

令和 3 年 4 月 23 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18338

研究課題名(和文)敗血症、急性肺障害に対する顆粒球/単球吸着除去療法の有効性に関する臨床研究

研究課題名(英文)The clinical application of granulocyte/monocyte removal device for the patients with sepsis and acute lung injury

研究代表者

長谷川 大祐 (Hasegawa, Daisuke)

藤田医科大学・医学部・助教

研究者番号：20816194

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症など高度侵襲に続発する臓器障害の進展には活性化顆粒球が深く関与している。我々は、血液浄化回路内に組み込まれた、活性化顆粒球捕捉のための一次カラム(本研究ではアダカラム)と、捕捉時に放出されるメディエータを除去するための二次カラムからなる新システムを考案し、これまでにブタ新鮮血を用いたex vivoの研究、生体ブタを用いたin vivoの研究を行い基礎的な結果を報告している。本研究の目的はこのデバイスを臨床応用し、敗血症の治療として確立することである。1例の潰瘍性大腸炎患者の敗血症に対して使用した結果として、白血球数は著明に減少することがなく、食欲、接着能は緩やかな低下を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症は世界では年間2-3千万人、本邦でも年間38万人が罹患している。死亡率は約30%と高く世界的な問題と認識されている。敗血症では、血管内皮障害や好中球の活性化による炎症と、血小板や多種の凝固因子の活性化による凝固という免疫応答が全身性に蔓延し、多臓器不全へと移行する。このように免疫応答が過剰かつ急速に進展することが、敗血症治療を困難にしている。敗血症をはじめとする侵襲に対し、より積極的に免疫そのものを制御する血液浄化システムは、この難治性疾患により死亡する患者を救命できる画期的な治療法となる可能性がある。本研究はこのような取り組みの第一歩として位置付けられる。

研究成果の概要(英文)：Activated granulocytes are deeply involved in the pathophysiology of organ damage secondary to severe invasion such as sepsis. We have developed a new system that consists of a primary column for the capture of activated granulocytes (Adacolumn in this study) and a secondary column for removal of mediators released during capture, which is integrated into the blood purification circuit. We have conducted ex vivo studies using fresh porcine blood and in vivo studies using living pigs and reported the basic results. The purpose of this study is to apply this device clinically and establish it as a treatment for sepsis. In this study, we used Adacolumn in septic patients. In one case of sepsis in a patient with ulcerative colitis, there was a gradual decrease in phagocytosis and adhesion without a marked decrease in the number of white blood cells.

研究分野：救急医学関連

キーワード：敗血症 急性肺障害 顆粒球/単球吸着除去療法

1. 研究開始当初の背景

敗血症は世界では年間2~3千万人、本邦でも年間38万人が罹患している。死亡率は約30%と高く世界的な問題と認識されている。敗血症では、血管内皮障害や好中球の活性化による炎症と、血小板や多種の凝固因子の活性化による凝固という免疫応答が全身性に蔓延し、多臓器不全へと移行する。このように免疫応答が過剰かつ急速に発展することが、敗血症治療を困難にしている。敗血症など高度侵襲に続発する臓器障害の進展には、上述のように活性化顆粒球が深く関与している。これら活性化顆粒球が深く関わる病態に対する新しい治療法として、われわれは、活性化顆粒球の標的の場を生体外に設け、過剰な炎症反応を生体外に移動させることで臓器障害を阻止できないかと考えた。この「逆転の発想」の新システムは、血液浄化回路内に組み込まれた、活性化顆粒球捕捉のための一次カラムとして、捕捉時に放出されるメディエータを除去するための二次カラムからなる。これまでに、ブタ新鮮血を用いた *ex vivo* の研究、生体ブタを用いた *in vivo* の研究を行い基礎的な結果を報告している。この各種高度侵襲からの臓器障害を阻止する新システムによる治療を臨床応用するための第一歩が必要である。

<引用文献>

- 1) Nishida O, Nakamura T, Kuriyama N, Hara Y, Yumoto M, Shimomura Y, Moriyama K. Sustained high-efficiency daily diafiltration using a mediator-adsorbing membrane in the treatment of patients with severe sepsis. *Contrib Nephrol.* 2011;173:172-181.
- 2) Hara Y, Yamashita C, Shimomura Y, Kato Y, Moriyama K, Nakamura T, Miyasho T, Kuriyama N, Sakai T, Nishida O The Novel Blood Purification System for Regulating Excessive Immune Reactions in Severe Sepsis and Septic Shock: an *ex vivo* pilot study. *Ther Apher Dial.* 2015;19(4):308-315

2. 研究の目的

上述のように本研究では、活性化顆粒球の標的の場を生体外に設け、過剰な炎症反応を生体外に移動させることで臓器障害を阻止する新システムを利用する。この「逆転の発想」の新システムは、血液浄化回路内に組み込まれた、活性化顆粒球捕捉のための一次カラムと、捕捉時に放出されるメディエータを除去するための二次カラムからなる。活性化白血球の標的の場となるべく体外循環用カラムを用いて、本来なら生体内で起こるこれらの過剰な炎症反応を生体外で起こさせ、活性化した白血球を捕捉、吸着除去し返血するというものである。われわれは活性化した顆粒球や単球を制御するデバイスとして、顆粒球・単球吸着カラムであるアダカラム (JIMRO 株式会社、群馬) に注目した。われわれは、以前にブタ新鮮血を用いた *ex vivo* の研究と生体ブタを用いた *in vivo* の研究を行い基礎的な結果を報告している。顆粒球の貪食能、接着能について検討したが、いずれも時間経過とともに低下を認めた。*ex vivo*、生体ブタでの結果を受け、臨床応用のシステムを確立することを目標とする。

3. 研究の方法

本研究の目標は、敗血症における免疫制御血液浄化システムの臨床応用とその効果の検討である。敗血症および急性肺障害患者に対してアダカラムが安全に使用できることを検討するために、当講座を含む複数の医療機関で、アダカラムを敗血症、急性肺障害を持つ患者に対して使用し、その有効性・安全性を評価する単腕・非盲検試験が開始されている。本研究では、その研究に参加する一部の患者における臨床データと末梢血のフローサイトメトリーなどの追加検査データを集積するという形をとることを当初計画していた。しかし、対象患者登録が予定よりも大幅に遅れたために、保険適応のある潰瘍性大腸炎の患者における敗血症を対象に加えた。本研究では、免疫制御血液浄化システムの顆粒球貪食能と接着能の評価するために、この体外循環用カラムを用いた血液浄化システムを実際に敗血症患者に使用することにより、敗血症患者の白血球にどのような影響を及ぼすかを患者末梢血の血算とフローサイトメトリーを行うことにより検証した。貪食能の評価には、蛍光標識されたマイクロビーズを好中球に貪食させ、好中球内のビーズを FACS にて測定した。接着能の評価には、単球、顆粒球などの表面マーカーで iC3b のレセプターである CD11b の抗体を用いて FACS にて測定した。アダカラムの使用法は、潰瘍性大腸炎に対する保険適応の使用法に準じた。回路内の、アダカラム通過前から血液サンプルを採取し、血算、フローサイトメトリーにより治療日の治療開始直後、4 時間後、10 時間後と経過毎に評価した。

4. 研究成果

対象期間中に、潰瘍性大腸炎に敗血症を合併した ICU 入室例に対して 2 例(同一患者の 2 回の ICU 入室)行った。1 度目は一次カラムとしてアダカラム(4h)と、二次カラムとして PMMA 膜を用いた(10h)免疫制御血液浄化システムを合計 4 日間の治療を行った。2 度目(同一患者)は、上記治療を合計 3 日間行った。免疫制御血液浄化システムにおける顆粒球の貪食能と接着能をフローサイトで測定した。

採血は、治療日の血液浄化開始 0、4(アダカラムでの治療終了直後)、10 時間(2 次カラムでの治療終了直後)に行った。

図 1：好中球の貪食能の評価

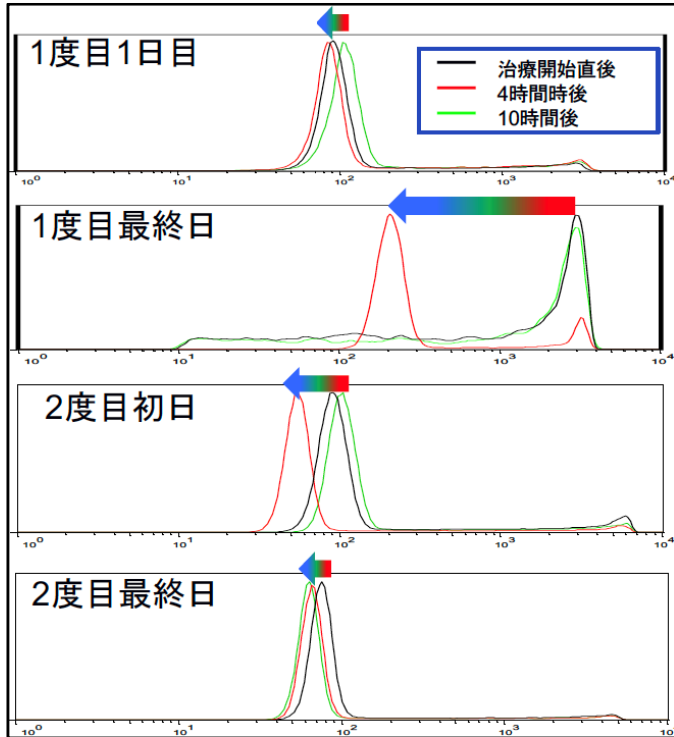


図 2：好中球の接着能の評価

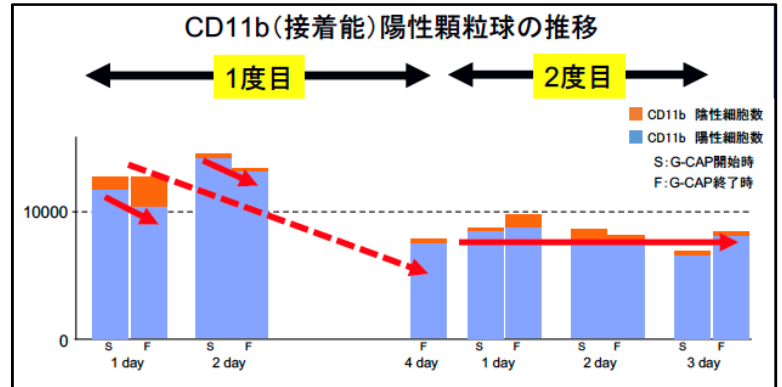
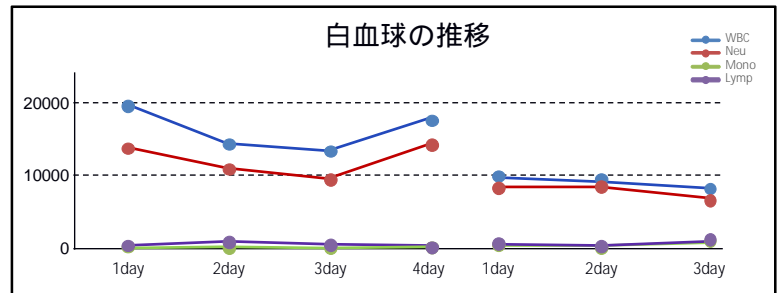


図 3：白血球数の推移



治療初日と治療最終日で好中球の貪食能はアダカラム終了時に著明に低下した(図 1)。接着能の活性は 1 度目では著明に低下し、2 度目では、治療期間中はほぼ変わらないという結果となった(図 2)。白血球数・好中球数は 2 度とも著明な低下を認めなかった。(図 3)。

以上のことから、敗血症に対するアダカラムの臨床使用は白血球数を著明に減少させることなく、貪食能を抑える効果があり、過剰に活性化した顆粒球を中心に取り除いている可能性が示唆された。対象患者登録が予定よりも大幅に遅れたために症例数が少ないため、今後の研究の継続と結果の再現性をさらに検証する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Sato Ryota, Prasitlunkum Narut, Nishida Kazuki, Takahashi Kunihiko, Yatabe Tomoaki, Nishida Osamu	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of Ultrashort-Acting β -Blockers on Mortality in Septic Patients With Persistent Tachycardia Despite Initial Resuscitation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chest	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chest.2021.01.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Nishida Kazuki, Kawaji Takahiro, Hara Yoshitaka, Shimomura Yasuyo, Moriyama Kazuhiro, Niimi Daisuke, Kuriyama Naohide, Shintani Ayumi, Komura Hidefumi, Nishida Osamu	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of Blood Type O on Mortality of Sepsis Patients: A Multicenter Retrospective Observational Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 826 ~ 826
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10100826	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sato Ryota, Hasegawa Daisuke, Hamahata Natsumi T., Narala Swetha, Nishida Kazuki, Takahashi Kunihiko, Sempokuya Tomoki, Daoud Ehab G.	4. 巻 -
2. 論文標題 The predictive value of airway occlusion pressure at 100?msec (P0.1) on successful weaning from mechanical ventilation: A systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Critical Care	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcrc.2020.09.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yamakawa Kazuma, Hasegawa Daisuke, Yasuda Hideto, Sakamoto So, Nishida Kazuki, Yatabe Tomoaki, Egi Moritoki, Ogura Hiroshi, Nishida Osamu, the committee of Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis, Septic Shock 2016 (J SSCG 2016)	4. 巻 7
2. 論文標題 Gal?pagosization of sepsis management in Japan: a nationwide survey of current practices	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ams2.561	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Yamakawa Kazuma, Nishida Kazuki, Okada Naoki, Murao Shuhei, Nishida Osamu	4. 巻 9
2. 論文標題 Comparative Analysis of Three Machine-Learning Techniques and Conventional Techniques for Predicting Sepsis-Induced Coagulopathy Progression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 2113 ~ 2113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm9072113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Tomoyuki, Kawaji Takahiro, Harada Tatsuhiko, Kato Yu, Moriyama Kazuhiro, Hasegawa Daisuke, Komura Hidefumi, Shibata Junpei, Yamashita Chizuru, Kuriyama Naohide, Hara Yoshitaka, Nishida Osamu	4. 巻 24
2. 論文標題 Lower blood return temperature than core temperature as a causal factor of decreased cardiac output assessed by transpulmonary thermodilution during blood purification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 476 ~ 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.13543	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuriyama Naohide, Matsumoto Kana, Morita Kunihiro, Shimomura Yasuyo, Hara Yoshitaka, Hasegawa Daisuke, Nakamura Tomoyuki, Yamashita Chizuru, Kato Yu, Komura Hidefumi, Nishida Osamu	4. 巻 24
2. 論文標題 Nafamostat mesilate inhibits linezolid metabolism via its antioxidant effects	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis	6. 最初と最後の頁 499 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1744-9987.13545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Moriyama Kazuhiro, Kato Yu, Hasegawa Daisuke, Kurimoto Yasuyoshi, Kawaji Takahiro, Nakamura Tomoyuki, Kuriyama Naohide, Shimomura Yasuyo, Nishida Osamu	4. 巻 23
2. 論文標題 Involvement of ionic interactions in cytokine adsorption of polyethyleneimine-coated polyacrylonitrile and polymethyl methacrylate membranes in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 240 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-020-01173-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Yamakawa Kazuma, Taniguchi Kohei, Murao Shuhei, Nishida Osamu	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical Significance of MicroRNAs in Patients with Sepsis: Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 211 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics9040211	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Ryota, Ariyoshi Nobuhiro, Hasegawa Daisuke, Crossey Erin, Hamahata Natsumi, Ishihara Takuma, Nasu Michitaka, Devendra Gehan	4. 巻 36
2. 論文標題 Effects of Inotropes on the Mortality in Patients With Septic Shock	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Intensive Care Medicine	6. 最初と最後の頁 211 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0885066619892218	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Komura Hidefumi, Katsuta Ken, Kawaji Takahiro, Nishida Osamu	4. 巻 13
2. 論文標題 Thoracic stomach syndrome after whole-stomach esophagectomy for esophageal cancer mimicking tension pneumothorax: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Medical Case Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13256-019-2251-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Nishida Osamu	4. 巻 11
2. 論文標題 Patient selection in sepsis: precision medicine using phenotypes and its implications for future clinical trial design	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 3672 ~ 3675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/jtd.2019.09.31	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Nishida Kazuki, Hara Yoshitaka, Kawaji Takahiro, Moriyama Kazuhiro, Shimomura Yasuyo, Niimi Daisuke, Komura Hidefumi, Nishida Osamu	4. 巻 7
2. 論文標題 Differential effect of lactate in predicting mortality in septic patients with or without disseminated intravascular coagulation: a multicenter, retrospective, observational study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Intensive Care	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40560-019-0389-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Daisuke, Nishida Osamu	4. 巻 23
2. 論文標題 Individualized recombinant human thrombomodulin (ART-123) administration in sepsis patients based on predicted phenotypes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-019-2521-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Daisuke Hasegawa, Kazuma Yamakawa, Kazuki Nishida, Osamu Nishida.
2. 発表標題 Machine-learning methods for predicting the progression of sepsis-induced coagulopathy
3. 学会等名 40th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川大祐、西田修
2. 発表標題 敗血症患者における表現型予測に基づく抗凝固療法の個別化に関して
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川大祐、西田修
2. 発表標題 集中治療におけるprecision medicine
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Daisuke Hasegawa, Naohide Kuriyama, Yoshitaka Hara, Yasuyo Shimomura, Tomoyuki Nakamura, Junpei Shibata, Kazuhiro Moriyama, Hidefumi Komura, Osamu Nishida.
2. 発表標題 The Impact of Blood Type O on Mortality of Septic Patients: A Retrospective Observational Study
3. 学会等名 Society of Critical Care Medicine 48th Critical Care Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Hasegawa, Hidefumi Komura, Ken Katsuta, Takahiro Kawaji, Osamu Nishida
2. 発表標題 A case of tension pneumothorax?
3. 学会等名 The 38th KSCCM Annual Congress and Acute Critical Care Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川大祐、原 嘉孝、川治崇泰、鈴木紳也、新美太祐、西田修
2. 発表標題 敗血症患者における入室時乳酸値の予後予測能はDICの有無に影響を受ける:多施設後ろ向き観察研究
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川大祐、森山和広、西田修
2. 発表標題 AKIに対するSHEDD-fA
3. 学会等名 第64会日本透析医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川大祐、西田修
2. 発表標題 重症病態における侵襲制御と栄養療法～蛋白投与の重要性～
3. 学会等名 第6回日本呼吸理学療法学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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