

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09285

研究課題名(和文)新規エンドトキシン測定法を用いたエンドトキシン吸着療法適応の探索

研究課題名(英文) Comparison in the indication for endotoxin adsorption therapy diagnosed by new endotoxin detection methods

研究代表者

北村 直美 (Nomi, Kitamura)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：30572474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：EUPHRATESではSepsis-2のSeptic shock, MODS score>9, 0.6 EAA<0.9の患者で有効であった。本研究ではSepsis-3のSeptic shockでEAAとPMX適応を検討した。Sepsis-3のSeptic shockと診断された患者で0.57 EAA<0.9の範囲にある患者でPMX治療ありの患者で30日生存率が有意に良好であり、EUPHRATESとほぼ同様の有効性が発揮されることが確認できた。また、PMXカラムの前後でエンドトキシン値をESP法で比較したところ有意な低下を認め、エンドトキシンが確実にカラムで吸着されていることを確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果から、Sepsis-3の診断基準でSeptic shockと診断された症例でもEAAにて『エンドトキシン血症』を正確に評価することにより、PMX治療の有効性を発揮できる症例を選別できる可能性が示唆された。現在の本邦のPMXの保険適応はSepsis-3の診断基準が用いられているが、EAAなどの適切なコンパニオン診断を用いることが有効である事が判明した。EAAの本邦への導入を促進させる機会になると考えられ、学術的意義も高いと考えられる。さらに、本研究の成果は、敗血症患者の救命率の向上や適切な医療材料使用判断ができることにより医療費の削減にも貢献でき、社会的意義も高い研究であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：PMX therapy was effective for patients with septic shock diagnosed by Sepsis-2, MODS score>9 and 0.6 EAA<0.9 in the EUPHRATES trial. In this study, the effectiveness of PMX therapy was evaluated in patients with septic shock diagnosed by Sepsis-3, exploring optimal EAA range to receive this therapy. We observed that the 30 days-survival rate was improved after PMX therapy in patients with septic shock (Sepsis-3) who revealed 0.57 EAA<0.9. We found that favorable and optimal EAA range for this therapy in patients with septic shock (Sepsis-3) was almost same as previous EUPHRATES trial. We also observed circulating endotoxin value measured by ESP method was lowered before and after PMX column 1hr after the starting of PMX therapy. This finding suggested that endotoxin was certainly adsorbed by PMX column.

研究分野：救急・集中治療

キーワード：エンドトキシン 敗血症性ショック エンドトキシン吸着療法 トレミキシン 血液浄化療法 EAA ES

1. 研究開始当初の背景

敗血症性ショック・エンドトキシンショックの治療として用いられるエンドトキシン吸着療法 (PMX)は、本邦では1994年より保険承認され、現在、世界各国でも使用されている (Ann Gastroenterol Surg. 2017;1:105)。本邦の大規模データの解析で重症敗血症・敗血症性ショックの患者でも有意に生存に寄与することが示されている (Crit Care. 2017;21:134, Blood Purif 2016;42:9-17)。

最新のランダム化比較試験である EUPHRATES トライアルでは、エンドトキシン測定法として米国 Food and Drug Administration (FDA)に認可されている Endotoxin Activity Assay (EAA)が客観的導入指標として用いられた(図1)。Sepsis-2 の診断基準で Septic shock と診断され Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)スコア ≥ 9 かつ $0.6 < \text{EAA} < 0.9$ の患者で生存率が有意に改善することが明らかになった (J Intensive Care. 2017;5:40)。

EAAによるエンドトキシン測定を行い適切な患者選択をすることで、PMXの性能が発揮できたと考えられる。しかし、本邦ではEAAは臨床使用できる状況になく、米国での結果を外挿することはできない。

現在、国内で臨床使用可能なエンドトキシン測定法(比濁時間分析法;従来法)は測定感度が低いため、グラム陰性菌感染症による敗血症性ショックであってもエンドトキシンが検出されず、実臨床現場ではほとんど使用されていない。我々は、従来法で使用されているリムルス試薬を利用した新しいエンドトキシンの測定法であるエンドトキシン散乱測光法 (Endotoxin Scattering Photometry; ESP)を開発し、従来法より高感度・迅速にエンドトキシンを測定できること報告した (Shock 2013;40:504)。

国内でのPMXの保険適応は、ア)エンドトキシン血症であるもの又はグラム陰性菌感染症が疑われる、イ) Systemic inflammatory response syndrome: SIRS (旧基準)の診断項目を2項目満たす、ウ)それらに起因する重症病態、昇圧剤を必要とする敗血症性ショック (Sepsis-2の診断基準の Septic shock)である。しかし、2020年4月より Sepsis-3の Septic shock の診断基準にPMXの適応が変更され、これまでより重症患者に適応することになった。

以上より、EAAもしくはESPを用いることにより『エンドトキシン血症』による Septic shock を正確に診断することができる可能性がある。エンドトキシンを正確に測定して、PMXを効果的に使用できる患者を適切に選定することは、敗血症患者の救命率の向上につながり、適切な医療材料使用により医療費の削減にも可能性がある。

2. 研究の目的

PMXは、EUPHRATES トライアルではEAAによるエンドトキシン測定を行い、適切な患者に施行するとPMXの性能が発揮できることが明らかとなった。国内で利用できるエンドトキシン測定法は感度が低く『エンドトキシン血症』を正確に測定することができないが、ESPは従来法より高感度・迅速にエンドトキシンを測定できる可能性がある。

本研究課題では、①集中治療管理を必要とする患者で、EAAもしくはESPにて『エンドトキシン血症』を正確に評価すること、②『エンドトキシン血症』を来す症例の中でPMXの有効性が発揮される症例を明らかにすることを目的としている。正確なエンドトキシンの評価により救命率の向上、適切な医療材料使用により医療費の削減にもつながると考える。

3. 研究の方法

【臨床研究1:敗血症患者でのエンドトキシンの変化の検討】

(対象) 滋賀医科大学 救急集中治療医学講座・外科学講座および東近江総合医療センター外科において集中治療を必要とする患者で発症時のエンドトキシン濃度を測定し、潜在的な「エンドトキシン血症」の臨床的意義について検討する。

(敗血症の定義) Sepsis-3の定義を用いる。Septic shockの基準で、血圧の維持に昇圧剤を必要としている症例で、血清乳酸値 $>2\text{mmol/L}$ (18mg/dL)のみを満たさない患者については、PMXの適応となる症例も存在する可能性があるため敗血症のサブグループとして評価を行う。

(評価項目) 全身状態評価と血液検査:評価時のバイタルサイン(収縮期/拡張期血圧、脈拍、呼吸数)、SIRS項目、SOFAスコア、一般的血液検査(WBC・分画、CRP、GOT、GPT、T-Bil、Cre、BUN、Na、K、Cl)、PCT、血中エンドトキシン濃度、血液および腹水・喀痰・尿など各種培養検査

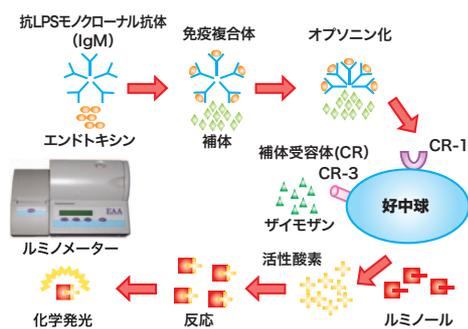


図1: EAAの測定原理

患者好中球のエンドトキシンに対する活性酸素産生量を測定する。大量のエンドトキシンとの反応比を測定する

【臨床研究 2 : PMX 施行症例での ESP と EAA の検討】

(目的) エンドトキシン吸着療法(PMX; トレミキシン)は、敗血症性ショック・エンドトキシンショックの治療として用いられる。EUPHRATES トライアルでは Sepsis-2 の Septic shock の診断基準を用いて $0.6 \leq \text{Endotoxin Activity Assay (EAA)} < 0.9$ の患者で有効であることが示された。本邦では 2020 年 4 月より Sepsis-3 の Septic shock の診断基準に PMX の適応が変更され、これまでより重症患者に適応することになった。

Sepsis-3 の Septic shock の診断基準でのエンドトキシン血症と PMX の適応判断治療の関連について検討を行うことを目的とする。

(対象) 上記の患者の中で、PMX 治療を施行する患者において、PMX 治療前後の血中エンドトキシン値 (ESP と EAA) を測定し、治療の有効性ととの関連を検討する。

(PMX の適応) PMX の適応はエンドトキシンもしくはグラム陰性菌の関与が示唆され、適切な輸液治療を行っても平均動脈圧 65mmHg 以上維持するためにノルアドレナリン 0.06µg/kg/hr 以上を投与もしくはピトレスシン併用が必要な症例を原則とし、主治医の判断に委ねる。通常は 2 時間の治療時間であるが、長時間 PMX も許容する。可能であれば終了時にエンドトキシン値の評価を行う。

(評価項目) 開始前の血中エンドトキシン濃度、バイタルサイン、昇圧剤投与量、SIRS 項目、SOFA スコアの評価を行う。30 日・180 日生存に対するエンドトキシンの推移との関連を検討する。

4. 研究成果

【臨床研究 1 : 敗血症患者でのエンドトキシンの変化の検討】

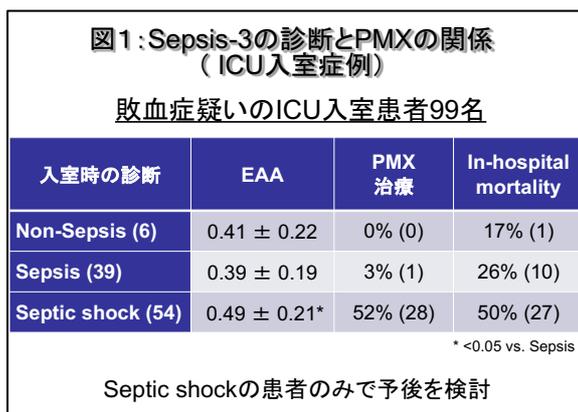
集中治療を必要とする患者で発症時のエンドトキシン濃度を測定し、潜在的な「エンドトキシン血症」の臨床的意義について検討する臨床研究においては、新型コロナウイルス感染の影響を受けて検体の採取が予定通り進まなかった影響があり、60 例の検体採取を実施することができたが、研究期間内に ESP 法の測定を完了することができなかった。研究終了後も引き続き、測定を行い結果については日本外科学会などの学会発表を通じて報告をする予定としている。

【臨床研究 2 : PMX 施行症例での ESP と EAA の検討】

研究期間内に敗血症疑いで ICU に入室した患者 99 名の患者で EAA 測定が可能であった。

Sepsis-3 の診断と EAA の測定データより PMX の治療状況を比較検討すると、Septic shock の EAA 値は Sepsis の症例と比較して有意に高値であった。

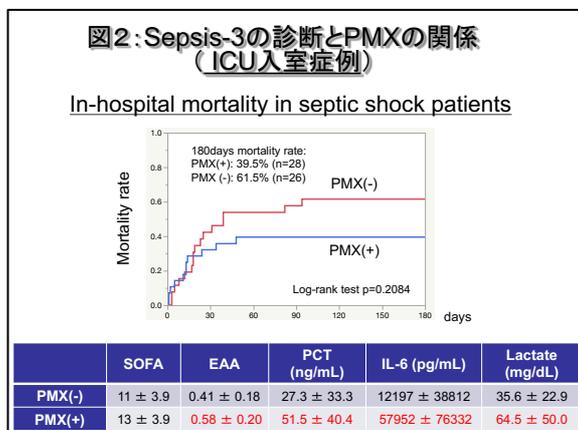
これらの症例の在院死亡率は Sepsis で 26%、Septic shock で 50%であった (図 1)。



Sepsis-3 の Septic shock を呈した症例のみで、PMX 治療の有無で予後を解析すると図 2 のように、PMX 治療を実施した症例では、PMX 治療を実施しなかった症例と比較して EAA 値、PCT 値、IL-6、Lactate などは有意に高値を呈しており、Septic shock を呈している症例の中でも、より重症度の高い症例に PMX 治療が適応されていたことが判る。

PMX 治療を実施した症例では 180 日死亡率が 39.8%であり、PMX 治療を実施しなかった症例の 61.5%より低値となったが、統計学的な有意差は認めなかった。

Sepsis-3 の Septic shock の症例数を増加させることにより統計学的有意差を見いだせる可能性が示唆された。



さらに、Sepsis-3 の Septic shock を呈した症例の中で、EAA の測定できた症例のみを取り出して、 $0.57 \leq EAA < 0.9$ の範囲の症例で PMX 治療の有無で治療後の 30 日生存率を検討したところ、PMX 治療ありの症例では 30 日生存率 66.7%、PMX 治療なしの症例では 20.0%であり、統計学的有意差を認めた (図 3)。

以上より、Sepsis-3 の Septic shock 診断と EAA を組み合わせで PMX の適応判断の可能性があることが示された。

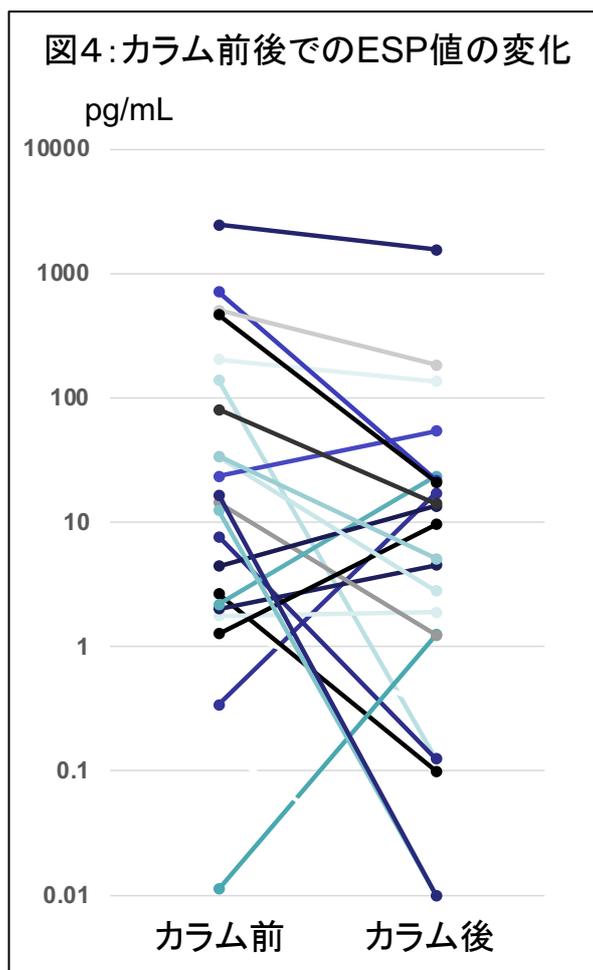
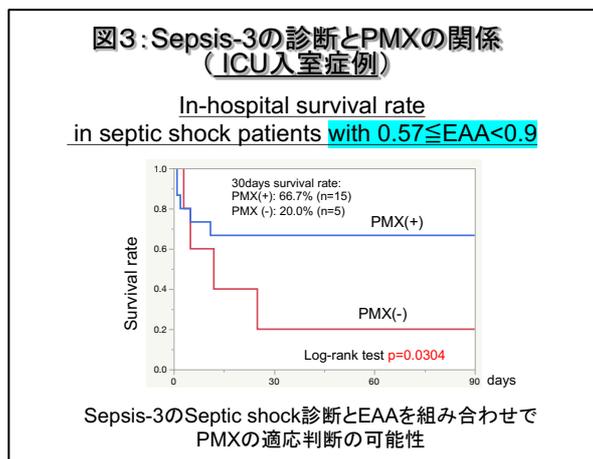
PMX 治療の適応判断として Sepsis-3 の Septic shock の診断に EUPHRATES trial とほぼ同様の $0.6 \leq EAA < 0.9$ の範囲にある患者で有効性が発揮されることが確認できた。

以上より、Sepsis-3 の診断基準で Septic shock と診断された症例でも EAA にて『エンドトキシン血症』を正確に評価することにより、PMX 治療の有効性を発揮できる症例を選別できる可能性が示唆された。現在の本邦の PMX の保険適応は Sepsis-3 の診断基準が用いられているが、EAA などの適切なコンパニオン診断を用いることが有効である事が判明した。EAA の本邦への導入を促進させる機会になると考えられ、学術的意義も高いと考えられる。さらに、本研究の成果は、敗血症患者の救命率の向上や適切な医療材料使用判断ができることにより医療費の削減にも貢献でき、社会的意義も高い研究であると考えられる。

また、別のグループにて PMX 治療開始後 1 時間での血液浄化カラムの前後でエンドトキシン値を ESP 法で比較したところ有意な低下を認めた (図 4)。

エンドトキシンが確実に PMX カラムで吸着されていることを確認できた。

ESP 法でのエンドトキシンの評価は、新型コロナウイルス感染症による影響にて ICU 入室患者からの検体採取が滞ったが集積できた検体にて解析を行う予定である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kitamura Naomi, Iida Hiroya, Maehira Hiromitsu, Mori Haruki, Sada Yoko, Shimizu Tomoharu, Kitagawa Hirotooshi, Tani Masaji | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Postoperative analgesic effect of ultrasound guided rectus sheath block and local anesthetic infiltration after laparoscopic cholecystectomy: Results of a prospective randomized controlled trial | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Asian Journal of Endoscopic Surgery | 6. 最初と最後の頁 29 ~ 35 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ases.12957 | 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 Akabori Hiroya, Yamamoto Hiroshi, Shimizu Tomoharu, Endo Yoshihiro, Tani Tohru, Tani Masaji | 4. 巻 169 |
| 2. 論文標題 Involvement of TRPV1-containing peripheral sensory efferents in hemodynamic responses in a rat hemorrhagic shock model | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Surgery | 6. 最初と最後の頁 879 ~ 884 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.surg.2020.09.007 | 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 Terada Yoshitaka, Miyake Toru, Ueki Tomoyuki, Shimizu Tomoharu, Kojima Masatsugu, Takebayashi Katsushi, Maehira Hiromitsu, Kaida Sachiko, Yamaguchi Tsuyoshi, Iida Hiroya, Tani Masaji | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 Incidence of surgical site infections with triclosan-coated monofilament versus multifilament sutures in elective colorectal surgery | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Surgery Today | 6. 最初と最後の頁 652 ~ 659 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-021-02383-6 | 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 Ohta Hiroyuki, Miyake Toru, Ueki Tomoyuki, Kojima Masatsugu, Kawasaki Masayasu, Tatsuta Takeshi, Iuchi Takekazu, Kamitani Sumihiro, Shimizu Tomoharu, Mekata Eiji, Tani Masaji | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 Predictors and clinical impact of postoperative diarrhea after colorectal cancer surgery: a prospective, multicenter, observational study (SHISA-1602) | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Colorectal Disease | 6. 最初と最後の頁 657 ~ 664 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00384-022-04097-8 | 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 Kaida Sachiko, Miyake Toru, Murata Satoshi, Yamaguchi Tsuyoshi, Tatsuta Takeshi, Murakami Koichiro, Okauchi Hiroshi, Nishimura Shoichi, Ohta Hiroyuki, Tsuchihashi Hiroshi, Kawasaki Masayasu, Takebayashi Katsushi, Shimizu Tomoharu, Tani Masaji | 4. 巻 62 |
| 2. 論文標題 A Prospective Multicenter Observational Study of Venous Thromboembolism after Gastric Cancer Surgery (SHISA-1601) | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 European Surgical Research | 6. 最初と最後の頁 10~17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000514309 | 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 Kaida Sachiko, Miyake Toru, Shimizu Tomoharu, Takebayashi Katsushi, Yamaguchi Tsuyoshi, Ishikawa Ken, Tani Masaji | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Experience and technique of simultaneous robotic resection for synchronous advanced gastric and rectal cancers: a case report | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Surgical Case Reports | 6. 最初と最後の頁 169 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-020-00911-z | 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 Itoi Naoko, Umeda Tomoko, Ishida Mitsuaki, Murata Satoshi, Mori Tsuyoshi, Kawai Yuki, Tomida Kaori, Shimizu Tomoharu, Kushima Ryoji, Tani Masaji | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Infiltration of CD4, CD8, CD56, and Fox-P3-positive lymphocytes in breast carcinoma tissue after neoadjuvant chemotherapy with or without trastuzumab | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Breast Disease | 6. 最初と最後の頁 47~49 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/BD-190429 | 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 Iida Hiroya, Miyake Toru, Tani Masaji, Tanaka Takuya, Kawakami Kayo, Ikuno Yoshihiro, Mandai Ryoichi, Shimizu Tomoharu | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Cerebellar hemorrhage in patients treated with edoxaban for portal vein thrombosis after hepatobiliary surgery: a report of two cases | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Surgical Case Reports | 6. 最初と最後の頁 319 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40792-020-01086-3 | 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 Akabori Hiroya, Tani Masaji, Kitamura Naomi, Maehira Hiromitsu, Imashuku Yasuhiko, Tsujita Yasuyuki, Shimizu Tomoharu, Kitagawa Hirotohi, Eguchi Yutaka | 4. 巻 220 |
| 2. 論文標題 Perioperative tight glycemc control using artificial pancreas decreases infectious complications via suppression of inflammatory cytokines in patients who underwent pancreaticoduodenectomy: A prospective, non-randomized clinical trial | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The American Journal of Surgery | 6. 最初と最後の頁 365 ~ 371 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjsurg.2019.12.008 | 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 Kaida Sachiko, Murakami Yoko, Ohta Shinichi, Yamaguchi Tsuyoshi, Takebayashi Katsushi, Murata Satoshi, Nitta Norihisa, Shimizu Tomoharu, Tani Masaji | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 A Novel Technique to Predict Liver Damage After Laparoscopic Gastrectomy From the Stomach Volume Overlapping the Liver by Preoperative Computed Tomography | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 World Journal of Surgery | 6. 最初と最後の頁 3052 ~ 3060 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00268-020-05584-1 | 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2件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 江口 豊, 田中 智基, 田畑 貴久, 清水 智治, 谷 眞至 |
| 2. 発表標題 PMX-DHP施行時間とタイミングを考える 敗血症性ショックに対するPMX-DHPの試行時間の検討 |
| 3. 学会等名 2020年 エンドトキシン血症救命治療研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 清水 智治, 三宅 亨, 植木 智之, 小島 正継, 貝田 佐知子, 飯田 洋也, 前平 博充, 竹林 克士, 目片 英治, 遠藤 善裕, 谷 眞至 |
| 2. 発表標題 敗血症の治療戦略の一つとしてのエンドトキシン吸着療法 (PMX) の再考 |
| 3. 学会等名 第120回 日本外科学会定期学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020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 |
|-------|---|---------------------------------|----|
| 研究分担者 | 谷 眞至 (Tani Masaji) (60236677) | 滋賀医科大学・医学部・教授 (14202) | |
| 研究分担者 | 清水 智治 (Shimizu Tomoharu) (70402708) | 滋賀医科大学・医学部・教授 (14202) | |
| 研究分担者 | 藤野 和典 (Fujino Kazunori) (70402716) | 滋賀医科大学・医学部・講師 (14202) | |
| 研究分担者 | 三宅 亨 (Miyake Toru) (70581924) | 滋賀医科大学・医学部・講師 (14202) | |
| 研究分担者 | 小幡 徹 (Obata Toru) (80119776) | 滋賀医科大学・医学部・客員准教授 (14202) | |
| 研究分担者 | 田畑 貴久 (Tabata Takahisa) (90278200) | 滋賀医科大学・医学部・非常勤講師 (14202) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 |
|-------|--|--------------------------------------|----|
| 研究協力者 | 松永 隆志 (Matsunaga Takashi) (30939898) | 滋賀医科大学・医学部・医員 (14202) | |

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 |
|---------|---------|
| | |