

敗血症性ショック症例に対する循環管理 ～EGDTとPMX-DHPの併用療法～

東京医科大学八王子医療センター 特定集中治療部
池田寿昭, 池田一美, 谷内 仁, 須田慎吾, 平松真燈佳

キーワード：敗血症性ショック, EGDT, エンドトキシン吸着療法

連絡先：
池田寿昭
〒193-0998 東京都八王子市館町1163
TEL：042-665-5611
Fax：042-665-1796

和文抄録：

敗血症性ショックに対しEGDTが完遂されず、早期からの輸液療法および血管作動薬（塩酸ドパミン、ノルエピネフリン）の使用にも拘らず平均血圧（MAP）が65torr未満で、循環動態の改善のためにPMX-DHPが施行された94症例を対象とし、この血液浄化療法の有効性について転帰別に検討した。28日後の転帰は、生存51例、死亡43例で生存率は54.3%であった。死亡群はAPACHE IIスコア（ 33 ± 9 ）やGoris MOFスコア（ 8.1 ± 2.5 ）は生存群に比して有意に増加していた。平均血圧は、両群ともPMX-DHPにて有意に改善した。PaO₂/FIO₂も、PMX-DHP施行後で両群とも上昇傾向にあった。Catecholamine indexは生存群で、PMX-DHP終了24時間後で有意に減少した。各種サイトカイン（IL-6, IL-8, IL-1ra）は、PMX-DHP施行にて減少傾向にあり、生存群では有意差を認めた。トロノボモジュリンは、生存群で7.4FU/ml、死亡群は11.4FU/mlと両群とも高値を呈しており、死亡群でその程度は強かった。また、両群ともPMX-DHPによる変化は見られなかったが、生存群に比して死亡群は増加傾向にあった。PAI-1はPMX-DHP後、生存群で有

意な減少が認められた。このことから、敗血症性ショック症例では、血管内皮細胞傷害の程度が、死亡群で強いことが推察された。HMGB-1は、PMX-DHP施行後は両群とも減少傾向にあったが、24時間後には再び上昇し更に検討する必要があると思われる。敗血症性ショックに対しては、各種モニタリング下で、適切な輸液療法とPMX-DHPを含めた各種血液浄化を駆使した集学的治療が必要であると思われる。

はじめに：

過去数十年で敗血症性ショックの頻度は確実に増加して来たが敗血症に関連した死亡率は改善したとしてもわずかにとどまっているとされている。2004年のDellinger RPらによるSurviving sepsis campaign guidelines¹⁾ (SSCG)の報告以降、重症敗血症・敗血症性ショックに対する治療は、ガイドラインで推奨するEGDT²⁾ (early goal directed therapy) (1C)をはじめとしたいくつかの項目では、ある程度コンセンサスは得られつつあるが、細部においては未だ議論の余地は残っている。われわれは、以前より重症敗血症・敗血症性ショック症例に対して、EGDT

をスタンダードとした治療方針をとり、これらによっても循環動態の改善がなければ、出来るだけ速やかにエンドトキシン吸着療法（以下、PMX-DHP）を導入してきた。今回、早期からのEGDT施行にもかかわらず、循環動態の改善が得られなかった症例を対象にPMX-DHP治療の意義を検討した。

対象および方法：

ICUにおける敗血症性ショックに対しEGDTが完遂されず、早期からの積極的な輸液療法および血管作動薬（塩酸ドパミン、ノルエピネフリン）の使用にも拘らず平均血圧（MAP）が65torr未満であり、早期からの循環動態の改善のためにPMX-DHPが施行された94症例を対象とした。対象症例は、28日後の転帰により以下の2群（生存群：51例、死亡群：43例）に分類され、各種背景因子および呼吸、循環系、敗血症関連マーカー等の変化について検討された。測定項目は、Mean Arterial Pressure（MAP）、Catecholamine index < DOA+DOB+100×（NAD+AD）>、PaO₂/FIO₂、Interleukin-6（IL-6）、Interleukin-1 receptor antagonist（IL-1ra）、Plasminogen activator inhibitor-1（PAI-1）、Lactate、Procalcitonin（PCT）、High mobility group box-1（HMGB-1）で、PMX-DHP施行前後および項目に応じて24時間後も測定を行なった。

結果：

背景因子の比較：

各重症度スコアおよび不全臓器数は、死亡群において増加し、APACHE IIスコア（生存群：26±7、死亡群：33±9）やGoris MOFスコア（生存群：6.3±2.7、死亡群：8.1±2.5）は有意差を認めた。その他、不全臓器数やショック発症からPMX-DHPが行われるまでの時間も死亡群のほうが多い傾向にあった（表-1）。

呼吸、循環動態の変化：

PaO₂/FIO₂は、PMX-DHP施行前より生存群（中央値）では192、死亡群は159で両群とも低値であった。PMX-DHP施行後、両群とも、それぞれ上昇傾向にあるも有意な変化には至らなかった。MAPは、PMX-DHPにて

表-1. 背景因子の比較

Group	Survived	Non survived
Number	51	43
Age	65±14(67)	66±10(68)
APACHE II score *	26±7(24)	33±9(36)
SOFA score	12±5(12)	13±4(13)
SSS *	40±20(45)	53±14(57)
Goris MOF score *	6.3±2.7(6)	8.1±2.5(8.5)
Number of OF	3.0±1.1(3)	4.2±1.1(4)
Shock~PMX-DHP	1.3±1.4(1)	1.8±1.6(1)

(median)
SOFA: sequential organ failure assessment
SSS : septic severity score
OF : organ failure
* : p<0.05 Unpaired t-test

両群とも有意に上昇した（生存群は中央値で57mmHgから70mmHg、死亡群は56mmHgから65mmHg）。PaO₂/FIO₂も、PMX前後で両群とも上昇傾向であった（生存群は中央値で192から218、死亡群は159から175）。Shock index（HR/SAP）は、両群間に有意差は認めなかった。Catecholamine indexは、生存群に比して、死亡群で高値を呈していたが、群間には有意差は認められなかった。しかし、生存群で、PMX-DHP終了24時間後で有意に減少した（図-1、図-2）。

図-1. 呼吸、循環動態の変化

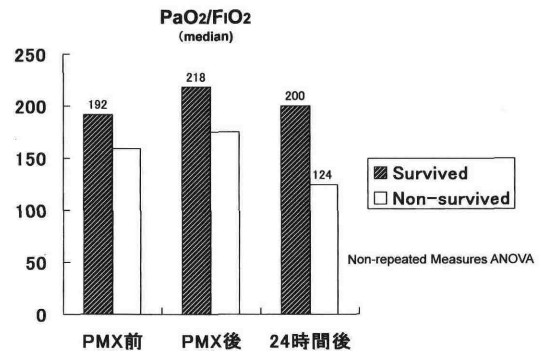
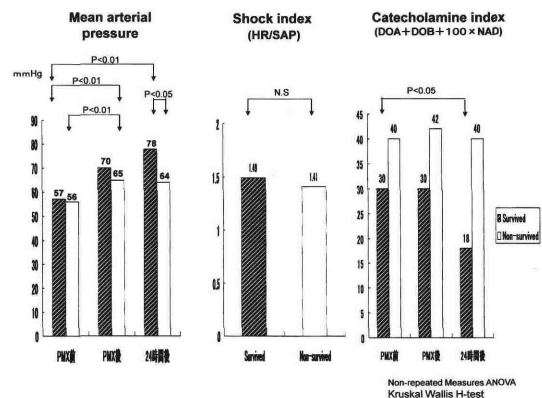


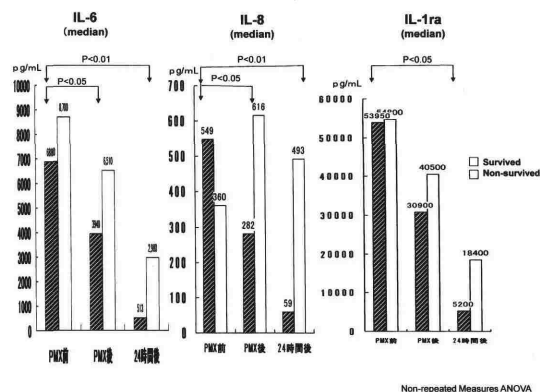
図-2. 呼吸、循環動態の変化



各種サイトカイン：

IL-6 (中央値) は、PMX-DHP施行前は、両群とも高値 (生存群：6880pg/ml, 死亡群：8700pg/ml) であったが、施行にて減少傾向 (生存群：3940pg/ml, 死亡群：6510 pg/ml) を示し、生存群での改善は著しく統計学的にも有意に減少した。IL-8 (中央値) も、IL-6の変化と同様に生存群でのみ有意な減少 (中央値で549 pg/mlから282pg/ml) を認めた。抗炎症性サイトカインのひとつであるIL-1ra (中央値) は、両群とも50000 pg/ml以上の高値を呈していたが、生存群でPMX-DHP施行直後で30900 pg/ml, 更に24時間後では5200pg/mlへと有意 (p<0.05) に低下した。死亡群でも、同様に減少傾向にあったが有意な変化には至らなかった (図-3)。

図-3. 各種サイトカインの変化



血小板数, トロンボモジュリン, PAI-1：

PMX-DHP施行前の血小板数は、生存群で93000/ml, 死亡群で72000/mlで、敗血症によると考えられる凝固線溶障害がすでに起こっていた可能性があった。PMX-DHP施行後は両群とも減少傾向にあったが、死亡群でその傾向が著しかった。トロンボモジュリンは、生存群で7.4FU/ml, 死亡群は11.4FU/mlで両群とも高値を呈していたが、死亡群でその程度は強かった。両群とも、PMX-DHPによる変化は見られなかったが、生存群に比して死亡群は増加傾向にあった。PMX-DHP後、PAI-1は、生存群で有意な減少が認められた (中央値で384 ng/mlから276 ng/ml) (図-4)。Procalcitonin (PCT), 乳酸：(図-5)

図-4. 血小板, TM, PAI-1の変化

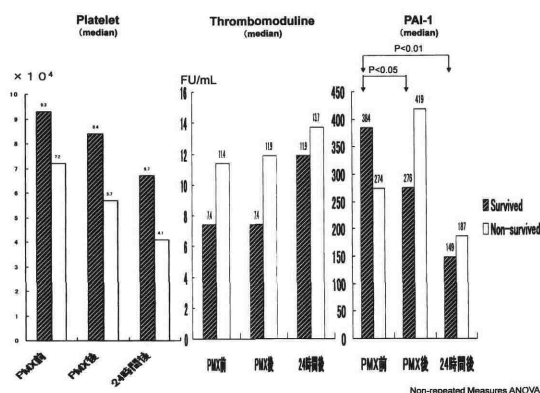
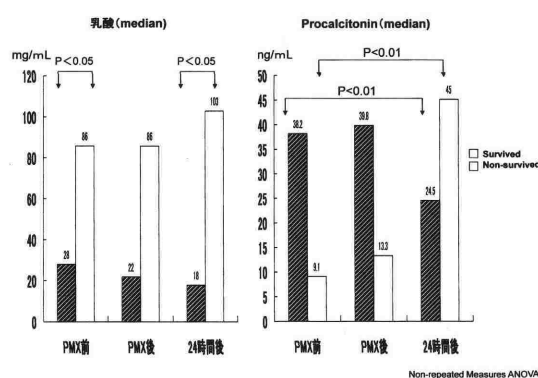


図-5. 各種サイトカインの変化

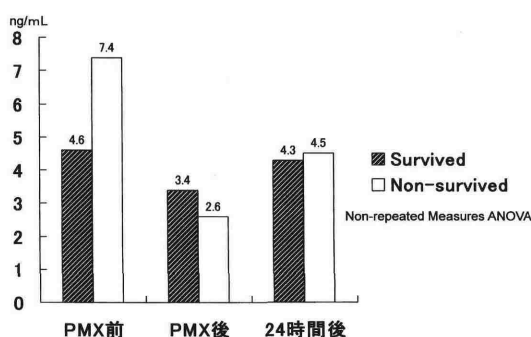


PCTは、PMX-DHP施行前、生存群で高い傾向にあったが、群間には有意差は無く、PMX-DHP前後においても有意な変化は認められなかった。しかし、24時間後においては生存群で有意に減少し、死亡群では有意な増加を呈した。乳酸値は、PMX-DHP施行前値は死亡群で有意に高値を呈していた。生存群で、減少傾向にあるも、死亡群は高値のまま、24時間後も群間に有意差を認めた。

HMGB-1：

PMX-DHP施行前のHMGB-1は、生存群で4.6ng/ml, 死亡群は7.4ng/mlと死亡群で高い傾向にあったが、PMX-DHP施行後は両群とも減少傾向にあった (生存群：3.4 ng/ml, 死亡群：2.6ng/ml)。しかし、24時間後には両群とも増加傾向を示した (図-6)。

図-6. HMGB-1 (median)



考察：

重症敗血症、敗血症性ショック症例に対しては、まずEGDTに準じて、各種モニタリング下で、積極的な輸液療法が試みられるが、細胞外液を中心とした晶質液を一般に用いている。細胞外液補充液には、生理食塩水、乳酸加リンゲル液、酢酸加リンゲル液、重炭酸加リンゲル液が挙げられる。生理食塩水は、初期輸液としては1000mlが限界とされている。その理由として大量急速投与にて、希釈性代謝性アシドーシスを起こすとされている。理論的に最も生理的な細胞外液補充液は、重炭酸加リンゲル液である。次に、酢酸加リンゲル液であるが、三者間での有効性について臨床的に差はなかったとされている。また、アルブミンをはじめとする膠質液の投与も必要に応じて投与を行なっている。しかし、臨床の現場では、厳密なアルブミン値を確認しての投与は行なわれていない。その理由として、PMX-DHPを必要とする多くの症例は極めて循環動態は不安定であり、時間的猶予がないことが考えられる。しかしながら、重症患者ではアルブミン投与や生理的食塩水の投与が行われているが、どちらかが優れているということはまだ不明で、ANZICS (Australian and New Zealand Intensive Care Society)のグループが行なったランダム化試験SAFE study (The Saline versus Albumin Fluid Evaluation)³⁾では、ICU患者に対して4%アルブミン投与(3497名)と生理食塩水投与(3500名)に割付し、28日後の転帰を比較した結果、アルブミンの使用は安全であるが生存率には差はなかったと報告している。しかし、重症敗血症患

者(1218名)でのサブグループ解析では、アルブミン投与群のほうが死亡率減少の可能性があったとし、病態により有効性に差がでる可能性が示された。また、ヨーロッパを中心としたSOAP (The Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients) study⁴⁾で、体液量過剰が、ARF/AKI症例の予後を悪化させる独立因子であることが示されており、われわれは常に体液量をモニタリングしながら過剰な体液量にも注意を払う必要がある。

次に、EGDTにおいてMAPを65mmHg以上に保つとする根拠として、LeDOUX Dらの論文⁵⁾が挙げられる。彼らは、敗血症性ショック症例に対し、輸液とノルエピネフリンにて、MAP>65mmHgにした群とMAP>85mmHgにした群とに分け、酸素運搬量(DO₂)、酸素消費量(VO₂)、腎機能の変化、尿量、腸管血流量、乳酸値などを比較した結果、両群間に有意差を認めなかったとしている。また、SSCGにおける敗血症治療の要素をすべて調査し、ScvO₂>70%の達成のみが生存率に有意な影響を持つとした報告⁶⁾もあり組織酸素代謝の重要性が再確認された。

PMX-DHPは、本邦で開発され、1)グラム陰性菌感染が疑われたSIRSまたはエンドトキシン血症、2)輸液療法にも拘らず昇圧剤を必要とする敗血症性ショックを主な適応対象として使用されてきた。今回の検討からは、明らかに循環動態の改善は得られたが、24時間後では群間に有意差を認めており、予後不良群においては、PMX-DHP治療の限界も見られた。しかし、PaO₂/FiO₂の増加傾向は、両群とも見られ、PMX-DHPの新たな可能性も検討されつつある。

HMGB-1は、30 k Daの核蛋白質であり、様々な細胞(マクロファージ、単球、好中球、内皮細胞、上皮細胞、樹状細胞、平滑筋細胞など)での発現が確認され、エンドトキシンショックの致死性のメディエーターとして注目を集めている。Wang H⁷⁾らの動物実験でも、敗血症状態では、コントロール群と比較しても有意に血清HMGB-1は上昇し、生存群と死亡群の間においても有意差が認められており、これらのメディエーターの除去療法

も検討されている。今回の検討では、PMX-DHP施行前は、死亡群は生存群に比して増加傾向にあり予後との関連があるのかもしれない。PMX-DHP施行後は、両群とも低下傾向にあり、血圧上昇の機序のひとつとして考えられたが、24時間後は再び増加し、更に症例を重ねてHMBG-1の意義を検討する必要があると思われる。

結語：

敗血症性ショックに対しては、早期より適切な輸液療法とPMX-DHPを含めた血液浄化による集学的治療が必要である。

文献

- 1) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 32: 858-72, 2004
- 2) Rivers EP, Nguyen HB, Huang DT, et al: Early goal-directed therapy. Crit Care Med. 32: 314-5, 2004
- 3) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med 27 ; 350:2247-56,2004
- 4) Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al: Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. Crit Care 12;R74, 2008
- 5) LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med 28: 2729-32, 2000
- 6) Castellanos Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, et al: Impact of the surviving sepsis campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three year follow-up quasi - experimental study. Crit Care Med 38: 1036-43, 2010
- 7) Wang H, Bloom O, Zhang M, et al:

HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality mice. Science 285:248-251, 1999