

# 新しい cytokine-adsorbing hemofilter(セプザイリス<sup>®</sup>, SepXiris<sup>®</sup>: AN69ST)-CHDF の使用経験

志賀英敏\*1 平澤博之\*2

\*1 帝京大学ちば総合医療センター救急集中治療センター \*2 千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

key words: AN69ST, 重症敗血症, 敗血症性ショック, cytokine, 血中乳酸値

## 要旨

重症敗血症および敗血症性ショック患者を対象として、cytokineを吸着除去することにより、組織酸素代謝失調の改善を介して臓器障害を改善し、患者の生存率の向上を目指してAN69ST-CHDFの治験を行った。各種cytokineは減少し、血中乳酸値も低下し、良好な28日救命率を得ることができた。重症敗血症および敗血症性ショックに対して、AN69ST-CHDFは有用であると考えられた。

## はじめに

敗血症性ショックは、集中治療が進歩した現在においても、いまだ致死率の高い疾患である<sup>1)</sup>。一方、集中治療領域において、持続的血液濾過透析(CHDF)は、重症病態を伴う急性腎不全、循環動態の不安定な慢性腎不全に対する腎補助療法として必要不可欠な治療法となっている<sup>1)</sup>。

筆者らは、hypercytokinemiaが敗血症の病態において重要な役割を果たしており、hypercytokinemia対策が敗血症性ショックの治療の要であると考えている。このため、これまで、hypercytokinemia対策として、PMMA膜 cytokine adsorbing hemofilterを用いたPMMA-CHDFを、敗血症性ショック治療の中心に据えてきた<sup>1)</sup>。

今回、持続緩徐式血液濾過器の従来保険適用であ

る腎不全に加え、重症敗血症および敗血症性ショックに対して持続緩徐式血液濾過器(セプザイリス<sup>®</sup>, SepXiris<sup>®</sup>)が、2014年7月1日に新たに保険収載された<sup>2)</sup>。そこでこのcytokine-adsorbing hemofilter(AN69ST)-CHDFの使用経験について報告する。

## 1 AN69

AN69, AN69STのAN69シリーズは、世界で最も使用されている持続的血液濾過膜である。AN69は、1969年にフランスで開発された膜で、アクリロニトリルに、メタリルスルホン酸ナトリウムを付加して、親水性を付与した共重合体である。以前、旭化成メディカルが製造販売していたポリアクリロニトリル(PAN)膜は、メタリルスルホン酸ナトリウムを含有せず、構造、性質も大きく異なっている<sup>2)</sup>。

AN69は均一構造で、陰性荷電膜である。このため、ACE阻害薬を服用している症例に使用すると、ブラジキニンが産生され、血管が拡張し、血圧が急激に低下することがある。また持続的血液浄化法に欠かせない抗凝固薬であるナファモスタットメシル酸塩を吸着してしまい、回路内凝固をきたしやすい。そのため使用には注意が必要な膜である。このAN69の膜表面をポリエチレンイミンで処理を行い、中性荷電膜とし、生体適合性と抗血栓性を高めたのがAN69ST膜である。AN69STは、中性荷電となったため、ブラジキニンが産生されることも減少し、ナファモスタットメシ

Clinical experience of using a newly evaluated cytokine-adsorbing (SepXiris<sup>®</sup>: AN69ST) hemofilter

Emergency and Intensive Care Center, Teikyo University Chiba Medical Center

Hidetoshi Shiga

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Chiba University Graduate School of Medicine

Hiroyuki Hirasawa

ル酸塩を抗凝固薬に用いて、安全に持続的血液浄化法が行えるようになった。膜素材の内部の陰性荷電はそのままなので、膜表面処理に影響を受けずに、吸着能はそのまま残されている<sup>2)</sup>。

AN69STは対称性膜のため、バルク層全体を吸着部位として使用可能であり、吸着の原理により cytokine を始めとする病因物質の除去が可能であると考えている。また PMMA 膜と比較してもバルク層の体積が約 1.7 倍大きく、より多くの物質の吸着除去が可能と考えられる<sup>2)</sup>。

## 2 AN69ST 承認にむけて施行した臨床治験

今回の治験は、重症敗血症および敗血症性ショック患者を対象として、cytokine を吸着除去することにより、組織酸素代謝失調の改善を介して臓器障害を改善し、患者の生存率の向上に寄与することを期待して<sup>3)</sup> 実施した<sup>4)</sup>。

治験施設は、千葉大学、帝京大学ちば総合医療センター、日本医科大学千葉北総病院、藤田保健衛生大学、山梨大学、君津中央病院の 5 大学と 1 病院の ICU とした。

Entry criteria は敗血症で、血中乳酸値 $\geq 36$  mg/dL ( $\geq 4.0$  mmol/L) を満たす症例とし、腎不全の有無は問わなかった。

専用のベッドサイドコンソール装置（ガンプロ社製 PF 装置）を使用して CHDF を施行した。PF 装置は高さ 162 cm、幅 49 cm で、本体にバッグを吊り下げて制御する重量制御方式である。海外ではすでに臨床使用されており、持続的血液浄化法のコンソールとして主流の機器となっている。

施行条件は、膜面積  $1.5 \text{ m}^2$  の AN69ST 膜を用い、抗凝固薬はナファモスタットメシル酸塩を使用した。血液流量は  $100 \text{ mL/min}$ 、透析液流量は  $500 \text{ mL/hr}$ 、濾過速度は  $600 \text{ mL/hr}$  とし、透析液、置換液は滅菌済みの血液濾過用重炭酸補充液を使用した（図 1）。

以上の条件で計 34 例に施行した。平均年齢は  $67.1 \pm 12.1$  (mean  $\pm$  S.D.) 歳、男女比は 19 : 15、ICU 入室時の血中乳酸値  $69.9 \pm 42.1 \text{ mg/dL}$ 、IL-6 血中濃度  $44,800 \pm 77,700 \text{ pg/mL}$ 、APACHE II スコアは  $32.4 \pm 10.4$  であった。28 日救命率は 73.5% であった。感染部位は腹腔内が最も多く 15 例、ついで肺の 10 例、皮膚、軟部組織の 6 例、その他 3 例であった。

血中乳酸値、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-10 および HMGB1 血中濃度を、3 日間（72 時間）施行した時の経時変化を図 2 に示した。いずれも早い段階で有意に低下した。

全体の救命率は 73.5% であった。APACHE II から算出した予測救命率 20.3% に比較して高い救命率であった。APACHE II でサブグループ化してみると、最も重症の APACHE II が 36 ポイント以上の群では予測救命率が 5.3% であったのに対して、実際の救命率は 53.8% であった（図 3）。

直接比較するのは困難であるが、当センターにおいて、敗血症で血中乳酸値 $\geq 36$  mg/dL ( $\geq 4.0$  mmol/L) を満たす症例を PMMA-CHDF で治療した群と、今回の治験の AN69ST-CHDF 治療群の 28 日救命率を APACHE II でサブグループ化して比較検討した。全症例と APACHE II 36 以上の群で、AN69ST-CHDF 治療群のほうが PMMA-CHDF 治療群の 28 日救命率を有意に上回っていた（図 4）。

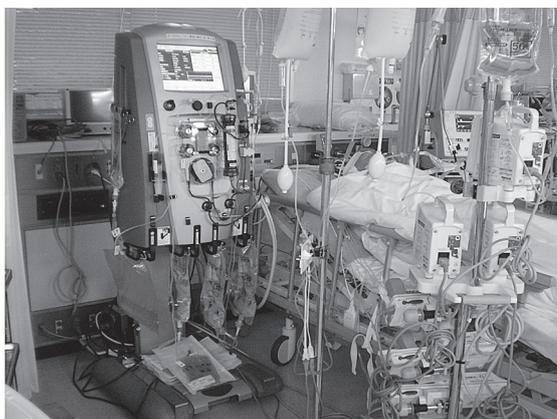


図 1 施行の実際・条件

Hemofilter	AN69ST (1.5 m <sup>2</sup> )
抗凝固剤	ナファモスタットメシル酸塩
QB	100 mL/min
QD	500 mL/hr
QF	600 mL/hr
透析液	血液濾過用重炭酸補充液
置換液	血液濾過用重炭酸補充液

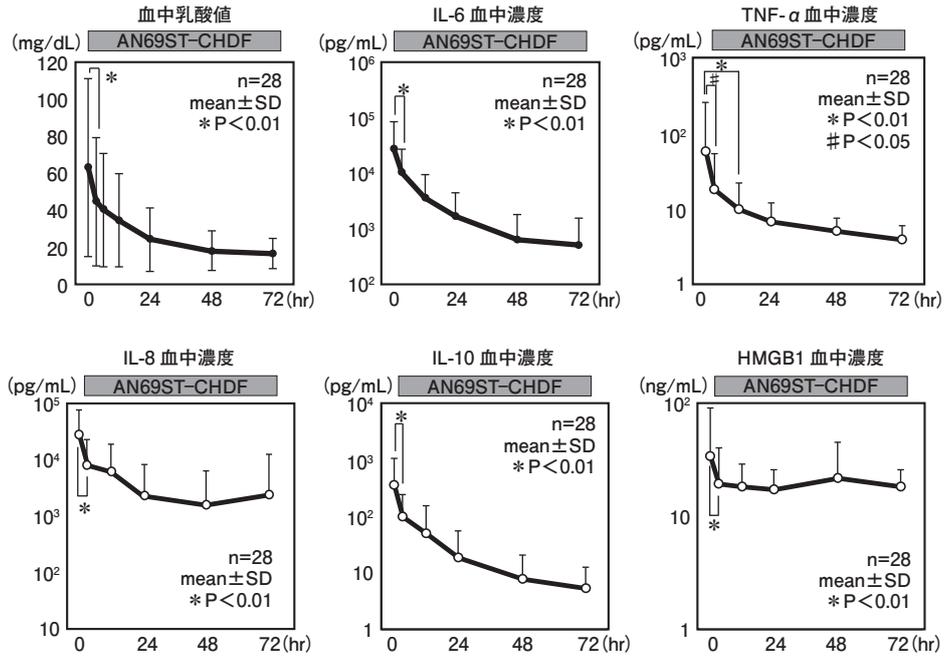


図2 血中濃度の経時変化

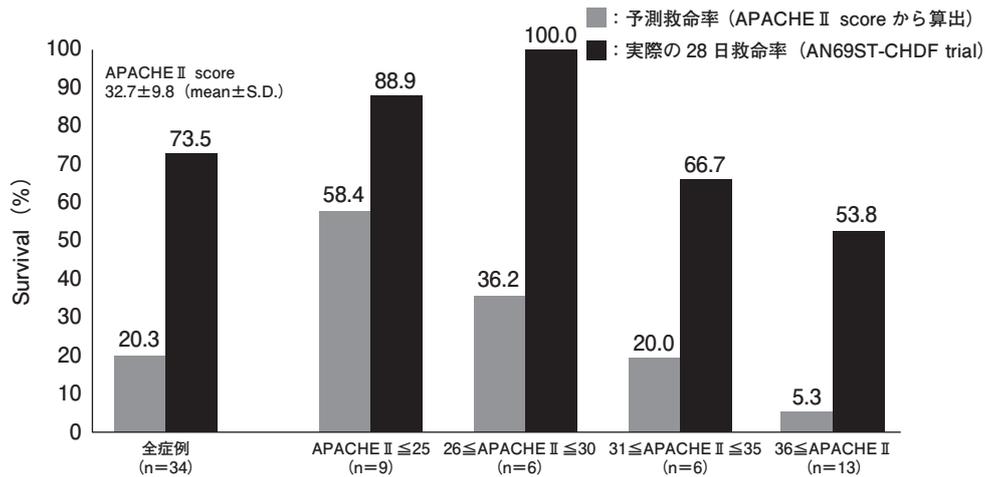


図3 予測救命率と AN69ST-CHDF 治療群における 28 日間救命率の比較 (文献3より引用)

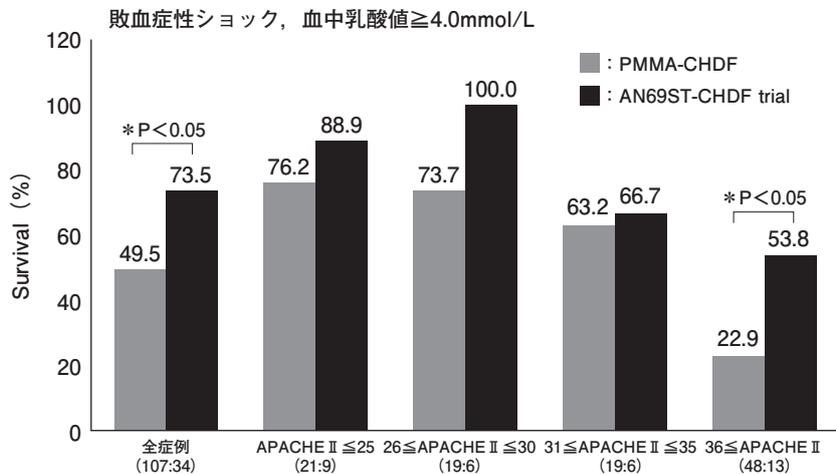


図4 PMMA-CHDF 治療群と AN69ST-CHDF 治療群の 28 日救命率比較 (帝京大学ちば総合医療センター (2010.01~2012.12))

表 1 SSC Guidelines 導入後の重症敗血症/敗血症性ショックの治療成績  
—2006-2010 の Before-After Study の比較—

	Shapiro	Shorr	Ferrer	Castellanos Ortega	Levy	Chiba PMMA-CHDF	Japan AN69ST-CHDF
国	US	US	Spain	Spain	(SSC database)	Japan	Japan
報告年	2006	2007	2008	2010	2010	2009	2014
症例数	116	60	1,465	384	15,022	114	34
年齢 (歳)	68.0 ± 16.0	61.4 ± 20.0	62.1 ± 16.3	64.5 ± 15.1	記載なし	63.5 ± 15.2	67.1 ± 12.1
APACHE II (predicted survival)	22.6 ± 8.8 (57.6%)	23.3 ± 9.6 (54.0%)	21.3 ± 7.8 (61.1%)	23.2 ± 7.8 (54.0%)	記載なし	27.0 ± 7.7 (39.5%)	32.7 ± 9.8 (20.3%)
救命率 (%)	79.7	70.0	68.9	62.5	65.2	82.4	73.5
Predicted Survival に対する割合	1.38	1.29	1.13	1.16	—	2.09	3.62

(文献 3 より)

### 3 治療効果の解釈

本治験は single arm 試験であり、治療効果の解釈には限界がある。そこで本治験の生存率と、Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of severe Sepsis and Septic Shock (SSCG) 導入前後の成績を報告した諸外国の論文の生存率とを比較してみた (表 1)<sup>5)</sup>。

これらは重症度が一定でないため、APACHE II から算出した予測生存率に対する実際の生存率の割合を比較した。諸外国からの報告が 1.13~1.38 であったのに対し、PMMA-CHDF が 2.09、本治験は 3.62 と良好な成績であったと思われる<sup>6)</sup>。

### 4 症例提示

AN69ST-CHDF の効果が認められたと思われる代表的な症例を提示する (図 5)。

症例は 78 歳女性、腎盂腎炎に起因する septic shock であり、大量のカテコラミン投与と輸液を必要として

いた。ICU 入室時はショック状態であり、乳酸値は 38.1 mg/dL と高値であったため、直ちに AN69ST-CHDF を開始した。その後、乳酸値は低下、循環動態も安定しカテコラミンを減量でき、尿量も増加傾向となった。ICU 入室時の IL-6 は 165,000 pg/mL と著明高値であったことが後日判明したが、これも AN69ST-CHDF 開始後は順調に低下していた。第 7 病日に AN69ST-CHDF を終了し、第 8 病日に一般病棟に転棟となった。

### 5 発売後の状況

当施設では発売後約半年で 17 症例に対し、のべ 117 本のセプザイリス® を使用した。データとして示す段階ではないが、臨床経験として受けた印象を述べる。

発売後は原則として膜面積 1.5 m<sup>2</sup> のセプザイリス® を用い、抗凝固薬はナファモスタットメシル酸塩を 20 mg/hr 使用した。血液流量は 150 mL/min、透析液流量は 500 mL/hr、濾過速度は 160 mL/hr とし、透析液、

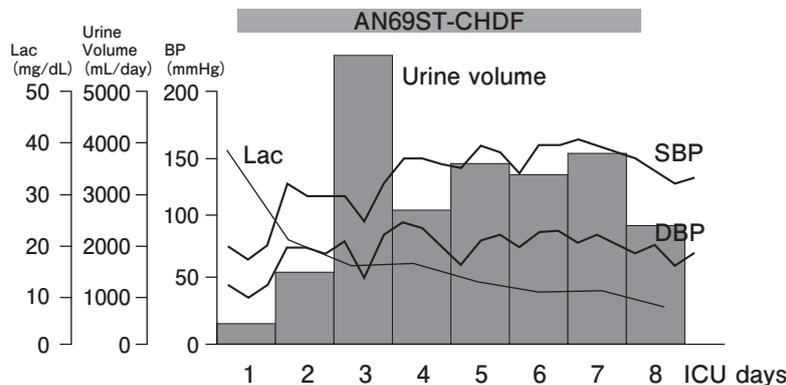


図 5 AN69ST-CHDF の効果が認められた症例

症例 16：78 歳，女性，腎盂腎炎，APACHE II：24，予測死亡率 52.5%

置換液は滅菌済みの血液濾過用重炭酸補充液を使用した。ベッドサイドコンソールにJUN-505 (JUNKEN MEDICAL 社製) を用いた。

治験の際と最も異なったのは、静脈側のチャンバーが凝固してしまうことであった。これは、血液回路、特に静脈側チャンバーの形状の違いと、セプザイリス<sup>®</sup>がナファモスタットメシル酸塩を吸着しないと考えられていたものの、ナファモスタットメシル酸塩の投与量を増加させても、返血側および動脈血のACTがあまり変化しないことから、実際はかなりの量のナファモスタットメシル酸塩が、セプザイリス<sup>®</sup>に吸着されていると考えられ、これらが影響しているものと考えられた。

そこで、ナファモスタットメシル酸塩を、抗凝固薬ラインと静脈側のチャンバーに10 mg ずつ投与することにした。筆者らの施設では、ナファモスタットメシル酸塩を5 mg/mLの濃度で使用しているが、静脈側のチャンバーで血液濾過用重炭酸補充液との間で白濁することが判明した。そこで、0.5 mg/mLの濃度(ナファモスタットメシル酸塩250 mg/5%ブドウ糖液500 mL)に変更し、20 mL/minの速度で投与することで白濁の問題を解決した。この際増加する輸液量(2 mL/min→20 mL/min)が無視できない量であることに注意が必要である。

しかし、これらの対策を講じても、24時間継続不能な症例も存在しており、さらなる工夫が必要であると思われる。次の手段としては、ナファモスタットメシル酸塩を30 mg/hr (20 mg/hrを抗凝固薬ラインに、10 mg/hrを静脈側チャンバーに投与)に増量することを検討している。またベッドサイドコンソールPF装置の発売が期待される。DICに対してトロンボモデ

ュリンアルファを投与している症例では、回路内凝固が抑えられているようである。

これまでの経験の中で、AN69ST-CHDFを施行したことが救命につながったと考えられる症例も確かに存在する。よって、施行に困難を伴う事を凌駕する多大なる効果が期待しうるので、今後は、より安全で確実な施行方法を模索していきたいと考えている。

## 6 結 語

重症敗血症および敗血症性ショックに対する hyper-cytokemia 対策として、AN69ST hemofilter を用いた AN69ST-CHDF は有用であると考えられた。

本内容は第40回日本集中治療学会で発表した。

## 文 献

- 1) 平澤博之：敗血症の病態生理と Cytokine Adsorbing Hemofilter-CHDF を用いたその制御 -up-to-date 2011. 日急性血浄化会誌, 2: 143-151, 2011.
- 2) 森山和広, 小野塚紀子, 綱島英人：Cytokine-adsorbing hemofilter：バクスターセプザイリス (AN69ST 膜 hemofilter). 人工臓器, 43: 232-236, 2014.
- 3) Hirasawa H, Oda S, Nakamura M, et al. : Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter for sepsis. Blood Purif, 34: 164-170, 2012.
- 4) 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: 211-218, 2014.
- 5) 平澤博之：重症敗血症/敗血症性ショックの今日的病態生理と持続的血液濾過透析 (CHDF) によるその制御. 日救急医会誌, 22: 85-116, 2011.
- 6) 平澤博之：敗血症の病態生理と診療の最近の話題. 日腹部救急医誌, 34: 815-822, 2014.