

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 4 月 17 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18313

研究課題名（和文）重症敗血症におけるAN69ST膜を使用したCHDFの有効性

研究課題名（英文）Efficacy of CHDF Using AN69ST Membrane in Severe Sepsis

研究代表者

大高 麻衣子（Otaka, Maiko）

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30816327

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000 円

研究成果の概要（和文）：敗血症性ショックを適応としたCHDFの膜が上市された。本邦発の敗血症治療としてアピールしていくためにはさらに質の高いエビデンスは必須であり、他施設での研究が必要になると考えた。

しかし世界的なCOVID-19のパンデミックにより、人の行き来が制限され、他施設での研究は困難となり、更に重症COVID-19患者の治療のため、その他の疾患の病床確保がままならない期間がおよそ3年ほど続いた。結果として当初の予定から大幅に遅れてしまう結果となってしまった。ここ1-2年でだいぶ元の状況が戻ってきており、昨年度で本研究の科研費取得は終了となってしまいが、今後も引き続きデータ収集を行いたいと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症治療の血液浄化療法に関してはnon-renal indicationで行われることは推奨されておらず、海外での研究もわずかである。海外ではCVVHが基本であるが、本邦においては浄化量に制限があるためCHDFで行うことが多い。本研究対象であったAN69ST膜は本邦発の敗血症性ショックの治療法であるため、エビデンスが蓄積されれば敗血症に対する新たな治療法として確立する可能性もある。引き続きデータ収集を行っていきたい。

研究成果の概要（英文）：A CHDF membrane for septic shock has been launched. In order to appeal as a sepsis treatment originating in Japan, even higher quality evidence is essential, and research at other institutions is necessary.

However, due to the global COVID-19 pandemic for three years, the movement of people has been restricted, and the research at other facilities became difficult. It was difficult to secure beds for other diseases to treat patients with severe COVID-19. As a result, we ended up falling far behind the original schedule.

In the past 1-2 years, the situation has returned to normal, and although the Grant-in-Aid for Scientific Research for this research ended last year, we would like to continue collecting data in the future.

研究分野：麻酔・集中治療

キーワード：敗血症性ショック AN69ST膜 持続血液ろ過透析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

敗血症の診断・管理の指針としては、2008年にSSCG2008が発表されて、2012、2016年に改訂版が出版された。そこで診断基準や治療方針が示された。本邦においても2016年に、日本版敗血症診断ガイドラインが発表された。SSCGは欧米で行われた無作為化比較試験を元に、敗血症の診断・管理・治療法に関してその推奨度を示したもので、それをそのまま本邦で受け入れていいかどうかには疑問がある。それはinnate immunityやcytokineの産生に関してはこれらに関連した遺伝子多型の存在が大きく影響すること、そしてかかる遺伝子多型の分布には大きな人種間格差があるので、欧米のRCTを鵜呑みにはできないということである。また、SSCGにおいては各種のhumoral mediatorのCHDFでの除去などに関しては全く言及されていない。本邦においては、proinflammatory cytokineやhigh mobility group box 1 protein (HMGB1)などを意識した管理を推奨する考え方もある。そのような背景の中、2014年7月に重症敗血症もしくは敗血症性ショックを適応としたCHDFの膜が上市された。これまで、CHDFの適応は急性腎不全か循環動態が不安定な慢性腎不全患者に限定されており、あくまで腎代替療法としての位置づけであった。しかしこの度上市されたAN69ST膜は治験において、サイトカイン吸着性能が認められ(Shiga et al. Blood Purif 2014;38:211-8)、製造・販売承認となった。ただShigeらの論文においてもAN69ST膜CHDFを用いて治療した敗血症患者34名での検討であり、ほかのCHDF膜やCHDFを行う群と行わない群との比較ではない。今後海外に質の高いエビデンスとしてアピールしていくためには多施設での研究が必要になるだろう。サイトカインの除去と病態の改善の関係性に関して賛否両論あり、この辺りを明らかにするための第一段階の研究となるよう努めていきたい。

2. 研究の目的

現段階では、重症敗血症に対するnon-renal indicationによるCHDFは明確なエビデンスがなく、2014年に本邦で承認となったAN69ST膜に関する研究も現時点で比較研究は皆無である。それらの結果から、感染のターゲットになった臓器による違いや感染菌種による違い、更にはどのサイトカインのクリアランスが病勢に最も影響があるかなどを調査することは意義深いと思われる。

3. 研究の方法

本研究は、in vitroの基礎研究と患者を対象とした臨床研究で成り立っている。

実際サイトカイン除去効率ほどの程度のものか。いくつかのCHDF膜を比較検討し、それぞれの膜において炎症性サイトカインやHMGB1の除去効率がどの程度であるかを調べるin vitroの実験で、概ね6か月を目途に行う予定である。

AN69ST膜を用いたCHDFを行う群と行わない群の28日死亡率、ICU滞在日数、人工呼吸器管理期間等に差があるかどうか。腎代替療法としてではなく、敗血症性ショックとして入院した時点でCHDFを行ってみる。

症例によりサイトカイン除去の効果の差が生じるのかどうか。同じ敗血症であってもサイトカイン除去の効果が大きい症例と乏しい症例が存在するのか検討したい。

に関しては、当院ICUに入室した敗血症性ショックもしくは重症敗血症患者を対象に、無作為に通常管理群と通常管理+AN69ST膜CHDF群に分けて、数日間複数のサイトカインを測定し、その効果について調べる臨床研究である。以下のものをエンドポイントとして調査する。

- プライマリーエンドポイント；28日死亡率
- セカンダリーエンドポイント；ICU在室期間、入院期間、人工呼吸器管理期間、急性腎機能障害発生率、カテコラミンの投与量減少効果、血中サイトカイン減少効果、重症度スコアの改善

< 基礎的研究 >

in vitro の基礎的研究では、湯本らが 2011 年に AN69ST 膜を含む 4 種類の膜を用いて、HMGB を投与して、そのクリアランスと膜寿命をみる研究があるが(Yumoto 2011 Therapeutic Apheresis and Dialysis)、その研究では HMGB1 は単回投与で調べている。同じ手法を利用して、複数回の投与でのクリアランスを調査したい。単回投与と臨床の敗血症病態とは著しく異なり、絶えずサイトカイン産生が継続しているような病態を再現するために、複数回投与によってもそのクリアランスは維持されるかについて検討する。HMGB1 のクリアランスは上記論文より、AN69ST 膜で 60 分程度であるため、30 分毎と 60 分毎の繰り返し投与後の HMGB1 の濃度推移を調査する。複数の膜による違いも検討するため、同様の試験を膜の種類を変えて検討する。CHDF の膜には、主に PAN(polyacrylonitrile) 膜、PMMA(polymethylmetacrylate) 膜、PS(polysulfone) 膜がある。これらの膜と AN69ST 膜 (acrylonitrile-metacrylatesulfone) 膜を比較検討する。

<臨床研究>

まず院内の臨床試験倫理審査委員会 (IRB) への申請を行い、IRB の許可が得られたのちに試験を開始する。

- 試験デザイン；単施設前向き単盲検ランダム化比較試験
- 対象；群馬大学医学部附属病院集中治療部に入室する重症敗血症、敗血症性ショック患者
- 群分け；
対照群：通常の敗血症の治療を続ける群。広域抗菌薬の早期投与、推奨される輸液・循環・呼吸管理、DIC 対策など

AN69ST 群：通常の敗血症治療 + AN69ST 膜を用いた CHDF を行う群。

なお、群分けは治療に関与しないものによってランダム化するものとする。

- 予定症例数は 40 症例
- 測定項目；通常の治療で得られる循環呼吸などのバイタルデータ、一般採血結果に加えて、入室時と 24、48、72 時間後のサイトカイン測定(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10)を行う。なお、サイトカインの測定は、決められた時間に採血し、遠心分離して血清を ICU 内にある-80℃の冷凍庫に保管して、その症例の 4 ポイント分が集まったところで、外部業者に委託して測定を行う。

【CHDF 手法】当院において通常行っている CHDF の手法を用いる。1000mL/Hr の透析液を血液濾過用補充液として用いて還流し、補液を酢酸リンゲル液 500mL/Hr で行い、濾液量で除水量を決定するような手法で行うこととする。CHDF 膜に関しては AN69ST 膜を使用し、24 時間を最大使用時間とし、適宜交換して最低 72 時間は行うこととする。今回の AN69ST-CHDF の割付はあくまで重症敗血症の適応として行う。当然のことながら、腎機能障害の適応で血液浄化が必要になった際は、必要に応じて適切な血液浄化方法を選択して行うこととする。

4. 研究成果

敗血症治療の血液浄化療法に関しては non-renal indication で行われることは推奨されておらず、海外での研究もわずかである。また海外での持続血液浄化療法としては continuous venovenous hemofiltration(CVVH)が基本であり、交流量の CVVH でサイトカイン濃度 (IL-6) を低下させた研究があるが (2006, Ghani RA) 死亡率や重症度スコア、腎呼吸期間の短縮を認めた研究はない。日本においては、保険診療上一日の浄化量に限りがあるため、透析を加えた CHDF がしばしば行われている。本邦では 2014 年 7 月に重症敗血症もしくは敗血症性ショックを適応とした CHDF の幕が上市された。AN69ST 膜は試験において、サイトカイン吸着性能が認められ (Shiga et al. Blood Purif 2014;38:211-8) 製造販売承認となった。ただ Shiga らの論文においても AN69ST 膜を用いて治療した敗血症患者 34 名での検討であり、CHDF 実施群と非実施群の比較ではなく、また他の CHDF 膜との比較でもなかった。本邦発の敗血症治療としてアピールしていくためにはさらに質の高いエビデンスは必須であり、他施設での研究が必要になると考え研究をデザインした。しかし世界的な COVID-19 のパンデミックにより、人の行き来が制限され、他施設での研究は困難となり、更に重症 COVID-19 患者の治療のため、その他の疾患の病床確保がままならない期間がおよそ 3 年ほど続いた。結果として当初の予定から大幅に遅れてしまう結果となってしまった。ここ 1-2 年でだいぶ元の状況が戻ってきており、昨年度で本研究の科研費取得は終了となってしまいが、今後も引き続きデータ収集を行い、成果を報告していきたいと考えている。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

群馬大学医学部附属病院集中治療部研究業績
<https://icu.dept.med.gunma-u.ac.jp/results>

群馬大学医学部医学系研究科麻酔科蘇生科研究業績
<https://anesthesiology.med.gunma-u.ac.jp/research/>

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------