

症例報告

敗血症性DIC に対するAN69ST 膜の使用経験

A case of septic DIC treated by continuous hemofiltration with AN69ST membrane hemofilter

熊倉 隼¹⁾, 丹保 亜希仁²⁾, 鎌田 啓輔¹⁾, 岩田 周耕²⁾, 西浦 猛²⁾, 八巻 多²⁾
 Jun Kumakura¹⁾, Akihito Tampo²⁾, Keisuke Kamada¹⁾, Shuko Iwata²⁾, Takeshi Nishiura²⁾, Masaru Yamaki²⁾

Key Words : sepsis, disseminated intravascular coagulation (DIC), blood purification therapy, continuous hemofiltration

はじめに

敗血症性 DIC (disseminated intravascular coagulation) は、敗血症に伴い血液凝固能障害を合併した重篤な病態である。我が国の重症敗血症 3000 例超における抗凝固療法による予後を評価した後ろ向き試験 J-SEPTIC DIC study¹⁾ の結果から敗血症性 DIC に対して積極的に治療を行うことで生存率が有意に改善したデータが報告された。敗血症性 DIC は早期介入が求められる病態であることは明白であり、地域差なく良質な医療が提供できるよう知識の習熟が医療人に求められている。今回我々は敗血症性 DIC の患者に対して 2 種類の急性血液浄化療法を施行した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：80 歳台 女性

主 訴：発熱，下痢，嘔吐，全身倦怠感

現病歴：X-1 日から下痢，嘔吐があり，X 日朝から発熱，体動困難を訴え近医受診。血液検査で肝・腎機能障害，血液凝固能障害，尿検査で細菌尿を認めた。尿路原性敗血症・急性腎傷害の診断で当院救急科へ搬送された。

既往歴：高血圧症，2 型糖尿病

現 症：血圧 80/52 mmHg，脈拍 112 回 /min，呼吸数 40 回 /min

SpO₂ 99 % (酸素マスク 2L/min) 体温 38.2°C，意識清明

来院時検査所見 (表 1)：血液検査では白血球数

28200/mm³，プロカルシトニン 282 ng/mL と上昇を認めた。血小板数は 109000/mm³ と低値を呈した。尿のグラム染色で多数のグラム陰性桿菌 (腸内細菌様) を検出し，腹部単純 CT で両側腎の腫大及び脂肪織濃度上昇を認めた (図 1)。血小板数，FDP 値，SIRS 4 項目に該当することから急性期 DIC 診断基準による DIC スコアは 5 点，腎傷害は KDIGO AKI ガイドラインでステージ 2 に分類された。上記結果・スコアから尿路原性敗血症，敗血症性 DIC と診断した。入院時の SOFA (sequential organ failure assessment) スコアは 9 点，ICU 入室 24 時間以内の APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) II スコアは 20 点であった。予測死亡率は 44% と算出された。

表 1. 来院時血液生化学所見

生化学	末梢血	凝固
AST (IU/L) 274	WBC (/mm ³) 28200	PT-INR 1.11
ALT (IU/L) 181	RBC (x10 ⁴ /mm ³) 421	APTT (sec) 34.1
LDH (IU/L) 116	Hb (mg/dL) 13.2	Fib (mg/dL) 379
γ-GTP (IU/L) 412	Ht (%) 38.9	FDP (μg/mL) 74.0
CK (IU/L) 127	Plt (/mm ³) 109000	AT-III (%) 62
UN (mg/dL) 3731	PCT (ng/mL) 282	
Cre (mg/dL) 37.0	CRP (mg/dL) 11.86	
UA (mg/dL) 2.94		
Na (mEq/L) 142	尿中グラム染色で多数のグラム陰性桿菌を検出	

PCT: procalcitonin

静脈血から血液培養を 2 セット採取

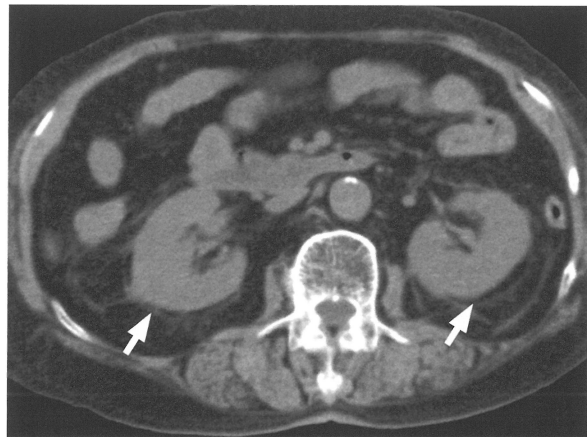


図 1. 腹部単純 CT 画像。両腎 (矢印) の腫大と周囲脂肪織濃度上昇を認めた。

1) 名寄市立総合病院 研修医
 Resident, Nayoro City General Hospital
 2) 名寄市立総合病院 救急科
 Department of Emergency Medicine,
 Nayoro City General Hospital

ICU入室後、右内頸静脈にトリプルルーメンブラッドアクセスカテーテルを留置、細胞外液輸液、ノルアドレナリン $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ で開始したが収縮期血圧は 70-80 mmHg (平均血圧 57 mmHg) しか維持できず、敗血症性ショックも呈していた。ショックに対しては搬送 1 時間以内に輸液療法、血液培養検査を開始、DIC 治療についてはアンチトロンビン III 製剤 1500 単位/日、リコンビナントトロンボモジュリン製剤を 12800 単位/日の使用を開始した。尿グラム染色にて腸内細菌様のグラム陰性桿菌の貪食像が見られたことから、empiric therapy として ESBL (extended-spectrum β -lactamase) 産生菌をカバーするためにピアペネムを選択した。時間依存性抗菌薬であり、重症例であることを考慮して 1 回 0.3g を 8 時間おきに投与した。さらに血液浄化療法の必要性を検討、グラム陰性桿菌によるエンドトキシン産生を契機とした敗血症性ショックを想定し、エンドトキシン吸着療法の適応であると判断、PMX-DHP (polymyxin B - direct hemoperfusion) を 4 時間施行した。

PMX-DHP 施行時の検査結果では (表 2)、各数値の改善に乏しく、体温や観血的動脈血圧、脈拍数といったバイタルサインの改善がないことから治療方針を再検討する必要があると判断、感染症に対するサイトカインストームを抑制することが重要と再考した。サイトカイン吸着と腎代替療法を併用するため AN69ST 膜を使用した持続的血液濾過 (CHF) を第 2 病日から開始した。

表2. 血液浄化前後の検査値

検査項目	入院時	PMX-DHP 実施後	CHF (1) 実施後	CHF (2) 実施後
WBC (/mm ³)	28200	23200	22900	7700
Plt (/mm ³)	109000	86000	69000	87000
PCT (ng/mL)	282	205	63	未測定
CRP (mg/dL)	11.86	21.67	23	7.1
UN (mg/dL)	37.0	46.8	23.7	15.4
Cre (mg/dL)	2.94	2.39	0.84	0.58
PT-INR	1.11	1.44	1.09	1.44
APTT (sec)	34.1	34.1	36.8	34.1
Fib (mg/dL)	379	379	563	未測定
FDP ($\mu\text{g/mL}$)	74	70	25	7
AT-III (%)	62	54	84	76

PCT: procalcitonin

白血球数、CRP は依然高値を認めたが、腎機能や線溶系は改善、多臓器障害の状態を離脱しつつあると考えられた (表 2)。第 3 病日に 2 回目の AN69ST-CHF を実施した。第 4 病日で DIC を脱し、循環動態も改善が見られたためノルアドレナリンを同日に中止した。

	第1病日	第2病日	第3病日	第4病日	第5病日	第6病日
血液浄化療法	PMX-DHP	AN69ST-CHF				
AT-III (U/day)		1500				
rTM (U/day)	12800	25600				
NAD ($\mu\text{g/kg/min}$)	0.2	0.1				
DOA ($\mu\text{g/kg/min}$)		1.2				
BIPM		0.3 g q8h				
CTM				1.0 g q6h		
CLDM						1200 mg q12h

AT-III: antithrombin-III, rTM: recombinant thrombomodulin
BIPM: biapenem, CLDM: clindamycin, CTM: cefotiam
NAD: noradrenalin, DOA: dopamine

図2. 第6病日までの臨床経過と薬剤使用状況。

入院時に提出された血液培養から ESBL 陰性の Escherichia coli が検出され、薬剤感受性試験ではペニシリン系、ニューキノロン系抗菌薬耐性を持つが、第 2 世代セフェム系抗菌薬に対する感受性を確認し第 4 病日でセフォチアム 4g/日に抗菌薬を de-escalation した。第 6 病日には嫌気性菌である Bacillus cereus が検出されたため第 6 病日からクリンダマイシン 2400 mg/日を併用した。日本版敗血症診断ガイドラインに則り菌血症に対する治療を合計 14 日間継続し、第 21 病日で ICU を退室した。

考 察

本症例では異なる 2 つの血液浄化療法を行った。物質除去の原理としては透析、濾過そして吸着があるが、PMX-DHP は吸着剤の充填されたカラムに血液をそのまま灌流させ、選択的に病因物質を除去する方法である。当初、患者が敗血症性ショックをきたした原因としてグラム陰性桿菌が産生するエンドトキシンが想定され、エンドトキシン吸着療法を選択した。しかし臨床経過で示した通り、奏功したとは言いがたく初回選択した PMX-DHP が妥当な治療であったかどうかは疑問である。2007 年のイタリアにおける PMX-DHP に関するメタ解析²⁾に端を発して、欧州の多施設大規模臨床試験である EUPHAS study³⁾、EUPHAS 2 study⁴⁾で腹腔内感染由来の敗血症性ショックにおける平均血圧、昇圧薬使用量、PaO₂/FIO₂ 比といったパラメータが PMX-DHP 実施後で有意に改善した報告があるが、データの信頼性に欠けるとの指摘があり、予後を改善するか否かについては依然として明らかでないのが実状である。PMX-DHP の臨床効果発現機序の主体はエンドトキシン除去であるが、敗血症性ショックの病態を鑑みれば、エンドトキシンは炎症反応を惹起するサイトカインの潮流の一つに過ぎず、エ

ンドトキシンのみを除去する治療が有効であるのか、という指摘も存在する⁵⁾。最近の研究ではエンドトキシンだけでなく、活性化好中球・単球や HMGB (high mobility group box)-1, VEGF (vascular endothelial growth factor), IL (interleukin)-8, MCP (monocyte chemoattractant protein)-1, MMP (matrix metallo-proteinase)-9 などの吸着除去の可能性も示唆されており、グラム陰性菌以外による敗血症にも効果があるとされる。また、敗血症以外にも間質性肺炎急性増悪における PMX-DHP の有効性が数件報告されており、現在臨床試験が進行中である⁶⁾。

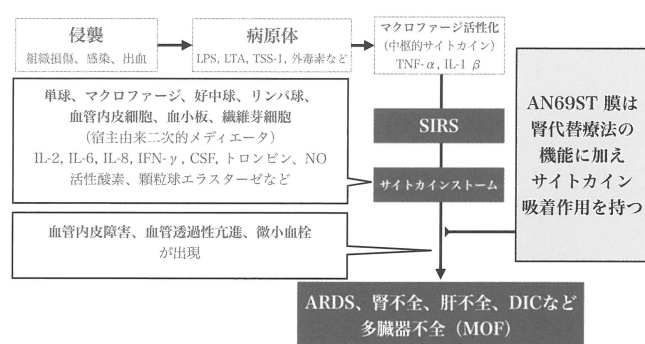


図3. サイトカインカスケード。

一方、血液濾過 (HF) は限外濾過の原理を利用し、ヘモフィルター (血液濾過膜) を用いてアルブミン ($69000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) よりも小さい物質、すなわち小分子量物質 (尿素、クレアチニンなど) や中分子量物質 (ブラジキニンなど)、低分子量タンパク ($\beta 2$ -ミクログロブリン、IL-6 など) を濾過、濾し出された分子量の小さい物質を破棄することで不要な物質を除去する。そして濾し出されずにフィルター内に残り濃縮された血球やアルブミンの含まれる血液に対して正常体液に近い組成の置換液を加え、体内に戻すことで血液を浄化する方法である。糸球体と同様の機序で溶質除去を行っており、血液濾過における置換液量が糸球体濾過量に相当する。したがって生体腎の糸球体除去能に類似した溶質除去が理論的に可能となる。しかし、重症患者に病因物質の除去を企図すると、除去対象を $20000 - 30000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ のサイトカインとした場合に濾過による血液クリアランスは濾過液流量とふるい係数の積となるため、単純に濾過だけでは効率的な除去は望めず、専ら浄化量を増大させることになる。そこで吸着による除去に着目すると、吸着は除去したい物質と膜との相互作用の結果であり、膜の構造・電荷・除去対象物質の電荷や半減期で決定される。本症例で使用し

た AN69ST 膜の血液クリアランスは、HMGB-1 (分子量約 $30000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) に対して約 $60 \text{ mL}/\text{min}$ を示し、理論上の濾過の上限である $17 \text{ mL}/\text{min}$ を大きく超えた報告がある⁷⁾。このように、腎代替療法に加えて、使用する膜のサイトカイン吸着特性を活かすことにより治療効果や転帰に有意差を認める報告がされている^{8,9)}。AN69ST 膜使用により、惹起されたサイトカインの正のフィードバックを抑制、かつヘモフィルターで濾過した物質を除くことで、サイトカイン吸着・腎代替療法としての濾過が本症例で有効であったと考察された。

おわりに

敗血症性 DIC に対して AN69ST 膜での CHF を施行した 1 例を経験した。重篤な感染症治療における急性血液浄化療法は有効な選択肢ではあるが、感染症の病態を考慮した上での使用が極めて重要である。

文 献

- 1) Yamakawa K, Umemura Y, Hayakawa M, et al. Benefit profile of anticoagulant therapy in sepsis: a nationwide mul-ticentre registry in Japan. Crit Care; 29; 20 (1): 229, 2016
- 2) Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. Crit Care; 11;R47, 2007
- 3) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock. the EUPHAS randomized controlled trial. JAMA; 301:2445-52, 2009
- 4) Cutuli SL, Artigas A, Fumagalli R, et al. Polymyxin-B hemoperfusion in septic patients: analysis of a multicenter registry. Ann. Intensive Care; 6:77, 2016
- 5) Tsujimoto H, Ono S, Hiraki S, et al. Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibers reduced the number of CD16+ CD14+ monocytes in patients with septic shock. J Endotoxin Res; 10: 229-37, 2004
- 6) Kono M, Suda T, Enomoto N, et al. Evaluation of different perfusion durations in direct hemoperfusion with po-lymyxin B-immobilized fiber column therapy for acute exacerbation of interstitial pneumonias. Blood Purif; 32: 75-81, 2011
- 7) 湯本美穂, 西田修, 森山和広, ほか: 国内外で使用可能な各種血液濾過膜による high mobility group box 1 (HMGB1) 除去のメカニズムの検討. 日急性血浄化会誌; 2: 97-103, 2011
- 8) Matsuda K, Moriguchi T, Harii N, et al: Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with PMMA membrane hemofilter and a PAN membrane in a treatment of a patient with septic acute renal failure. Transfus Apher Sci; 40: 49-53, 2009
- 9) Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al: High-

volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*; 39: 1535-46, 2013

本稿の内容は、最北DIC Forum (2016年, 名寄市) にて発表した。
全ての著者に開示すべき利益相反はない。