

### 3 MODS (MOF) におけるアフェレシス療法

新潟大学医学部附属病院集中治療部

佐藤 一 範

#### Plasma Apheresis Therapy in MODS (MOF)

Kazunori SATO

*Intensive Care Unit, Niigata University Hospital*

#### Abstract

Proinflammatory cytokines and other inflammatory mediators are essential for an adequate response to infection and injury. However, when stimulated by severe injury or infection, inflammatory mediator production may become excessive and cause tissue injury and destruction, leading to vital organ dysfunction and failure. Clinically, this condition is recognized as multiple organ dysfunction syndrome (MODS). MODS still remain the most common cause of death in intensive care unit. Early reduction of excessive cytokines from the blood stream may prevent progression of MODS. Plasma apheresis therapies are reported to remove inflammatory mediators from the circulation and may improve prognosis of MODS patients.

**Key words:** Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS, Plasma Apheresis

#### はじめに

種々の循環・呼吸補助療法が発達した現在でも、集中治療部治療領域における多臓器不全患者の救命は困難である。近年、多臓器不全の前駆段階として SIRS の概念が登場した。SIRS は重症感染症、熱傷、肺炎、多発外傷などにおいて、サイトカインを主とする炎症性メディエータによって引き起こされる発熱、頻脈、頻呼吸、白血球増多で定義される病態で、進行すると MODS となる。したがって、SIRS もしくは MODS 早期の時点において適切な治療を施すことで MODS の重症化を食い止めることが重要となる。アフェレシス療法は、炎症性サイトカインやエンドトキシンを除去する

ことが可能であり、MODS 進行の防止手段として注目されてきている。本稿では、本院集中治療部で経験した MODS 症例におけるアフェレシス療法の経験を報告し、若干の考察を加える。

#### 症例および治療経過

症例1：術後呼吸不全、敗血症性ショック。68歳女性。

既往歴：特記事項なし

現病歴：1998. 10. 20に胃癌のため某医院にて胃全摘術を受ける。術後3日より39℃台の発熱、腹痛、嘔吐、腹部膨満が出現、抗生剤の投与等で経過観察するも、術後8日に呼吸停止あり。緊急気

Reprint requests to: Kazunori SATO  
Intensive Care Unit  
Niigata University Hospital  
1-754 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8520 Japan

別刷請求先：〒951-8520 新潟市旭町通り1-754  
新潟大学医学部附属病院集中治療部 佐藤 一 範

表1 SIRS, MODS 対策

1. 侵襲対策	
1)	感染症対策 (診断, ドレナージ, 抗菌化学療法, γ-グロブリン製剤)
2)	壊死組織対策 (デブリドマン, 手術)
3)	疼痛・不穏対策 (麻酔, 鎮痛, 鎮静)
2. 病原因子対策	
1)	エンドトキシン対策 抗菌薬療法, エンドトキシン不活性化 (ポリミキシン B), エンドトキシン受容体拮抗 エンドトキシン吸着
2)	メデイエータ対策 蛋白分解酵素阻害薬, ステロイド剤, ヘパリン, AT-III, PGE2 持続血液濾過透析 (CHDF)
3. 呼吸循環体液管理	
1)	人工呼吸
2)	循環管理 (カテコーラミン, 血管拡張薬, 強心薬, 利尿薬)
3)	体液管理 (輸液, 輸血, 酸塩基平衡補正, 血液浄化)
4)	DIC 対策

管内挿管, 人工呼吸が開始され, 吻合部リークによる汎発性腹膜炎, septic shock の診断で緊急開腹術施行となる。手術所見にて食道空腸吻合部の縫合不全と判明, 腹腔内洗浄と, 胆嚢外嚢, 空腸瘻造設術が施行される。術後, 低酸素血症が進行, 無尿となり, ショック状態から離脱が困難なため本院救急部に搬送される。

入院時現症, 検査所見: 意識状態は JCS の 200. 血圧は 65/35mmHg, 脈拍数は 153 bpm. 無尿. 血液ガス所見 pH 7.17, PCO<sub>2</sub> 48.8 mmHg, PO<sub>2</sub> 62.2 mmHg, BE - 12.2. 血清 K 6.5 mEq/l, TB 12.2 mg/dl, 白血球数 6,900/μl, 血小板数 10.6 × 10<sup>4</sup>/μl.

胸部 X 線写真: 急性肺障害 (ALI, ARDS) を思わせる両側びまん性の陰影あり。

治療経過: 救急部入室後, 著明な低酸素血症に対して, 一酸化窒素吸入療法 (2 - 8 ppm) を 48 時間行い, 換気血流比の改善を計った。汎発性腹膜炎術後であり, エンドトキシンの病態への関与

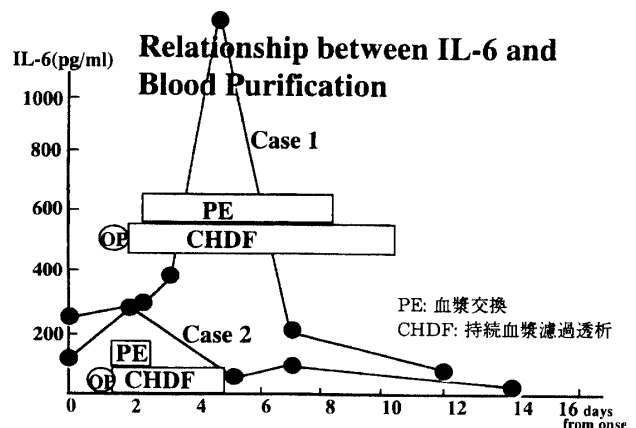


図1 重症急性膵炎におけるアフェレシス療法と IL-6

が強く示唆されたため, エンドトキシン吸着 (PMX) を施行した。また, 無尿に対して持続血液濾過透析 (CHDF) を行った。経過中, ノルアドレナリン, ドーパミン, ドブタミンによる循環補助を行い, DIC 予防目的でメシル酸ガベキサートの投与を併用した。エンドトキシン吸着により循環動態の改善が得られ, 施行後12時間後にはショックから離脱し, ノルアドレナリンの中止と他のカテコールアミンの減量が可能となった。本症例はその後約2ヶ月におよぶ ICU 治療後一般病棟へ退室した。

症例2: 小児重症急性膵炎, 7歳の男子。

現病歴: 急性リンパ性白血病治療中。治療薬の L-asparaginase の投与後に, 急激な腹痛で発症, 血液生化学検査にてアミラーゼ 600 IU/L, LDH 945 IU/L と上昇を認め, CT, 腹部エコーにて急性重症膵炎と判明, 膵床ドレナージ術後に集中治療部入室となる。

入室時検査所見: 動脈血液ガス所見 (吸入酸素濃度40%) pH 7.31, PCO<sub>2</sub> 29mmHg, PaO<sub>2</sub> 45 mmHg, BE - 5.6 と著明な低酸素血症を呈す。

治療経過: 人工呼吸管理下に, 蛋白分解酵素阻害薬, メシル酸ナファモスタットの投与を行い, 各種の mediator 除去のため, CHDF (10日間) と血漿交換療法 (延べ6回) を施行した。これにより血清アミラーゼ, LDH, 血清カルシウムは速

やかに正常化した。経過中、著明な白血球減少と血小板減少を認めたため G-CFS 投与、血小板輸血を必要としたが、人工呼吸からは13日間で離脱可能となり、一般病棟へ帰室した。本症例のサイトカイン (IL-6) の経時変化を図-1 に示した。ほぼ同時期に発症した類似症例を Case 2 として示している。IL-6 値は術後 1-2 日目にピークを呈し、血漿交換、CHDF の施行によって速やかに低下しており、アフエレシス療法で血中サイトカインが除去されることが示された。

### 考 察

septic ARDS と急性膵炎の 2 症例を提示した。septic ARDS においては、エンドトキシンなどによって誘発されたサイトカインが好中球の活性化を促し、肺への集積が生じ、プロテアーゼや活性酸素の放出が起き、肺上皮細胞や肺毛細血管内皮の障害が起きる<sup>1)2)</sup>。また、結果として肺毛細血管の透過性の亢進と肺間質の浮腫から肺コンプライアンスの低下を引き起こす。これらは長期的には他の臓器も障害し、MODS の進行につながる。また、急性膵炎においては、放出された膵の消化酵素類が激しい炎症反応を生じ、サイトカインストームと呼ばれる状況が引き起こされ、これらによって諸臓器に直接の細胞障害が生じて MODS となる<sup>3)</sup>。また、間接的には ARDS 時と同様の、好中球の活性化による臓器障害が生じる<sup>3)</sup>。

生体が侵襲にさらされると免疫担当細胞からサイトカインなどの humoral mediator が放出される。この反応は本来、組織の修復、免疫反応に関係し、生存に必要な生体反応である。しかしながら、高サイトカイン状況の遷延は SIRS から MODS への進行の原因とされ、平澤らは SIRS 状態が 4 日以上持続すると MODS 移行の危険性が増すと報告している<sup>4)</sup>。また、小川らは高サイトカイン状態による SIRS 期に好中球の priming が起きていて、ここにさらなる侵襲が加わり、サイトカインの再誘導が起きると、好中球からプロテアーゼや活性酸素の放出が生じ、臓器障害、MODS につながるとした second attack theory

を提唱している<sup>5)</sup>。これらは MODS への病態の進展を回避するためには、SIRS 期におけるサイトカインの血中からの除去の必要性を示しており、早期治療として、高サイトカイン血症の改善するアフエレシス療法が有効と考えられる。本稿で提示した 2 症例においても MODS 発症早期にアフエレシス療法が施行されており、その有効性が示されたと考える。

### 文 献

- 1) Moss M, Gillespie MK and Ackerson L: Endothelial cell activity varies in patients at risk for the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 24: 1782-1786 1996.
- 2) Striter RM and Kunkel SL: Acute lung injury: The role of cytokines in the elicitation of neutrophils. *J Invest Med* 42: 640-651 1994.
- 3) 小川道雄: 急性膵炎の重症化機序. *消化器外科* 20: 565-572 1997.
- 4) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹善雄: 病態からみた SIRS 対策. *侵襲と免疫* 5: 47-56 1996.
- 5) Ogawa M: Mechanisms of the development of organ failure following surgical insult: the 'second attack' theory. *Clin Intensive Care* 7: 34-38 1996.

司会 (辻) ありがとうございます。ただ今のご発表にどうぞご討論をお願いいたします。

司会 (西) 佐藤先生ありがとうございます。第二内科、血液浄化部も実は CHDF を悩みながら施行しています。先生がただいまご紹介された理論は基本ではあるのですが、エンドトキシン吸着は実はエンドトキシンを吸着している事がその効果そのものなのではないのかもしれない。他の物質の方がメインではないかという説があります。実際にエンドトキシンが吸着後に上がっている症例をいくらかでも経験しております。そうであっても患者さんの具合がよくなっている事実あります。実際そこが非常に疑問として残るところです。

司会 (辻) 佐藤先生どうもありがとうございます。ではここで司会を交代いたします。

司会 (西) では私、血液浄化部の西ですが司会させていただきます。では、発表自体も私が 4 番目にさせていただきます。