

Critical care における Endothelial Hyperpermeability の制御と輸液療法

第29回体液・代謝管理研究会年次学術集会特別講演

千葉大学名誉教授

地方独立行政法人 東千葉メディカルセンター理事長・センター長 平澤博之

キーワード：endothelial hyperpermeability, tight junction theory, glycocalyx layer theory, cytokine-adsorbing hemofilter, CHDF, colloid, crystalloid

連絡先：平澤博之

〒260-8677 千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

Fax：043-226-2371

E-mail：hhirasawa@faculty.chiba-u.jp

要 旨

重症患者に対する輸液療法に関しては、従来から colloid か crystalloid かといった輸液剤の種類、輸液速度や輸液量などについての検討が行われてきた。しかしながら重症病態においてしばしば発症する endothelial hyperpermeability が輸液療法に与える影響などについては、かかる endothelial hyperpermeability が病態生理上重要であるとの理解はあるものの、ほとんど検討されてこなかった。Endothelial hyperpermeability 発症の病態生理は十分には解明されていないが、endothelial cell 同士の tight junction の破綻や、glycocalyx layer の破綻が重要な役を果たしており、しかもこれらの破綻にはいずれも proinflammatory cytokine をはじめとする humoral mediator が深く関与していることが判明してきた。そこで著者らは cytokine-adsorbing hemofilter を用いた CHDF により cytokine をはじめとする humoral mediator を血中から除去し hyperpermeability を是正しつつ colloid, crystalloid を適宜用いながら輸液療法を行うことを試みた。この方法は極めて有効であったので、endothelial hyperpermeability を来す病態の典型である敗血症性 ARDS や敗血症合併重症急性膵炎の場合を例にあげ、その有効性の機序につき考察した。

はじめに

Critical care 領域においては、さまざまな有効性を期待して、輸液療法が施行されるが、実際に輸液療法を行う際には色々問題があり、その問題を解決すべく色々な側面が議論されてきた。長年続いた一番大きな論点は重症患者に対しては colloid がよいか、crystalloid がよいかという命題である。この論争には長い歴史があり、

有名な論文のひとつは 1998 年に Cochrane data base を用いて検討された、「albumin を用いると死亡率が増加する」というもの¹⁾である。しかしこの論文はいわば evidence based medicine における研究結果の解釈に関する欠点を表しているような文献で、広く受け入れられるには至らなかった。この論点に関してはその後も議論が重ねられてきたが、最近の文献に限っても 2013 年に

JAMA に発表された ICU 入室症例を対象とした CRISTAL randomized trial²⁾ では、「hypovolemia を発症している ICU 入室症例において, colloid を用いても, crystalloid を用いても 28 日生存率には有意差がなかった. 90 日生存率は colloid 群の方が良好であったが, この結果は結論的なものではなく, 結論を引き出すには更なる研究が必要である」という結果であった. また 2014 年に N Engl J Med に発表された敗血症を対象とした研究³⁾ では、「重症敗血症に対して, crystalloid のみを投与した場合と, crystalloid に加えて serum albumin が 3.0 g/dL になることを目標に albumin を追加した場合とでは, 28 日生存率, 90 日生存率には差がなかった. しかし敗血症性ショックを発症してしまっている症例においては albumin を追加した方が救命率を改善する可能性が示された」という結論であった. またごく最近発表された ARDS を対象とした meta-analysis⁴⁾ では「有力なエビデンスに乏しく更なる研究が必要であるが, albumin を colloid として用いると酸素化能は改善するが, 救命率には影響がない」との結論であった. したがって全体としては colloid の crystalloid に対する優位性は認められていないというべきであろう. また colloid としての pentastarch⁵⁾ や hydroxyethyl starch⁶⁾ を用いると救命率を改善しないだけでなく, 腎不全などの副作用が発症することを指摘しているのも興味深いところである.

Critical care 領域における輸液に関するもう一つの論点は, 輸液量を制限し, いわゆる dry side に患者を置いた方がよいのか, 十分量と思われる輸液量を投与した方がよいのかという命題である. 2006 年に N Engl J Med に公表された論文⁷⁾ では, 「Acute lung injury 症例においては, 輸液制限群と従来どおりの輸液群の間で 60 日間死亡率や有意差がないものの, 輸液制限療法群の方が肺以外の臓器障害を発症することなく, 肺機能を改善し, 人工呼吸管理の期間や ICU 滞在日数を短縮した. これらの結果は acute lung injury 症例においては輸液を制限するという方針を支持するものである」と結論付けている. また敗血症症

例を対象にした場合には, 「初期の水分バランス, あるいは 4 日間の累積水分バランスが positive であればある程, 死亡率は増加した」⁸⁾ という結果である. またかなり特殊な環境下での研究ではあるが, 「医療資源が整っていない sub-Saharan Africa では感染症を発症し, 組織還流が障害されている重症小児例に対しては colloid である 5%albumin にしろ 0.9%saline にしろ, bolus で与えると死亡率が有意に増加した」という興味深い研究成果⁹⁾ も報告されている. これらの輸液量に関する検討結果は全て輸液を制限し, dry side に置くことの方が有利であるとするものである.

しかし筆者は, 輸液の種類にしろ, 投与量にしろ, 投与速度にしろ critical care における輸液療法の検討に関しては, 以前から疑問を抱いていた. それは後で述べるように, 敗血症をはじめとするほとんど全ての重症病態においては endothelial hyperpermeability が発症している¹⁰⁾, そのことを踏まえて, それに対する対策とともに輸液療法を行わなければ意味がないのではないかという点である. そこで以下に重症病態における endothelial hyperpermeability 発症の病態生理と, それに対する対策を行った上での輸液療法に関し, 筆者の考えを述べたい.

Endothelial Hyperpermeability 発症の病態生理とその対策

どのような機序で endothelium に hyperpermeability が発症するかに関しては, 未だ十分に解明されていない. しかし筆者は現時点では二つの機序が深く関与していると考えている. まず最初はいわば tight junction theory とでも呼ぶべき機序である. すなわち endothelium を形成している細胞は細胞同士が transmembrane bridging protein を出し合って細胞間隙が開大しないように密に保っている. そしてこの transmembrane bridging protein は両側の血管内皮細胞の細胞質中に actin filaments や cytoplasmic protein platform でいわば anchoring されているような状態になっている¹¹⁾. しかしながら図 1 に示すように p120 catenin や VE-cadherin などの

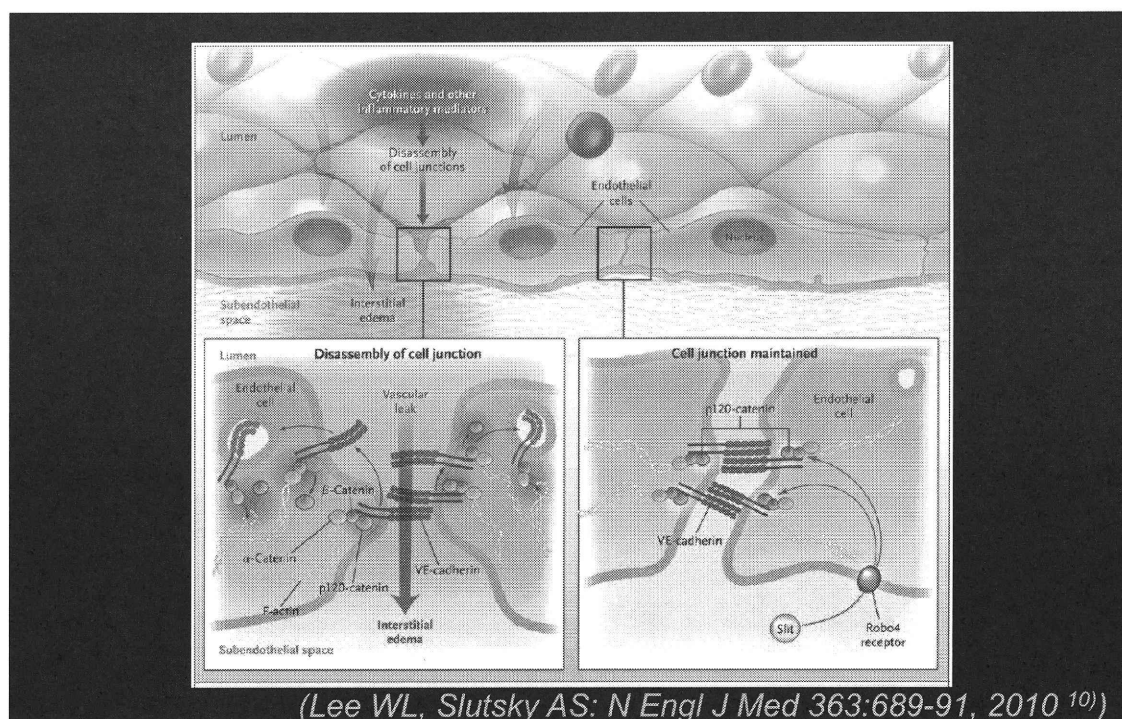


図1 敗血症における endothelial Permeability (Tight Junction Theory)

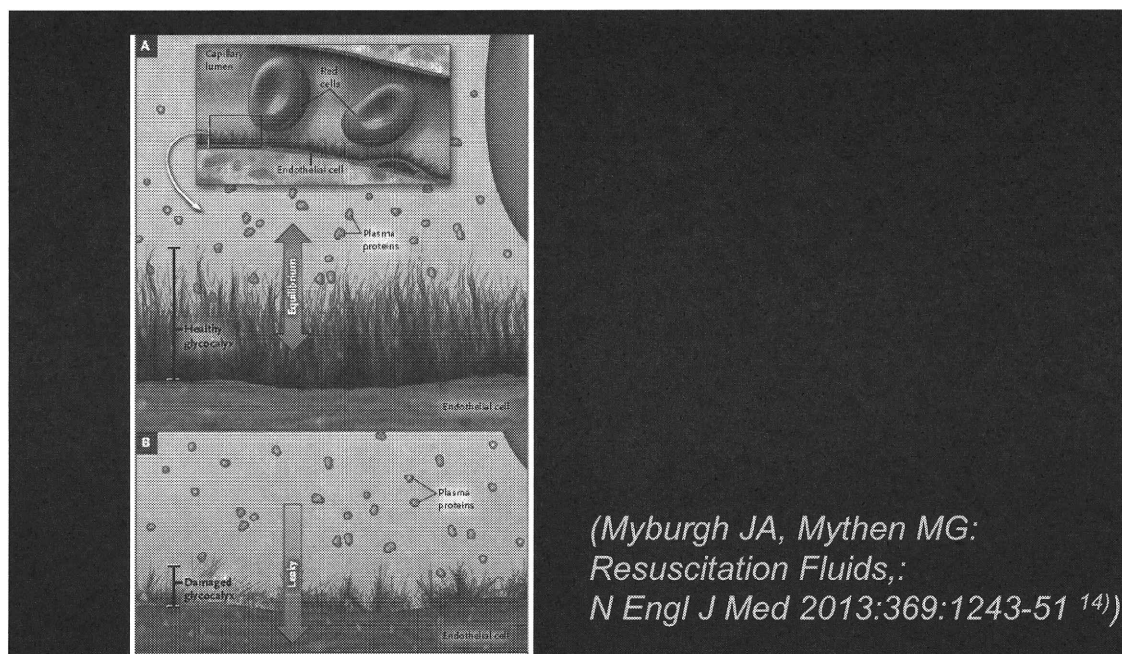


図2 血管内皮における Glycocalyx Layer とその障害に起因する Endothelial Hyperpermeability

transmembrane bridging protein は、炎症が発症すると cytokine をはじめとする inflammatory mediator により障害され、tight junction は破綻し、endothelial cells はもはや細胞間隙を密に保てなくなり hyperpermeability が生ずると考えられている¹⁰⁾。

もうひとつの機序は glycocalyx layer theory

とも呼ぶべき機序である。すなわち endothelium の血管腔側には glycocalyx layer と呼ばれる厚さ 500nm 程度の gel 様のあるいは細かい毛髪様の層がある¹²⁾。この層が血漿中の蛋白が毛細血管外に漏出するのを阻止している。しかし炎症下では図2に示すようにこの glycocalyx layer が障害を受け、毛細血管内の蛋白等が血管

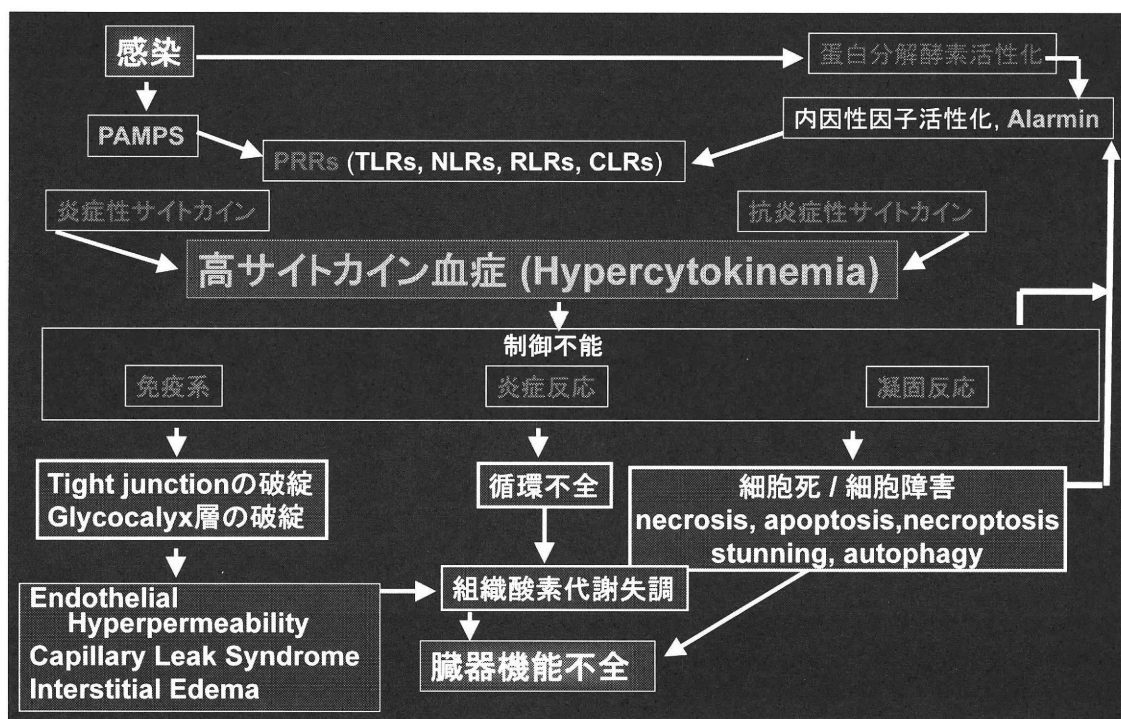


図3 敗血症における臓器障害発症の病態生理

外に浸出しようとする動きを防ぎえなくなる¹³⁾。そこへ上記の tight junction の障害が重なると endothelial hyperpermeability が発症することになる。したがって endothelial hyperpermeability は炎症、あるいは inflammatory cytokine をはじめとする inflammatory mediator により惹起されるといえる。そしてこのような endothelial hyperpermeability は、敗血症を例にとれば図3に示すようにいわゆる capillary leak syndrome¹⁴⁾とその結果としての interstitial edema を引き起こし、これがまた末梢循環不全を介し、組織酸素代謝の失調と最終的な臓器障害へとつながる機序のひとつとなるといえよう。

一方われわれは予てより cytokine をはじめ各種の humoral mediator を吸着除去する能力をもつ hemofilter (cytokine-adsorbing hemofilter: CAH) を用いた CHDF (CAH-CHDF) が血中より各種の cytokine をはじめ humoral mediator を効率よく除去し、血中濃度を低下させることを報告してきた¹⁵⁾。そこでこの CAH-CHDF による humoral mediator の除去が、endothelial hyperpermeability を起こしている典型的な病態である敗血症に起因する ARDS や敗血症を合併

した重症急性膵炎に対してどのような効果があるのかを検討した。

敗血症性 ARDS における hyperpermeability と CAH-CHDF によるその制御

ARDS、特に敗血症性 ARDS の病態生理に関しては種々論じられてきたが、最近発表された ARDS の病態生理に関する総説においても、そのもっとも重要な要素は肺毛細血管内皮、および肺胞上皮の透過性の亢進であることが指摘されている¹⁶⁾。その病態生理を簡略化すれば図4のごとくまとめられる¹⁷⁾。そして先に述べたごとく、敗血症の病態の本態は感染による hypercytokinemia であることより、CAH-CHDF により血中から cytokine を除去することが敗血症性 ARDS の治療法として有効であろうとの仮説をたて治験を行った¹⁷⁾。

その結果は予想どおりであり、CAH-CHDF を敗血症性 ARDS の症例に腎不全を合併しない場合でも用い、それと同時に colloid として、albumin 製剤、ないし FFP を用いることにより、肺間質の浮腫を増悪させることは全くなくむしろ改善し、また肺酸素化能を改善し、循環動態も正常

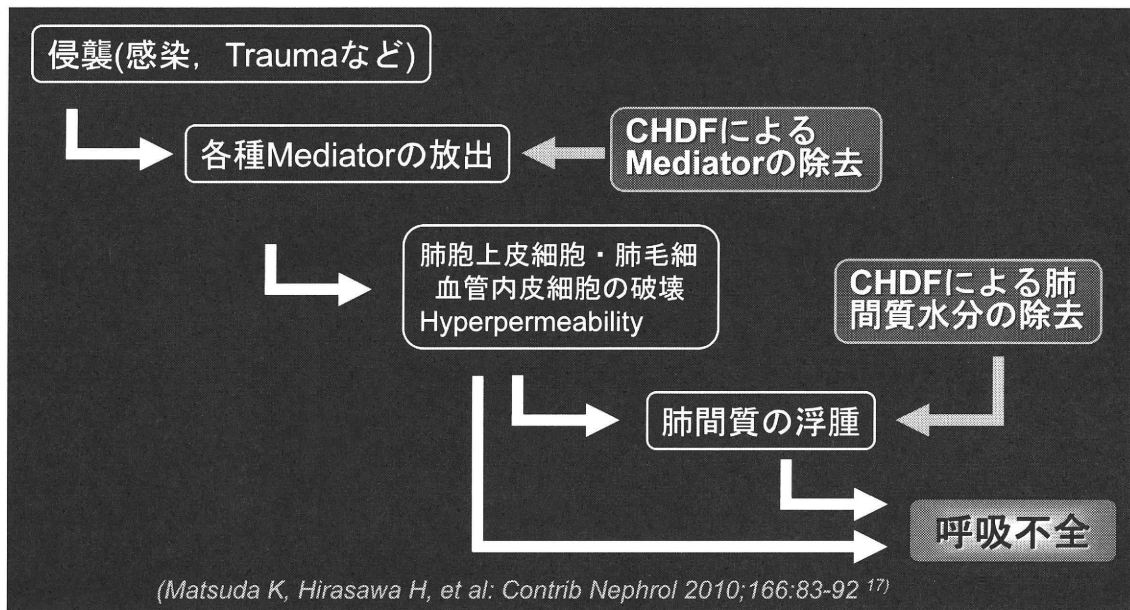


図4 敗血症性ARDSの病態とその治療におけるCAH-CHDFの位置づけ

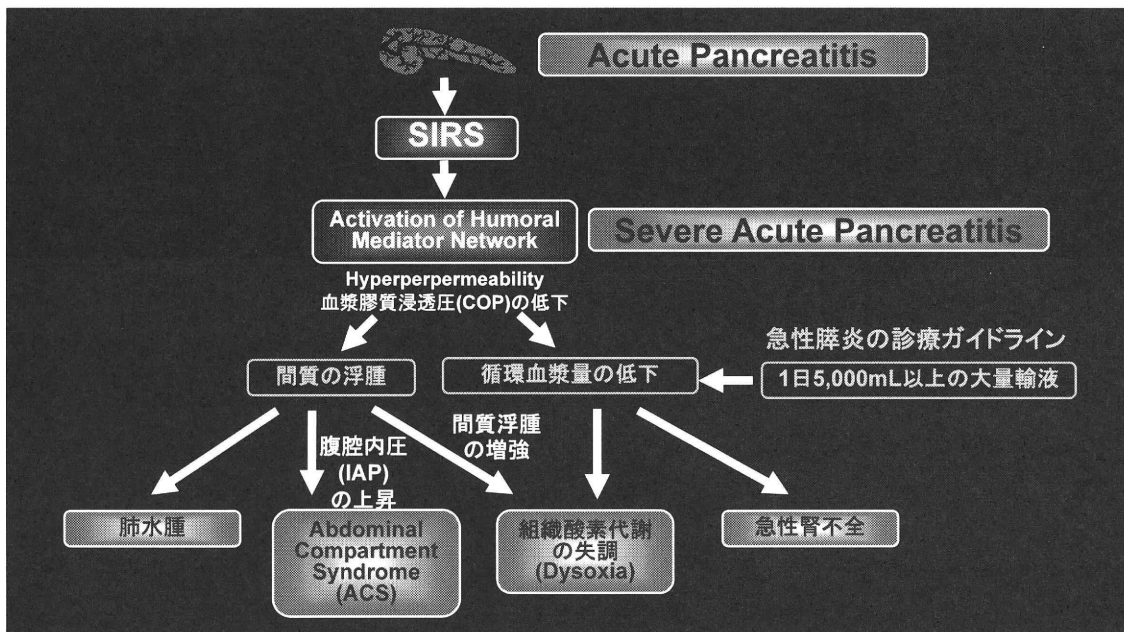


図5 体液代謝動態から見た重症急性膵炎の病態生理

に維持しえた。肺間質浮腫の軽減には図4に示したように、CHDFによる血管内水分の除去、それに伴う血液膠質浸透圧の上昇とその結果としての肺間質からの水分（浮腫）の血管内へのrefillingと、refillingしてきた血管内水分のCHDFによる除水というサイクルの繰り返しも寄与しているものと考えられる¹⁷⁾。最近発表されたARDSに対するrecombinant interferon-beta-1aを用いた治験¹⁸⁾も基本的にはendothelial hyperpermeabilityの対策として当該薬剤を位置づけており、

考えかたは上に述べたわれわれのものと同様である。われわれはそれをcytokineのCHDFによる物理的な除去で行っており、彼らはbiological response modificationにより行っているということである¹⁸⁾。

敗血症合併重症急性膵炎におけるhyperpermeabilityとCAH-CHDFによるその制御

重症急性膵炎は膵炎発症の背景病変のいかんにかかわらずほとんどの場合治療経過中に敗血症を

表 1 重症例に対する理想的な輸液製剤

- 1) 予測可能な、また持続的な血管内容量の増加をきたすもの
- 2) 細胞外液の組成と出来るだけ近いもの
- 3) 組織内に蓄積することなく、完全に代謝・排泄されるもの
- 4) 代謝上のあるいは全身的な副作用をおこさぬもの
- 5) 患者の予後を改善するという意味からもcost-effectiveであるもの

(Myburgh JA, Mythen MG: Resuscitation Fluids: N Engl J Med 2013;369:1243-51¹⁴⁾)

合併するが、その輸液管理には誰もが難渋する。その理由は endothelial hyperpermeability とその結果としての間質浮腫が引き起こす、様々な病態である。その観点からすると重症急性膵炎における体液代謝動態は図5のごとくまとめられよう。この hyperpermeability への対応として、一般的には循環動態を維持するためにも大量輸液が推奨されている¹⁹⁾。しかし hyperpermeability が発症している状態での大量輸液療法は図5に示したような様々な病態を引き起こす。そこでわれわれは重症急性膵炎に対しても CAH-CHDA を用いて hypercytokinemia 対策、すなわち hyperpermeability 対策を行いながら、colloid と crystalloid による輸液療法を行なった。その結果大量輸液を行うことなく循環管理が可能で尿量も確保でき、全身的な浮腫を来す症例もなく、救命率も有意に改善した²⁰⁾。

おわりに

以上、本稿では重症病態における endothelial hyperpermeability 発症の病態生理とその重要性、さらには hyperpermeability 対策として CAH-CHDF による cytokine 除去の有効性に関し、敗血症合併 ARDS や敗血症合併重症急性膵炎を例に解説した。Myburgh らは急速輸液療法に用いる理想的な輸液製剤は表1に挙げる条件を満たすものであるとしている¹⁴⁾。また最近単なる normal saline solution よりも各種電解質をバランスよく含む lactated Ringer's solution を用いた方が死亡するリスクは減るとの研究成果が公表さ

れている²¹⁾。この研究結果は納得できるものではあるが、筆者はそのうえで、本論文で述べたように、endothelial hyperpermeability 対策として CAH-CHDF による cytokine 除去を行いつつ colloid osmotic pressure を正常範囲に維持することを目標に colloid と crystalloid を適宜用いれば、重症例における輸液療法は難しいものではないと確信している。また表1に示した条件を満たす colloid 液は albumin 液か新鮮凍結血漿であるとも考えている。

引用文献

- 1) Cochran Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. BMJ 317 : 235-40, 1998
- 2) Annane D, Siami S, Jaber S, et al: Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock. The CRISTAL randomized trial. JAMA 310 : 1809-17, 2013
- 3) Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al: Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med 370 : 1412-21, 2014
- 4) Uhlig C, Silva PL, Dechert S, et al: Albumin versus crystalloid solutions in patients with the acute respiratory distress syndrome: a

- systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18 : R10, 2014
- 5) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358 : 125-39, 2008
- 6) Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367 : 1901-11, 2012
- 7) The National Heart, Lung, and Blood Institution Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) clinical trials network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354 : 2564-75, 2006
- 8) Boyd JH, Forbes J, Nakada T, et al: Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39 : 259-65, 2011
- 9) Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al: Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364 : 2483-95, 2011
- 10) Lee WL, Slutsky AS: Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med* 363 : 689-91, 2010
- 11) Lee DBN, Huang E, Ward HJ: Tight junction biology and kidney dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol* 290 : F20-F34, 2006
- 12) Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER: The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Ann Rev Biomed Eng* 9 : 121-67, 2007
- 13) Myburgh JA, Mythen MG: Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 1243-51
- 14) Xie Z, Ghosh CC, Patel R, et al: Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome) . *Blood* 119 : 4321-32, 2012
- 15) Hirasawa H, Oda, S, Nakamura M, et al: Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in sepsis. *Blood Purif* 34 : 164-70, 2012
- 16) Short KR, Kroeze EJBV, Fouchier RAM, et al: Pathophysiology of influenza-induced ARDS. *Lancet Infect Dis* 14 : 57-69, 2014
- 17) Matsuda K, Moriguchi T, Oda S, et al: Efficacy of continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in the treatment of acute respiratory distress syndrome. *Contrib Nephrol* 166 : 83-92, 2010
- 18) Bellinlgan G, Maksimow M, Howell DC, et al: The effect of intravenous interferon-beta-1a (FP1201) on lung CD73 expression and on acute respiratory distress syndrome mortality: an open-label study. *Lancet Respir Med* 2 : 98-107, 2014
- 19) Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al: American College of Gastroenterology guidelines: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 108 : 1400 - 15, 2013
- 20) Abe R, Oda S, Shinozaki K, et al: Continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter for severe acute pancreatitis. *Contrib Nephrol* 166 : 54-63, 2010
- 21) Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, et al: Association between the choice of crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med* 42 : 1585-91, 2014