

血液浄化WEBセミナー

日時

2023年 2月22日 (水)
19:00~20:00

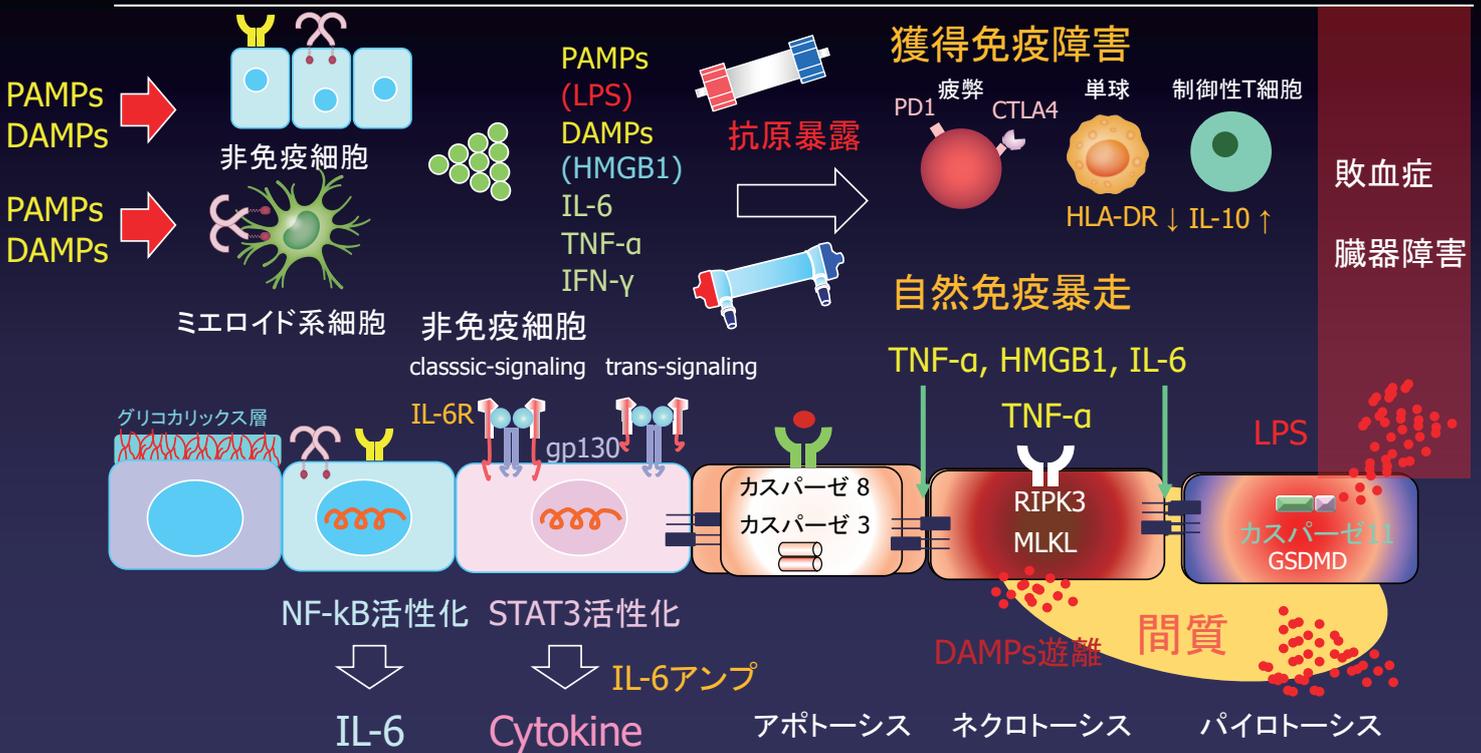
演者

森山 和広 先生
藤田医科大学医学部 臨床免疫制御医学講座

敗血症病態の最新研究からみえてきた PMX-DHP, PMMA-CH(D)Fの施行タイミング

Graphical Abstract

敗血症の病態：自然免疫の暴走と獲得免疫障害



FHJ Immune Response and Regulatory Medicine

敗血症の病態の本態は、血管透過性亢進といわれている。血管内皮細胞の障害にはサイトカインによるアポトーシス、TNF-αによるネクローシス、LPSによるパイロトーシスが関与している。また、血管内皮細胞などの非免疫細胞に対しては、IL-6アンプがサイトカインストームの機序として注目されている。一方で、PAMPs暴露によるT細胞疲弊やサイトカインによるリンパ球のアポトーシスは免疫抑制に関係している。敗血症の病態では、自然免疫の暴走と獲得免疫障害が同時に起こっている。

〈視聴方法〉



本会は事前登録制でZoomにて開催予定です。
こちらのURL または 二次元コードよりお申込みフォームへアクセス頂けます。
<https://bit.ly/3GEzUNg>
ご登録いただいたメールアドレスへ、当日のアクセス方法の詳細が送付されます。

共催：東レ株式会社／東レ・メディカル株式会社

敗血症病態の最新研究からみえてきた PMX-DHP, PMMA-CH(D)Fの施行タイミング

森山 和広

藤田医科大学医学部 臨床免疫制御医学講座

日本版敗血症診療ガイドライン(J-SSCG2020)では、敗血症性ショック患者に対してPMX-DHPを行わないことを弱く推奨している。しかしながら、ガイドラインにとりあげられたABDOMIX研究では、PMX-DHP群のうち、約31%(37/119)の症例は回路凝血などにより治療を完遂できていない。また、EUPHRATES研究では、PMX-DHPはパワー不足と評価されたが、90分施行のものや、1本施行のみの症例が多数含まれており、そもそもプロトコルの規定通りに使用されていないようである。一方、本邦のDPCデータ研究から、PMX治療群は、非PMX治療群より28日死亡率が有意に低い(PMX群21%、対照群:25% (P=0.006))、なかでも、SOFAスコア 7-9の範囲ではPMX群の死亡率は非PMX群よりも絶対値で5%、SOFAスコア10-12の範囲では絶対値で9%も低かった¹⁾。これらの国外RCTと国内DPC研究の結果から、PMX-DHPは、適切な症例に、適切な時間、本数で使用することにより効果を示すといえる。

エンドトキシン (LPS) による臓器障害に関しては、LPSが血管内皮に取り込まれpyroptosisを誘導するとの報告²⁾以来、LPSによる肺、腎臓、肝臓に対する新たな臓器障害機序が提唱されている。LPSにより障害されやすい臓器は、先の本邦のDPCデータ研究でのPMX-DHPによる改善臓器と一致しており興味深い。本講演では、LPSの臓器障害機序や敗血症フェノタイプからPMX-DHPの施行タイミングについて考察してみる。

急性腎障害 (AKI) に対する持続血液濾過 (透析) (CH(D)F) の施行については、国外RCTの結果から、早期使用は推奨しない“wait and see strategy”が賢明と誤解されている。これらの研究の多くはKDIGO Stage3を早期として、絶対適用と比較したものである。ところが、ICUで頻度の多い敗血症性AKIでは、敗血症にAKIが合併しKDIGO stage3に進展した場合、死亡率は増加する。かかる病態では、AKIが進行しないように、KDIGO stage1などの早期からの腎保護的な薬物療法とともに、腎保護的な血液濾過が重要と考えられる。一般的に腎保護的な血液濾過とは、除水速度を高くしない血液濾過のことを指すが、最近、イタリアから、豚LPS投与モデルにてPMMA-CHFによる腎保護的な効果が報告されている。PMMA膜が腎保護的な理由は、補体活性化の低減やLPS binding protein (LBP)の吸着データなどを用いて説明されている³⁾。一方、われわれはPMMA膜が疎水結合によりIL-6やHMGB1を吸着することを報告している⁴⁾。IL-6は、IL-6アンブとしてサイトカインストームの機序として注目されており、HMGB1は、LPSショック時にLPSを細胞内に取り込む運び屋として注目されている。PMMA-CH(D)Fは、これらのサイトカインやDAMPs吸着のみならず、大孔径であるためにPAMPsなどの抗原をトラップする可能性もありそうである。今後の研究によっては、抗原暴露による免疫疲弊などの効果が示されることを期待している。

国際的にAKIでのCH(D)F開始タイミングは、負担 (demand)と腎処理能力 (capacity)のバランスが崩れた時と考えられている (17th ADQI International Consensus Conference) ⁵⁾。最近の報告では、CH(D)Fにより負債が修正可能なら施行してよいとされている⁶⁾。すなわち、サイトカイン吸着特性を有する血液濾過器は、サイトカイン除去目的に使用できるとの方向性を示していると考えられる。

1) Fujimori K, et al. Ann Intensive Care 2021

2) Cheng KT, et al, J Clin Invest 2017

3) Stasi A, et al. Front Immunol 2021

4) Nakamura T, et al. Membranes 2022

5) Ostermann M, et al. Kidney Int 2020

6) Ostermann M, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2022