖などの化学的特徴もその血管内動態に影響している。

#### 1) 出血・凝固系への影響

ある研究では、腹膜炎惹起性ブタ敗血症モデルにおいて、修正ゲラチン製剤と HES 製剤は共に血小板凝集を抑え、いわゆる DIC を併発しやすい状態ではその危険性を軽減する可能性を示唆している。この点について、2005年 Anesthesiology によくまとまった総説が掲載された<sup>4)</sup>。HES 製剤を分子量と分岐鎖の度合いに影響される代謝速度で分類し、

1. 緩徐代謝型 HES (高分子量、中分子量+高分岐鎖) に比べ急速代謝型 HES (中分子量+低分岐鎖、低分子量) は血液凝固因子への影響がなく、人工心肺手術後の出血量や再手術率に影響しない
2. 緩徐代謝型 HES は凝固因子 (VIII、vWF) 濃度を抑え、血小板受容体 (GPIIb-IIIa) を修飾して血小板機能を障害する
3. 循環血液量補充効果、血小板機能や凝固因子を含む血液凝固能への副作用、術後出血と再手術率から、緩徐代謝型より急速代謝型が望ましい

としている。同様に、血液凝固能が亢進する敗血症ではこの凝固能亢進を抑える作用がむしろ利点となることを指摘している。

#### 2) 膠質分子による塞栓

膠質分子が、敗血症や熱傷など広がった血管壁間隙を埋め、水分や高分子物質の血管外漏出を防ぐという考え方は 1990 年前後より提唱されていた。Zikria らのグループは、ラット熱傷モデルにおいて分子量 100-300 kD の中分子量 HES がアルブミンの血管外漏出率を低く抑えると報告した<sup>5)</sup>。その後もこの塞栓説を支持するさまざまな研究が報告された。一方、最近では相反する報告も多い。腹膜炎惹起性ブタ敗血症モデルにおいて、中心静脈圧を輸液の指標として 8 時間行った結果、HES 製剤 (平均分子量 200 kD)、修正ゼラチン製剤は循環血液量を維持することを示したもの

の、アルブミンの血管外漏出に差はないことを示している<sup>6)</sup>この塞栓説は提唱された当初は脚光を浴び、低分子ならびに高分子をろ過除去した製剤が試験的に生み出されたが、敗血症での有用性についてはいまだ結論が得られていない。

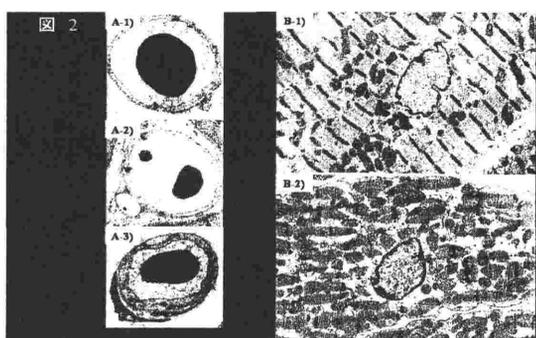
### 3) 炎症性サイトカインと一酸化窒素 (NO) への効果

敗血症における代用血漿製剤の使用は、組織 NF・B の発現や TNF $\alpha$  など炎症性サイトカイン放出にも影響することが示唆されている。しかしその効果は明白とはいえ、低容量の HES 製剤輸液は内毒素による組織 NF・B 発現や TNF $\alpha$  放出を抑える一方、投与量を増加するとその効果は消失する<sup>7)</sup>。一方、Walley らはラットモデルにおける内毒素惹起性心機能抑制に対する輸液製剤を比較検討、アルブミンが HES 製剤や晶質液に比べその抑制を軽減することを示した<sup>8)</sup>。これは心筋内 NO 合成酵素 II 型の活性化をアルブミンが抑えることに起因しているとしている。したがって、HES 製剤は炎症反応を修飾する可能性があるものの、現在のところアルブミンに勝るといふ結果は得られていない。

### 4) 細胞接着と微小循環への効果

微小循環レベルにおける血管内皮細胞と白血球の接着現象に関する報告は数多い。なかでも、培養臍帯動脈内皮細胞を用いた生体外解析系において代用血漿製剤で処理した白血球が未処理白血球に比べ接着反応を減弱させることから、代用血漿製剤は白血球に直接作用して接着現象を抑えることが示唆されている。また代用血漿製剤間に差はないことが生体内外解析から明らかとなっている。筆者らは、ヒト敗血症の循環動態に近似した羊敗血症モデルに 48 時間、左房圧を指標に輸液療法を行うと、HES 製剤が毛細血管内皮細胞の浮腫を抑え、断面構築をよりよく維持すると共に、心筋細胞微細構造を正常に近く維持することを示した (図 2)<sup>9)</sup>。したがって、微小循環レベルにおいては、代用血漿製剤は晶質液に比べ細胞接着を含む炎症反応賦活化を抑え、細胞構築の変化を軽減する可能性が高いといえる。

図 2：腹膜炎惹起性敗血症ヒツジにおける代用血漿製剤の効果



A) 骨格筋毛細血管断面図 A-1) ペンタスターチ群、A-2) ペンタフラクション群、A-3) 乳酸加リンゲル液群 代用血漿製剤群で毛細血管内皮細胞の浮腫を軽減し、血管内腔をよく保持している  
B) 心筋微細構造 B-1) ペンタスターチ群、B-2) 乳酸加リンゲル液群 乳酸加リンゲル液群ではミトコンドリアの構造崩壊、グリコーゲン顆粒減少、心筋線維浮腫が著明であるのに対し、代用血漿製剤ペンタスターチ群で心筋微細構造は正常に近い (J Appl Physiol 1994;79:1507)

### 5) その他の作用

重度敗血症あるいは敗血症性ショック患者を対象に代用血漿製剤の効果を検討した研究結果によると、急性腎不全合併率が HES 製剤で修正ゼラチンに比べ有意に高いことが示されている<sup>10)</sup>。また HES 製剤の慢性的投与は時間ならびに量依存性に内皮細胞リゾソーム内に蓄積することが指摘されている。つまり敗血症患者への HES 製剤投与は、急性腎不全併発に留意する必要がある。一方で、敗血症患者に 6 時間以内に中心静脈圧や平均動脈圧、尿量確保を主眼とした積極的蘇生を試みると、その予後を有意に改善する<sup>11)</sup>。これには代用血漿製剤が迅速な血管内容量蘇生が可能なことは明らかで、どこに主眼を置くかにより代用血漿製剤の効果について見解が分かれている。2004 年に報告された Surviving Sepsis Campaign Guideline では、敗血症患者への輸液療法として晶質液、膠質液がいずれかに勝っているという証拠はないと結論している<sup>12)</sup>。

以上、敗血症と代用血漿製剤についてまとめてみると：

1. ショックを伴う場合には、迅速な循環血液量回復のため第一選択となる
2. 敗血症早期における迅速な循環血液量の回復は予後を改善し、代用血漿製剤はその作用を担う
3. 循環血液量回復以外に、炎症性メディエーターや細胞接着反応を抑える可能性があるものの、代用血漿製剤間の差は明らかではない
4. その機序は明確ではないものの、血管壁透過性を制御する可能性がある
5. HES 製剤の慢性使用は臓器組織蓄積を招き、急性腎障害の危険性を増加する一方、血液凝固亢進を抑える作用は治療上有利となる可能性がある

となる。新世代の代用血漿製剤の効果はいまだ十分検討されていないものの、現在までのところ敗血症における輸液治療として、代用血漿製剤がアルブミンに勝るという明確な証拠はない。

## 5. 結語

血管透過性が亢進し、微小循環障害から組織酸素化が障害されている敗血症患者に対する輸液に関する問題点と今後の課題を考えてみると、一つには、敗血症患者は均一ではなく、ショックの有無、年齢や臓器予備力を含む患者背景、適度の静水圧、主感染源とその対応状況や病期など、一疾患として扱うには余りに不均一である点が挙げられる。二つ目には、代用血漿製剤も一つではなく、生体内での平均分子量、膠質浸透圧や副作用も多岐に及んでいる。三つ目には、輸液量の指標が臨床上不確実であり、血圧、中心静脈圧、混合静脈血酸素飽和度、乳酸値、尿量などさまざまな end-point で行われている。四つ目には、障害臓器にそれぞれ特異性があるため、心、肺、腎あるいは消化管保護等のどこに主眼を置くかにより選択肢は左右される。最後に、輸液単独の効果を求めるのではなく、たとえば利尿剤との併用療法など相乗効果を期待した代用血漿製剤の選択については未だ十

分検討されていない。敗血症と代用血漿製剤には未解決の問題点と課題が山積している。基礎的、臨床的な検討が推進されることを期待する。

## 参考文献

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
2. Cochrane injuries group albumin reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1988; 317: 235-240.
3. The SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256.
4. Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solution on hemostasis. *Anesthesiology* 2005; 103: 654-660.
5. Zikria BA, King TC, Stanford J, et al. A biophysical approach to a capillary permeability. *Surgery* 1989; 105: 625-631.
6. Marx G, Meyer MC, Schuerholz T, et al. Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intens Care Med* 2002; 28: 629-635.
7. Tian J, Lin YH, Xu JG. Influence of hydroxyethyl starch on lipopolysaccharide-induced tissue nuclear factor kappa B activation and systemic TNF- $\alpha$  expression. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1311-1317.
8. Walley KR, McDonald TE, Wang Y, et al. Albumin resuscitation increases cardiomyocyte contractility and decreases nitric oxide synthase II expression in rat endotoxemia. *Crit Care Med* 2003; 31: 187-194.

9. Morisaki H, Bloos F, Keys J, et al. Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. *J Appl Physiol* 1994;77: 1507-1518.
10. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and hγgelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-916.
11. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1369-1377.
12. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873.