

## 敗血症に対する血液浄化療法

東京大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学

土井 研人

Kent DOI



### 1. はじめに

最新の定義であるSepsis-3では、敗血症について「感染に対する制御不十分な生体反応に起因する生命に危機を及ぼす臓器障害」<sup>1)</sup>とあり、臓器障害を伴うことが診断基準に盛り込まれている。すなわち、感染が疑われる、あるいは証明された状態で、SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) スコアがベースラインから2点以上の増加を来す臓器障害を伴う場合において、敗血症と診断することになる。

血液浄化療法とは、体外循環の技術を用いて血液を体外に導き、血液中の老廃物・毒素・過剰な水分・病的因子(サイトカイン、免疫複合体など)を除去する治療法の総称である。最も広く使用されているものは、腎機能を代替する透析あるいは濾過を組み合わせた腎代替療法 (renal replacement therapy, RRT) であるが、その他にも血漿交換や特殊カラムに血液を通し、サイトカイン・エンドトキシン・薬物を吸着する血液吸着も用いられている。本稿では、敗血症に対する血液浄化療法の最近の進歩について述べる。

### 2. 敗血症における吸着フィルターを用いたRRT

我が国のICUにおいてRRTを受けた急性腎障害 (acute kidney injury, AKI) 患者の院内死亡率は、経年的に改善傾向にあるものの、依然として約40%と報告されている<sup>2)</sup>。なかでも敗血症性AKI患者の院内死亡率は最も高く、50%を超えるとされる。このように、予後不良である敗血症性

AKIに対し、吸着性能を有するフィルターを持続的腎代替療法 (CRRT) に用いることで、腎機能の代替に加え、中分子物質に分類される炎症性メディエーターを吸着・除去し、抗炎症効果を得られると想定され、1990年代から臨床応用が行われてきた<sup>3)</sup>。

2014年には、AN69ST膜が我が国で保険適用となった。適応疾患は重症敗血症および敗血症性ショックであり、持続緩徐式血液濾過器の保険区分は、従来のAKIや循環動態が不安定な慢性腎不全を対象とする標準型に加え、重症敗血症および敗血症性ショックを対象とする特殊型の2種類に区分された。AN69ST膜はポリメチルメタクリレート (PMMA) 膜と同様に、炎症性メディエーターの吸着性能が高いことが *in vitro* 実験で確認されている<sup>4)</sup>。さらに、実臨床においても、ICUでの重症例の予後改善と関連することが複数報告されている<sup>5)~7)</sup>。これらの報告は、single-arm の介入試験やDPC (Diagnosis Procedure Combination) データベースを用いた後ろ向き観察研究によるものである。

2024年、人工心肺回路に吸着性能を有する浄化膜を組み込み、炎症性因子を除去する治療を検証したランダム化比較試験SIRAKI02が報告された<sup>8)</sup>。これによると、非緊急心臓手術患者343例が、人工心肺中に血液浄化を行う群 (n = 169) と通常治療群 (n = 174) に割り付けられた。血液浄化療法としてはoXirisシステム (Baxter社) を用いた緩徐濾過が使用され、対照群では吸着能のない膜が用いられた。主要アウトカムのAKI発症率は28.4%対39.7%で、調整後の発症頻度差は10.4% (95%信頼区間2.3~18.5%,  $P = 0.01$ ) と有意に低下した。

一方、副次的アウトカム (7日後の血清クレアチニン、RRT、ICU滞在期間、在院日数、90日生存率) や、TNF- $\alpha$ ・IL-6などサイトカイン濃度の変化には差がみられなかつ

#### ■ 著者連絡先

東京大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学

(〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)

E-mail. kentdoi@m.u-tokyo.ac.jp

た。すなわち、吸着膜の使用はAKI発症率を減少させたが、炎症性サイトカインの除去が主な機序とは考えにくい結果であった。なお、本研究は心臓手術患者を対象としており、敗血症における検討が今後の課題である。

### 3. エンドトキシン吸着療法

血中エンドトキシンの除去を目的としたポリミキシンB固定化カラムによる直接血液灌流法 (polymyxin B immobilized fiber column direct hemoperfusion, PMX-DHP) は、我が国において保険診療として実施可能である。エンドトキシンがグラム陰性桿菌の細胞壁に存在することから、腸管穿孔や胆道感染症など腹部感染症に伴う敗血症性ショックに対して有効と考えられてきた。

2018年には、米国・カナダで行われた多施設RCTで、あるEUPHRATES研究が報告された<sup>9)</sup>。本研究では、腹部感染症に限らず肺炎などを含む重症敗血症症例を対象とし、PMX-DHPの有用性を検討したが、1次エンドポイントである28日死亡率の改善は示されなかった。さらに、EUPHRATES研究を含むRCTを統合したメタ解析でも、敗血症に対する予後改善効果は認められていない<sup>10)</sup>。これらの結果を踏まえ、「日本版敗血症診療ガイドライン 2024 (J-SSCG 2024)」では、「敗血症に対して、PMX-DHPを行わないことを弱く推奨する (GRADE 2D)」<sup>11)</sup>とされている。

一方で、EUPHRATES研究のサブ解析では、重症度を限定した集団において生存率の改善が示された。すなわち、多臓器不全スコア (MODS) 9点以上かつエンドトキシン活性0.6~0.9の患者では、28日死亡率がPMX-DHPにより有意に低下した<sup>12)</sup>。また、機械学習を用いた解析では、血中乳酸値3 mmol/l以上、またはプロトロンビン時間-国際標準化比 (PT-INR) 1.4以上の患者において、治療効果が期待できることが報告されている<sup>13)</sup>。こうしたレスポンダーの同定は、PMX-DHPに限らず、多臓器不全や敗血症治療全般に応用可能な個別化医療のアプローチと考えられる。

### 4. 顆粒球吸着療法

顆粒球吸着療法 (granulocyte and monocyte adsorption apheresis, GMA) は、酢酸セルロースビーズにより顆粒球・単球を選択的に吸着する治療で、潰瘍性大腸炎、クローン病、膿疱性乾癬、乾癬性関節炎に保険適用がある。週1~2回、約60分の体外循環で実施され、ステロイドや免疫抑制剤に比べて副作用が少ない点が利点である。

2024年11月には、敗血症への適応が追加された。添付文書では「ICU入室後早期に循環作動薬、人工呼吸器、RRTのいずれかを要する患者」が改善が期待できる患者としてお

り、一方で臓器障害が進行し改善が見込めない症例や、長期の人工臓器使用例に対しては効果が乏しい可能性があるとしている。すなわち、重症例を対象とするが、極めて重症で集学的治療に反応しない場合は適応外と考えるべきであろう。多施設single-arm試験では、APACHE (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation) II スコア17~34点の敗血症患者に対し、血液流量50 ml/分で120分間を1回とし、計5回施行された。SOFAスコアは、治療前 $9.7 \pm 3.1$ から7日後に平均-4.4点改善した (95% CI -5.4~-3.3)<sup>14)</sup>。ただし、症例間のばらつきは大きく、軽症例や治療抵抗性の重症例が含まれていたと考えられる。また、GMAの使用にあたってはICUなど集学的治療が可能な環境において、敗血症に精通した医師による判断が求められる。RRTと異なり特殊な体外循環療法であるため、急性血液浄化療法に熟練した医師や臨床工学技士の関与が望ましい。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

### 文 献

- 1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**: 801-10, 2016
- 2) Miyamoto Y, Iwagami M, Aso S, et al: Temporal change in characteristics and outcomes of acute kidney injury on renal replacement therapy in intensive care units: analysis of a nationwide administrative database in Japan, 2007-2016. *Crit Care* **23**: 172, 2019
- 3) Matsuda K, Hirasawa H, Oda S, et al: Current topics on cytokine removal technologies. *Ther Apher* **5**: 306-14, 2001
- 4) Yumoto M, Nishida O, Moriyama K, et al: In vitro evaluation of high mobility group box 1 protein removal with various membranes for continuous hemofiltration. *Ther Apher Dial* **15**: 385-93, 2011
- 5) Shiga H, Hirasawa H, Nishida O, et al: Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report. *Blood Purif*; **38**: 211-8, 2014
- 6) Doi K, Iwagami M, Yoshida E, et al: Associations of Polyethylenimine-Coated AN69ST Membrane in Continuous Renal Replacement Therapy with the Intensive Care Outcomes: Observations from a Claims Database from Japan. *Blood Purif* **44**: 184-92, 2017
- 7) Hayashi K, Sasabuchi Y, Matsui H, et al: Clinical Effect of the Acrylonitrile-Co-Methallyl Sulfonate Surface-Treated Membrane as a Cytokine Adsorption Therapy for Sepsis due to Acute Panperitonitis: A Retrospective Cohort Study. *Blood Purif* **49**: 364-71, 2020
- 8) Pérez-Fernández X, Ulsamer A, Cámara-Rosell M, et al; SIRAKI02 Study Group: Extracorporeal Blood Purification and Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery: The SIRAKI02 Randomized Clinical Trial. *JAMA* **332**: 1446-54, 2024
- 9) Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al; EUPHRATES

- Trial Investigators: Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA* **320**: 1455-63, 2018
- 10) Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, et al: Polymyxin B-immobilized hemoperfusion and mortality in critically ill adult patients with sepsis/septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* **44**: 167-78, 2018
  - 11) 志馬伸朗, 中田孝明, 矢田部智昭, 他: 日本敗血症診療ガイドライン2024. 日集中医誌 **31**(Suppl): S1165-313, 2024
  - 12) Klein DJ, Foster D, Walker PM, et al: Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med* **44**: 2205-12, 2018
  - 13) Osawa I, Goto T, Kudo D, et al: Targeted therapy using polymyxin B hemadsorption in patients with sepsis: a post-hoc analysis of the JSEPTIC-DIC study and the EUPHRATES trial. *Crit Care* **27**: 245, 2023
  - 14) Nishida O, Nakamura T, Nakada T, et al: Granulocyte and Monocyte Adsorption Therapy in Patients With Sepsis: A Feasibility Study. *Artif Organs* **49**: 852-63, 2025