

高効率血液浄化療法による侵襲反応制御の可能性を探る

藤田保健衛生大学医学部 麻酔・侵襲制御医学講座

西田 修, 中村智之, 湯本美穂, 栗山直英, 原 嘉孝, 下村泰代, 山下千鶴, 柴田純平

キーワード：

間歇的高効率血液浄化療法

CRRT

SLEDD

SHEDD-fA

sepsis

HMGB1

連絡先：

西田 修

〒470-1192

愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98

電話 0562-93-2378

FAX 0562-93-0008

和文抄録

集中治療の現場では、systemic inflammatory response syndrome (SIRS) と compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) が入り混じった複雑な病態が治療を困難にしている。これは、何か特異的な単一物質の除去のみでは、治療効果が上がらないことを意味している。このような観点からも、non-selective に種々の mediator を除去し、生体のホメオスタシスを維持できるレベルまで下げることが重要であると思われる。これは、我々の行っているような高効率の急性血液浄化療法で可能であり、Ronco らの提唱する、The Peak Concentration Hypothesis の考え方からも理にかなっていると思われる。我々は、重症敗血症をはじめとする侵襲時の病態に対する治療戦略として、血液浄化法をその中心に位置づけ良好な成績を得ている。拡散、濾過、吸着の原理を最大限に効

率化した間歇的高効率血液浄化：Sustained high-efficiency daily diafiltration using a mediator-adsorbing membrane (SHEDD-fA) を施行し、臓器不全などにおける有効性を確認している。

近年、重症敗血症や侵襲時の病態生理の理解が進み、lipopolysaccharide (LPS)、細菌の有する DNA や鞭毛蛋白 (flagellin) など微生物由来の分子：pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) や high mobility group box 1 protein (HMGB1) など細胞障害性に出てくる内因性の細胞間シグナル伝達物質：damage-associated molecular patterns (DAMPs) の関与が明らかになってきた。これら PAMPs, DAMPsはpattern recognition receptors (PRRs) と結合し、著明な組織・臓器障害を引き起こすことがわかっており、Toll-like receptors (TLRs) も PRRs のひとつと考えられている。侵襲が過

大であると HMGB1 などの DAMPs が分泌され、局所にとどまらず血流に乗って全身に散布され、再び TLRs などの PRRs に結合し炎症のシグナルが入ることとなる。このことは、病原体をコントロールし得たとしても炎症が転移・増幅することとを意味している。よって、これら DAMPs のコントロールが侵襲反応制御の新たなターゲットとして注目されている。HMGB1 は分子量が 30kD であるため通常の持続血液濾過膜では除去困難である。しかし、最近の我々の研究で、HMGB1 を血液浄化療法で効率的に除去可能であることが示され、吸着の原理が重要であることが判明した。

はじめに

侵襲時の病態は、炎症、免疫、凝固・線溶など多様な生体反応から構成されており、病因関連物質としての cytokine をはじめとする mediator が中心的役割を演じている。しかしながら、炎症性、抗炎症性の二面性をもつ mediator の制御は困難であり、集中治療の現場では、systemic inflammatory response syndrome (SIRS) と compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) が入り混じった複雑な病態が治療を困難にしている。侵襲反応にかかわるこれら種々の mediator を、non-selective に幅広く除去し、生体のホメオスタシスで処理できるレベルまで下げることができれば、臓器障害の進展を抑え、病態改善が図れる可能性がある¹⁾。我々は、拡散、濾過、吸着の原理を最大限に効率化した間歇的高効率血液浄化療法：Sustained high-efficiency daily diafiltration using a mediator-adsorbing membrane (SHEDD-fA) を考案・施行し、臓器不全などにおける有効性を確認し、報告してきた²⁾。また、本法の名称に関しては、急性血液浄化学会の用語の使用に従えば high flow-volume large size PMMA-HDF となるが、High Performance HDF (HP-HDF) と呼称して発表してきたものと同じである。しかしながら、high performance membrane の用語と混同しや

すいとの指摘もあり、後述するように、近年の欧米での呼びにならって、SHEDD-fA と 2010年より改称しているのご理解いただきたい。

SHEDD-fA の臨床データと、近年注目されている HMGB1 の血液浄化療法による除去の可能性について述べる。

血液浄化法の原理

血液浄化には、拡散、濾過、吸着の3つの原理がある。本題に入る前に、簡単にその原理を解説する。

1) 拡散 (diffusion)

いわゆる「透析 (dialysis)」の原理である。半透膜を介して溶質の濃度差がある2つの液体がある時、半透膜の孔を通過する大きさの物質は濃度勾配に従って拡散する。よって、水の移動を伴わなくとも物質は移動する。実際の透析では、半透膜を介して、血液中に濃度が高い物質が透析液側に拡散していく。分子量の小さい物ほど、拡散速度は速いのでクリアランスは高くなる。よって、小分子物質の除去には透析の原理が適している。

2) 濾過 (filtration)

半透膜を介して水圧によって水が移動する時に、水に溶けている物質と一緒に移動する現象である。水を移動させるためにかかる圧力を限外濾過圧という。膜の孔を通過する大きさの物質であれば、水と一緒に移動するので、分子量の大きさによってクリアランスは変わらない。よって、透析では除去しにくい中分子～大分子量の物質の除去に適している。濾過には必ず水の移動（濾液として排出）が伴うため、水分バランスを補うために置換液の投与が必要となる。濾過器の後で濃縮した血液を薄めるように置換液を入れる方法を「後希釈法」、濾過器の手前であらかじめ希釈して行う方法を「前希釈法」という。

3) 吸着 (adsorption)

吸着素材に血液中の物質が吸着する現象である。素材の吸着特性により、除去される物質が決まる。よって、半透膜では通過

しないような大きな物質の除去も可能である。われわれが用いている polymethyl methacrylate (PMMA) 膜は cytokine などの低分子蛋白の吸着能に優れている。

補足) 濾過透析とは透析液を流しながら、除水をかけて置換液を補充する方法である。除水をかけた分だけ濾過の原理が働いていることとなる。

血液浄化の高効率化のための条件

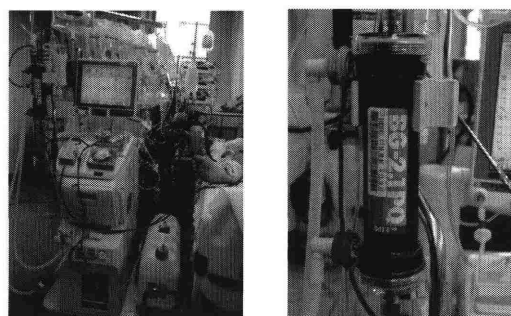
拡散 (= 透析) の効率は、血流量 (Q_B) の2倍程度までは透析液流量 (Q_D) を上昇させるにつれて上昇する。安定して得られる Q_B は 150~200ml/min 程度が限度であると考えると、 Q_D を 400ml/min 以上確保しても効率は頭打ちとなる。われわれは、通常の透析装置を用いることによって、300~400ml/min の透析液流量を低コストで実現している。濾過の効率は、膜の孔が大孔径であるほど大きな物質の除去効率は良くなるが、アルブミンなどの喪失の問題もあり注意を要する。われわれは、アルブミンが喪失しない程度にやや大きめのものを用いている。濾過液流量 (Q_F) が多いほど、クリアランスは高くなるが、後希釈法では血液濃縮による限界があり、前希釈法では効率が低下する。吸着の観点から見ると、PMMA 膜は cytokine などの低分子蛋白の吸着能に優れている。われわれの用いている表面積の広い PMMA 膜は吸着面積が大きいことさらに有利である。

Sustained high-efficiency daily diafiltration using a mediator-adsorbing membrane (SHEDD-fA) の施行条件

装置は個人用透析装置または個人用濾過透析装置と個人用 RO 装置を用いている (図 1)。透析液は通常の維持透析と全く同様に、水道水を精製した RO 水とキンダリー液®もしくはカーポスター®などの透析液原液から作成する。膜は大膜面積 (2.1m²) の PMMA 膜である BG2.1-PQ (東レ) を用いている。施行条件は原則、 Q_B は 150-200ml/min, Q_D は 300-500ml/min (18-30L/hr), Q_F は後希釈法で 1.5-2.0L/hr, 施行時間は1回が

図 1.

Sustained high-efficiency daily diafiltration using a mediator-adsorbing membrane (SHEDD-fA)



個人用濾過透析装置

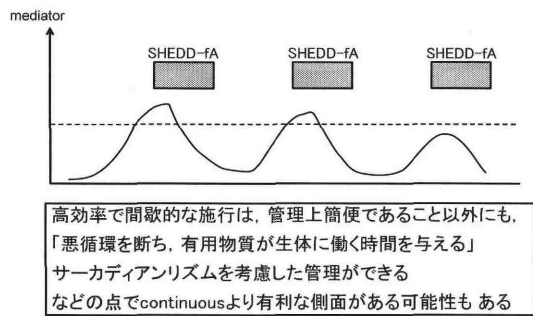
大膜面積PMMA膜

8-12時間で、必要ならば、1日に2回連続で行い、continuous にすることもできる。濾過は透析装置本体の除水機能を用いる。すなわち、透析装置で除水をかけて水と共に溶存物質を除去し、脱水にならないようにサブラッド液®などの置換液を投与する。通常一般的に行われている CHDF (continuous hemodiafiltration) と効率を比較すると Q_B は約1.5~2倍, Q_D は約50倍, Q_F は約5倍である。吸着に関しては、膜面積が2.1倍 (2.1 m²) の PMMA 膜を用いているため吸着能にも優れている。透析液のコストはサブラッド液®を用いる場合の約1/60である。

SHEDD-fA のネーミングは、近年欧米で広まりつつある SLEDD (sustained low-efficiency daily dialysis) にならって行った。SLEDD は CHDF などの緩徐持続式の血液浄化と通常透析などの間歇的血液浄化の中間的存在ともいえる浄化法で、両者の利点を兼ね備える (もしくは妥協の産物とも言える) 浄化法であり、多くは通常の個人用透析装置を流用し、あえて効率を下げた長時間施行する方法である。

SHEDD-fA (sustained high-efficiency daily diafiltration using a mediator-adsorbing membrane) は SLEDD に似ているが、効率を落とすことなく、拡散、濾過、吸着すべての原理において高効率 (high-efficiency) で施行する点が異なっている。コンセプトは、高効率に行うことで種々の液性因子による悪循環を断ち、施行を間歇にすることで有用物質が生体に作用する時間を与え

図 2.



ることにある (図 2)。

メディエータ除去効果^{2),3)}

図 3 に示すように、本法を連続 3 日間計 3 回の施行したときの interleukin-6 (IL-6) の値は有意に低下した。さらに、本法自体の効果を検証するために、血液浄化器の入口出口で同時に濃度を測定し、シングルパスでの濃度変化を調べた³⁾。血中濃度 >50pg/ml では、平均 $21.0 \pm 13.4\%$ (mean \pm SD) の減少率を得ており SHEDD-fA 自体によって IL-6 が除去されていることが判明した ($p < 0.01$, $n=25$)。また、除去効率は 12 時間後も持続していることが確認された。単球上の HLA-DR 抗原の発現の変化を一部の症例で調べたが、HLA-DR 抗原の発現が現弱していた症例では、12 時間施行後で単球上の HLA-DR 抗原の発現が増強、 $CD14^+/HLA-DR^-$ は低下した (図 4)。これは、immunoparalysis 状態⁴⁾からの、改善効果がある可能性を示唆しており、過剰な IL-10 などの抗炎症性メディエータが除去された結果である可能性が考え

図 3.

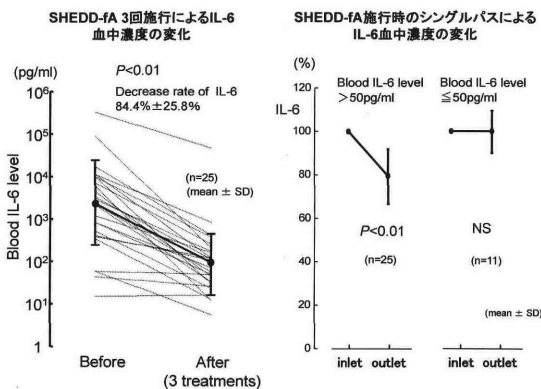
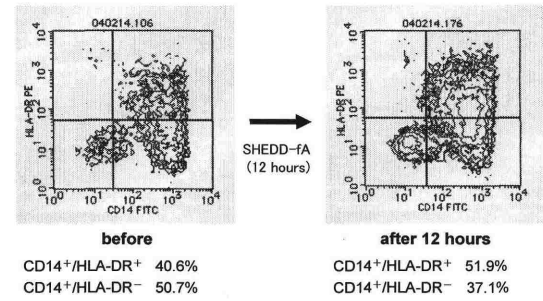


図 4.



られる。

7. 各種病態における SHEDD-fA の臨床効果の検討

【Septic shock に対する効果】^{2),5)}

Catecholamine index (CAI) が 5 以上の Septic shock 症例 (29 例) について、CAI を平均血圧で除した CAIP の推移を調べた。本法の導入により CAIP は低下し、2 日目には有意に低下した。これを、発症早期の新鮮な Septic shock (22 例) に限って見ると、CAIP は開始 3 時間後より有意に低下し始めていた (図 5 左)。

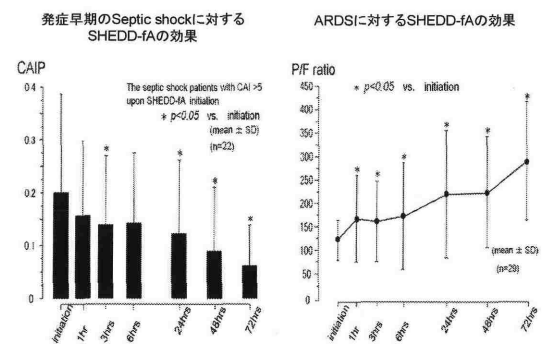
【ARDS (Acute respiratory distress syndrome) に対する効果】^{2),5)}

ARDS に対しては、血管透過性亢進物質またはそれを誘導する物質を除去することで、病態が改善する可能性がある。ARDS (29 例) の検討では、P/F ratio (PaO_2/FIO_2) は、初回の本法開始 1 時間後より有意に上昇を開始し、著明な酸素化能の改善を認めた (図 5 右)。

【肝不全に対する効果】

劇症肝炎などの肝不全状態に対し、肝性

図 5.

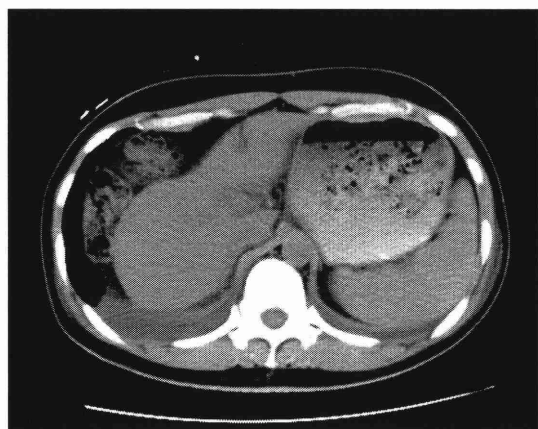


昏睡物質を除去する目的で血漿交換 (PE: Plasma Exchange) を行っても、一時的な効果しか得られないことが多く、むやみに連日の血漿交換を行うと、保険に定められた施行回数では肝臓の再生を待つ期間が十分に得られないことがしばしばである。よって、PEの主目的は FFP (新鮮凍結血漿) を用いた凝固因子や免疫蛋白などの補充療法で、肝性昏睡に対しては SHEDD-fA などの高効率血液浄化で行うというのが人工肝補助療法として理にかなっている。本法による肝不全に対する効果は絶大である^{6),7)}。図6に示す症例は、来院時、意識清明であったが、高度の肝機能障害を認めたため、劇症化を予測し SHEDD-fA 開始した症例である⁸⁾。意識は終始清明に保たれ、食事も可能であったが、肝の再生は得られず、生体肝移植にて救命した。移植前の CT 画像では、肝前面に腸管が回りこむほど著明な肝萎縮を認め、アジアロシンチでもほぼ無肝状態であったが、胃・腸管には食物が充填されており意識清明で食事が摂れていたのがわかる。SHEDD-fA は連日施行し、PE は3日～4日に一回のペースで行なった。このペースの PE では、10回の制限の中でも全身状態を良好に保ちながら肝臓の再生を待つことが可能である。この症例では、24日間の ICU 入室期間中7回の PE で済んでいる。

8. 全身状態と局所所見の解離現象

SHEDD-fA の施行により、従来の概念で

図6.



は考えにくい臨床症状と炎症局所の状態との解離現象を経験するようになった。上記の肝不全もその一例であるが、さらに、重症急性膵炎例を挙げて解説する。急性膵炎は重症化すると、遠隔臓器にも影響を及ぼし多臓器不全に陥るため早期からの全身管理が必要である。このため、重症度スコアは全身状態を反映したスコアとなっている。しかし、SHEDD-fA などの高効率血液浄化療法により、サイトカインなどの humoral mediator が強力に除去されれば、膵臓の炎症自体はおさまっていなくとも、遠隔臓器への影響が軽減、全身状態が良好に保たれる可能性がある。このことは、SHEDD-fA により、重症膵炎を全身の炎症ではなく局所の反応に留め治療することが可能であることを意味し、画期的である。我々は、画像上では炎症が進行し続けたが、SHEDD-fA により、全身状態は劇的に改善し救命しえた重症急性膵炎の症例を経験している⁹⁾。この症例では、当時の厚生労働省の急性膵炎重症度判定基準の重症度スコアは非常に低く算出され、膵炎自体の程度を全く反映しなかった。膵炎自体は燃え盛っており画像上は grade V であったが、全身状態はまったく良好に保たれていたからである。重症度スコアは全身状態を反映したスコアとなっているが、SHEDD-fA により全身状態が良好に保たれるとスコアは膵炎の程度を反映しなくなる。SHEDD-fA による治療は、通常概念を全く打ち破る新しい治療であることが示された形となった。

同様に、前述した劇症肝炎では、移植時の肝臓を見ても劇症肝炎であることは間違いないが、早期から導入した SHEDD-fA により、肝性昏睡を来たすことなく経過したため、犬山シンポジウムの劇症肝炎の診断基準を満たさない。これらは、重症度スコアや診断基準に局所所見以外の臓器障害の所見や全身状態が含まれているために生じる不条理であり、高効率血液浄化施行時には、このことを念頭において解釈する必要がある。また、日常診療で、全身状態だけから局所所見を類推すると思わぬ判断ミスを起こす可能性がある。我々の経験では、術後の sepsis に対し、

SHEDD-fAにて管理したが、全身状態が良好すぎるとの判断で外科医が再手術を躊躇した小腸損傷による腹腔内膿瘍の症例がある。腹腔内穿刺により膿が排出したことで急遽、再手術を施行し救命し得た。いずれにせよ、これらは、SHEDD-fAの威力を物語るものであり、このようなことが起こりうることを念頭において、診断・治療にあたる必要がある。

血液浄化流量の増加と治療成績・予後の改善について

血液浄化量については、Roncoらが「濾過」液流量を35mL/kg/h以上に増大させることによって急性腎不全症例の救命率が有意に上昇することを2000年にLancetに報告¹⁰⁾して以来、浄化量の増大についての多くの報告がされた。「濾過」量の増大が有用であるとする報告も多い中で、血液浄化量に関する大規模RCTとして、2008年にATN study¹¹⁾が、2009年にはRENAL study¹²⁾が発表され、浄化量の増大による効果を否定している。しかしながら、これらは急性腎傷害を対象とした研究であり、重症敗血症などの高度侵襲下の患者を対象にその治療成績を見たものではないこと留意すべきである。

また、サイトカインなどの中分子量物質の除去の可能性があるのは「透析」よりも「濾過」であるが、これら、否定的なRCTは主に「透析」液流量を増加させて血液浄化量を強化したものである。RENAL Studyでは、「濾過」と「透析液」流量の合計の浄化量をhigher intensity群とlower intensity群に分け、治療成績に差がないことを示しているが、「濾過」液流量だけでみると、higher intensity群でも20mL/kg/h程度である。これはRoncoらが有効性を示した「濾過」液流量35mL/kg/hはおろか、対象群(25mL/kg/hr)さえも下回ることに留意する必要がある。

ATN study および RENAL study の結果を受けて、American Thoracic Society から出されている「急性腎傷害」治療ガイドライン¹³⁾では少なくとも20ml/kg/hrの血液浄化

量を推奨し、30mL/kg/h以上では有用性を示さないと結論づけている。しかし、20ml/kg/hr以下や40ml/kg/hr以上では、治療成績が不良となるという報告は無く、ましてや、敗血症などの重症病態での報告もない。SHEDD-fAの浄化量は400-600ml/kg/minであり、RENAL studyのhigher intensity群(40ml/kg/h)の10倍以上の浄化量である。SHEDD-fAの浄化液流量から見れば、RENAL studyでのhigher intensity群(40ml/kg/h)、lower intensity群(25ml/kg/h)の浄化液流量はともに非常に少なく、最大効果流量に達していない可能性があると考えている(図7)。SHEDD-fAでは、圧倒的な透析液流量の増加により、相当量の内部濾過も生じていると考えられ、PMMA膜での吸着も相まって、メディエータ除去が効果的に行われている可能性がある。よって、サイトカインなどのメディエータが深く関わっている様な病態では、病態改善につながる可能性があると考えている。

急性血液浄化法の効率と施行時間を再考する～病態に応じた血液浄化法の選択～

SHEDD-fAの特徴を表1にあげた。

SIRSとCARSが入り混じった複雑な病態では、一つのメディエータをターゲットにしても治療効果は上がり難いと考えられる。種々のメディエータを非選択的に除去し内因性に処理できるレベルに維持することができれば病態が改善する可能性があるというのが、The peak concentration hypothesisの

図7.

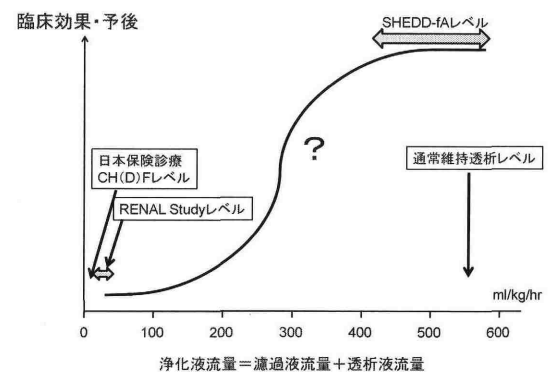


表 1.

- 高効率
 - 利点
 - Non-selectiveなhumoral mediatorの除去
 - Mediator modulation
 - 遠隔臓器への炎症波及を抑える
 - 多臓器不全への進展を防ぐ
 - 欠点
 - 有用物質の除去
 - 栄養、抗生物質、創傷治癒因子、肝再生因子、生体防御因子 etc
- 間歇的施行(必要に応じてcontinuousにできる)
 - 利点
 - 簡便に施行できる、手間がかからない
 - サークアディアンリズムに配慮した治療ができる。(精神的、身体的)
 - 有用物質が生体に作用する時間を与えることができる
 - 欠点
 - 水分管理上不利(持続の除水ができない)

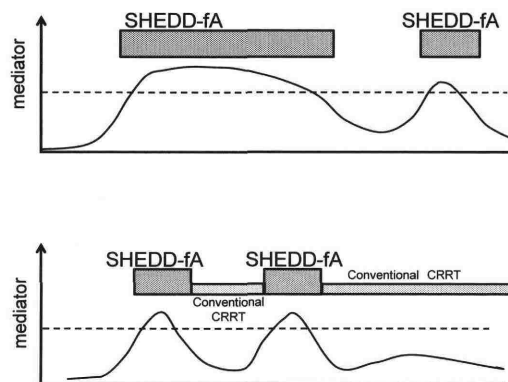
考え方¹⁾で、血液浄化法による治療の可能性を示している。高効率間欠的血液浄化法の概念は、サイトカインなどの病因物質を高効率な浄化法で一気に下げて、悪循環を断とうとするものである(図2)。高効率の血液浄化を間歇的に施行する方法としては、short-term high-volume hemofiltration (STHVH)^{2),3)}などの High Volume HF や High Flow-Volume HDF が行われている。一方で、高効率のため、有用物質の除去まで行ってしまう危険性を考慮すると、「intermittent」な施行は、簡便であるだけでなく生体にとっても有利である可能性がある。HP-HDF は原則10時間程度の間歇的な施行であるが、管理上簡便であること以外にも、「悪循環を断ち、有用物質が生体に働く時間を与える」、「サーカディアンリズムを考慮した管理ができる」などの点で「continuous」より有利な側面がある可能性もあると考えている。SHEDD-fA は原則10時間前後の連日施行であるが、病態に応じ効率と時間を変化させている。通常のCH(D)Fを経てウィーニングすることもある(図8)。緩徐 continuous を中心に行われてきた従来の集中治療の血液浄化法を再考し、病態に応じた血液浄化法を選択する時代が来ると考える。

血液浄化療法を用いた HMGB1 制御の可能性

ここから先は、ex vivo の実験データを紹介しながら、血液浄化の可能性について述べる。

近年、重症敗血症や侵襲時の病態生理の

図 8.



理解が進み、lipopolysaccharide (LPS)、細菌の有する DNA や鞭毛蛋白 (flagellin) など微生物由来の分子: pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) や high mobility group box 1 protein (HMGB1) など細胞障害性に出てくる内因性の細胞間シグナル伝達物質: damage-associated molecular patterns (DAMPs) の関与が明らかになってきた。これら PAMPs, DAMPs は pattern recognition receptors (PRRs) と結合し、著明な組織・臓器障害を引き起こすことがわかっており、Toll-like receptors (TLRs) も PRRs のひとつと考えられている。感染が生じると、LPS などの PAMPs が TLRs へ結合し炎症反応が惹起されるが、侵襲が過大であると HMGB1 などの DAMPs が分泌され、局所にとどまらず血流に乗って全身に散布される。結果、再び TLRs などの PRRs に結合し炎症のシグナルが入ることとなる。このことは、一旦負のスパイラルが回り始めると、病原体をコントロールし得たとしても炎症が転移・増幅することとを意味している。よって、これら DAMPs のコントロールが侵襲反応制御の新たなターゲットとして注目されている。HMGB1 を標的とした治療の特徴は、すでに HMGB1 血中濃度が上昇している病態から治療を開始しても効果を認めることが動物実験で確認されていることが挙げられる¹⁶⁾。HMGB1 産生を抑制するものとして、ピルビン酸エチル、血中濃度を低下させるものとして可溶性 RAGE、抗 HMGB1 抗体の投与や吸着カラムを用いた血液浄化²⁰⁾、²¹⁾などの効果が期待されているが、現在臨床

使用できるものはない。

一方、血液濾過による除去も期待されるものの、HMGB1は分子量が30kDであるため通常の持続血液濾過膜では除去困難である。High cut-off membrane (HCO) のような大孔径膜を用いるか、HMGB1の特性に合致した吸着特性を有する濾過膜を使用することで、血液濾過による除去の可能性はある(図9)。

我々は、国内外で使用されている膜素材、孔径の異なる血液濾過膜を用いて、人工血清を用いた閉鎖循環実験を行い、HMGB1対策の可能性と除去メカニズムについて *in vitro* 実験系にて検討した²²⁾(図10)。

使用した濾過膜のうち、HCOは膜孔を10nmの大孔径に設計されている。欧州では敗血症に対してサイトカインを濾過で除去する血液濾過器(製品名 septeX)として販売されているが、大孔径ゆえにアルブミンも一部濾過される。AN69STは、欧米で広く用

いられている濾過膜で、PMMAと同様に、均一構造膜でありサイトカイン吸着能が報告されている⁷⁻⁸⁾。対照として、孔径が小さく吸着能力も小さな、Polysulfone (PS)膜であるFX(フレゼニウス、ドイツ)を用いた。すべての膜種の膜面積は、臨床で最も使用頻度の高い1.0m²に統一し、回路のみの循環を対照とした。人工血清は、サブラッドBSG液(扶桑薬品、大阪)1000mLにウシ血清アルブミン35gを溶解して作成した。これに、精製HMGB1 100μg(シノテスト、東京)を溶解し試験液とし、濾過膜で濾過された濾液は再度試験液に戻す完全閉鎖循環回路とした。実験条件は、血清流量100mL/min、濾過液流量1,000mL/hr(17mL/min)とした。開始15分のHCOによるHMGB1の篩係数は0.7、濾液によるクリアランスは11.3 ± 2.0mL/minであり、吸着と合わせた全体のクリアランスでは、18.7 ± 4.4 mL/minとなった(図11)。また、アルブミンの篩係数も大きく、6時間後でも0.3以上を示した。一方、吸着膜であるPMMAでは、クリアランスは25.8 ± 4.8mL/minを示し、ほぼ、すべて吸着によるクリアランスであった。これは、理論上の濾過の限界である17mL/minを大きく超えた。さらにAN69STのHMGB1のクリアランスは、60.8 ± 5.0mL/minと驚異的な値を示し、ほぼすべてが吸着によるものであった。PMMA、AN69STとも濾液中にはHMGB1はほとんど検出されなかった。HCO以外の膜では、アルブミンの漏出は臨床的に問題にならない少量に留

図9.

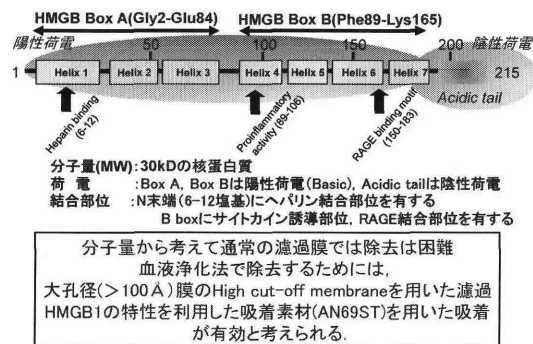


図10.

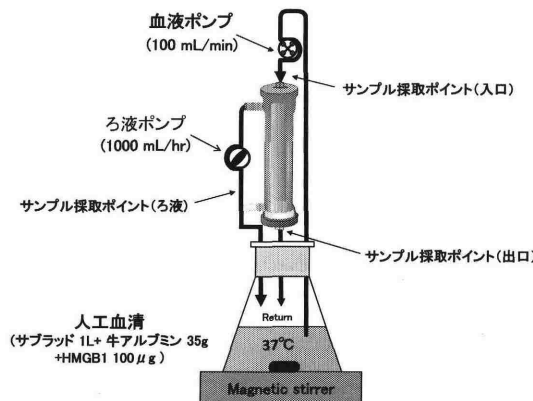
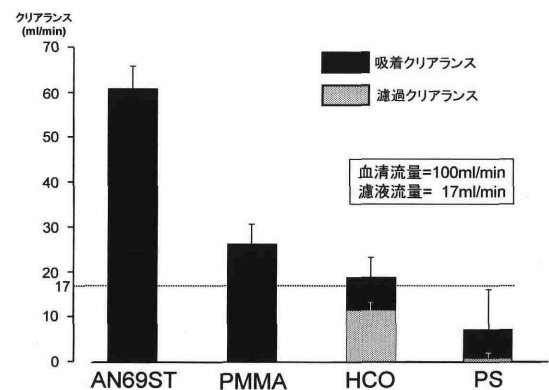


図11.



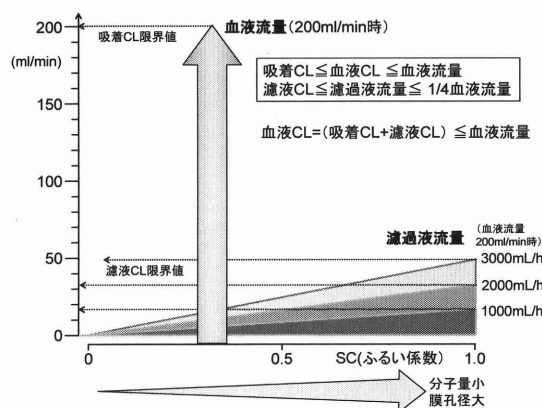
まった。AN69ST を用いた場合、回路内の HMGB1 濃度は急激に低下し、ほぼ60分で完全に除去されるため、経時的なクリアランスの測定は不可能であったが、1時間ごとに100 μ gの HMGB1 を合計700 μ g投与した系でも、あたかも新品の膜のように毎回1時間で吸着され、飽和に達することはなかった。ちなみに、100 μ gの HMGB1 量はショック患者の全身血液中に存在すると推定される量である。血中濃度を低下させうるクリアランスの条件に関して sieberth ら²³⁾ は、半減期が60分以上であること、篩係数が1.0の物質の場合、濾過液流量が2L/h、即ち濾液クリアランスにすると 34mL/min 必要と試算している。HMGB1 の場合、半減期は60分以上であり、我々の実験では AN69ST の血液クリアランスは 60.8 ± 5.0 mL/min と 34mL/min を大きく超える。AN69ST を用いた血液浄化法は HMGB1 の血中濃度を低下させる治療法である可能性が示唆された。

Ⅲ. HMGB1 吸着実験からみた濾過の原理の限界

クリアランス 5mL/min とは、フィルターを通過する血液の 5 mL中に溶けている溶質の濃度を1分間で完全にゼロにする能力である。濾過の場合、篩係数が1.0の物質の場合、濾過液流量が 17mL/min とすれば濾液クリアランス 17mL/min となり、篩係数が0.5の場合はその半分となる。即ち、どれだけ膜の孔径を大きくしても濾液クリアランスは濾過液流量を超えることはない。通常、血液流量の4分の1程度が濾過液流量の限界であり、濾液クリアランスは最大でもこれ以下となる。重症患者では、血液流量を十分に確保することはしばしば困難であり、たとえ、血液流量が 200mL/min 得られたとしても、濾過液流量の限界は 50mL/min (3000mL/h) となり、濾液クリアランスの限界値も 50mL/min となる。一方、理論上、吸着のクリアランスの上限は血液流量となるので、200mL/min となる (図12)。

吸着の欠点として膜自体が短時間で吸着飽和を起こすことが挙げられる。しかし、吸着

図12.



膜のクリアランスが経時的に低下したとしても、24時間後のクリアランスが濾過膜のクリアランス以上であれば、吸着膜を24時間使用することに問題はない。PMMA の場合も開始直後と24時間ではサイトカインのクリアランスは低下しないことが報告されている²⁴⁾。そもそもタンパク吸着と一言で語れるものではなく、炎症性サイトカイン、HMGB1 は、それぞれ pg/mL, ng/mL のオーダーであり、これほどの微量で吸着サイトが完全に飽和されるかどうか疑問である。

おわりに

侵襲反応の制御を企図して、拡散、濾過、吸着の3つの原理を最大限に効率化した間歇的高効率血液浄化 (SHEDD-fA) を臨床データを用いて紹介した。本法をタイミングよく施行することで、臓器不全の進行を防ぎ、全身状態を良好に保つことができると考えている。また、炎症の増幅・転移に深く関わっていると考えられる HMGB1 が、吸着の原理を用いた血液浄化療法で効率的に除去できる可能性を in vitro の研究を紹介して示した。血液浄化療法は、単に代替腎臓としてだけではなく、侵襲反応を制御し、臓器不全を防ぐ強力なツールとして、その可能性が広まって来ている。

文献

- 1) Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al: Interpreting the Mechanisms of Continuous Renal Replacement

- Therapy in Sepsis: The Peak Concentration Hypothesis. *Artif Organs* 27: 792-801, 2003
- 2) Nishida O, Nakamura T, Kuriyama N, et al: Sustained high-efficiency daily diafiltration using a mediator-adsorbing membrane (SHEDD-fA) in the treatment of patients with severe sepsis. *Contrib Nephrol* 173: 172-181, 2011
 - 3) 西田 修、坪内宏樹、幸村英文、他：hemodialyzer による high flow-volume PMMA- (C) HDF の紹介と cytokine の除去効率. *救急医学* 28 : 1133-1140, 2004
 - 4) Ditschkowski M, Kreuzfelder E, Rebmann V, et al: HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma. *Ann Surg* 229: 246-254, 1999
 - 5) 西田 修、中村智之、栗山直英、他：High Performance HDF (high flow-volume large size PMMA-HDF) の適応を模索して. *ICUとCCU* 31 : s66-s68, 2007
 - 6) 西田 修、石川 清、大久保一浩、他：人工肝補助療法と生体肝移植にて救命し得た亜急性型劇症肝炎の1例. *ICUとCCU* 19 : 153-158, 1995.
 - 7) 坪内宏樹、西田 修、間瀬則文、他：重症肝障害に対する血液浄化の検討. *集中治療* 11 : s149-s150, 1999.
 - 8) 西田 修、中村智之、栗山直英、他：High Flow-Volume Large Size PMMA-HDF の効果と適応. *ICU と CCU* 34: 139-146, 2010
 - 9) 西田 修、中村智之、坪内宏樹、他：High Performance HDF (HP-HDF) の威力：全身状態と局所所見の解離（重症急性膵炎の場合）. *ICUとCCU* 30 : s190-s193, 2006
 - 10) Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effect of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet*. 356: 26-30, 2000.
 - 11) Palevsky PM, Zhang JH, O' Connor TZ, et al : Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 359 : 7-20, 2008
 - 12) Bellomo R, Cass A, Cole L, et al : Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 361 : 1627-1638, 2009
 - 13) Brochard L, Abroug F, Brenner M et al. An official ATS/ERS/ESICM/SCCM/ SRLF statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 181 : 1128-1155, 2010
 - 14) Honoré PM, Jamez J, Wauthier M, et al: Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 28: 3581-3587, 2000
 - 15) Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, et al: Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: effect on hemodynamics and survival. *Critical Care* 9: 294-302, 2005.
 - 16) Lotze MT, Tracey KJ : High-mobility group box 1 protein (HMGB1) : nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 5: 331-342, 2005
 - 17) Suda K, Takeuchi H, Hagiwara T, et al : Spherical sulfated cellulose adsorbs high-mobility-group box chromosomal protein 1 *In Vitro* and *In Vivo*. *ASAIO Journal* 56: 210-214, 2010
 - 18) Yamamoto T, Ono T, Ito T, et al : Hemoperfusion with a high-mobility

- group box 1 adsorption column can prevent the occurrence of hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Crit Care Med* 38: 879-885, 2010
- 20) Hirasawa H, Oda S, Matsuda K :. Continuous hemodiafiltration with cytokine- adsorbing hemofilter in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Contrib Nephrol* 156: 365-370, 2007
- 21) Dahaba AA, Elawady GA, Rehak PH, et al : Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. *Anaesth Intensive Care* 30: 269-274, 2002
- 22) Yumoto M, Nishida O, Moriyama K, et al: In vitro evaluation of high mobility group box 1 protein removal with various membranes for continuous hemofiltration. *Ther Apher Dial* 15: 385-393, 2011
- 23) Sieberth HG, Kierdorf HP : Is cytokine removal by continuous hemofiltration feasible? *Kidney Int* 72: 79-83, 1999
- 24) Matsuda K, Hirasawa H, Oda S, et al : Current topics of cytokine removal technologies. *Ther Apher* 5: 306-314, 2001