

綜 説

敗血症治療の新しい展望
—血液浄化療法を中心に—

中 村 司

新松戸中央総合病院腎、透析センター

New Aspects of Treatment for Sepsis
—Blood Purification—

Tsukasa NAKAMURA

*Kidney and Dialysis Center, Shinmatsudo Central General Hospital***Key words**: sepsis, endotoxin, polymyxin B-immobilized fiber, cytokine

敗血症, エンドトキシン, ポリミキシン固定化カラム, サイトカイン

I はじめに

敗血症の病態は複雑でいまだ解明されていないことも多く、近年の急速な医学の進歩をもってしても死亡率の高い疾患、症候群である。炎症性サイトカイン、アラキドン酸、凝固因子、補体、nitric oxide (NO)、キニンなどの種々の mediator の放出、活性化が進行性の多臓器不全を引き起こす。これまで、種々の治療法が開発され大規模研究が世界中で施行されてきたがいまだ有効な治療法が確立されていない。現在、補助療法の一つとして血液浄化療法が注目されている。今回、polymyxin B-immobilized fiber (PMX-F) 療法について種々の液性因子との関与の点を中心にして敗血症治療の新しい展望について著者らの成績を中心にして概説した。

II 今までの治療法のまとめ

A Tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-6

敗血症の原因因子の一つとして現在でも一番重要視されている。過剰なTNF- α の活性が“hyperinflammatory response”を導き重大な組織障害を起こし生命に関わる多臓器不全へと進展していく。しかしながら、敗血症の診断時には血中のTNF- α 濃度は疾患の重症度とは相関しないことも多い¹⁾。IL-6はTNFにより誘

導されるサイトカインの一つでありしばしば血中に増加したままとどまっているため、敗血症の活動性の指標として測定されることが多い。血中のIL-6濃度を評価することにより anti-TNF- α activity の評価にも使用できる。近年の研究により IL-6 promoter polymorphism (-174G/C) genotype は敗血症の発症には影響しないが、GG homozygous genotype は敗血症の予後に関与することが判明した²⁾。この関係は全身のIL-6の反応とは独立しているため他の遺伝的な因子の関与が推測される。Afelimomab (MAK 195 F) はヒトTNF- α と特異的に結合する murine monoclonal 抗体のF(ab')₂-fragmentであり、ヒトTNF- α の生物学的作用を中性化するのに有効である³⁾。多数の研究者が臨床データを報告しているが afelimomab 投与患者の中で投与前の血中IL-6濃度の高い人の予後が不良であり、そういう患者に対して適応があると報告している³⁾。しかしながら、The AFELIMOMAB Sepsis Study Group はIL-6の測定は予後判定には有用であるが、afelimomab は placebo と比較し生命予後には有意差がなかったと報告している。また、TNFに関する薬剤として lenercept が注目されている。Lenercept はヒト soluble p55 TNF receptor を融合させてできる recombinant protein であり、TNF と結合し中性化する⁴⁾。498名の敗血症患者に対する Phase II study では、早期では死亡率を減少させるが、時間が経過した状態の患者

別刷請求先: 中村 司 〒270-0034

松戸市新松戸1-380 新松戸中央総合病院腎、透析センター

には効果が少なかったと報告されている⁵⁾。The Lenercept Study Group は randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III 研究において 1,342名の敗血症の患者に lenercept を投与したが生命予後に関して有効ではなかったと報告している⁶⁾。

B Endotoxin antagonist

エンドトキシンはグラム陰性細菌の細胞壁に存在する構造物で、lipopolysaccharide (LPS) である。敗血症患者において血中エンドトキシン濃度の上昇は心機能低下、臓器障害、高死亡率と相関する。エンドトキシンとショックとの強い相関はエンドトキシンを抑制することが敗血症の重大なテーマの一つと考えられる⁷⁾。過去に多数のエンドトキシンに関する薬剤が開発されている。Antiendotoxin monoclonal antibody である HA-1A や E-5 が有名であるが、臨床での有効性は認められなかった⁸⁾⁹⁾。次に、新しい薬剤として rec-BPI, rec-ENP, CAP-18, E-5531が開発され臨床試験が世界中で施行されている¹⁰⁾。E-5531は LPS 刺激された monocyte からの TNF の放出を抑制する。32名の健常者に対して LPS を投与し敗血症状態を作り E-5531を投与するとサイトカイン、白血球数、CRP を改善することが報告された⁷⁾。また、endotoxin receptor は Toll-like receptor (TLR) 4 であり、E5531は endotoxin と TLR4との相互関係に対する antagonist として作用する¹¹⁾。Recombinant TNF receptor は TNF- α の生物学的活性を抑制することが知られており、敗血症治療に期待されたが生命予後の改善は認められなかった¹²⁾。また、エンドトキシンは単球上で発現される CD14と結合する。IL-6 の反応は CD14発現に依存する。CD14は LPS の主たる receptor と考えられており CD14の signal transduction を含めて研究が進められている。

III Polymyxin B-immobilized fiber

A PMX-F 療法の基礎

選択的エンドトキシン吸着カラムである PMX は、エンドトキシンの本体である lipid A とほぼ 1対1で結合しエンドトキシンの生物活性を中和する polymyxin-B を固定化したものである。回路構成としては一般の血液透析とそれほど差はなく血管からローラーポンプで引き出された血液を PMX カラムを通してまた、血管に戻すしくみになっている。カラムの血液充填量は135ml になっており血液回路と合計で約 200ml の充填量である。Blood access としては、通

常は大腿静脈にダブルルーメンカトリプルルーメンを挿入することが多いが、透析患者では shunt を使用する。施行条件は、血液流量80-100ml/min, 抗凝固剤は nafamostat mesilate を使用する (出血傾向のある患者が多いため)。施行時間は 2-3 時間が多い。PMX-F 療法の適応疾患、適応基準、開始時期などに関してはいまだ明確なものではなく、各施設により異なる。保険適応基準として、エンドトキシン血症を認めること、白血球数、心拍数、呼吸回数などが決められているが、エンドトキシンの測定自体の問題もあり、厳密に保険適応基準に従い施行されている症例がどの程度あるのかは定かではない。また、一般に PMX 療法の最も良い適応はグラム陰性菌による敗血症性ショックの中でエンドトキシン自体が病態の主たる役割を担っている症例と考えられている。しかしながら、後述するように MRSA を含むグラム陽性菌にも効果があることも多数報告されている。著者らの施設では、当初保険適応にのっとり、かつ通常の治療を 5 日間施行し効果がない症例に PMX-F を施行していたが、それでは遅い症例が多くなり、現在開始時期を検討中である。また、PMX-F 治療は 2 回まで保険適応であり、施設により初回の治療が無効である症例には 2 回目は施行しない方針の病院もあるが、著者らの施設では、ほぼ全症例48時間以内に 2 回施行し、良好な成績を報告している。

B 敗血症患者における臨床研究

PMX-F 療法は滋賀医大第 1 外科の小玉教授、谷教授のグループと東レの研究グループを中心に開発された治療法であり、信州大学においても多数の症例に施行され良好な成績が報告されている。詳細な PMX-F のデザインに関して東レの小路氏の総説を御参照いただきたい¹⁰⁾。最初の英文 paper として16名の敗血症に伴う多臓器不全患者に対する PMX-F 療法の効果が報告された¹³⁾。PMX-F 療法により血中エンドトキシン濃度が76pg/ml から21pg/ml に減少し、cardiac index も正常に回復し、ショックのため低下した血圧も上昇した。この論文により PMX-F 療法が敗血症に有効である可能性が強く示唆された。次に、The PMX Clinical Study Group は phase I clinical trial において PMX-F 療法によるエンドトキシン除去の効果について報告した¹⁴⁾。血中エンドトキシン濃度は生存者では著明に減少したが死亡者では変化を認めなかった。体温、血圧、心臓係数、血管抵抗、酸素消費係数などは著明に改善した。グループは、結論として、

PMX-F 療法は重症の敗血症の予後を改善する可能性があることを示唆した。しかしながら、患者の大部分が重症のため厳密なコントロールが使用されず、通常の治療との比較が困難であった。さらに、同研究グループは、臨床データ、血中 parameter と血中エンドトキシン活性の変化との相関を報告した¹⁵⁾。88名の敗血症と敗血症に伴う多臓器不全の患者に PMX-F 療法が施行され、2週間後の生存率は51%であった。生存群では、血中 TNF- α 、IL-6、IL-10、plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 活性は著明に減少したが、死亡群では TNF- α 以外の marker は変化を示さなかった。血中エンドトキシンが30%以上減少した群ではこれらの marker は著明に減少した。研究グループは、エンドトキシン吸着により血中炎症性サイトカインを減少、臨床所見を改善させ、かつ、血中エンドトキシンが適切に吸着された生存群ではこれらの parameter とエンドトキシン活性とは強い相関を示すと結論した。その後日本の多くの研究者が多数の英文論文を発表している。Teramoto ら¹⁶⁾は PMX-F は血清 amyloid protein A を吸着させるが CRP や low-density lipoprotein は吸着しないと報告した。Ikeda¹⁷⁾は、穿孔した腹膜炎に多臓器不全を合併した患者群に PMX-F 療法を施行し低下していた拡張期血圧、収縮期血圧、平均血圧すべてが改善し、また、増加した IL-6 や PAI-1 は減少し、PMX-F 療法の有効性を報告した。しかしながら、患者群の30%に 50,000/mm³以下の血小板低下が認められ注意が必要であるとも報告している。埼玉医大鈴木教授のグループは、48名の急性腎不全を伴う敗血症患者に対して CHDF 単独群と CHDF に PMX-F 療法併用群において生存率、炎症性サイトカインの変動を検討している¹⁸⁾。28日生存率は単独群では25%に対して併用群では75%であり、血中エンドトキシン、IL-6 濃度低下率も併用群の方が良好であると報告している。信州大学第1内科では acute respiratory distress syndrome (ARDS) に対する PMX-F 療法の効果を報告している¹⁹⁾。ARDS は肺毛細血管の透過性が亢進することにより惹起される重症急性低酸素血症が特徴であり、きわめて死亡率が高い。活性化された末梢血単球、肺胞マクロファージ、白血球、好中球などの炎症細胞が ARDS の病因に関与することが提唱されている。これらの活性化された炎症細胞とエンドトキシンとの関連が示唆されている。ARDS の患者の64%に血中エンドトキシンが陽性であることが Pittet ら²⁰⁾により

報告されている。28名の ARDS 患者のうち18名に PMX-F 療法を施行、10名は施行しなかった。施行群の生存率は約80%に対し未施行群は20%であった。また、施行群では収縮期血圧、拡張期血圧、PaO₂/FiO₂ 比は著明な改善が認められたが未施行群では改善しなかった。以上から、ARDS において PMX-F 療法は体循環動態や特に酸素飽和を改善することが示唆された。

C 著者らの施設での臨床研究

1 Metalloproteinase (MMP)-9

MMP-9 は正常組織基底膜を溶解する作用をもつ92 Kd の分子量の酵素である。MMP-9 は正常や病的状態の時種々の組織や体液中に含まれる。たとえば、糖尿病性腎症の患者の血中 MMP-9 濃度は腎障害が進行するとともに増加することが知られ、かつ ACE 阻害剤を投与することにより減少することも判明し、早期の腎症の活動性の指標となりうることが示唆されている²¹⁾。また、喫煙者と非喫煙者を比較すると血中 MMP-9 濃度は喫煙者の方が高いこともわかり、MMP-9 は癌との親密な関係はすでに多数報告されていることから、著者らは肺癌との相関を示唆している²²⁾。また、IgA 腎症や多発性嚢胞腎でも MMP-9 の産生が亢進することも報告している²³⁾²⁴⁾。今回、20名の敗血症性ショックの患者の血中 MMP-9 濃度と単球の MMP-9 mRNA を検討した²⁵⁾。死亡群では、生存群や正常者と比較し血中 MMP-9 濃度と単球の MMP-9 mRNA level は著明に増加し、PMX-F 療法により改善した。Fig. 1 に PMX-F 療法前後の血中 MMP-9 濃度の変動を示す。

2 Endothelin (ET)-1

ET は強力な血管収縮作用を持つ増殖促進ペプチドである。血中 ET 濃度は、本態性高血圧、虚血性心疾患、心不全、動脈硬化、糖尿病、慢性腎不全など種々の疾患や病態において増加する²⁶⁾⁻²⁸⁾。ヒトに大腸菌の LPS を注射すると敗血症性ショック類似の病態になり、血中 ET 濃度は3-7倍に増加する²⁹⁾。エンドトキシンは培養内皮細胞や単球の ET の分泌を促進することが *in vitro* での研究で報告されている³⁰⁾。今回、著者らは、血中 ET 濃度と末梢血単球中 ET-mRNA level が敗血症患者において変化するか、また、PMX-F 療法がそれらにどのように影響するか検討した³¹⁾。この論文は腎臓の専門誌にはじめて投稿したのであるが、reviewer および editor が PMX-F のことが全くわからず、しかしながら強い関心を持って

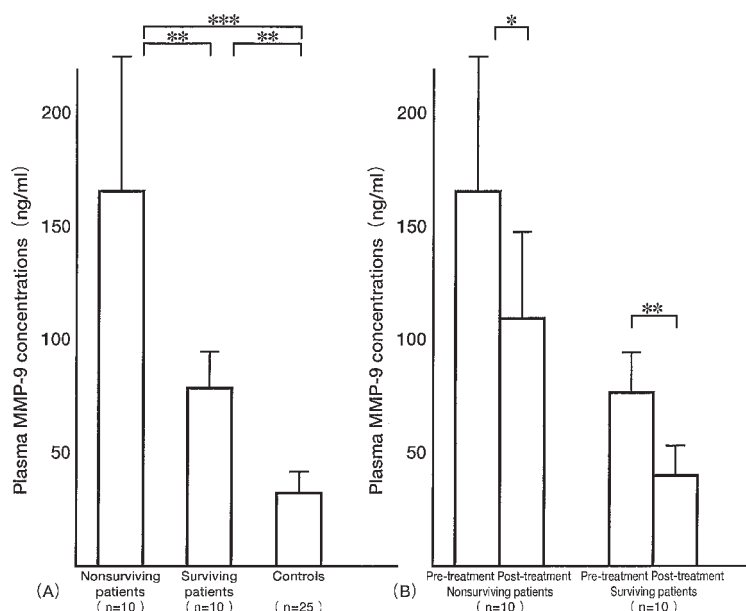


Fig. 1 (A) 敗血症患者(生存群と非生存群)と正常者の血漿 MMP-9 濃度
(B) PMX-F療法前後の血漿MMP-9 濃度
* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

いただき 4 回にわたるやりとりの後 1 年以上経過してやっと受理された印象深い論文である。16 名の敗血症の患者に対し PMX-F 療法を施行した。治療後の血中エンドトキシン濃度は 35pg/ml から 10pg/ml に減少し、増加した血中 ET 濃度と末梢血単球 ETmRNA level も減少した。以上より、敗血症患者ではエンドトキシン刺激により末梢血単球からの ET 産生が亢進しており、PMX-F 療法によりエンドトキシンを吸着することにより ET 産生が抑制されることが示唆された。また、透析患者の死因として現在でも感染症が多いが、著者らは、敗血症を合併した透析患者に PMX-F 療法を施行し予後を改善し血中 ET 濃度も改善することも報告している³²⁾。

3 Thrombomodulin (TM) and von Willebrand factor (vWF)

TM と vWF は内皮細胞の表面に存在し内皮障害や機能異常を起こした時、血中濃度が上昇することより内皮細胞障害の有用な指標と考えられている。糖尿病患者では、内皮細胞障害が早期に起こり microalbuminuria より前に血中 TM や vWF 濃度が上昇するため、腎症進展の指標になりうるということが報告されている³³⁾。今回、敗血症性ショック患者の血中 TM と vWF レベルが変化するか、また、PMX-F 療法がこれらに影響するかに関して検討した³⁴⁾。24 名の敗血症性ショック患者に PMX-F 療法を施行した。生存率は 54% であり、治療後血中エンドトキシン濃度は 41 pg/ml から 13pg/ml に減少し、収縮期血圧は 82mmHg から 118mmHg に上昇し、血中 TM および vWF 濃

度は減少した。Fig. 2 に TM の変動を示す。1 回目の PMX-F 療法後に血中 TM 濃度は有意に減少し 24 時間後の 2 回目の PMX-F 療法によりさらなる減少を示した。以上より vWF および TM は敗血症性ショックの病態に関与し PMX-F 療法はこれらの marker を減少させるのに有効であることが示唆された。

4 Erythropoietin (EPO) and neopterin

EPO は腎臓内科医としては透析からんだ研究に目がいきがちであるが、“oxygen delivery” という概念で敗血症に注目した。敗血症性ショックは組織への酸素供給が上手に作動せず低酸素状態になり、EPO の遺伝子発現が増加する³⁵⁾。IL-6 は低酸素による EPO 産生を増加させる。著者らは、鬱病の患者さんはある側面では低酸素状態にあるのではないかと推測し髄液を測定し EPO 濃度が高値を示し、抗鬱剤を投与し臨床症状が改善するとともに EPO 濃度も減少することを報告した³⁶⁾。EPO は赤血球産生を支配し酸素伝搬能力を所持する。腎臓、肝臓、脳、精巣、肺、脾臓など種々の器官がエリスロポエチンを産生する³⁷⁾。血中 EPO 濃度は低酸素状態により 1,000 倍に上昇する³⁶⁾。今回、著者らは、敗血症性ショック患者の血中 EPO 濃度は増加し PMF-F 療法により改善することを報告した³⁸⁾。また、死亡群の EPO 濃度は生存群に比べ 2 倍以上を示し、生命予後と相関した。Fig. 3 に PMX-F 療法の EPO と IL-6 濃度の変動を生存群と死亡群に分けて示す。また、ネオプテリンと soluble IL-2 receptor は炎症性疾患時に増加するが、敗

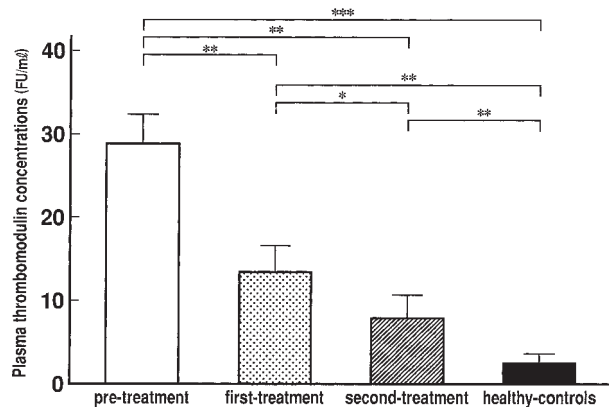


Fig. 2 敗血症患者におけるPMX-F療法の血漿thrombomodulin濃度の変動(治療前, 1回治療後, 2回治療後)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

血症の臨床経過の指標になりうるmarkerとして報告されている³⁹⁾。著者らは、敗血症患者の死亡群の血中ネオプテリン濃度(128nmol/l)およびIL-2 receptor濃度は(2,860U/ml)は生存群(62.0nmol/l, 1,570U/ml), 正常群(5.4nmol/l, 610U/ml)に比べ有意に増加していることを報告した⁴⁰⁾。また、PMX-F療法によりこれらのmarkerは有意に低下した。

5 Platelet

血小板活性は、血中のthromboglobulin (TG) やplatelet factor (PF)-4濃度の測定により評価される。また、soluble P-selectinも活性化のmarkerであるが正常者の流血中にも認められるが、溶血性尿毒症性症候群、血液透析、膠原病、増殖型腎炎などの病的状態では増加する⁴¹⁾。著者らは、血中P-selectin濃度はIgA腎症の活動性の指標として有用であり、抗血小板剤であるコメリアンを投与することにより血中濃度が減少することを報告した⁴²⁾。コメリアンはIgA腎症に保険適応がとれ日本腎臓学会でも専門の委員会が設置されている。著者らの施設でもIgA腎症を含む種々の腎炎患者にコメリアンは投与されているが、糖尿病性腎症や、多発性嚢胞腎に対しても腎保護作用があることを報告している⁴³⁾⁴⁴⁾。また、敗血症では血小板の活性化が起き、P-selectinは炎症反応を媒介する重要な役割を担う。今回、著者らは、敗血症性ショック患者において血中P-selectin, TG, PF-4濃度に変動するかどうか、また、PMX-F療法はこれらの濃度に影響するかに関して検討した⁴⁵⁾。50名の敗血症性ショック患者に対してPMX-F療法施行群(30名)

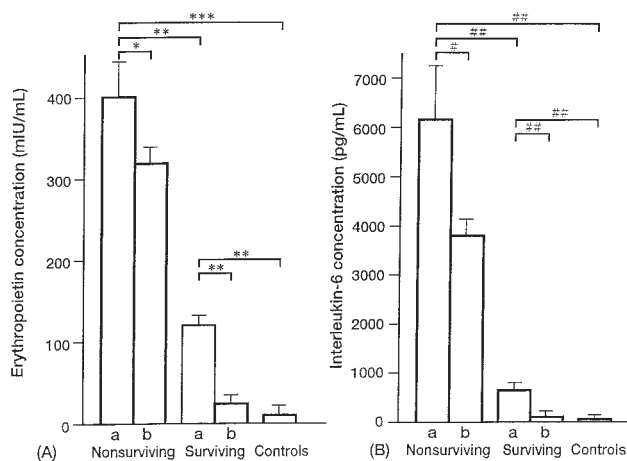


Fig. 3 敗血症患者(生存群と非生存群)におけるPMX-F療法の血中erythropoietinとinterleukin-6濃度の変動

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$,
$p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$

と非施行(20名)に分け血中P-selectin, PF-4, TGを測定した。治療前のこれらの濃度は正常群に比べ有意な増加を示した。PMX-F療法によりP-selectinは440ng/mlから130ng/mlへ、PF-4は88ng/mlから24ng/mlへ、TGは251ng/mlから53ng/mlへ改善した(Fig. 4)。しかしながらPMX-F非施行群でのこれらのmarkerの変動はほとんど認められなかった。以上から、P-selectin, PF-4, TGは敗血症性ショックに関連し、PMX-F療法はこれらのmarkerの濃度を減少させるのに有用であることが推測された。

6 Urinary podocytes

糸球体上皮細胞(以下podocyte)の障害は著明な形態変化を伴う。最も厳しいpodocyteの障害は糸球体基底膜からの剥離であり、剥離された細胞は尿中出现する。新潟県の吉田病院小児科の原部長らのグループは新潟大学との共同研究で、小児の種々の糸球体疾患においてpodocyteが尿中に検出できることを報告した⁴⁶⁾⁴⁷⁾。著者らも、podocyteの障害は糖尿病性腎症、巣状糸球体硬化症、ループス腎炎などの尿中にpodocyteが検出され、疾患活動性と相関があることも報告している⁴⁸⁾⁴⁹⁾。また、ループス腎炎の治療に関して、cyclophosphamideがazathioprineよりもpodocyte障害には有効であり、cyclophosphamideパルス療法は二重膜濾過血漿交換療法と同等の効果があることも報告しており、podocyteは種々の治療の効果判定、予後を推測するのに有用な指標となりうる考えられている⁵⁰⁾⁵¹⁾。敗血症に多臓器不全の一つとして急性腎不全を合併することは多いが、持続する低

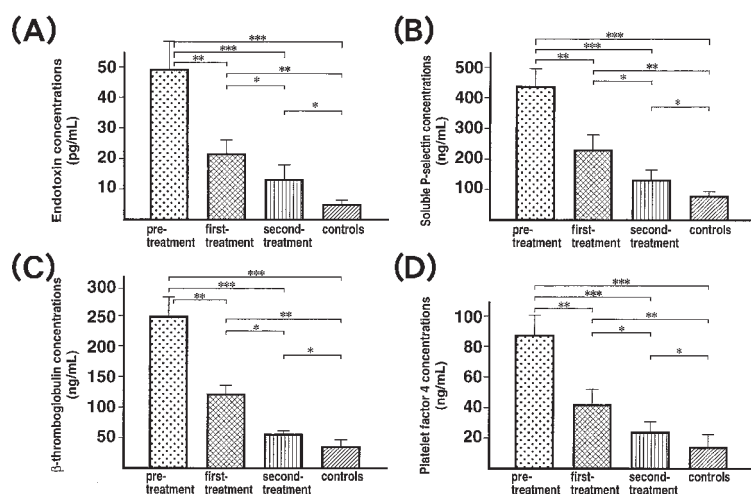


Fig. 4 敗血症患者におけるPMX-F療法の血中endotoxin (A), soluble P-selectin (B), β -thrombomodulin (C), platelet factor 4 (D) 濃度の変動
* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

血圧により腎臓が低酸素状態になること、また、種々の mediator による腎臓への作用などが推測されている⁵²⁾。しかしながら、腎機能障害を引き起こす正確な機構はいまだ不明である。敗血症における腎障害は大変複雑であり、多くの研究者はエンドトキシンにより惹起される腎障害に注目している。著者らは、腎臓の細胞はLPSと相互作用するため直接的な腎臓への影響を推測し、敗血症による腎障害をおこす患者の尿中に podocyte が検出できるかどうか、また、PMX-F療法がどのような影響を及ぼすかについて検討した⁵³⁾。重症の敗血症の患者20名中12名に尿中に podocyte が検出できPMX-F療法によりエンドトキシンを除去することにより尿中 podocyte 数も低下した。以上から、敗血症に伴う腎障害患者では、尿中 podocyte は有用な指標であり、PMX-F療法は podocyte の剥離の抑制に有効なことが示唆された。

7 Troponin T

透析患者の死因として心臓血管系が一番多い。Left ventricular mass の増加が心臓血管系の死因として重要である⁵⁴⁾。血液透析患者では、左室肥大、間質の線維化、内皮障害などが冠動脈血流を低下させる。トロポニンTは心筋障害の優れた指標と考えられ、creatinine kinase MB よりも特異性がある⁵⁵⁾。心筋トロポニンTは、ごく早期の心筋細胞障害も指標になり左室肥大における心筋の再構築にも関与している。著者らは、血中心筋トロポニンT濃度は左室肥大を伴う透析患者の方が伴わない患者よりも高く、また、透析そのものは血中心筋トロポニン濃度には影響しないことを報告している⁵⁶⁾。敗血症では心機能は生理学的にも代謝学的にも著明に変化する⁵⁷⁾。心筋トロポニンTは敗血症患者の心機能障害を正確に把握するために重

要な指標である⁵⁷⁾。今回、著者らは、血中トロポニンT濃度が血液透析患者に合併した敗血症において変化するか、また、PMX-F療法がどのような影響を及ぼすかについて検討した⁵⁸⁾。14名の敗血症を伴う血液透析患者、14名の敗血症を伴わない血液透析患者、12名の正常者を対象にした。敗血症を伴う群の心筋トロポニンT濃度(0.56 μ g/l)は伴わない群(0.16 μ g/l)および正常群(0.03 μ g/l)よりも著明に増加した。また、心筋トロポニンT濃度は血中エンドトキシン濃度と強い相関を示した。14名の敗血症患者を無作為にPMX-F施行群(7名)、非施行群(7名)に分けた。PMX-F施行により血中トロポニンT濃度は0.62 μ gから0.26 μ gに有意に低下したがPMX-F非施行群では有意な変化を認めなかった。以上より、血液透析患者に合併した敗血症では、心筋障害が起こると心筋トロポニンT濃度は上昇し、PMX-F療法は心筋障害の改善にも有用であることが示唆された。

8 Urinary albumin excretion

Microalbumin は、腎臓だけでなく心臓血管系の早期障害の指標として考えられている⁵⁹⁾。Microalbuminuria は糖尿病性腎症の重要な早期徴候であり、全身の内皮細胞障害と強く相関している。糖尿病性腎症の治療効果を検討する上で microalbumin の変動は非常に重要な役割を果たす。著者らは、糖尿病性腎症患者に troglitazone(当然発売中止になる前)、pioglitazon, cerivastatin(発売中止になる前)などを投与し microalbuminuria, 種々の mediator の改善を報告している⁶⁰⁾⁶¹⁾。また、外傷は全身炎症反応に関与し種々の mediator が放出され、全身の透過性が亢進し組織障害を引き起こす⁶²⁾。外傷患者の中には受傷後24時間以内にアルブミン尿が増加する人もいる⁶³⁾。外傷患者

は高サイトカイン血症を引き起こすことも多く、また、敗血症も合併しやすい。今回、著者らは、外傷に合併した敗血症のアルブミン尿が増加するかどうか、また、PMX-F療法がどのように影響するかに関して検討した⁶⁴⁾。12名の敗血症を合併しない外傷患者、18名の敗血症を合併した外傷患者、10名の正常者を対象にした。18名の敗血症患者をPMX-F施行群(9名)と非施行群(9名)に無作為に分けた。30名の外傷患者のアルブミン尿(5.2mg/mmol)は、正常者(1.0mg/mmol)に比し増加した。敗血症を合併するとアルブミン尿は16.6mg/mmolまで増加した。血中エンドトキシン値とアルブミン尿は強い相関を示した(Fig. 5)。PMX-F施行群ではアルブミン尿は17.0mg/mmolから4.2mg/mmolまで改善した。PMX-F非施行群では、アルブミン尿は有意な変動を示さなかった。以上より敗血症を合併した外傷患者は透過性が亢進し、アルブミン尿が増加しPMX-F療法により改善することが示唆された。

9 Hypothermic sepsis

低体温敗血症は頻度が少なく(敗血症患者全体の10%)、予後不良と考えられている⁶⁵⁾。敗血症に関連する低体温はショックを伴いやすく死亡することが多い⁶⁶⁾。しかしながら、低体温になる病態生理がまだまだ不詳である。いままで述べてきたように敗血症患者では種々のサイトカインを含むmarkerが増加することが多い。体温上昇が免疫反応の種々のmarkerを刺激しているが、低体温では反応が悪いため予後が不良と推定されている⁶⁷⁾。Marikら⁶⁷⁾は、血中サイトカイン濃度は低体温群と高体温群では有意差を認めず、かつ、体温とサイトカイン濃度も相関しなかったと報告した。

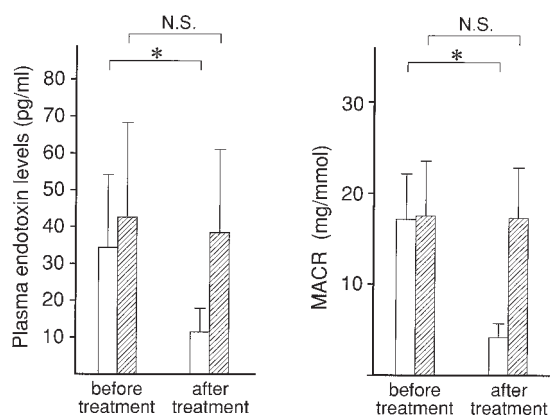


Fig. 5 PMX-F療法前後と通常治療前後の血漿endotoxin濃度とアルブミン尿(MACR)の変動(左:PMX-F, 右:通常治療) * p<0.01

今回、著者らは、120名の通常の敗血症患者と20名の低体温敗血症患者において比較検討した⁶⁸⁾。低体温群は無作為にPMX-F施行群(10名)、非施行群(10名)に分けた。当初の予測に反して、血中endotoxin, IL-6, EPO, TM, vWF濃度は低体温群が通常群と比較し有意に増加していた。また、Fig. 6に示すようにPMX-F療法により体温は有意に上昇したが、非施行群での体温の変動はほとんど認められなかった。また、各種mediatorはPMX-F療法により有意に低下した。以上より低体温の敗血症症例は少ないが、各種mediatorは増加し、PMX-F療法により改善することが示唆された。なぜ、Marikらのデータと異なるデータになったのか不詳であるが患者背景の違いや人種差も関与しているのかもしれない。しかしながら、低体温になる機構はいまだ不詳であり、中枢神経系の異常, prostaglandin, free radicalの関与などが推測されている。エンドトキシン吸着により体温の上昇が認められたことから通常の体温調節以外の特別な機構がエンドトキシンにあるのではないかと著者らは推測している。今後、さらに症例を増加し詳細に検討する必要があると考えている。

10 Gram-positive bacteria

グラム陽性菌による敗血症は皮膚、傷口、軟部組織からの発症が多く、消化管、泌尿器からの発症が多いグラム陰性菌と異なる⁶⁹⁾。滋賀医大小玉教授、谷教授のグループは、グラム陽性菌(MRSAを含む)あるいは混合感染による敗血症では微量のエンドトキシンが存在しそれを除去することによりPMX-F療法は効果があることを初めて報告した¹³⁾¹⁴⁾。しかしながら、正確な機構はいまだ不詳である。近年、MRSA感染

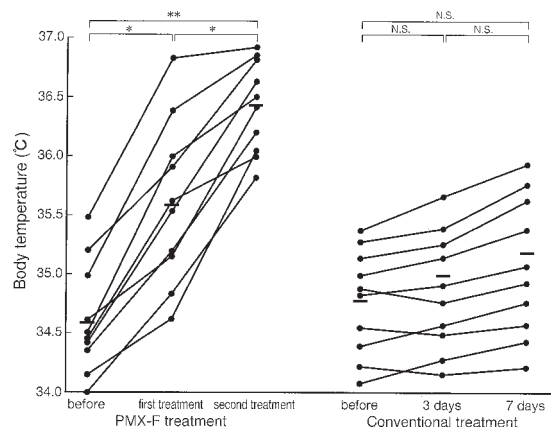


Fig. 6 低体温敗血症患者のPMX-F療法と通常治療の体温の変動 * p<0.05, ** p<0.01

症に対して teicoplanin が開発され臨床効果が多数の臨床医から報告されている⁷⁰⁾。MRSA 感染症に対して vancomycin が一番頻繁に使用されているが腎毒性、red-man syndrome、半減期などより teicoplanin の使用が増加している⁷¹⁾。今回、MRSA 敗血症患者に PMX-F 療法、teicoplanin、両者併用療法を施行し予後を比較検討した⁷²⁾。60名の MRSA 敗血症患者を無作為（同意済み）に(A) PMX-F 群（15名）、(B) teicoplanin 群（15名）、(C)併用群（20名）、(D)非施行群（10名）に分けた。生存率は、各53%、47%、90%、20%であり（A versus C: $p < 0.05$, B versus, C: $p < 0.01$, C versus D: $p < 0.001$ ）、平均入院日数は各、44、42、28、50日であった。以上より、PMX-F と teicoplanin 併用療法は MRSA 敗血症に有効であることが示唆された。今回は、これだけのデータしか報告していないが、現在、種々のエンテロトキシン、サイトカインなど検討中である。また、MRSA 感染後に腎症が発症することが筑波大学腎臓内科小山教授のグループが報告しているが⁷³⁾⁷⁴⁾、著者らは、MRSA 腎症に PMX-F 療法を施行し種々のマーカーを現在検討している（未発表データ）。しかしながら、グラム陽性菌にどのような機構で PMX-F が効果があるのかいまだ不詳であり、今後基礎的な研究や臨床的データの積み重ねが必要である。

IV Other blood purification

A Continuous hemofiltration (CHF)

CHF は敗血症の補助療法として血中の種々の marker を除去するのに有用な治療である。一般的には、1時間1リットル以内の少ない量の CHF より1時間6リットルの大量の CHF の方が血行動態的にも、生命予後も優れていると考えられている。CHF の効果には ultrafiltrate volume, filters, buffer solutions などが関与する。Rogiers ら⁷⁵⁾は、CHF の効果判定をするために血中の lactate, TNF- α 濃度をエンドトキシンショックの犬をモデルに検討した。1時間3リットルよりも6リットル CHF の方が血行動態を改善し、増加した血中乳酸濃度を減少した。しかしながら、これらの効果は、TNF- α 除去によるものではなかったと報告した。Cole ら⁷⁶⁾は11名の敗血症性ショックに多臓器不全を伴う患者に1時間6リットルと1リットルの CHF を8時間施行し比較検討した。6リットル CHF の方が1リットル CHF に比し norepinephrine を減量でき、C3 と C5a 濃度も減少できた

ことなどから high volume CHF の方が敗血症治療には適していると報告している。また、血漿交換療法も敗血症に施行されることもあるが、Schmidt ら⁷⁷⁾は、19名の敗血症患者に血漿交換と CHF を併用し、24名は体外循環療法を施行せずに効果を比較検討し、併用療法は多臓器不全を持つ敗血症患者の予後を改善する可能性が示唆された。CHF はエンドトキシン、サイトカイン、活性酸素、アラキドン酸代謝物を除去することから、ある意味では免疫療法の一つとも考えられる。しかしながら、CHF は intermittent HD (hemodialysis) と比較して有効かどうか賛否両論がある。John ら⁷⁸⁾は、30名の急性腎不全を伴う敗血症患者に CHF (20名)、HD (10名) を施行し、全身の血行動態は CHF が HD よりも著明に改善したが、splanchnic regional perfusion (pHi, pCo2i, pCO2 gap) は改善しなかったと報告している。Splanchnic perfusion を維持することは敗血症患者の合併症を減少させ、かつ予後を改善すると考えられている。また、procalcitonin は敗血症患者の予後を決定する重要な因子であるが、CHF により増加した procalcitonin 濃度は改善することが報告されている⁷⁹⁾。また、敗血症患者では、電解質異常が起きやすく、CHF をはじめ各種持続体外循環療法が有効と考えられている。敗血症患者において入院24時間以内は低リン血症が頻回に認められ、著者らも敗血症患者に低リン血症を認め PMX-F 療法により改善することを報告し低リン血症はエンドトキシンにより惹起されることが示唆された⁸⁰⁾。Morimatsu ら⁸¹⁾は、急性腎不全を伴う critically ill patients においてカルシウム、リン、マグネシウムの異常が頻回に認められ、CHF や continuous hemodiafiltration (CHDF) により改善することを報告している。

B Continuous hemodiafiltration (CHDF)

CHDF は最も popular な治療であり、血液浄化の技術に不慣れなスタッフでも安全に施行できると考えられている。CHDF は3万から4万ダルトンの分子量の物質を除去できる。CHDF は CHF と HD を兼ね備えた治療法である。しかしながら、どのような機構で敗血症における血行動態、免疫反応に効果があるのかいまだ不詳の点が多い。免疫に関与する物質は、diffusion, adsorption, convection などにより除去される⁸²⁾。Ronco ら⁸³⁾は、hydrophobic resin (coupled plasmafiltration and adsorption) (CPFA) による nonselective plasma adsorption が血行動態を改善す

るかどうかが検討した。敗血症性ショック患者ではHDに連結したcoupled plasmafiltration-adsorptionの方がCHDFよりも血行動態を改善したが、血中TNF- α とIL-10濃度の変動は両者に有意差を認めなかったと報告している。しかしながら、近年、CHDFは敗血症性ショック、外傷、急性肺炎に伴う二次性の多臓器不全の治療および、予防に応用され、また、血漿交換による副作用予防における人工肝補助として有用と考えられている⁸⁴⁾。また、多臓器不全を伴う心不全患者にCHDFを施行すると、肺動脈圧を低下、心係数を増加、全身血管抵抗係数を低下、組織の酸素代謝を改善させることも報告されている⁸⁵⁾。栄養管理は、多臓器不全患者の予後の面では最も重要な治療の一つである。しかしながら、過剰代謝を起こしている多臓器不全患者に十分な栄養を供給することはきわめて難解であり、特に、輸液量のコントロールが最も大変な問題である。CHDFは過剰な水分を除去する方法として、栄養管理上有用な治療である⁸⁶⁾。

V ま と め

血液浄化療法は、体液、電解質、酸-塩基平衡の管理、種々の炎症性サイトカイン除去などに有用な治療法であり、敗血症、敗血症性ショックを含む緊急医療には不可欠である。著者らは、敗血症の病態としてエンドトキシンが最も重要と考え、PMX-F開発に深く関わる東レ：小路久敬氏と種々の共同研究を施行し成

果を報告してきた。当初、海外に論文を投稿すると“*What is PMX-F?*” “*It will require a multi-centered, randomized, double-blinded study involving numerous patients who meet a strict set of criteria for inclusion.*” “*This will require at least some comparison between the outcome of patients treated with the technique and those who received alternative treatment modalities.*”などのcommentsが多数存在し、最初の論文がacceptされるのに1年半の月日を要した。現在では、PMX-F療法は世界に認知され、ヨーロッパでも治験が開始され良好なデータが集積されている。米国での普及はまだ、困難のようであるが、PMX-F療法が有用であることは米国の臨床医や研究者も十分理解している。日本でも、血液浄化に関与する医師だけでなく一般臨床医もPMX-Fのことをご理解いただくために、今回、信州医学雑誌に投稿した。

謝 辞

今回、本論文の記述の機会を与えてくださいました、信州医学雑誌編集部長（平成14年）江原先生、編集委員の先生方に深謝致します。また、上司の順天堂大学医学部腎臓内科・小出 輝名誉教授、新松戸中央総合病院・川越康博院長をはじめ共同研究をさせていただいている先生方に深謝致します。

文 献

- 1) Heney D, Whicher JT: Factors affecting the measurement of cytokines in biological fluids: Implications for their clinical measurement. *Ann Clin Biochem* 32: 358-362, 1995
- 2) Schluter B, Raufhake C, Erren M, Schotte H, Kipp F, Rust S, Aken HV, Assmann G, Berendes E: Effect of interleukin-6 promoter polymorphism (-174 G/C) on the incidence and outcome of sepsis. *Crit Care Med* 30: 32-37, 2002
- 3) Reinhart K, Wiegand-Lohnert C, Grimminger F: Assessment of the safety and efficacy of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody-fragment, MAK 195F, in patients with sepsis and septic shock: A multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study. *Crit Care Med* 24: 733-742, 1996
- 4) Ashkenazi A, Marsters SA, Capon DJ: Protection against endotoxic shock by a tumor necrosis factor immunoadhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 10535-10539, 1991
- 5) Abraham E, Glauser MP, Butler T: p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock: A randomized controlled multicenter trial. *JAMA* 277: 1531-1538, 1997
- 6) Abraham E, Laterre PF, Garbino J, Pingleton S, Butler T, Dugernier T, Margolis B, Kudsk K, Zimmeri W, Anderson P, Reynaert M, Lew D, Lesslauer W, Passe S, Cooper P, Burdeska A, Modi M, Leighton A, Salgo M, Van der Auwera P, The Lenercept Study Group: Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial

- with 1342 patients. *Crit Care Med* 29 : 503-510, 2001
- 7) Bunnell E, Lynn M, Habet K, Neumann A, Perdomo CA, Friedhoff LT, Rogers SL, Parrillo JE : A lipid A analog, E5531, blocks the endotoxin response in human volunteers with experimental endotoxemia. *Crit Care Med* 28 : 2713-2720, 2000
 - 8) Luce JM : Introduction of new technology into critical care practice : A history of HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *Crit Care Med* 21 : 1233-1241, 1993
 - 9) Bone RC, Balk RA, Fein AM, Perl TM, Wenzel RP, Reines HD, Quenzer RW, Iberti TJ, MacIntyre N, Schein RMH, The E5 Sepsis Study Group : A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin : Results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 23 : 994-1006, 1995
 - 10) Shoji H, Tani T, Hanasawa K, Kodama M : Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge : Designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther Apher* 2 : 3-12, 1998
 - 11) Chow JC, Young DW, Golenbock DT : Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. *J Biol Chem* 274 : 10689-10692, 1999
 - 12) Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM : Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein. *N Engl J Med* 334 : 1697-1702, 1996
 - 13) Aoki H, Kodama M, Tani T, Hanasawa K : Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* 167 : 412-417, 1994
 - 14) Kodama M, Tani T, Hanasawa K, Hirata K, Hirasawa H, Oda S, Otsuka T, Yamamoto Y, Kanesaka S, Takahashi Y, Maekawa K, Wakabayashi Y, Tamakuma S, Sugimoto T, The PMX Clinical Study Group : Treatment of sepsis by plasma endotoxin removal : hemoperfusion using a polymyxin-B immobilized column. *J Endotox Res* 4 : 293-300, 1997
 - 15) Tani T, Hanasawa K, Kodama M, Imaizumi H, Yonekawa M, Saito M, Ikeda T, Yagi Y, Takayama K, Amano I, Shimaoka H, Ohta M, Okahisa T, Koga N, Fujita N, Yamasa H : Correlation between plasma endotoxin, plasma cytokines, and plasminogen activator inhibitor-1 activities in septic patients. *World J Surg* 25 : 660-668, 2001
 - 16) Teramoto K, Nakamoto Y, Kunitomo T, Shoji H, Tani T, Hanazawa K, Kodama M : Removal of endotoxin in blood by polymyxin B immobilized polystyrene-derivative fiber. *Ther Apher* 6 : 103-108, 2002
 - 17) Ikeda T : Hemoadsorption in critical care. *Ther Apher* 6 : 189-192, 2002
 - 18) Suzuki H, Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Kanno Y, Moriwaki K : Continuous hemodiafiltration with polymyxin-B immobilized fiber is effective in patients with sepsis syndrome and acute renal failure. *Ther Apher* 6 : 234-240, 2002
 - 19) Tsushima K, Kubo K, Koizumi T, Yamamoto H, Fujimoto K, Hora K, Kan-nou Y : Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome. *J Clin Apher* 17 : 97-102, 2002
 - 20) Pittet JF, Mackerise RC, Martin TR, Matthay MA : Biological markers of acute lung injury : prognostic and pathogenic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 1187-1192, 1997
 - 21) Ebihara I, Nakamura T, Shimada N, Koide H : Increased plasma metalloproteinase-9 concentrations precede development of microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 32 : 544-550, 1998
 - 22) Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H : Effect of cigarette smoking on plasma metalloproteinase-9 concentration. *Clin Chim Acta* 276 : 173-177, 1998
 - 23) Koide H, Nakamura T, Ebihara I, Tomino Y : Increased mRNA expression of metalloproteinase-9 in peripheral blood monocytes from patients with immunoglobulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 28 : 32-39, 1996
 - 24) Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Ebihara I, Shimada N, Koide H : Elevation of serum levels of metalloproteinase-1, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and type IV collagen, and plasma levels of metalloproteinase-9 in polycystic kidney disease. *Am J Nephrol* 20 : 32-36, 2000
 - 25) Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Shoji H, Koide H : Modulation of plasma metalloproteinase-9 concentrations

- and peripheral blood monocyte mRNA levels in patients with septic shock. Effect of fiber-immobilized polymyxin B treatment. *Am J Med Sci* 316 : 355-360, 1998
- 26) Ebihara I, Nakamura T, Takahashi T, Tomino Y, Shimada N, Koide H : Increased endothelin-1 mRNA expression in peripheral blood monocytes of dialysis patients. *Perit Dial Transplant* 17 : 595-601, 1997
 - 27) Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Shimada N, Koide H : Effect of cerivastatin on urinary albumin excretion and plasma endothelin-1 concentrations in type 2 diabetes patients with microalbuminuria and dyslipidemia. *Am J Nephrol* 21 : 449-454, 2001
 - 28) Nakamura T, Suzuki S, Ushiyama C, Shimada N, Koide H : Effect of phosphodiesterase III inhibitor on plasma concentrations of endothelin-1 and tumor necrosis factor in patients with acute heart failure. *Acta Cardiol* 57 : 19-21, 2002
 - 29) Weitzberg E, Lundberg JM, Rudehill A : Elevated plasma levels of endothelin in patients with sepsis syndrome. *Circ Shock* 32 : 222-226, 1991
 - 30) Ehrenreich H, Anderson RW, Fox CH, Rieckman P, Hoffman GS, Travis WD : Endothelins, peptides with potent vasoactive properties, are produced by human macrophages. *J Exp Med* 122 : 1741-1748, 1990
 - 31) Ebihara I, Nakamura T, Shimada N, Shoji H, Koide H : Effect of hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber on plasma endothelin-1 and endothelin-1 mRNA in monocytes from patients with sepsis. *Am J Kidney Dis* 32 : 953-961, 1998
 - 32) Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Shoji H, Shimada N, Ebihara I, Koide H : PMX-F reduces increased plasma endothelin-1 concentrations in hemodialysis patients with sepsis. *Ren Fail* 22 : 225-234, 2000
 - 33) Stehouwer CDA, Fischer HRA, van Kujik AWR, Polak BCP, Donker AJM : Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 44 : 561-564, 1995
 - 34) Nakamura T, Suzuki Y, Shimada N, Ebihara I, Shoji H, Koide H : Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber attenuates the increased plasma levels of thrombomodulin and von Willebrand factor from patients with septic shock. *Blood Purif* 16 : 179-186, 1999
 - 35) Parrillo JE : Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 328 : 1471-1477, 1993
 - 36) Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H : Elevated levels of erythropoietin in cerebrospinal fluid of depressed patients. *Am J Med Sci* 315 : 199-201, 1998
 - 37) Maxwell PH, Ferguson DJP, Nicholls LG, Iredale JP, Pugh CW, Johnson MH, Ratcliffe PJ : Sites of erythropoietin production. *Kidney Int* 51 : 524-526, 1997
 - 38) Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Koide H : Changes in plasma erythropoietin and interleukin-6 concentrations in patients with septic shock after hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber. *Int Care Med* 24 : 1272-1276, 1998
 - 39) Yao M, Yu Y, Wang YP, Tian HM, Sheng ZY : Elevated serum neopterin level : its relation to endotoxaemia and sepsis in patients with major burns. *Eur J Clin Invest* 26 : 224-230, 1996
 - 40) Nakamura T, Ebihara I, Shimada N, Suzuki S, Ushiyama C, Shoji H, Koide H : Effects of hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fibre on serum neopterin and soluble interleukin-2 receptor concentrations in patients with septic shock. *J Infection* 37 : 241-247, 1999
 - 41) Kawabata K, Nagake Y, Shikata K, Fukuda S, Nakazono H, Takahashi M : Soluble P-selectin is released from activated platelet in vivo during hemodialysis. *Nephron* 78 : 148-155, 1998
 - 42) Ebihara I, Nakamura T, Suzuki S, Ushiyama C, Shimada N, Suzuki M, Koide M : Effect of dilazep dihydrochloride on plasma P-selectin concentrations in patients with IgA nephropathy. *Nephron* 85 : 281-282, 2000
 - 43) Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Hara M, Koide H : Effect of the antiplatelet drug dilazep dihydrochloride on urinary podocytes in patients in the early stage of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 23 : 1168-1171, 2000

- 44) Nakamura T, Ushiyama C, Takahashi Y, Tanaka A, Shimada N, Ebihara I, Koide H : Effect of dilazep dihydrochloride on urinary albumin excretion in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron* 88 : 80-82, 2001
- 45) Nakamura T, Ebihara I, Shoji H, Ushiyama C, Suzuki S, Koide H : Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients : Decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor 4 and b-thromboglobulin. *Inflamm Res* 48 : 171-175, 1999
- 46) Hara M, Yamamoto T, Yanagihara T, Takada T, Itoh M, Adachi Y, Yoshizumi A, Kawasaki K, Kihara I : Urinary excretion of podocalyxin indicates glomerular epithelial cell injuries in glomerulonephritis. *Nephron* 69 : 397-403, 1995
- 47) Hara M, Yanagihara T, Takada T, Itoh M, Matsuno M, Yamamoto T, Kihara I : Urinary excretion of podocytes reflects disease activity in children with glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 18 : 35-41, 1998
- 48) Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I, Koide H : The urinary podocyte as a marker for the differential diagnosis of idiopathic focal glomerulosclerosis and minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 20 : 175-179, 2000
- 49) Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I, Koide H : Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 1379-1383, 2000
- 50) Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Hara M, Koide H : Effect of cyclophosphamide or azathioprine on urinary podocytes in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Nephron* 87 : 192-193, 2001
- 51) Nakamura T, Ushiyama C, Hara M, Osada S, Ugai K, Shimada N, Hayashi K, Ebihara I, Koide H : Comparative effects of plasmapheresis and intravenous cyclophosphamide on urinary podocyte excretion in patients with proliferative lupus nephritis. *Clin Nephrol* 57 : 108-113, 2002
- 52) Camussi G, Ronco C, Montrucchio G, Piccoli G : Role of soluble mediators in sepsis and renal failure. *Kidney Int* 53 : 38-45, 1998
- 53) Shimada N, Nakamura T, Shoji H, Hara M, Ebihara I, Koide H : Hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber reduces urinary podocyte numbers in patients with severe sepsis. *Nephron* 85 : 364-365, 2000
- 54) Sikole A, Polenakovic M, Spiroska V, Polenakovic B, Klinkmann H, Scigalla P : Recurrence of left ventricular hypertrophy following cessation of erythropoietin therapy. *Artif Organs* 26 : 98-102, 2002
- 55) Lowbeer C, Ottosson-Seeberger A, Gustafsson SA, Norrman R, Hulting J, Gutierrez A : Increased cardiac troponin T and endothelin-1 concentrations in dialysis patients may indicate heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 1948-1955, 1999
- 56) Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Ugai K, Takahashi Y, Tanaka A, Shimada N, Ebihara I, Koide H : Effect of dilazep dihydrochloride on serum cardiac troponin T levels in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 25 : 50-54, 2002
- 57) Turner A, Tsamitros M, Bellomo R : Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 27 : 1775-1780, 1999
- 58) Nakamura T, Ushiyama C, Shoji H, Koide H : Effects of hemoperfusion on serum cardiac troponin T concentrations using polymyxin B-immobilized fibers in septic patients undergoing hemodialysis. *ASAIO J* 48 : 41-44, 2002
- 59) Mogensen CE : Microalbuminuria, blood pressure, and diabetic renal disease : Origin and development of ideas. *Diabetologia* 42 : 263-285, 1999
- 60) Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Shimada N, Sekizuka K, Ebihara I, Koide H : Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria. *Diabet Med* 18 : 308-313, 2001
- 61) Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Hara M, Shimada N, Koide H : Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism* 50 : 1193-1196, 2001

- 62) Lewis KA, Austen KF, Soberman RJ : Leukotriens and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. N Engl J Med 323 : 645-655, 1990
- 63) De Gaudio AR, Spina R, Di Filippo A, Feri M : Glomerular permeability and trauma : A correlation between microalbuminuria and injury severity score. Crit Care Med 27 : 2105-2108, 1999
- 64) Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Shoji H, Shimada N, Koide H : Hemoperfusion with polymyxin B immobilized fibers for urinary albumin excretion in septic patients with trauma. ASAIO J 48 : 244-248, 2002
- 65) Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR : Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. Crit Care Med 27 : 699-707, 1999
- 66) Clemmer TP, Fisher CJ, Bone RC, Slotman GJ, Mety CA, Thomas FO : The methylprednisolone Severe Sepsis Study Group : Hypothermia in the sepsis syndrome and clinical outcome. Crit Care Med 20 : 1395-1401, 1992
- 67) Marik PE, Zaloga GP, The Norasept II Study Investigators : Hypothermia and cytokines in septic shock. Int Care Med 26 : 716-721, 2000
- 68) Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Shoji H, Osada S, Shimada N, Koide H : Effect of polymyxin B-immobilized fibre on various mediators in patients with hypothermic sepsis. Clin Int Care 12 : 223-228, 2002
- 69) Bone RC : Gram-positive organisms and sepsis. Arch Intern Med 154 : 26-34, 1994
- 70) De Lalla F, Viola R, Pellizzer G, Lazzarini L, Tramarin A, Fabris P : Regional prophylaxis with teicoplanin in monolateral or bilateral total knee replacement : an open study. Antimicrob Agents Chemother 44 : 316-319, 2000
- 71) Rolston KVI, Chow AW, Bodey GP : Prospective, double-blind, randomized trial of teicoplanin versus vancomycin for the therapy of vascular access-associated bacteremia caused by gram-positive pathogens. J Infect Chemother 5 : 108-112, 1999
- 72) Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Inoue T, Shoji H, Shimada N, Koide H : Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre hemoperfusion and teicoplanin for sepsis from methicillin-resistant *staphylococcus aureus*. J Hosp Infect 53 : 58-63, 2003
- 73) Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, Takano K, Nakajima M, Irie F, Goto M, Igarashi M, Iitsuka T, Aoki Y, Sakurai H, Sakurayama N, Fukao K : Glomerulonephritis associated with MRSA infection : a possible role of bacterial superantigen. Kidney Int 47 : 207-216, 1995
- 74) Yoh K, Kobayashi M, Yamaguchi N, Hirayama K, Ishizu T, Kikuchi S, Iwabuchi S, Muro K, Nagase S, Aoyagi K, Kondoh M, Takemura K, Yamagata K, Koyama A : Cytokines and T-cell responses in superantigen-related glomerulonephritis following methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Nephrol Dial Transplant 15 : 1170-1174, 2000
- 75) Rogiers P, Zhang H, Smail N, Pauwels D, Vincent JL : Continuous venovenous hemofiltration improves cardiac performance by mechanisms other than tumor necrosis factor- α attenuation during endotoxic shock. Crit Care Med 27 : 1848-1855, 1999
- 76) Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P : High-volume haemofiltration in human septic shock. Int Care Med 27 : 978-986, 2001
- 77) Schmidt J, Mann S, Mohr VD, Lampert R, Firla U, Zirngibl H : Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis. Int Care Med 26 : 532-537, 2000
- 78) John S, Griesbach D, Baumgartel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H : Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients : a prospective, randomized clinical trial. Nephrol Dial Transplant 16 : 320-327, 2001
- 79) Dahaba AA, Elawady GA, Rehak PH, List WF : Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. Anaesth Intensive Care 30 : 269-274, 2002
- 80) Shimada N, Nakamura T, Takahashi Y, Tanaka A, Shoji H, Sekizuka K, Ebihara I, Koide H : Effect of polymyxin B-immobilized fiber on serum phosphate concentrations in patients with sepsis. Nephron 86 : 359-360,

2000

- 81) Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R, Ronco C: Continuous veno-venous hemodiafiltration or hemofiltration: impact on calcium, phosphate and magnesium concentrations. *Int Artif Organs* 25: 512-519, 2002
- 82) Kellum JA, Johnson JP, Kramer D: Diffusive vs. convective therapy: Effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 26: 1995-1998, 2000
- 83) Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, Bellomo R, Piccinni P, Digito A, Dan M, Irone M, La Greca G, Inguaggiato P, Maggiore U, De Nitti C, Lou Wratten M, Ricci Z, Tetta C: A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 30: 1250-1255, 2002
- 84) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M: Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care. *Ther Apher* 6: 193-198, 2002
- 85) Nakanishi K, Hirasawa H, Sugai T, Oda S, Shiga H, Kitamura N, Sadahiro T, Abe R, Nakada T, Hirasawa G: Efficacy of continuous hemodiafiltration for patients with congestive heart failure. *Blood Purif* 20: 342-348, 2002
- 86) Hirasawa H, Sugai T, Ohtake Y, Oda S, Matsuda K, Kitamura N: Blood purification for prevention and treatment of multiple organ failure. *World J Surg* 20: 482-486, 1996

(H 15. 1 . 22 受稿)
