

[原 著]

PMX-DHP 施行時の IL-18 と sFas の検討

今井 聡子* 佐藤 信博* 小鹿 雅博* 高橋 学*
箱崎 将規* 鈴木 泰* 八重樫 泰法* 遠藤 重厚*

要 旨

PMX-DHP 施行により、エンドトキシン値は 8.8 ± 14.7 pg/mL から 4.3 ± 10.2 pg/mL に、TNF- α 値は 113.4 ± 126.4 pg/mL から 86.9 ± 110.0 pg/mL に、IL-18 値は 120.2 ± 116.4 pg/mL から 84.1 ± 78.0 pg/mL に、IL-12 値は 49.1 ± 52.7 pg/mL から 34.2 ± 30.1 pg/mL に sFas 値は 97.4 ± 109.9 ng/mL から 43.1 ± 33.8 ng/mL にいずれも低下した。IL-18, sFas および TNF- α 値間ではいずれも有意の相関関係がみられた。PMX-DHP は、エンドトキシンをはじめとし、種々の液性因子を除去する可能性が示唆された。
索引用語: PMX-DHP, IL-18, IL-12, sFas, TNF- α

はじめに

Propionibacterium acnes (*P. acnes*) の加熱死菌を前投与したマウスに少量の lipopolysaccharide (LPS) を投与すると、血液中に interleukin 12 (IL-12) とは異なる interferon γ (IFN- γ) 産生誘導因子が産生された¹。これが interleukin 18 (IL-18) と呼称されることになった。われわれは、すでに敗血症で IL-18 が上昇し、重症度と IL-18 値間に有意の相関関係がみられることについて報告した^{2,3}。

Fas ligand (FasL) は tumor necrosis factor family (TNF family) に属する II 型の膜蛋白で、Fas に結合することにより細胞に apoptosis を誘導する機能を持っている^{4,5}。soluble Fas (sFas) が細胞表面の Fas と ligand の結合を阻害することで、本来 apoptosis によって除去されるべき細胞が存在し続け、このことが疾患の原因の一つになっているのではないかと考えられている⁶。すでにわれわれは、sFas が敗血症性多臓器不全症候群時に上昇することも報告している⁷。

また、敗血症性多臓器不全症候群では IL-18 と sFas が上昇し病態の重症度をよく反映していることも報告した⁸。

今回、敗血症患者に対して PMX-DHP を 2 時間施行しエンドトキシン、IL-18, IL-12, sFas および tumor necrosis factor α (TNF- α) 値の変化について検討した。

I. 対象および方法

本研究は、患者あるいは患者の家族から承諾を得るとともに、岩手医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

対象の背景因子は表 1 に示す 21 例である。年齢は平均 68.4 歳 (男性: 13 名, 女性: 8 名) であった。APACHE-II スコアが 17.8, SOFA スコアが 7.9 であった。

敗血症の診断は ACCP-SCCM Consensus Conference の基準によった⁹。

PMX-DHP は 2 時間行い、採血は PMX-DHP 施行開始直前と終了直後に行い、血漿は測定まで

* 岩手医科大学医学部救急医学講座 (〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1)

表 1 PMX-DHP 施行前のエンドトキシン, TNF- α , IL-18, IL-12, sFas 値の相関関係

	エンドトキシン	TNF- α	IL-18	IL-12	sFas
エンドトキシン		$\frac{0.1876}{0.4159}$	$\frac{0.0254}{0.9128}$	$\frac{0.0493}{0.8318}$	$\frac{0.2120}{0.3562}$
TNF- α			$\frac{0.7300}{0.0002}$	$\frac{0.7104}{<0.0001}$	$\frac{0.3684}{0.0164}$
IL-18				$\frac{0.6703}{<0.0001}$	$\frac{0.4036}{0.0080}$
IL-12					$\frac{0.4775}{0.0286}$
sFas					

r value
p value

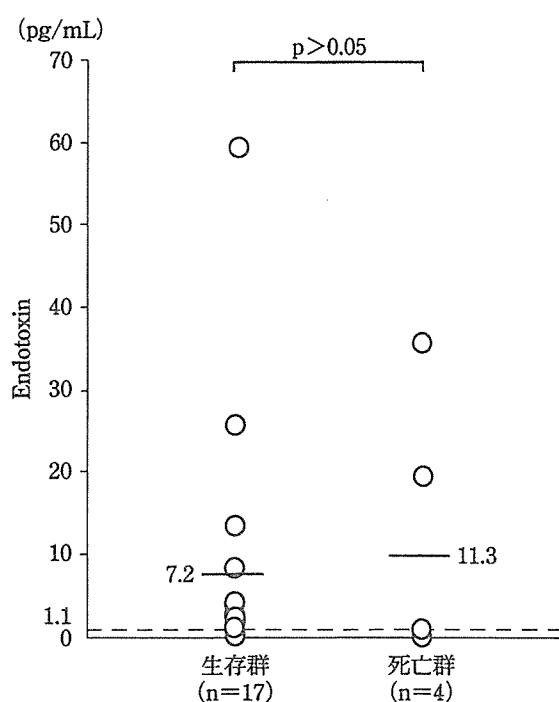
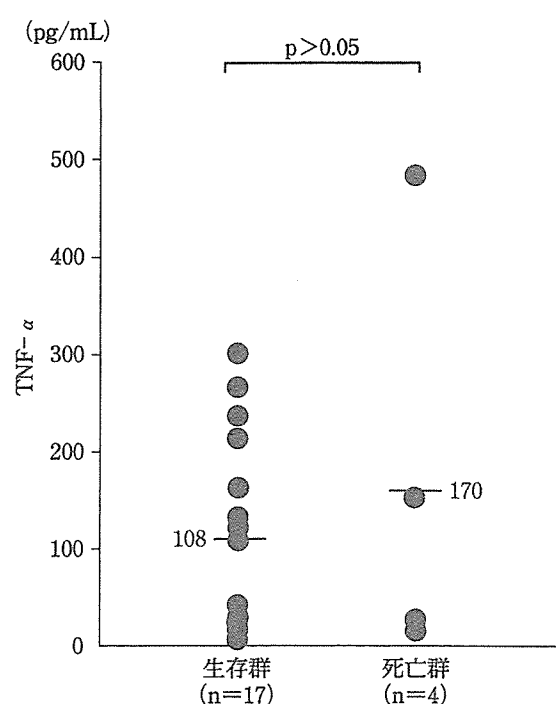


図 1 PMX-DHP 施行後の死亡群と生存群のエンドトキシン値

図 2 PMX-DHP 施行後の死亡群と生存群の TNF- α 値

-80°Cにて保存した。

エンドトキシン値の測定はエンドトキシン特異的な高感度法で行った¹⁰。エンドトキシン血症のカットオフ値は 1.1 pg/mL である。IL-18 は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (MBL, 名古屋, 日本) で測定した。IL-18 の検出限界は 12.5 pg/mL であった。IL-12, TNF- α も ELISA (いずれも BIOSOURCE, Camarillo, USA) で測定した。その測定限界はそれぞれ 2 pg/mL, 6 pg/mL であった。sFas も ELISA (MBL, 名古屋, 日本) で測定した。その測定限界は, 0.5 ng/mL であった。

有意差は対応のない Wilcoxon の式を, 相関関係

は Pearson の式を用い, いずれも $p < 0.05$ で有意差ありとした。

II. 結 果

PMX-DHP 施行後のエンドトキシン値は生存群で 10.5 ± 15.9 pg/mL, 死亡群で 1.3 ± 1.0 pg/mL と生存群で高値の傾向にはあったが有意差はみられなかった ($p = 0.275$) (図 1)。

PMX-DHP 施行後の TNF- α 値は死亡群で 169.8 ± 219.0 pg/mL, 生存群で 108.1 ± 98.3 pg/mL と死亡群で高値ではあったが有意差はみられなかった ($p = 0.6302$) (図 2)。

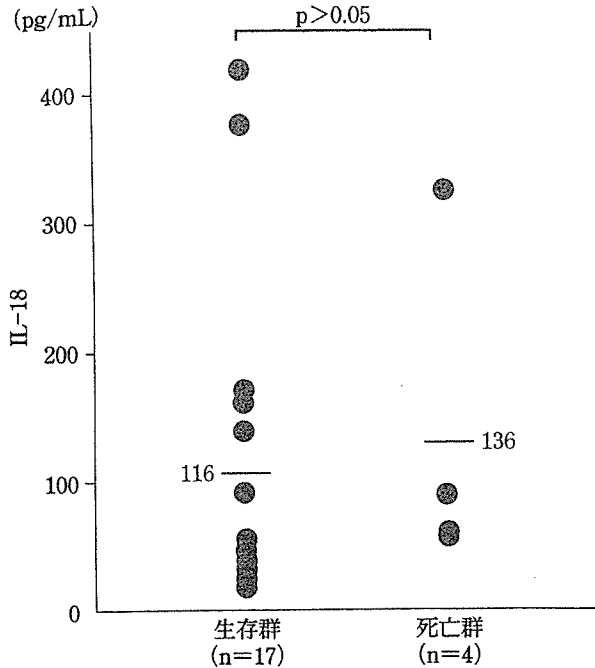


図3 PMX-DHP 施行後の死亡群と生存群の IL-18 値

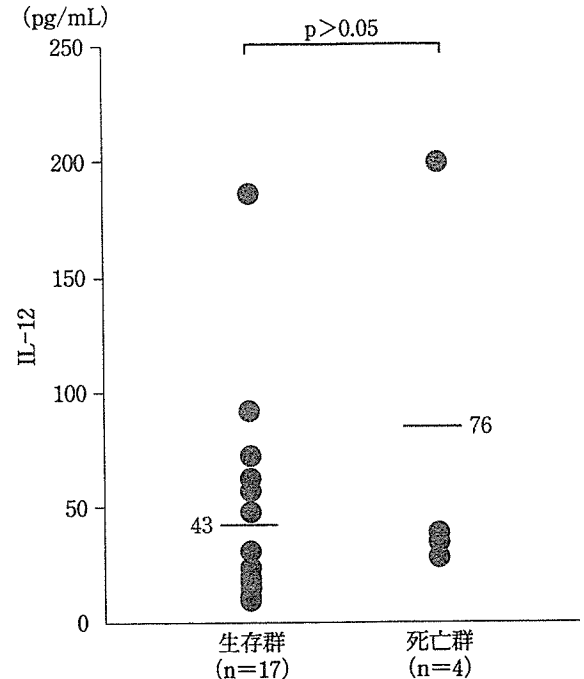


図4 PMX-DHP 施行後の死亡群と生存群の IL-12 値

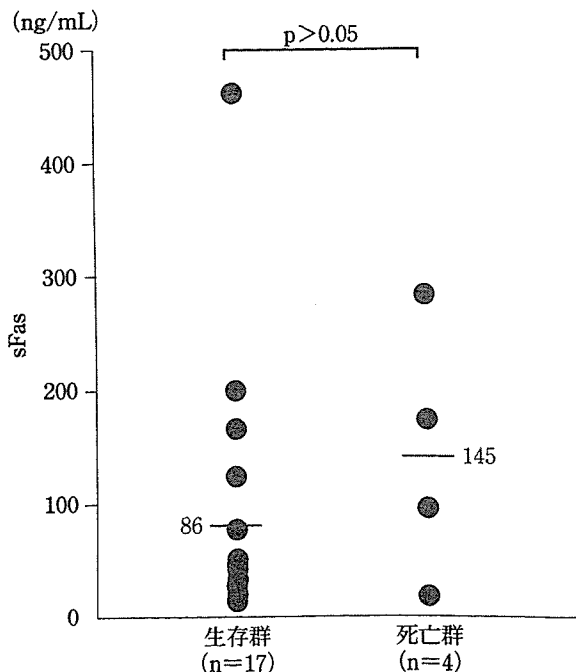


図5 PMX-DHP 施行後の死亡群と生存群の sFas 値

PMX-DHP 施行後の IL-18 値は死亡群で 136.4 ± 128.0 pg/mL, 生存群で 116.4 ± 117.4 pg/mL と死亡群で高い傾向にあったが有意差はみられなかった ($p=0.7894$) (図3)。

PMX-DHP 施行後の IL-12 値は死亡群で 76.3 ± 83.3 pg/mL, 生存群で 42.7 ± 44.1 pg/mL と死亡群で高い傾向にあったが有意差はみられなかった

($p=0.4918$) (図4)。

PMX-DHP 施行後の sFas 値は死亡群で 144.7 ± 114.0 ng/mL, 生存群で 86.3 ± 109.4 ng/mL と死亡群で高い傾向にあったが有意差はみられなかった ($p=0.4054$) (図5)。

PMX-DHP 施行後のエンドトキシン, IL-18, IL-12, sFas, TNF- α 値間のそれぞれの相関関係は表1に示す。

PMX-DHP 施行によりエンドトキシン値は 8.8 ± 14.7 pg/mL から 4.3 ± 10.2 pg/mL に低下したが有意差は認めなかった ($p=0.1037$) (図6)。

TNF- α は 119.9 ± 124.6 pg/mL から 92.2 ± 108.9 pg/mL に低下したが有意差は認めなかった ($p=0.1664$) (図7)。

IL-18 値は 120.2 ± 116.4 pg/mL から 84.1 ± 78.1 pg/mL に低下し, IL-12 値は 49.1 ± 52.7 pg/mL から 34.2 ± 30.0 pg/mL に低下したがいずれも有意差を認めなかった ($p=0.3142$, $p=0.3141$) (図8, 9)。

sFas 値は 97.4 ± 109.9 ng/mL から 43.1 ± 33.8 ng/mL に有意に低下した ($p=0.0325$) (図10)。

2時間のPMX-DHP施行により, 肺酸素化能の改善(P/F比の上昇), 血圧の上昇, 尿量の増加が認められた(表2)。

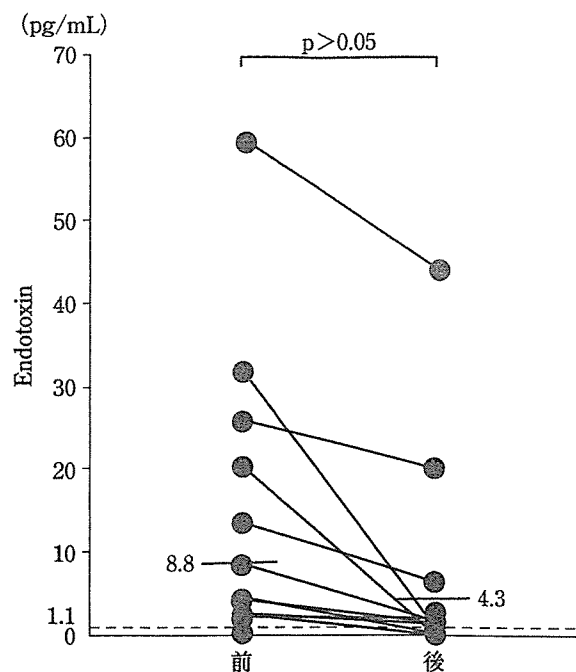


図 6 PMX-DHP 前後のエンドトキシン値の変化

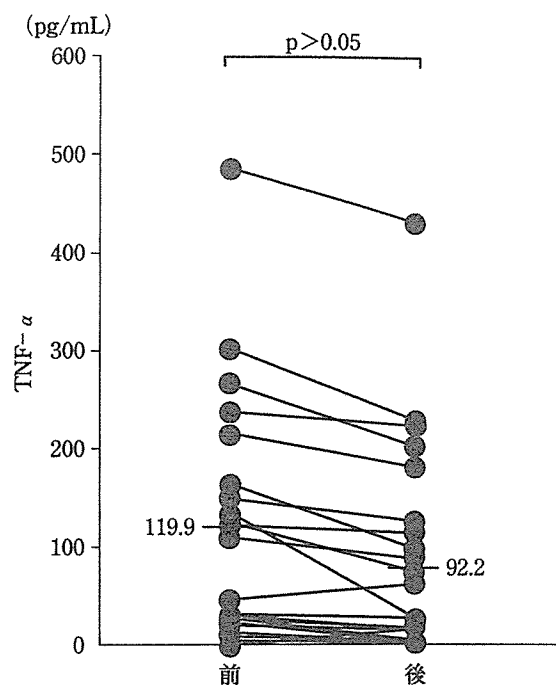


図 7 PMX-DHP 前後の TNF-α 値の変化

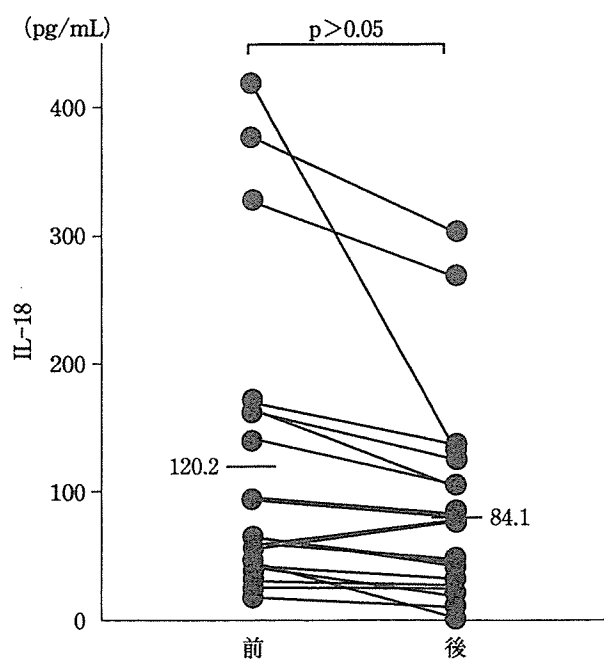


図 8 PMX-DHP 前後の IL-18 値の変化

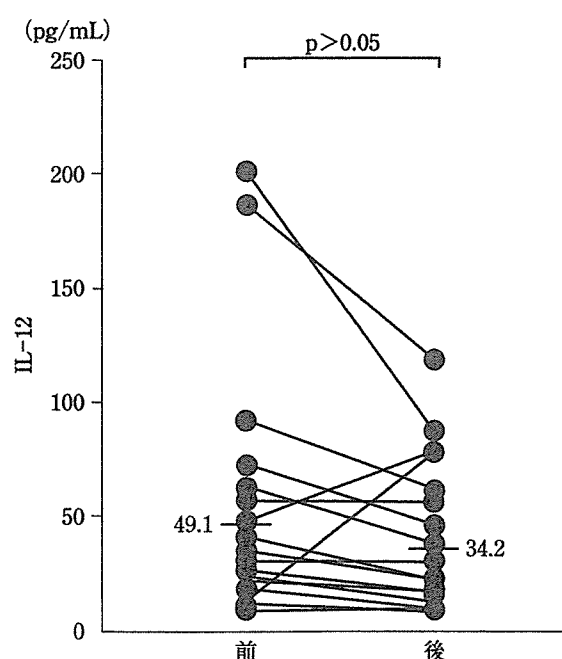


図 9 PMX-DHP 前後の IL-12 値の変化

III. 考 察

グラム陰性桿菌の外膜に存在するエンドトキシンが多彩な病態を惹起することをわれわれはこれまで多くの報告をしてきた¹¹⁻¹³。また、血中あるいは局所の刺激によりマクロファージや T 細胞によって産生された TNF- α や、T 細胞によって産生された IL-2 が過剰に血中に漏出し、単球、顆粒球、リンパ

球や血管内皮細胞に作用して、エンドトキシン感受性を増強し、さらにサイトカイン産生のフィードバック機構を破綻させることにより、大量のサイトカインが産生され、それらがさらにエイコサノイドや活性酸素、一酸化窒素などの産生を促進する。そして敗血症性ショックを惹起し、さらには多臓器不全症へと進展する¹⁴。

Fas ligand (FasL) は tumor necrosis factor

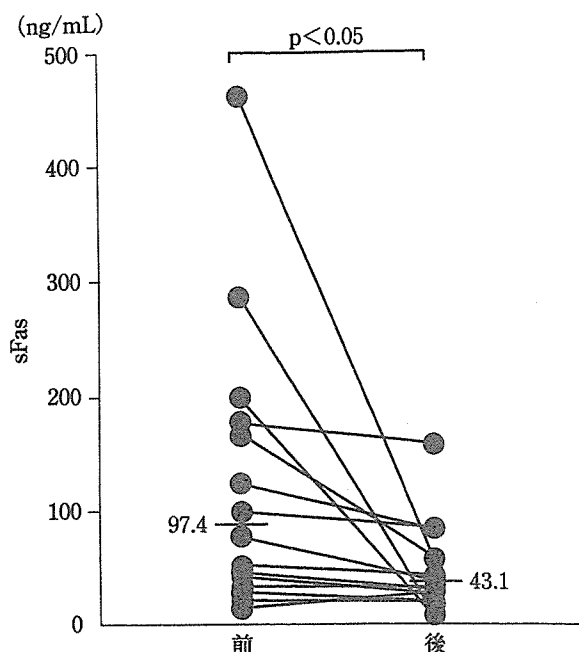


図 10 PMX-DHP 前後の sFas 値の変化

family (TNF family) に属する II 型の膜蛋白で, Fas に結合することにより細胞に apoptosis を誘導する機能を持っている^{4,5}。soluble Fas (sFas) が細胞表面の Fas と ligand の結合を阻害することで, 本来 apoptosis によって除去されるべき細胞が存在し続け, このことが疾患の原因の一つになっているのではないかと考えられている⁶。すでにわれわれは, sFas が多臓器不全症候群において上昇することも報告した⁷。

一方, IL-18 はリンパ球の Fas ligand の機能を高め, Fas 陽性細胞のアポトーシスを誘導し, 一方 IL-18 によって誘導される IFN- γ は Fas 抗原の発現を高めると考えられている¹⁵。IL-18 は単独では IFN- γ の産生を促すものではなく IL-12 からの刺激も必須である。IFN- γ の産生誘導については IL-12 と IL-18 の間には強い相乗作用が認められている。これまでの報告のように sFas, IL-18 は敗血症において重要な役割を担い, さまざまな病態形成に関与しているものと思われる^{2,7,8}。

敗血症患者に PMX-DHP を施行することにより, 血中のエンドトキシン値, サイトカイン値を低下させることはこれまで報告してきたが^{16,17}, 今回は, 2 時間の PMX-DHP 施行直前と直後の変化をみたものであり, エンドトキシン, IL-12, IL-18, TNF- α , sFas 産生に対する PMX-DHP の直接的な作用を検討したものと考えてもよいであろう。2

表 2 2 時間の PMX-DHP 施行による P/F 比, 収縮期血圧, 尿量の変化

	前	後	
P/F 比	189 $\pm$ 58	243 $\pm$ 105	p<0.05
尿 量 (mL/hr)	43 $\pm$ 46	61 $\pm$ 73	p<0.05
収縮期血圧 (mmHg)	85 $\pm$ 21	113 $\pm$ 32	p<0.05

時間の PMX-DHP により sFas 値は有意な低下を示した。sFas 値以外は有意ではないがいずれも低下した。

2 時間の PMX-DHP により, 肺酸素化能の改善, 血圧の上昇(あるいは昇圧剤の減量), 尿量の増加が認められており, エンドトキシンを吸着することによりエンドトキシンをトリガーとする多くの液性因子の活性化が抑制され臓器障害の改善がもたらされたものと思われる。その一端を IL-12, IL-18, TNF- α , sFas 等が担っている可能性が窺われる。

今後, PMX-DHP 終了後の IL-12, IL-18, TNF- α , sFas の推移および長時間の PMX-DHP のこれらの液性因子に対する作用を検討することも必要であろう。

謝辞: 本研究の一部は, 日本私学振興・共済事業財団および文部科学省科学研究費によった。

文 献

1. Nakamura K, Okamura H, Nagata K, Komatsu T, Tamura T. Purification of a factor which provides a costimulatory signal for gamma interferon production. *Infect Immun* 1993; 61: 64-70
2. Endo S, Inada K, Yamada Y, et al. Interleukin 18 (IL-18) levels in patients with sepsis. *J Med* 2000; 31: 15-20
3. Imai S, Sato N, Inoue Y, et al. A study of interleukin 18 and sFas in septic multiple organ dysfunction syndrome. *J Iwate Med Assoc* 2006; 57: 497-503
4. Yonehara S, Ishii A, Yonehara M. A cell-killing monoclonal antibody (anti-Fas) to a cell surface antigen co-downregulated with the receptor of tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1989; 169: 1747-56
5. Suda T and Nagata S. Purification and characterization of the Fas-ligand that induces apoptosis. *J Exp Med* 1994; 179: 873-9
6. Cheng J, Zhou T, Liu C, et al. Protection from Fas-

- mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science* 1994 ; 263 : 1759-62
7. Endo S, Inada K, Takakuwa T, et al. Nitrite/nitrate (NOx) and sFas levels in patients with multiple organ failure. *Res Commun Molecul Pathol Pharmacol* 1996 ; 92 : 253-6
 8. Imai S, Sato N, Inoue Y, et al. A study of interleukin 18 and sFas in septic multiple organ dysfunction syndrome. *J Iwate Med Assoc* 2005 ; 57 : 497-503
 9. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992 ; 101 : 1644-55/*Crit Care Med* 1992 ; 20 : 864-74
 10. 八重樫泰法, 稲田捷也, 佐藤信博, ほか. 血漿高感度エンドトキシン測定法について. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2003 ; 7 : 25-8
 11. Endo S, Inada K, Inoue Y, et al. Endotoxin and cytokines in patients with gastrointestinal tract perforation. *Mediators of Inflamm* 1992 ; 1 : 45-8
 12. Endo S, Inada K, Inoue Y, et al. Two types of septic shock classified by the plasma levels of cytokines and endotoxin. *Circ Shock* 1992 ; 38 : 264-74
 13. Endo S, Inada K, Kikuchi M, et al. Are plasma endotoxin levels related to burn size and prognosis? *Burns* 1992 ; 18 : 486-95
 14. Endo S, Inada K, Yamada Y, et al. Functional modification of vascular endothelial cells by cytokines during septic shock. *Res Commun Molecul Pathol Pharmacol* 1996 ; 94 : 23-38
 15. Tsutsui H, Nakanishi K, Matsui K, et al. IFN- γ -inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones. *J Immunol* 1996 ; 157 : 3967-73
 16. 遠藤重厚, 八重樫泰法, 佐藤信博, ほか. PMX-DHP 治療効果の検討—高感度エンドトキシン測定法を用いた検討—. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2004 ; 8 : 79-83
 17. 遠藤重厚, 佐藤信博, 八重樫泰法, ほか. 高感度エンドトキシン測定法による PMX-DHP の効果判定について. エンドトキシン血症救命治療研究会誌 2005 ; 9 : 118-21

[Original Article]

Evaluation of IL-18 and sFas Levels Treated with PMX-DHP

Satoko Imai, Nobuhiro Sato, Masahiro Kojika, Gaku Takahashi,
Masanori Hakozaiki, Yasushi Suzuki, Yasunori Yaegashi, Shigeatsu Endo

*Department of Critical Care Medicine, Iwate Medical University, 19-1 Uchimaru,
Morioka City, Iwate Prefecture, 020-8505, Japan*

Japan Journal of Critical Care for Endotoxemia
(*Jpn J Crit Care Endotoxemia* 2006 ; 10 : 96-101)

Abstract

Following PMX-DHP treatment, the levels of endotoxin, TNF- α , IL-18, IL-12, and sFas all decreased, as follows ; endotoxin : 8.8 ± 14.7 pg/mL to 4.3 ± 10.2 pg/mL ; TNF- α : 113.4 ± 126.4 pg/mL to 86.9 ± 110.0 pg/mL ; IL-18 : 120.2 ± 116.4 pg/mL to 84.1 ± 78.0 pg/mL ; IL-12 : 49.1 ± 52.7 pg/mL to 34.2 ± 30.1 pg/mL ; sFas : 97.4 ± 109.9 ng/mL to 43.1 ± 33.8 ng/mL. There were significant correlations among serum IL-18, sFas, and TNF- α levels. The results suggest that PMX-DHP eliminates various humoral factors, as well as endotoxin from the blood.

Key words : PMX-DHP, IL-18, IL-12, sFas, TNF- α

* * *

[症例報告]

PMX-DHP が有効と思われた敗血症性多臓器不全症候群 における IL-18, IL-12 の検討：1 症例報告

遠藤重厚* 佐藤信博* 鈴木 泰* 小鹿雅博*
小川雅彰* 今井聡子* 高橋 学* 箱崎将規*
宮田美智子* 菊池 哲* 八重樫泰法*

要 旨

症例は58歳の男性。多発外傷後にグラム陰性桿菌感染症から高エンドトキシン血症を呈し、敗血症性多臓器不全症を合併した。本症例は2回のPMX-DHPを施行した。PMX-DHPにより血中エンドトキシン値は低下し(374→52 pg/mL)、肺酸素化能は著明に改善した(P/F比, 198→307)。IL-18, IL-12, TNF- α の低下に伴いSOFAスコアも改善した(14→11)。アポトーシスの指標となるNMP値もSOFAスコアの改善に伴い減少した。PMX-DHPにより、まずエンドトキシン値が低下し、ついでIL-18, IL-12, TNF- α , IL-6, NOxおよびNMPが低下した。PMX-DHPは血中のエンドトキシン値を低下させ、敗血症時の病態形成に関与していると思われる液性因子の産生を抑制し症状の改善に寄与しているものと思われた。

索引用語：敗血症性多臓器不全症候群, IL-18, IL-12, NMP, 肺酸素化能

はじめに

インターフェロン誘導因子であるinterleukin 18 (IL-18)は種々の生物活性を有する炎症性サイトカインである¹。

IL-18はマクロファージ、特に肝臓のKupffer細胞から産生される²。*P. acnes*処理1週間後にLPSを投与する前に抗IL-18抗体を投与しておくで肝組織の壊死像は認められず、AST, ALTの値も上昇しないとの報告がある³。

われわれは、これまで敗血症時にIL-18が上昇し、重症度とIL-18値間に有意の相関関係がみられることについて報告した⁴。急性肺炎時のIL-18値を検討して、IL-18値が急性肺炎の重症度を反映し、

IL-18値と総ビリルビン値間に相関関係がみられること⁵、敗血症性多臓器不全症候群(multiple organ dysfunction syndrome; MODS)においてIL-18が上昇し、アポトーシスを介しての病態形成に関与している可能性についても報告した^{6,7}。また、熱傷時の病態とIL-18との関わりについても報告した⁸。

今回、高エンドトキシン血症を呈した敗血症性多臓器不全症候群の1例に対してPMX-DHP(polymyxin-B immobilized fiber direct hemoperfusion)を施行しIL-18, IL-12等のサイトカイン、NOの最終代謝産物であるnitrite/nitrate(NOx)およびアポトーシスの指標となるnuclear matrix protein (NMP)について検討したので報告する。

なお本研究は、患者あるいは患者の家族から承諾

*岩手医科大学医学部救急医学講座(〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1)

を得るとともに、岩手医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

I. 症 例

症例：58 歳，男性

既往歴：特記すべきものなし

現病歴：4 月 4 日午前 7 時 30 分頃交通事故で受傷し，約 15 分後に当センターに搬入された。

来院時現症：血圧 76/40 mmHg，脈拍 132/分とショック状態にあったが，意識状態は清明であった。

来院時診断：骨盤骨折，両大腿骨開放骨折，両下腿骨開放粉碎骨折，出血性ショックであった。

臨床経過：4 月 4 日 9 時，骨盤骨折に対して TAE を施行した。翌 5 日，両下腿の血流不良で両下腿切断術施行した。PaO₂/FiO₂ 比 (P/F 比) 186 と急性呼吸障害を合併し，人工呼吸器装着し，MAP，FFP，カテコラミンを投与した。その後，経過中 BUN (30~90 mg/dL)，総ビリルビン値 (35~55 mg/dL) の著明な上昇を認め，血液透析，血漿交換を適宜施行した。

4 月下旬頃より下腿断端部の感染徴候を認め，創部および血液培養で *P. aeruginosa* が，創部から MRSA が検出された。5 月初旬頃より熱発著明で，エンドトキシン値は陽性を示し，5 月 11 日にショック状態となった。この時点のエンドトキシン値は 278 pg/mL と高値を示した。その後エンドトキシン

値は高値で推移した。5 月 27，28 日に PMX-DHP を施行し，エンドトキシン値の急激な低下，各種サイトカイン，NOx 値の低下および症状の改善を認めた (図 1~3)。SOFA スコアの改善と NMP 値，IL-12 値および IL-18 値はほぼ平行に推移した (図 4)。肺酸素化能 (P/F 比) の改善と IL-12 値と IL-18 値には鏡面形成がみられた (図 5)。

本症例は，その後も，血液透析，血漿交換を行い，いったん症状は改善したものの感染のコントロールが不能で 7 月 6 日に MODS で死亡した。

2 回の PMX-DHP 前後の種々の液性因子の変化を表 1 に示す。また，表 2 には経過中のそれぞれの液性因子の相関関係を示す。本症例の経過中の P/F 比と IL-12，IL-18 値間にはそれぞれ有意の負の相関関係がみられた ($r = -0.8245$, $p < 0.0001$; $r = -0.7461$, $p = 0.0002$)。また，P/F 比と NOx 値間にも有意の負の相関関係がみられた ($r = -0.5074$, $p = 0.0224$)。SOFA スコアと NMP 値間には有意の正の相関関係が認められた ($r = 0.7930$, $p < 0.0001$)。SOFA スコアと IL-12，IL-18 間にはいずれも有意の正の相関関係がみられた ($r = 0.7470$, $p = 0.0002$; $r = 0.7298$, $p = 0.0003$)。SOFA スコアと NOx 値間にも有意の正の相関関係がみられた ($r = 0.7478$, $p = 0.0002$)。

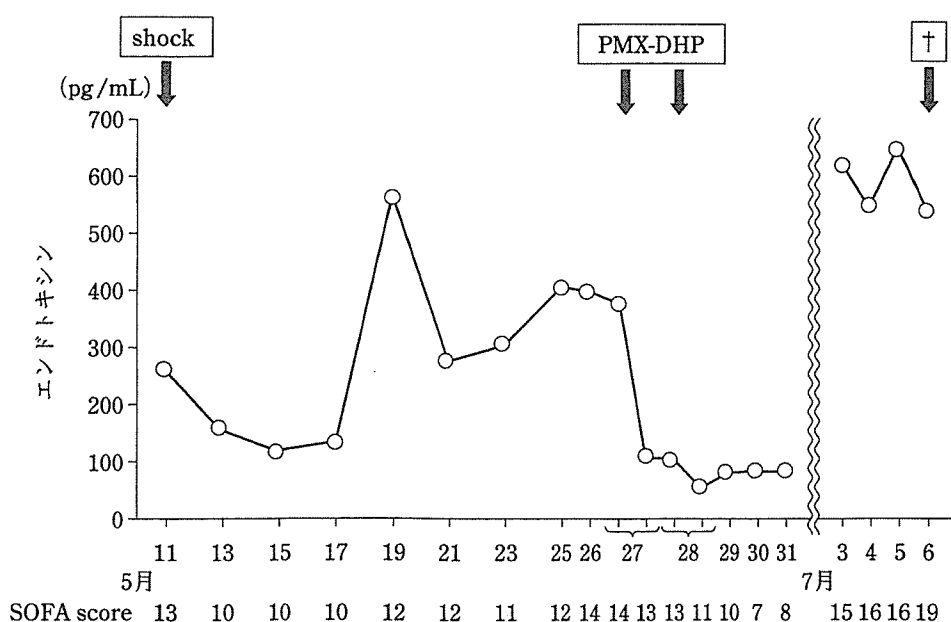


図 1 PMX-DHP 施行時のエンドトキシン値の推移

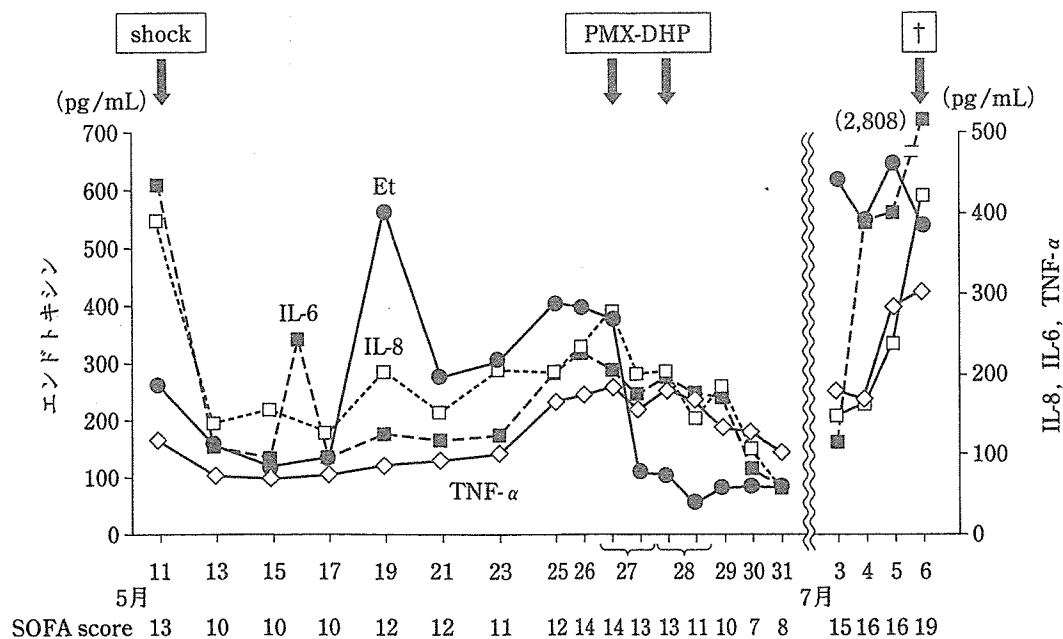


図2 PMX-DHP施行時のエンドトキシン, TNF- α , IL-6, IL-8値の推移

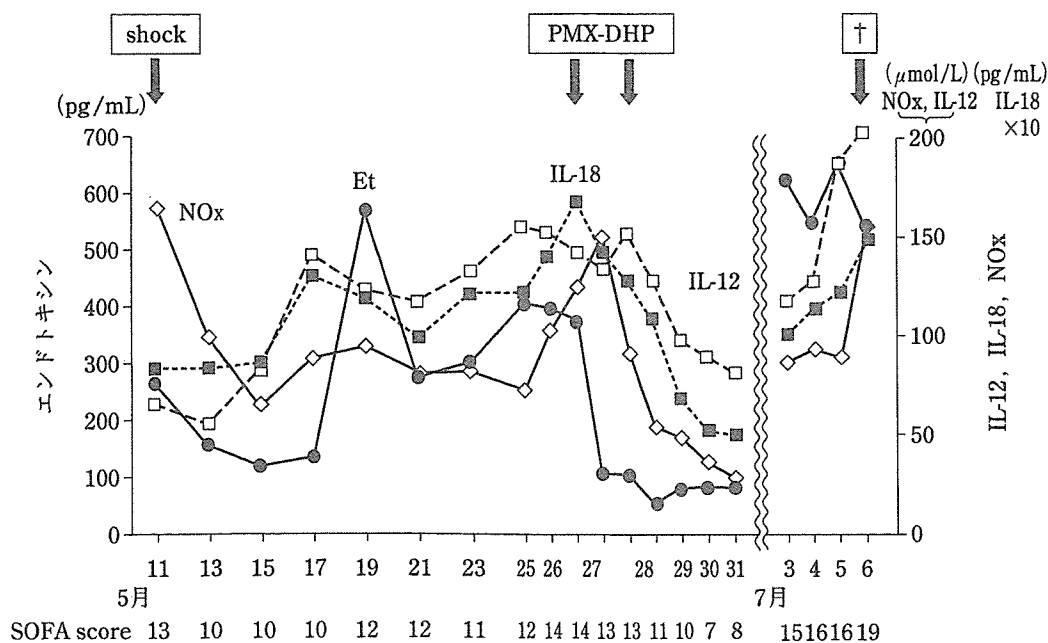


図3 PMX-DHP施行時のエンドトキシン, IL-12, IL-18値の推移

II. 考 察

われわれはこれまでPMX-DHP前後では血中のエンドトキシン値およびNOx値は低下するが, 血中のサイトカイン値の変動はほとんど変化しないと報告した⁹。しかし, その後の多施設共同研究では, サイトカイン値も低下する結果が得られた¹⁰。この結果の相違は, PMX-DHP直後のデータと, 24時間

後のデータでの比較検討による違いであった。今回の症例においては, PMX-DHP直後での, エンドトキシン値, 各種サイトカインの低下も認められた。さらに, 24時間以降では各種サイトカインは漸減しSOFAスコアの改善, すなわち病態の改善が認められた。このことは, 血中のエンドトキシン値が低下することにより, 各種細胞に対するエンドトキシンによる刺激が弱まった結果と思われる。マクロ

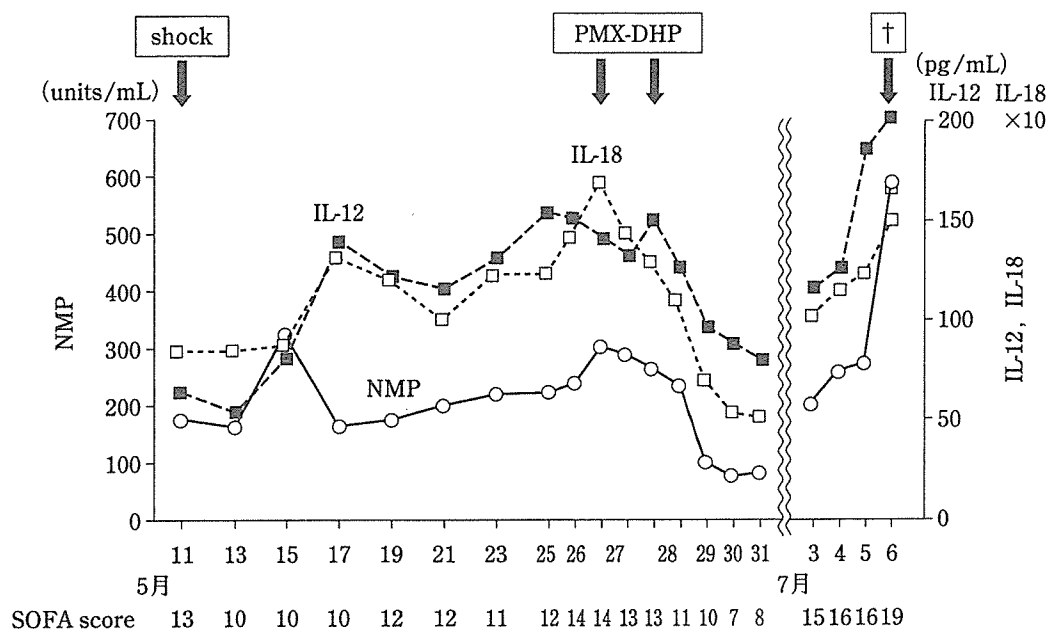


図 4 PMX-DHP 施行時の IL-8 値と P/F 比の推移

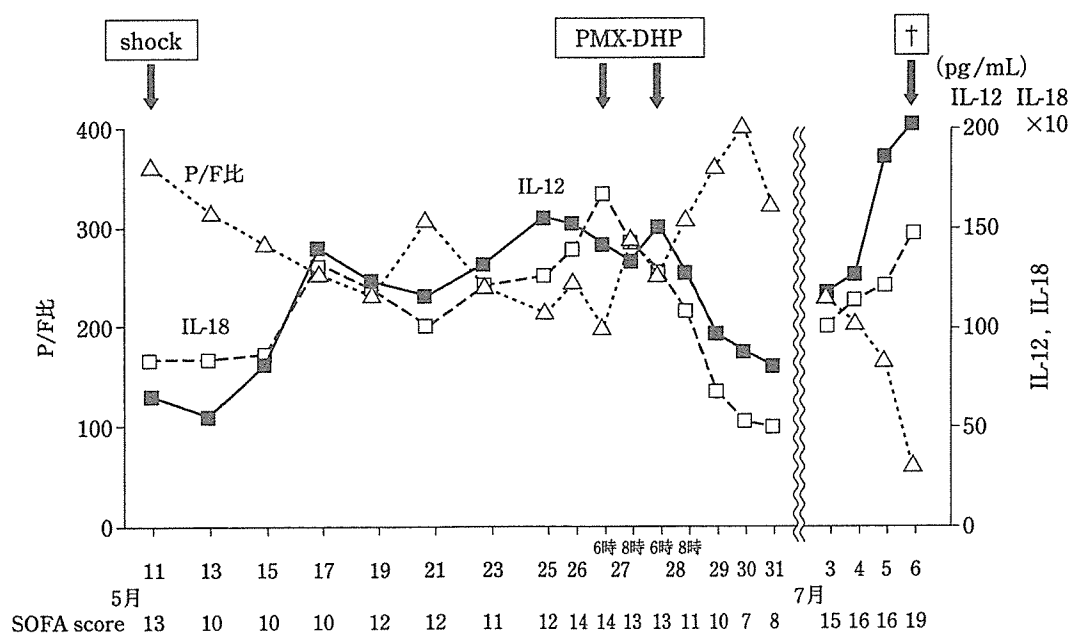


図 5 PMX-DHP 施行時の NMP, IL-12, IL-18 値の推移

ファージの産生するサイトカインとしては、IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, TNF などがある。IL-18 の生物活性としては、IFN- γ の誘導、Fas リガンドの発現増強、NK 細胞の活性化、その他のサイトカイン誘導、iNOS の誘導、Cox-2 の誘導などがある¹¹。また、種々の病態形成で IL-18 と IL-12 は相乗的作用を有しているといわれている。

今回の検討では、IL-18 と IL-12 は SOFA スコアと有意の相関関係にあり、重症度を良く反映してい

た。すなわち IL-18 と IL-12 が病態形成に関わっている可能性を示唆するものと思われた。IL-18 と sFas の敗血症性多臓器不全症候群における役割についてはすでに報告してきた^{6,7}。今回の検討では、IL-18 および IL-12 は P/F 比と負の相関関係があり、IL-18 と IL-12 は呼吸障害とも密接な関係がみられた。IL-18 の呼吸障害との関係は Jordan ら¹²が詳しく述べているが、本症例のデータはそれを裏付けるものと思われた。また、IL-18 の呼吸障害に対す

表 1 PMX-DHP 施行前後の種々の液性因子の変化

	PMX-DHP	
	1 回目	2 回目
エンドトキシン (pg/mL)	374 → 107	104 → 52
TNF- α (pg/mL)	184 → 154	179 → 168
IL-6 (pg/mL)	203 → 173	195 → 175
IL-12 (pg/mL)	141 → 133	150 → 127
IL-18 (pg/mL)	1,669 → 1,414	1,200 → 1,075
NOx (μ mol/L)	124 → 109	90 → 50
NMP (ng/mL)	301 → 287	262 → 233
P/F 比	198 → 288	252 → 307
SOFA スコア	14 → 13	13 → 11

表 2 経過中の種々の液性因子間の相関関係

	エンドトキシン	TNF- α	IL-6	IL-12	IL-18	NOx	NMP
エンドトキシン		0.5357 0.0149	0.4916 0.0277	0.5305 0.0161	0.4735 0.0349	0.4387 0.0536	0.3968 0.0832
TNF- α			0.6527 0.0018	0.7750 <0.0001	0.4757 0.0340	0.3362 0.1472	0.6538 0.0018
IL-6				0.5248 0.0175	0.4788 0.0327	0.6538 0.0018	0.7810 <0.0001
IL-12					0.7683 <0.0001	0.2866 0.2205	0.6614 0.0015
IL-18						0.6196 0.0036	0.6726 0.0012
NOx							0.5934 0.0058
NMP							

r value
p value

る作用は TNF- α も強く関与しているとされているが, われわれのデータでも TNF- α と IL-18 間に有意の相関関係がみられることから窺えるものと思われた。

IL-18 には iNOs を誘導する作用も有しているといわれるが¹¹, 本症例においても IL-18 値と NOx 値に有意の相関関係がみられた。また, NO も呼吸障害に関与していると言われている¹³。本症例においても NOx 値と P/F 比に負の相関関係がみられることから NO も呼吸障害に関与している可能性が窺える。

以上のように呼吸障害だけをみても, 呼吸障害発現に一つの因子だけが関与しているものではなく多くの因子が複合して肺障害を及ぼしていることが窺える。

IL-18 は sFas を介してアポトーシスを誘導するといわれている¹⁴。一方, NMP はアポトーシスを含

むヒトの細胞が死ぬ時に放出される。この NMP はアポトーシスに特異的ではないが, NMP を測定することは死細胞の数を定量化することが可能である¹⁵。PMX-DHP によりアポトーシスを低下させることにより, 呼吸障害をはじめとした症状の改善をもたらし, 結果的に SOFA スコアの改善に繋がっているものと思われる。IL-18 と呼吸障害の関連についての報告¹⁶もあり, IL-18 が本症例の呼吸障害に関わっている可能性も窺える。

敗血症における種々の病態形成に NO が強く関与している可能性についてわれわれはこれまで報告してきた^{17,18}。本症例においても P/F 比, SOFA スコアと NOx 値が有意の相関関係がみられることから病態形成に NO が関与している可能性も窺われる。

本症例は, 高エンドトキシン血症になってから PMX-DHP を施行したが, もっと早期に PMX-DHP を行えば, またさらにもっと回数を増やして

行えばまた変わった結果が得られたかもしれないと反省させられる症例ではあった。最後まで感染のコントロールができないことが不幸な結果となったものと思われる。

1 症例における検討ではあるが、敗血症性多臓器不全症候群発現には多くの液性因子が関与し、PMX-DHP によりエンドトキシンを除去することが種々の液性因子産生を抑制し、病態の改善に結びついたものと思われた。

謝辞: 本研究の一部は、公益信託丸茂救急医学研究振興基金、日本私学振興・共済事業財団および文部科学省科学研究費によった。

文 献

1. Nakamura K, Okamura H, Nagata K, et al. Purification of a factor which provides a costimulatory signal for gamma interferon production. *Infect Immun* 1993 ; 61 : 64-70
2. Okamura H, Tsutsui H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T cells. *Nature* 1995 ; 378 : 88-91
3. Tsutsui H, Matsui K, Kawada N, et al. IL-18 accounts for both TNF- α and Fas ligand-mediated hepatotoxic pathway in endotoxin-induced liver injury in mice. *J Immunol* 1997 ; 159 : 3961-7
4. Endo S, Inada K, Yamada Y, et al. Interleukin 18 (IL-18) levels in patients with sepsis. *J Medicine* 2000 ; 31 : 15-20
5. Endo S, Sato S, Inoue Y, et al. Interleukin 18 levels reflect the severity of acute pancreatitis. *Res Commun Molecul Pathol Pharmacol* 2001 ; 110 : 285-91
6. Kitamura M, Endo S, Sato N, et al. Elevation of interleukin 18 and sFas levels in multiple organ dysfunction syndrome associated with diffuse peritonitis. *Medical Postgraduates* 2004 ; 42 : 154-8
7. Imai S, Sato N, Inoue Y, et al. A study of interleukin 18 and sFas in septic multiple organ dysfunction syndrome. *J Iwate Med Assoc* 2005 ; 57 : 497-503
8. Yamada Y, Nakae H, Shioya N, et al. Interleukin 18 levels in patients with burns. *Medical Postgraduates* 2005 ; 43 : 149-53
9. 中永士師明, 遠藤重厚, 井上義博, ほか. PMX 施行した敗血症性多臓器不全症例の血中エンドトキシン, サイトカイン, NO $_x$ 値の検討. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2001 ; 5 : 30-5
10. 遠藤重厚, 佐藤信博, 八重樫泰法, ほか. 高感度エンドトキシン測定法による PMX-DHP の効果判定について. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2005 ; 9 : 118-21
11. Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, et al. Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Adv Immunol* 1998 ; 70 : 281-312
12. Jordan JA, Guo R-F, Yun EC, et al. Role of IL-18 in acute lung inflammation. *J Inflamm* 2001 ; 167 : 7060-8
13. Kozik K, Bredt DS, Lowenstein CJ, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical location. *Am J Respir Crit Care Med* 1993 ; 9 : 371-7
14. Tsutsui H, Nakanishi K, Matsui K, et al. IFN- γ -inducing factor up-regulates Fas ligand-mediated cytotoxic activity of murine natural killer cell clones. *J Immunol* 1996 ; 157 : 3967-73
15. Miller TE, Beausang LA, Winchell LF, et al. Detection of nuclear matrix proteins in serum from cancer patients. *Cancer* 1992 ; 52 : 422-7
16. Dinarello CA. Interleukin 18, a proinflammatory cytokine. *Eur Cytokine Netw* 2000 ; 11 : 483-6
17. Yamada Y, Endo S, Kasai T, et al. Nuclear matrix protein, tumor necrosis factor- α , and nitrite/nitrate levels in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Res Commun Molecul Pathol Pharmacol* 1998 ; 100 : 92-104
18. Takahashi G, Sato N, Kojika M, et al. A study of the relationship between the blood levels of nitrite/nitrate (NO $_x$) and the development of ALI/ARDS in sepsis. *Medical Postgraduates* 2006 ; 44 : 61-6

[Case Report]

**Effective Therapy for IL-12, IL-18, and P/F Ratio Treated
with PMX-DHP ; A Case Report**

Shigeatsu Endo, Nobuhiro Sato, Yasushi Suzuki, Masahiro Kojika,
Satoko Imai, Gaku Takahashi, Masanori Hakozaiki, Yasunori Yaegashi

*Department of Critical Care Medicine, Iwate Medical University, 19-1 Uchimaru,
Morioka City, Iwate Prefecture, 020-8505, Japan*

**Japan Journal of Critical Care for Endotoxemia
(Jpn J Crit Care Endotoxemia 2006 ; 10 : 162-168)**

Abstract

A 58-year-old male patient. After sustaining multiple trauma, he developed Gram-negative bacillus, which led to hyperendotoxemia with septic multiple organ failure. PMX-DHP treatment was conducted twice, after which the blood endotoxin level decreased significantly (374→52 pg/mL), and the pulmonary oxygenation improved markedly (P/F ratio, 198→307). The SOFA score also improved (14→11), along with decreases in the serum levels of IL-18, IL-12, and TNF- α . The serum NMP level, an indicator of apoptosis, also decreased along with the improvement of the SOFA score. Following PMX-DHP, the endotoxin level decreased first, followed by a decrease in the serum levels of IL-18, IL-12, TNF- α , IL-6, NOx, and NMP, in that order. It was considered that PMX-DHP decreased the blood endotoxin level, with consequent suppression of the production of humoral factors, which might be involved in the development of the patient's pathological condition in the presence of sepsis, thereby contributing to the improvement of symptoms.

Key words : Septic multiple organ dysfunction syndrome, IL-18, IL-12, NMP, P/F ratio

* * *

[原 著]

PMX-DHP 施行時の HMGB 1 値の検討

小鹿雅博* 佐藤信博* 鈴木 泰* 今井聡子*
高橋 学* 箱崎将規* 八重樫泰法* 遠藤重厚*

要 旨

PMX-DHP 2 時間施行によりエンドトキシン値は 8.8 ± 14.7 pg/mL から 4.3 ± 10.2 pg/mL に低下した。HMGB 1 値は 66.5 ± 74.9 ng/mL から 31.3 ± 45.6 ng/mL へと有意に低下した。エンドトキシン値が 1.1 pg/mL 以上の症例と 1.1 pg/mL 未満の症例において HMGB 1, TNF- α , IL-18, IL-12 値を比較するといずれも前者で高値を示した。PMX-DHP 施行直前の生存群の PMX-DHP 前の HMGB 1 値は 62.2 ± 71.1 ng/mL, 死亡群の PMX-DHP 前の HMGB 1 値は 84.8 ± 99.7 ng/mL で両者間に有意差はみられなかった。ALI/ARDS 合併症例では 2 時間の PMX-DHP により P/F 比は 193 ± 62 から 233 ± 66 へ上昇した。敗血症の治療としての PMX-DHP がエンドトキシンを介した HMGB 1, サイトカインなどの産生を制御することにより効果をもたらす可能性が示唆された。

索引用語: PMX-DHP, HMGB 1, エンドトキシン, IL-18, 肺酸化能

はじめに

敗血症においては、エンドトキシンが多くの細胞を刺激して炎症性および抗炎症性サイトカインを産生し、サイトカインがさらに種々の液性因子を産生し、これらが複合的に作用して多彩な病態を形成することはこれまで報告してきた^{1,2}。PMX-DHP が血中のエンドトキシンのみならずサイトカイン値も低下させ、病態を改善させることもこれまで報告した^{3,4}。

一方、High mobility group box 1 (HMGB 1) はエンドトキシンショックにおいて、致死因子として作用すると報告され⁵、その後多くの病態と HMGB 1 について検討されてきた^{6,7}。

今回は、2 時間の PMX-DHP により HMGB 1, エンドトキシン, interleukin 18 (IL-18) および interleukin 12 (IL-12) が流血中から除去できるか、さら

に呼吸障害との関係について検討した。

I. 対象および方法

本研究は、患者あるいは患者の家族から承諾を得るとともに、岩手医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

対象は 21 例で、年齢は平均 68.4 歳(男性:13 名, 女性:8 名)であった。APACHE-II スコアが 17.8, SOFA スコアが 7.9 であった。生存群が 17 例, 死亡群が 4 例であった。

敗血症の診断は ACCP-SCCM Consensus Conference の基準によった⁸。Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) の診断は Bernard らの診断基準によった⁹。PMX-DHP は 2 時間施行し、採血は PMX-DHP 施行開始直前と終了直後に行い、血漿および血清は測定まで -80°C にて保存した。エンドトキシン値の測定はエ

* 岩手医科大学医学部救急医学講座 (〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1)

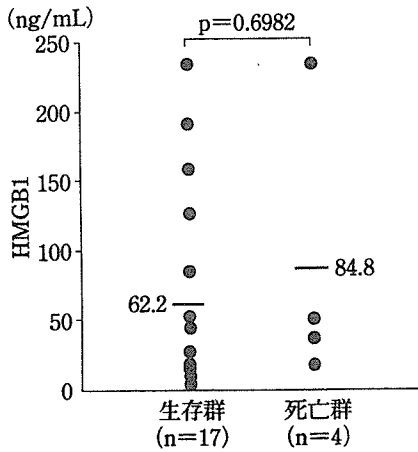


図1 PMX-DHP施行前の生存群, 死亡群のHMGB1値

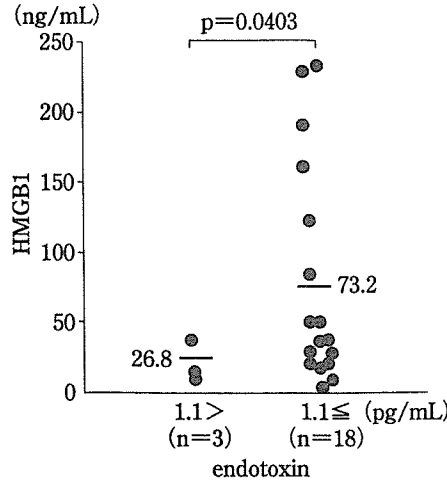


図2 PMX-DHP施行前のエンドトキシン値が1.1 pg/mL以上と1.1 pg/mL未満の症例におけるHMGB1値の比較

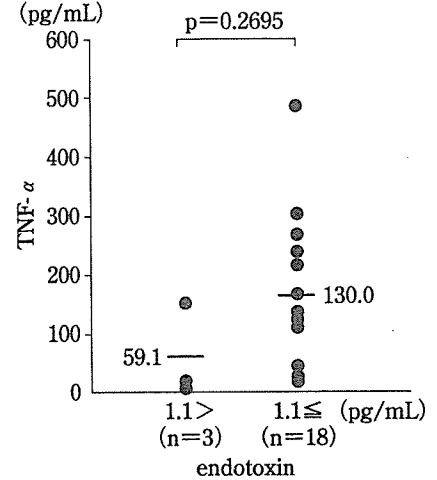


図3 PMX-DHP施行前のエンドトキシン値が1.1 pg/mL以上の症例と1.1 pg/mL未満の症例におけるTNF-α値の比較

ンドトキシン特異的な高感度法で行った¹⁰。エンドトキシン血症のカットオフ値は1.1 pg/mLである。

HMGB1はenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (シノテスト, 東京)で測定した。その測定限界は1 ng/mLである。Tumor necrosis factor-α (TNF-α)はELISA (TFB, 東京, 日本)で測定し, その測定限界は3 pg/mLであった。

IL-18はenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (MBL, 名古屋, 日本)で測定した。IL-18の検出限界は12.5 pg/mLであった。IL-12, TNF-αもELISA (いずれもBIOSOURCE, Camarillo, USA)で測定した。その測定限界はそれぞれ2 pg/mL, 6 pg/mLであった。

肺酸素化能の評価はPaO₂/FIO₂ (P/F)比を用いた。

有意差は対応のないWilcoxonの式を, 相関関係はPearsonの式を用い, いずれもp<0.05で有意差ありとした。

II. 結 果

PMX-DHP施行前の生存群のHMGB1値は62.2±71.1 ng/mL, 死亡群のHMGB1値は84.8±99.7 ng/mLであり, 死亡群で高値を呈したが有意差はみられなかった (p=0.6982) (図1)。

エンドトキシン値, TNF-α値, IL-18値, IL-12値はいずれも死亡群で生存群に対して高い傾向にはあったが有意差はみられなかった (p=0.1313, p=

0.6202, p=0.7894, p=0.4918)。

エンドトキシン値が1.1 pg/mL以上の18症例と1.1 pg/mL未満の3症例でHMGB1値を比較するとHMGB1値は前者で73.2±79.1 ng/mL, 後者で26.8±16.3 ng/mLと前者で有意に高値であった (p=0.0403) (図2)。

エンドトキシン値が1.1 pg/mL以上の症例と1.1 pg/mL未満の症例でTNF-α値を比較すると値は前者で130.0±129.4 pg/mL後者で59.1±70.0 pg/mLと前者で高値の傾向がみられた (p=0.2695) (図3)。

エンドトキシン値が1.1 pg/mL以上の症例と1.1 pg/mL未満の症例でIL-18値を比較すると値は前者で129.3±123.5 pg/mL後者で65.8±727.0 pg/mLと前者で高値の傾向がみられた (p=0.0725) (図4)。

エンドトキシン値が1.1 pg/mL以上の症例と1.1 pg/mL未満の症例でIL-12値を比較すると値は前者で52.5±56.3 pg/mL後者で28.5±79.2 pg/mLと前者で高値の傾向がみられた (p=0.1105) (図5)。

PMX-DHP施行によりエンドトキシン値に有意差は認められなかったが, 8.8±14.7 pg/mLから4.3±10.2 pg/mLに低下した (図6)。

PMX-DHP施行によりHMGB1値は66.5±74.9 ng/mLから31.3±45.6 ng/mLと有意に低下した (p=0.0313) (図7)。

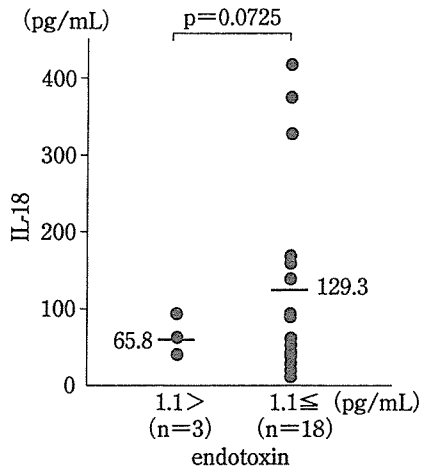


図 4 エンドトキシン値が 1.1 pg/mL 以上の症例と 1.1 pg/mL 未満の症例での IL-18 値の比較

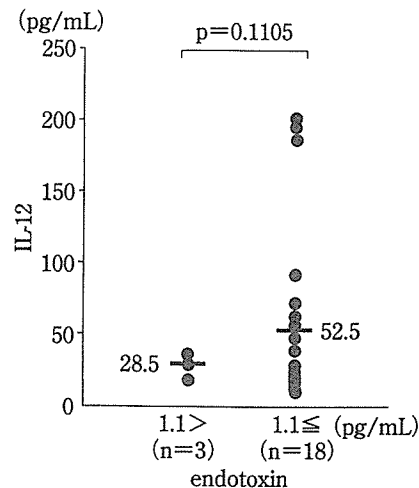


図 5 エンドトキシン値が 1.1 pg/mL 以上の症例と 1.1 pg/mL 未満の症例での IL-12 値の比較

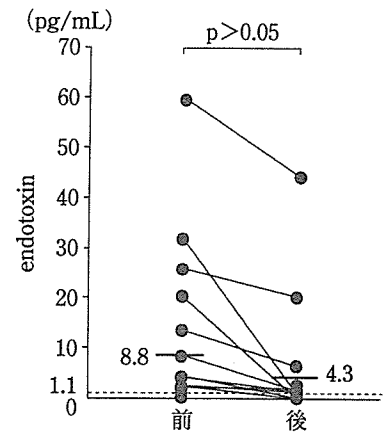


図 6 PMX-DHP 施行によるエンドトキシン値の変化

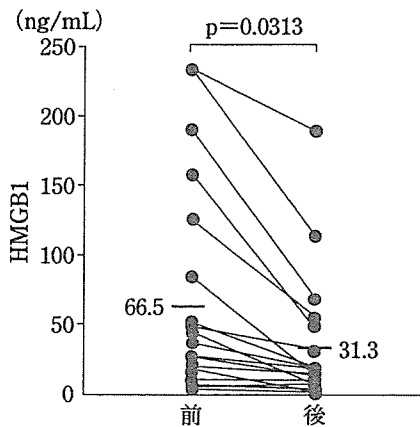


図 7 PMX-DHP 施行による HMGB 1 値の変化

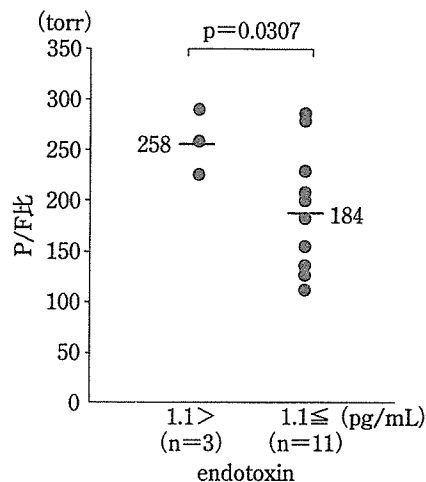


図 8 エンドトキシン値が 1.1 pg/mL 以上の症例と、1.1 pg/mL 未満の症例における P/F 比の比較

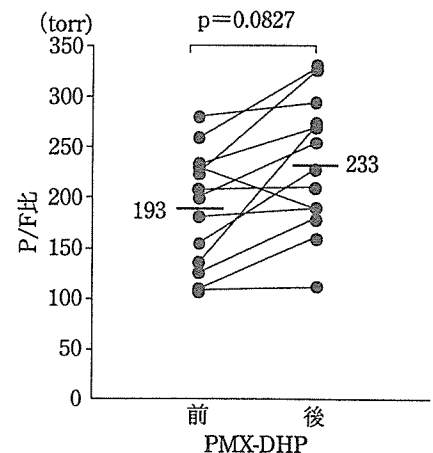


図 9 PMX-DHP 施行による P/F 比の変化

PMX-DHP 施行により $\text{TNF-}\alpha$ は 119.9 ± 124.6 pg/mL から 92.2 ± 108.9 pg/mL に、IL-18 値は 120.2 ± 116.4 pg/mL から 84.1 ± 78.1 pg/mL に、IL-12 値は 49.1 ± 52.7 pg/mL から 34.2 ± 30.0 pg/mL に低下したがいずれも有意差は認めなかった ($p=0.6302$, $p=0.3142$, $p=0.3141$)。

エンドトキシン値が 1.1 pg/mL 以上の症例と、1.1 pg/mL 未満の症例の P/F 比を比較すると、それぞれ 184 ± 63 , 258 ± 32 とエンドトキシン値が 1.1 pg/mL 以上の症例で P/F 比が有意に低値であった ($p=0.0307$) (図 8)。

PMX-DHP 施行により P/F 比は有意ではないが

193 ± 62 から 233 ± 66 へ改善した ($p=0.0827$) (図 9)。

III. 考 察

HMGB 1 は、内毒素、TNF あるいは IL-1 による刺激から 8 時間以上後に培養マクロファージにより放出されることが明らかになった。抗 HMG-1 抗体の遅延性投与はマウスにおける内毒素死亡率を減少させた。感染症のため死亡した敗血症患者は血清中 HMG-1 濃度が上昇していたことより、この蛋白質を治療ターゲットとした検討は妥当であることが示唆された⁵。

これまでわれわれは PMX-DHP により血中のエンドトキシン値が低下し, それに伴い各種サイトカイン値も低下することを報告してきた⁴。今回の検討では, HMGB1 が有意に低下し, さらに TNF- α , IL-18, IL-12 も低下傾向にある結果が得られた。これはエンドトキシンが除去されることにより, エンドトキシンによる各種細胞からのこれらのサイトカイン産生能が低下したためと思われる。PMX-DHP 施行前に, エンドトキシン値が 1.1 pg/mL 以上の症例と 1.1 pg/mL 未満の症例とで HMGB1, TNF- α , IL-18, IL-12 値を比較すると, いずれもエンドトキシン値が 1.1 pg/mL 以上の症例で高値を示したことから, エンドトキシンがこれらのサイトカイン産生に強く関わっていることが窺われる。

PMX-DHP による呼吸障害の改善についてわれわれはこれまで報告してきた⁴。PMX-DHP 施行時にマトリックスメタロプロテアーゼを介して呼吸障害を改善するとの報告もある¹¹。HMGB1 は敗血症性ショック, 急性呼吸障害, および多臓器不全症候群発症における後期液性因子として注目されている¹²⁻¹⁴。すでに, われわれは HMGB1 と呼吸障害について報告しているが¹⁵, 今回の検討から肺酸化能と HMGB1 に強い相関関係がみられることより岩坂ら¹⁴のデータを臨床において裏付けるものと思われた。

一方, IL-18 も敗血症の種々の病態形成に強く関与していることをわれわれはこれまで報告してきた¹⁶⁻¹⁸。IL-18 は多彩な生物活性を有しており, 呼吸障害との関連も報告されている¹⁹。IL-18 が IL-12 の存在下では強力に Th1 反応を増強させラディカルの産生を促し, 組織破壊をもたらすとも言われている。特に遷延化した IL-12 の産生は宿主に不利益を与えらると思われる。

今回の検討では, このように敗血症の重症化には多くの液性因子がその病態形成に係わっていることが示されたが, 特に HMGB1 が重要であることが示された。PMX-DHP により HMGB1 の低下が病態の改善に結びつく可能性も示唆された。今後さらに多くの症例を重ね, HMGB1 と敗血症についてさらなる検討が必要である。

謝辞: 本研究の一部は, 日本私学振興・共済事業財団および文部科学省科学研究費によった。

文 献

1. Takakuwa T, Endo S, Inada K, et al. Assessment of inflammatory cytokines, nitrate/nitrite, type II phospholipase A2, and soluble adhesion molecules in systemic inflammatory response syndrome. *Res Commun Molec Pathol Pharmacol* 1997; 98: 43-52
2. Kasai T, Inada K, Takakuwa T, et al. Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock. *Res Commun Molec Pathol Pharmacol* 1997; 98: 34-42
3. 遠藤重厚, 八重樫泰法, 佐藤信博, ほか. PMX-DHP 治療効果の検討—高感度エンドトキシン測定法を用いた検討—. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2004; 8: 79-83
4. 遠藤重厚, 佐藤信博, 八重樫泰法, ほか. 高感度エンドトキシン測定法による PMX-DHP の効果判定について. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2005; 9: 118-21
5. Wang H, Bloom O, Zhang M, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285: 248-51
6. Wang H, Yang H, Czura CJ, et al. HMGB1 as a late mediator of lethal systemic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1768-73
7. Taniguchi N, Kawahara K, Yone K, et al. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 971-81
8. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55/*Crit Care Med* 1992; 20: 864-74
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definition, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24
10. 八重樫泰法, 稲田捷也, 佐藤信博, ほか. 血漿高感度エンドトキシン測定法について. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2003; 7: 25-8
11. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al. Effect of polymyxin B-immobilized fiber on blood metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in acute respiratory distress syndrome patients. *Blood Purification* 2004; 22: 256-60
12. 丸山征郎. エンドトキシンショック; 病態の基礎パラダイムシフト—新メディエーターを中心として—. *ICU と CCU* 2000; 24: 856-74

13. 鶴島雅子, 岩坂日出夫, 萩原 聡, ほか. エンドトキシン血症マウスに対する RAGE 抗体投与. *Shock* 2002 ; 17 ; 43-48
14. 岩坂日出夫, 鶴島雅子, 萩原 聡, ほか. HMGB 1 シグナル伝達制御による敗血症治療の可能性. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2004 ; 8 : 69-71
15. 遠藤重厚, 佐藤信博, 小鹿雅博, ほか. 高エンドトキシン血症に対するエンドトキシン吸着療法施行時の High mobility group box 1 値と肺酸素化能の検討 : 症例報告. *岩手医誌* 2006 ; 57-61
16. Endo S, Inada K, Yamada Y, et al. Interleukin 18 (IL-18) levels in patients with sepsis. *J Medicine* 2000 ; 31 : 15-20
17. Kitamura M, Endo S, Sato N, et al. Evaluation of interleukin 18 and sFas levels in multiple organ dysfunction syndrome associated with diffuse peritonitis. *Medical Postgraduates* 2004 ; 42 : 154-8
18. Imai S, Sato N, Inoue Y, et al. A study of interleukin 18 and sFas in septic multiple organ dysfunction syndrome. *J Iwate Med Assoc* 2005 ; 57 : 497-503
19. Dinarello CA. Interleukin 18, a proinflammatory cytokine. *Eur Cytokine Netw* 2000 ; 11 : 483-6

[Original Article]

Evaluation of HMGB 1 Levels Treated with PMX-DHP

Masahiro Kojika, Nobuhiro Sato, Yasushi Suzuki, Satoko Imai,
Gaku Takahashi, Masanori Hakozaiki, Yasunori Yaegashi, Shigeatsu Endo

*Department of Critical Care Medicine, Iwate Medical University, 19-1 Uchimarui,
Morioka city, Iwate Prefecture, 020-8505, Japan*

Japan Journal of Critical Care for Endotoxemia
(*Jpn J Crit Care Endotoxemia* 2006 ; 10 : 199-203)

Abstract

The endotoxin level decreased from 8.8 ± 14.7 pg/mL to 4.3 ± 10.2 pg/mL following a 2-hour session of PMX-DHP treatment. The HMGB 1 level decreased significantly from 66.5 ± 74.9 ng/mL to 31.3 ± 45.6 ng/mL. Comparison of patients with endotoxin levels of ≥ 1.1 pg/mL with those with endotoxin levels of < 1.1 pg/mL in terms of HMGB 1 revealed that the serum levels of TNF- α , IL-18, and IL-12 were all higher in the former group, i.e., patients with endotoxin levels ≥ 1.1 pg/mL. Comparison of the HMGB 1 level before PMX-DHP treatment between group that eventually survived and group that succumbed revealed no significant difference between the surviving group (62.2 ± 71.1 ng/mL) and the deceased group (84.8 ± 99.7 ng/mL). In patients with ALI/ARDS, the P/F ratio increased from 193 ± 62 to 233 ± 66 following the 2-hour session of PMX-DHP. These results suggest that the mechanism underlying the efficacy of PMX-DHP involves the suppression of endotoxin-mediated production of HMGB 1, cytokines, etc.

Key words : PMX-DHP, HMGB 1, Endotoxin, IL-18, P/F ratio

* * *

[症例報告]

PS-CHD 血液浄化法が奏功した septic ARDS 症例

鈴木 泰¹⁾ 塩谷 信喜¹⁾ 小野寺智彦¹⁾
 真壁 秀幸¹⁾ 藤野 靖久¹⁾ 笹生亜紀子²⁾
 小鹿 雅博¹⁾ 佐藤 信博¹⁾ 遠藤 重厚¹⁾

要 旨

外傷を契機に急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) を発症した重症敗血症患者にポリスルホン中空糸膜を用いた CHD (PS-CHD) を施行し救命し得た症例を報告する。症例は 73 歳女性で交通外傷後急性腎不全と ARDS を併発し P/F 比 96 まで低下したが、ポリスルホン中空糸膜 (SH-1.0) を使用し 52 時間連続施行し、P/F 比 386 まで上昇し、著明な肺酸素化能改善効果を認めた。ARDS の肺血管透過性亢進時における重症病態に対し、PS-CHD は一つの治療戦略になる得ることが示唆された。

索引用語：ARDS, 敗血症, 肺酸素化能, PS-CHD

はじめに

ARDS は急性肺障害 (acute lung injury: ALI) の重症例と考えられる難治性の病態である。急速に高度の肺障害を来すが、非心原性肺水腫、肺高血圧、肺コンプライアンス減少等で低酸素血症を来す¹⁾。人工呼吸療法を含め集中治療を必要とするが、急性血液浄化法も治療のひとつとして本邦では広く施行されている²⁾。

今回われわれは、外傷を契機に ARDS を発症した重症敗血症患者に PS-CHD を施行し救命し得た症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例は 73 歳女性。既往歴は高血圧症で近医通院中であつた。

H 17 年 4 月某日 16 時頃、H 市路上で軽自動車後部座席に同乗中(シートベルトなし)、対向車と正面

衝突した。16 時 30 分県立 H 病院搬入となるが、血圧 68/45 mmHg, JCS 10 と全身状態不良のため、救急車にて当高度救命救急センターに搬入となった。

当センター搬入時、JCS 3, 血圧 60/38 mmHg, APACHE-II スコア 24 であつた。直ちに CV ライン確保の上、急速補液と PPF 投与開始し一時的にショックから脱した。画像診断で頸椎脱臼骨折 (C2 フランケル分類 C), 肝損傷 (IIIa), 両側血気胸の診断でハローベスト装着、胸腔ドレーン挿入後入院となった。

入院後経過：呼吸状態悪化のため第 2 病日に人工呼吸器管理となった。肝損傷は保存的に加療したが一部に感染性血腫を疑い、経皮的ドレナージを施行した (培養にて *Enterobacter asburiae*)。CRP 15 mg/dL 以上が持続し、MOF の進行が見られ、無尿となり血清クレアチニン値 4.8 mg/dL まで上昇し急性腎不全が合併した。第 10 病日に再びショック状態となり PMX-DHP 施行後、連日 CHDF を施行す

1) 岩手医科大学医学部救急医学講座, 2) 同 付属病院 ME センター (〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1)

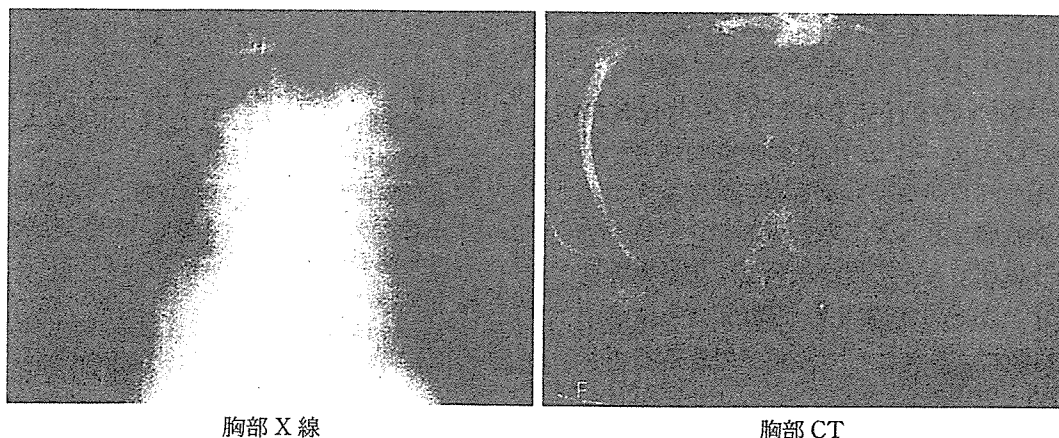


図 1 PS-CHD 施行前の ARDS 画像所見

表 1 PS-CHD 実施条件

ヘモフィール	SH-1.0
コンソール	TR-525
抗凝固剤	メシル酸ナファモスタット (20~40 mg/hr)
血流ポンプ	70~90 mL/min
透析液	サブラット BS 500 mL/hr
濾過	600~800 mL/hr
施行時間	52 時間
総除水量	13,210 mL

るが、NA と DOA 併用下で血圧 98/54 mmHg と敗血症性ショックが持続した。第 26 病日の Murray の ARDS 診断基準³で LIS : 3 と高度肺障害が認められ P/F 比 96 まで低下した (図 1)。喀痰培養からは MRSA が同定されている。

PS-CHD : コンソールは TR-525 (東レ・メディカル) で、ヘモフィールは SH-1.0 (東レ・メディカル) を使用した。抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタット 20~40 mg/hr 使用した。1 回の PS-CHD 実施条件は表 1 に示す。以降繰り返し 20 時間程度の PS-CHD を週 3~4 回施行し、第 46 病日には PS-CHD 施行後 P/F 比 386, LIS : 1.5 まで改善を認め (図 2)、循環動態も安定化し以降 HD を週 3 回の割合で施行、利尿期を認め第 58 病日に HD の離脱が可能であった。リハビリ目的で第 85 病日に転院となった。

II. 考 案

MOF を伴う敗血症症例の治療は難治する。特に ARDS 合併例は致死的病態に陥ることがあり、積極的な治療戦略が必要となる。本症例は P/F 比 96 に

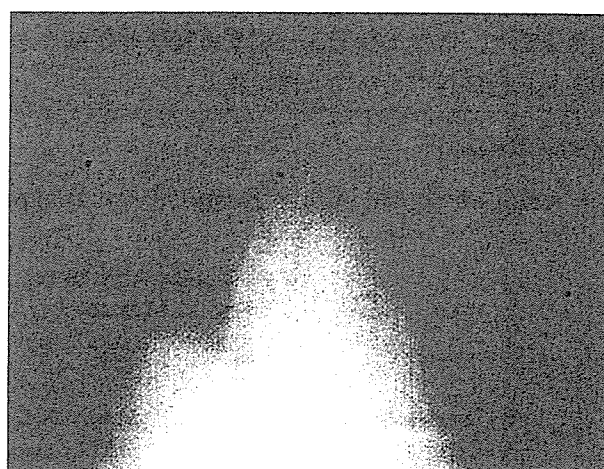


図 2 PS-CHD 施行後胸部 X 線所見 (第 46 病日)

LIS 3 と高度肺障害を来した ARDS 合併例であるが、PS-CHD による急性血液浄化治療が肺酸素化改善に奏功した。

ARDS の病態には、1) サイトカインメディエーター、好中球などの炎症物質により血管内皮、肺胞上皮細胞の障害による血管透過性肺水腫、2) 低酸素性肺血管攣縮、3) メディエーターによる肺血管強度上昇、さらに本症例のような急性腎不全合併例では azotemia, acidosis, 急性肺水腫が病態を増悪する因子となっている。特に、肺血管透過性に伴う非心原性肺水腫に対しては、メディエーター除去効果を兼ね、積極的に血液浄化治療を行うべきと考えられている⁴。ポリスルホン中空糸膜の特性はウェットタイプの持続緩徐式血液濾過器で、高い限外濾過性能を有し小容量のモジュール設計で安定した生体適合性と優れた水和性を有するヘモフィールである。

サイトカイン吸着に着目すれば、PS 膜は PMMA