

## 特集

# 敗血症性ショックにおける高サイトカイン血症と PMMA-CHDF によるサイトカインモジュレーション の効果—心原性ショックとの比較

織田 成人\*, 平澤 博之\*  
仲村 将高\*, 渡辺 圭祐\*

## はじめに

近年, 敗血症性ショックの病態にサイトカインを中心とした免疫-炎症反応が深く関与していることが明らかにされている<sup>1-3)</sup>. すなわち, 感染をはじめとする各種侵襲によって単球やマクロファージなどの免疫担当細胞が活性化されると, TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 などの炎症性サイトカインが産生される. 通常, これら炎症性サイトカインに対して抗炎症性サイトカインやリセプター拮抗物質などが産生され, 侵襲に対する生体反応を制御する方向へ働くが, 侵襲が高度であったり長期間持続したりすると, これら炎症性サイトカインが血中で高値となるいわゆる高サイトカイン血症 (hypercytokinemia) となり, その結果好中球や凝固系, 補体系などの各種の mediator cascade が活性化され, その結果産生された各種 mediator によって臓器灌流異常や血管内皮障害, 重要臓器の細胞障害を生じ多臓器障害 (multiple organ dysfunction syndrome: MODS) へ進展すると考えられている<sup>1-3)</sup>. したがって, これら過剰な免疫-炎症反応を何らかの方法で制御することで臓器障害の発症を予防できる可能性がある.

我々は, PMMA 膜へモフィルーターを用いた持続的血液濾過透析 (PMMA-CHDF) が, 主に吸着の原理によって血中から効率よくサイトカインを除去可能であり, 高サイトカイン血症対策として有用であることを報告してきた<sup>4-6)</sup>. そして, 重症急性

肺炎や ARDS などの高サイトカイン血症が深く関与していると考えられる病態に対する治療法として有用であることを報告してきた<sup>6-8)</sup>.

今回, 敗血症性ショックにおける高サイトカイン血症の関与とそれに対する PMMA-CHDF によるサイトカインモジュレーションの循環動態に及ぼす効果を, 心原性ショックと比較検討したので報告する.

## 敗血症性ショックの病態におけるサイトカインの関与

我々は, 各種侵襲によって惹き起こされる免疫-炎症反応の主役であるサイトカインに着目し, 各種サイトカイン血中濃度と臓器障害発症の関連につき検討してきた. そして TNF- $\alpha$  や IL-6, IL-8 などのサイトカイン血中濃度が, 肺酸素化能の指標である Respiratory index (RI) や臓器灌流異常によって惹き起こされる組織酸素代謝の失調と関連していることを見出した<sup>5,6)</sup>. また, これらサイトカイン血中濃度が重症度評価法の一つである APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) II スコアや, 器障害スコアである SOFA (sequential organ failure assessment) スコアと有意に相関することを報告した<sup>5-8)</sup>. 2000 年 4 月からは, サイトカイン活性化の指標として, IL-6 血中濃度を臨床検査室で 30 分程度で測定可能な IL-6 迅速測定システムを臨床導入した<sup>9)</sup>. そして, 測定した IL-6 血中濃度を指標として, 高サイトカイン血症に対して PMMA-CHDF によるサイトカインモジュレーションを積極的に施行してきた.

\*千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

表1 心原性ショック症例(Cardiogenic-S群)および敗血症性ショック症例(Septic-S群)の治療開始時の病態比較

	Unpaired t-test (mean ± SD)		
	Cardiogenic-S 群	Septic-S 群	p value
症例数	19	37	
年齢	58 ± 18	59 ± 17	0.90
APACHE II	21.6 ± 7.3	26.0 ± 7.9	0.08
平均動脈圧 (mmHg)	57.1 ± 14.4	54.4 ± 12.9	0.49
PCWP (mmHg)	21.8 ± 8.8	9.8 ± 4.6	<0.001
心係数 (l/min/m <sup>2</sup> )	2.0 ± 0.5	4.8 ± 1.4	<0.001
体血管抵抗係数 (dyne · s/cm <sup>5</sup> /m <sup>2</sup> )	2184 ± 1040	829 ± 295	<0.001
血中 Lactate (mg/dl)	77 ± 74	62 ± 50	0.37
IL-6 血中濃度 (対数平均)	2.81 ± 0.97	4.22 ± 1.19	<0.001
median (pg/ml)	(488)	(21365)	
救命率	68.4%	56.8%	0.48

外傷や肺炎などの感染によらない全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome; SIRS), 臓器障害を発症していない敗血症(sepsis), 臓器障害を発症した重症敗血症(severe sepsis), 敗血症性ショックの4群でIL-6血中濃度を測定し比較したところ, いずれの群でも平均1000pg/ml以上の高サイトカイン血症を呈していることが明らかになった. 特に敗血症性ショックでは, 平均数万pg/ml以上の異常高値を示し, 敗血症性ショックの病態にサイトカインが深く関与していることが明らかになった<sup>9)</sup>.

#### 敗血症性ショックと心原性ショックに対するPMMA-CHDFの効果の比較

そこで今回, 当ICUに入室しサイトカインモジュレーションを目的に発症早期よりPMMA-CHDFを施行した敗血症性ショック症例37例を対象として, PMMA-CHDFによるサイトカインモジュレーションが循環動態に及ぼす効果を検討した. また, 利尿剤や強心薬に反応しないため, 主に体液コントロールを目的にPMMA-CHDFを施行した心原性ショック19例を対照群としてその効果を比較検討した. すなわち, これらの症例において肺動脈カテーテルによって血行動態を測定し, PMMA-CHDF施行前と施行3日後で各種パラメータを比較検討した. また, IL-6血中濃度を経時的に測定しその推移を検討するとともに, IL-6血中濃度の変化と血行動態の変化の関連につき検討した. さらに, これら症例における死亡の危険因子について単変量解析および多変量解析を用いて検討した.

敗血症性ショック群と心原性ショック群間の比較にはunpaired t-testを用い, 治療前後の各種パラメータの比較にはpaired t-testを用いた. また, IL-6血中濃度変化量と循環の指標の変化量との相関にはsimple regression analysisを用いた. 死亡に関する各種因子の検討には単変量解析とロジスティック回帰解析を用いた. いずれの統計処理においても $p < 0.05$ を有意差ありとした.

表1に, 心原性ショック群と敗血症性ショック群の治療開始時の各種パラメータの比較を示す. APACHE IIスコアは心原性ショック群で平均21.6, 敗血症性ショック群で26.0であった. 両群間の血行動態の比較では, 心原性ショック群で肺動脈楔入圧(PCWP), 体血管抵抗係数(SVRI)が有意に高く, 心係数は有意に低かった. 治療開始時のIL-6血中濃度は心原性ショック群では平均488pg/mlであったのに対し, 敗血症性ショック群では平均21,365pg/mlと著明な高値を示した.

図1, 2にPMMA-CHDF施行による循環動態の指標の変化を示す. 両群ともにPMMA-CHDF施行後有意に平均血圧(MAP)の上昇が認められた. 心係数(CI)は心原性ショック群では治療開始時は低値であったが, 3日後には有意に上昇した. 一方, 敗血症性ショック群では高心拍出量状態(hyperdynamic state)を反映しCIは治療前高値であったが, PMMA-CHDF施行後には有意に低下した. PCWPは心原性ショック群で治療後有意に低下し, PMMA-CHDFによる除水の効果と考えられた. 一方, 敗血症性ショック群では有意の変化は認めなかった. SVRIは心原性ショック群では治療

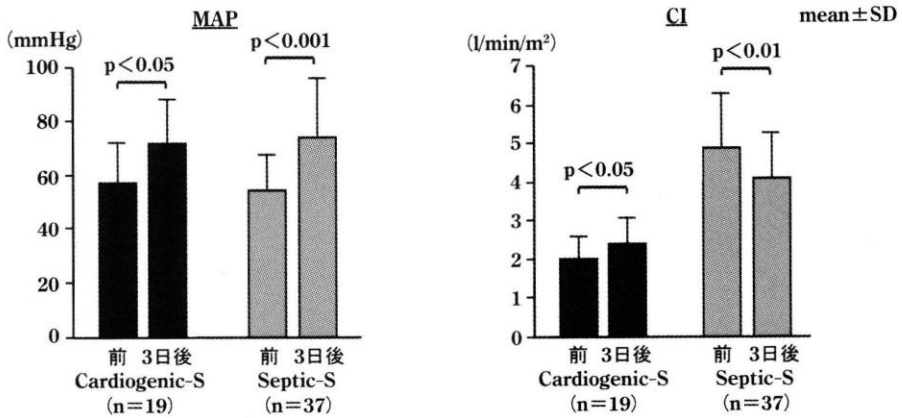


図1 PMMA-CHDF 3日間施行前後の平均動脈圧 (MAP) および心係数 (CI) の変化

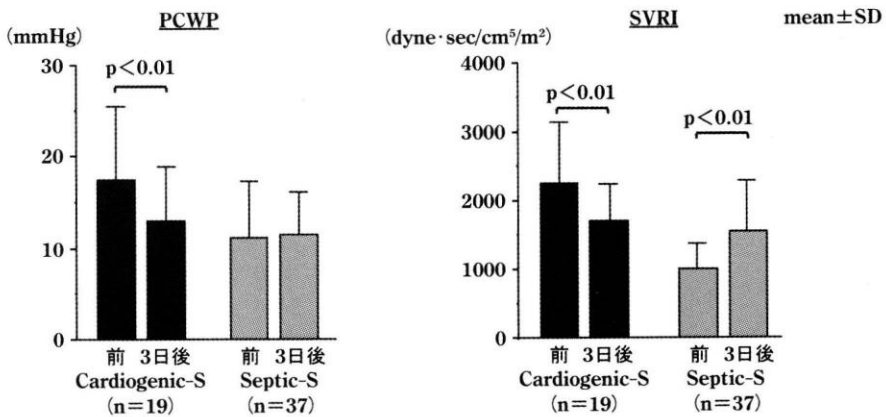


図2 PMMA-CHDF 3日間施行前後の PCWP および SVRI の変化

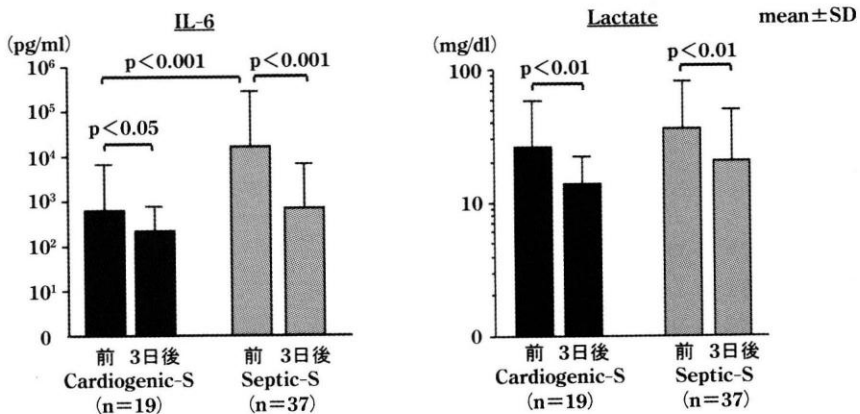


図3 PMMA-CHDF 3日間施行前後の IL-6 血中濃度と lactate の変化

後有意に低下したのに対し、敗血症性ショック群では治療前から著明に低く、PMMA-CHDF 施行により有意に上昇した。

図3 に PMMA-CHDF 施行による IL-6 血中濃度と lactate の変化を示す。両群とも PMMA-CHDF

施行後に IL-6 血中濃度は有意に低下したが、とくに敗血症性ショック群では施行前高値であった IL-6 血中濃度が著明に低下した。Lactate も両群で有意に低下し、治療により臓器灌流が改善したことを示している。

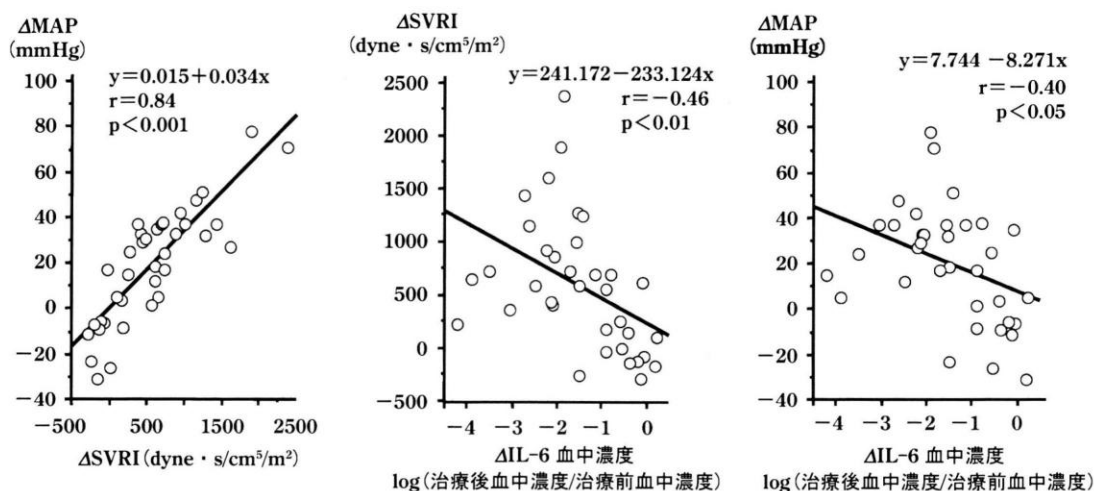


図4 Septic Shock 症例における CHDF 3 日間施行前後の MAP 変化量, SVRI 変化量, および血中 IL-6 濃度変化量間の相関

これらの結果は、心原性ショック群では主に除水による前負荷の軽減により心係数が上昇し臓器灌流が改善したのに対し、敗血症性ショック群ではサイトカインをはじめとする mediator が除去されたことにより、過度の血管拡張が是正され血行動態および臓器灌流が改善したと考えられた。

図4に敗血症性ショック症例における PMMA-CHDF 3 日間施行による IL-6 血中濃度の変化量(ΔIL-6)と、MAP, SVRI 変化量(ΔMAP および ΔSVRI)との相関を示した。敗血症性ショックにおける MAP と SVRI の変化量には強い正の相関が認められた。また、ΔMAP と ΔSVRI はそれぞれ ΔIL-6 と中等度の相関を示し、PMMA-CHDF によるサイトカイン除去が血行動態改善に関与していることが示唆された。

表2に敗血症性ショック症例における死亡の危険因子に関する単変量解析の結果を示す。死亡のリスクと関与すると思われる各種因子のうち、有意な危険因子となったのは ΔMAP, ΔSVRI, ΔIL-6 であった。これらをさらに多変量解析を用いて検討すると(表3)、単変量解析で有意であった3つの因子のうち、多変量解析でも有意であったのは ΔIL-6 のみであった。

以上の結果から、敗血症性ショックにおいては、IL-6 血中濃度で示されるサイトカインの活性化が循環動態の変化に深く関与しており、PMMA-CHDF によるサイトカインモジュレーションが、septic shock の治療における PMMA-CHDF の有効

表2 Septic Shock 症例における死亡の危険因子に関する単変量解析

	OR (95% CI)	p value
Age	1.0 (1.0-1.1)	0.13
APACHE II	1.0 (1.0-1.1)	0.86
MAP 前	1.0 (1.0-1.1)	0.61
SVRI 前	1.0 (0.9-1.0)	0.27
Lactate 前	1.0 (0.9-1.0)	0.68
Log IL-6 前	0.7 (0.4-1.3)	0.32
ΔMAP	1.0 (0.9-1.0)	0.02
ΔSVRI	1.0 (0.9-1.0)	0.02
ΔLactate	1.0 (0.9-1.0)	0.30
ΔIL-6	3.4 (1.4-8.4)	0.007

ΔIL-6=log(治療後血中濃度/治療前血中濃度)

表3 Septic Shock 症例における死亡の危険因子に関する多変量解析

	Odds Ratio	95% CI	p value
ΔMAP	1.0	0.9-1.0	0.44
ΔSVRI	1.0	0.9-1.0	0.97
ΔIL-6	2.6	1.0-6.5	<0.05

ΔIL-6=log(治療後血中濃度/治療前血中濃度)

性の機序であると考えられた。

## おわりに

敗血症性ショックの循環動態の変化には免疫-炎症反応によって生じる高サイトカイン血症が深く関与しており、PMMA-CHDF によるサイトカインモジュレーションは敗血症性ショックに対する新しい治療法になりうると考えられた。

## 文 献

- 1) Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-50.
- 2) 織田成人, 平澤博之, 志賀英敏, 他: 重症感染症の病態とメディエーター. *日外会誌* 2003; 104: 511-7.
- 3) 織田成人, 平澤博之: ショックのメディエーターとその障害機序. *侵襲と免疫* 2003; 12: 15-22.
- 4) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他: 高サイトカイン血症対策としての血液浄化法. *臨外* 1997; 52: 629-34.
- 5) Hirasawa H, Oda S, Shiga H, et al: Endotoxin adsorption or hemodiafiltration in the treatment of multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care* 2000; 6: 421-5.
- 6) Matsuda K, Hirasawa H, Oda S, et al: Current topics on cytokine removal technologies. *Ther Apher* 2001; 5: 306-14.
- 7) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al: Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care. *Ther Apher* 2002; 6: 193-8.
- 8) 織田成人, 平澤博之, 志賀英敏, 他: 腹部救急疾患に合併した敗血症性ショックに対する治療戦略. *日腹部救急医学会誌* 2002; 22: 791-9.
- 9) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al: Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005; 29: 169-75.