

サイトカイン吸着カラムの開発と
サイトカイン吸着カラムによる多臓器不全の治療

(課題番号 ㄨ13671216)

平成 13 年度～平成 15 年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)(2))研究成果報告書

平成 16 年 3 月

研究代表者 織 田 成 人
(千葉大学大学院医学研究院助教授)

はしがき

多臓器不全 (multiple organ failure: MOF) は、心、肺、肝、腎、中枢神経、消化管、凝固系、免疫系などの重要臓器や系が、同時にあるいは次々に機能不全に陥る病態であり、様々な治療が発達した現在でも救命困難な病態である。特に、感染症に続発する敗血症性多臓器不全は、救急・集中治療領域における死亡原因の第一位を占めている。我々は現在まで、多臓器不全の病態解明と新しい治療法の開発について研究をすすめてきた。本研究は、近年多臓器不全発症の key mediator として注目されているサイトカインを、血中から効率よく除去可能な吸着カラムを研究開発し、多臓器不全の新しい治療法を確立することを目的とした。

研究組織

研究代表者：織田 成人 (千葉大学大学院医学研究院助教授)
研究分担者：平澤 博之 (千葉大学大学院医学研究院 教授)
研究分担者：志賀 英敏 (千葉大学医学部附属病院 講師)
研究分担者：松田 兼一 (千葉大学医学部附属病院 講師)
研究分担者：仲村 将高 (千葉大学医学部附属病院 助手)

交付決定額 (配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 13 年度	1,900	0	1,900
平成 14 年度	1,000	0	1,000
平成 15 年度	700	0	700
合計	2,600	0	2,600

研究結果

緒言

多臓器不全 (multiple organ failure: MOF) は、様々な治療が発達した現在でも救命困難な病態である。近年、敗血症をはじめとする重症病態において、侵襲によって免疫担当細胞から過剰に産生された TNF (tumor necrosis factor)- α や IL (interleukin)-1 β 、IL-6、IL-8 などの炎症性サイトカインが、多臓器不全発症の key mediator として注目されてきた。すなわち、各種の侵襲に対して過剰に産生されたこれら炎症性サイトカインが、各種の mediator cascade や好中球を活性化して種々の humoral mediator を産生し、これら mediator が直接あるいは、血管内皮細胞障害や織酸素代謝障害などを介して間接的に重要臓器細胞障害を引き起こし、その結果臓器不全に至ると考えられている。そこで、これら炎症性サイトカインが血中で高値を示す状態、すなわち高サイトカイン血症を制御できれば、多臓器不全の発症を予防あるいは治療することが可能となると考えられる。現在まで高サイトカイン血症を制御する目的で、cytokine cascade の上流に位置する TNF や IL-1 に対するモノクローナル抗体や受容体拮抗物質などによる、いわゆる抗サイトカイン免疫療法が開発され、主に国外を中心に精力的に研究が進められてきた。しかし、これら抗サイトカイン免疫療法は、動物実験では目覚ましい効果を示すのに対し、臨床治験ではその有効性が認められず、未だ臨床応用されるには至っていない。

一方、我々はこれまで、polymethyl-methacrylate 膜へモフィルターを用いた持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration: CHDF) が、これらサイトカインを血中より除去可能であり、急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) や重症急性膵炎などの高サイトカイン血症を呈する病態の治療に有効であることを研究・報告してきた。その結果、一定の臨床効果を上げるに至っている。しかし、一方では侵襲によって血中サイトカインが異常高値を示す症例も認められ、これらの症例においては PMMA-CHDF のみではサイトカインの制御が困難であり、予後不良であることを経験している。したがって、サイトカインを効率よく除去できる血液浄化法を開発できれば、多臓器不全の新しい治療法となると考えられる。

そこで本研究は、サイトカインを選択的に吸着除去可能な吸着カラムを開発することを目的とした。また、サイトカイン吸着カラムによる治療を的確なタイミングで施行できるように高サイトカイン血症を臨床例で的確に診断できる

ようにするとともに、サイトカイン吸着療法の適応となる症例を明らかにすることを目的とした。

結果

現在、自己免疫疾患や神経・筋疾患、アミロイドーシスなどの治療に臨床応用されている各種の吸着剤、及び開発中の吸着剤のサイトカイン吸着特性を検討し、サイトカインを効率よく吸着可能な吸着剤開発の可能性を検討した。その結果、透析アミロイドーシスの治療に用いられるリクセル®（鐘淵化学）、および天疱瘡の治療を目的に現在臨床試験中の CF-X®（宇部高分子研究所）が、各種のサイトカインを効率よく吸着可能であることが明らかになった。さらにポリスチレン繊維を化学的に修飾した全く新しい吸着剤 T-SAAF®（東レ）も、TNF 以外のサイトカインを高率に吸着することが判明した。これらの吸着剤のうち、CF-X®は病的な抗体を吸着除去する目的で作成された吸着剤であり、正常の γ -globulin にも高い親和性を有している。そこでサイトカインの吸着効率を低下させずに、 γ -globulin の親和性を低下させる目的で、CF-X®の表面に 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC) polymer をコーティングした新しい吸着カラム MPC-FX を作成し検討した。その結果、サイトカイン吸着効率を保ったまま γ -globulin の吸着率を低下させることができた。これらの結果、リクセル®、MPC-FX、T-SAAF®の3つの吸着剤が、サイトカイン吸着カラムの吸着剤として臨床応用可能と考えられた。現在、これら吸着剤によるサイトカイン除去の効果を、動物実験において検討中である。

一方、これら吸着剤を臨床応用するには、高サイトカイン血症の的確な診断が不可欠である。我々は2000年4月から臨床検査室で30分程度で結果が得られるIL-6血中濃度迅速測定法を導入し、高サイトカイン血症診断における本法の有用性について検討してきた。その結果、IL-6血中濃度はサイトカインの活性化を的確に反映し、重症度ともよく相関することが明らかになった。さらに本測定法でIL-6が異常高値を示しPMMA-CHDFでもサイトカインを制御できない症例が存在し、これらの症例ではサイトカイン関連遺伝子多型がその病態に深く関与していることが明らかになった。したがって、サイトカイン吸着カラムが臨床応用できるようになった場合には、IL-6血中濃度迅速測定法でIL-6が1万以上の高値を示す症例に適応があると考えられた。

今後の展望

サイトカイン吸着カラムの臨床応用には、動物実験の結果を待ち、その安全性を確認するなど、もう少し時間が必要である。一方、IL-6 迅速測定により高サイトカイン血症の診断が可能となり、また、サイトカイン関連遺伝子多型の解析によってサイトカインが異常高値を示すハイリスク症例を鑑別できることが明らかになったことから、これらの症例を事前に判別し、IL-6 血中濃度を指標としての的確なタイミングで各種の抗サイトカイン療法を行うことが可能となると考えられる。

研究発表

ア. 学会誌等

- 1) Kenichi Matsuda, Hiroyuki Hirasawa, Shigeto Oda, Hidetoshi Shiga, Kazuya Nakanishi : Current topics on cytokine removal technologies. *Ther Apher* 5: 306-314, 2001
- 2) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 仲村将高 : Cytokine 血中濃度迅速測定. *救急医学* 25: 847-853, 2001
- 3) 織田成人, 平澤博之, 松田兼一 : サイトカイン除去技術の最近の動向. *日アフエレシス会誌* 21: 47-53, 2002
- 4) Shigeto Oda, Hiroyuki Hirasawa, Hidetoshi Shiga, Kazuya Nakanishi, Kenichi Matsuda, Masataka Nakamura : Continuous hemofiltration/ Hemodiafiltration in critical care. *Ther Apher* 6: 193-198, 2002
- 5) 織田成人, 平澤博之, 志賀英敏, 中西加寿也, 松田兼一, 仲村将高 : 腹部救急疾患に合併した敗血症性ショックに対する治療戦略. *日腹部救急医会誌* 22: 791-799, 2002
- 6) 織田成人, 平澤博之, 志賀英敏, 松田兼一, 上野博一, 仲村将高, 渡邊栄三 : 受傷感染症の病態とメディエーター. *日外会誌* 104: 511-517, 2003
- 7) 渡邊栄三, 平澤博之, 織田成人, 松田兼一, 徳久剛史, 幡野雅彦 : Cytokine 産生に関する遺伝子多型. *ICU と CCU* 27: 3-10, 2003
- 8) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 仲村将高 : Hypercytokinemia および cytokine factory の診断とその対策. *ICU と CCU* 27: 37-48, 2003
- 9) 織田成人, 平澤博之, 松田兼一 : 抗サイトカイン療法. *Medical Practice* 20(suppl): 68-71, 2003
- 10) 織田成人, 平澤博之, 新田正和 : 重症感染症の集学的治療. *消化器外科* 26: 1231-1239, 2003

イ. 口頭発表

- 1) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也 : 多臓器不全 (MOF) に対する持続的血液濾過透析(CHDF)治療. 日本適応学会第5回学術集会, 2001年5月

- 2) 渡邊栄三, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 松田兼一, 上野博一, 肥田誠治, 疋田聡, 横張賢司, 平野剛, 平山陽, 森口武史, 幸部吉郎, 立石順久: IL-6 血中濃度異常高値例の検討. 第 38 回日本外科代謝栄養学会, 2001 年 6 月
- 3) 平山陽, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 松田兼一, 上野博一, 肥田誠治, 疋田聡, 横張賢司, 平野剛, 森口武史, 渡邊栄三, 幸部吉郎, 立石順久: 周術期管理における IL-6 血中濃度迅速測定の意義. 第 38 回日本外科代謝栄養学会, 2001 年 6 月
- 4) 中西加寿也, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 松田兼一, 上野博一, 疋田聡, 肥田誠治, 平野剛, 平山陽, 森口武史, 渡邊栄三, 幸部吉郎, 立石順久: 術後多臓器不全(MOF)の予防と治療に対する集学的アプローチ. 第 56 回日本消化器外科学会総会, 2001 年 7 月
- 5) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 仲村将高, 肥田誠治, 横張賢司, 平野剛, 平山陽, 森口武史, 渡邊栄三, 新田正和: SIRS 重症型としての MOF の病態と治療. 第 10 回日本集中治療医学会関東甲信越地方会, 2001 年 8 月
- 6) 中西加寿也, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 北村伸哉, 松田兼一, 仲村将高, 横張賢司, 肥田誠治, 平野剛, 平山陽, 森口武史, 渡邊栄三, 新田正和: IL-6 からみた重症急性膵炎(SAP)の重症度評価と集中治療. 第 37 回日本腹部救急医学会, 2001 年 9 月
- 7) 織田成人, 平澤博之, 志賀英敏, 中西加寿也, 松田兼一, 仲村将高, 横張賢司, 肥田誠治, 平野剛, 森口武史, 渡邊栄三, 新田正和: 腹部救急疾患に合併した敗血症性ショックに対する治療戦略. 第 37 回日本腹部救急医学会, 2001 年 9 月
- 8) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 仲村将高, 横張賢司, 肥田誠治, 平野剛, 森口武史, 渡邊栄三, 新田正和: 腹部救急疾患における IL-6 血中濃度ルチーン迅速測定の意義—Bench to bedside—. 37 回日本腹部救急医学会, 2001 年 9 月
- 9) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 仲村将高: Critical care における CHDF の non-renal indication. 医工学治療学会台 17 回学術大会, 2001 年 9 月
- 10) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 仲村将高:

各種操作条件における持続的血液濾過透析(CHDF)の物質除去性能の検討—小分子量物質および cytokine 除去効率の検討を中心に—。第 12 回日本急性血液浄化学会学術集会, 2001 年 10 月

- 1 1) 織田成人, 平澤博之, 志賀英敏, 中西加寿也, 松田兼一, 仲村将高, 横張賢司, 渡邊栄三, 森口武史, 森田泰正, 大島拓: IL-6 迅速測定結果からみた SIRS, sepsis の病態. 第 29 回日本救急医学会総会, 2001 年 11 月
- 1 2) Shigeto Oda, Hiroyuki Hirasawa, Hidetoshi Shiga, Kazuya Nakanishi, Kenichi Matsuda, Masataka Nakamura: Clinical usefulness of rapid and consecutive measurement of interleukin-6 (IL-6) blood levels in patients with SIRS, sepsis. 31st Critical Care Congress, January 2002
- 1 3) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 仲村将高, 横張賢司, 肥田誠治, 平野剛, 平山陽, 森口武史, 渡邊栄三, 新田正和, 森田泰正, 横井健人: 血液浄化法(BP)による各種 humoral mediator 除去の可能性について. 日本集中治療医学会第 29 回大会, 2002 年 2 月
- 1 4) 仲村将高, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 松田兼一, 横張賢司, 肥田誠治, 平野剛, 平山陽, 森口武史, 渡邊栄三, 新田正和, 森田泰正, 横井健人: 血液悪性疾患に続発した臓器障害症例に対する持続的血液濾過透析(CHDF)の意義と限界. 日本集中治療医学会第 29 回大会, 2002 年 3 月
- 1 5) 渡邊栄三, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 松田兼一, 仲村将高, 徳久剛史: 重症病態に対する cytokine 遺伝子多型の影響 (第 1 報). 第 17 回日本ショック学会, 2002 年 4 月
- 1 6) Hiroyuki Hirasawa, Shigeto Oda, Kenichi Matsuda: Simultaneous IL-6 blood level measurements can detect cytokine factory in the critically ill. 25th Annual Conference on Shock, June 2002
- 1 7) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 仲村将高: 敗血症性 MOF に対する持続的血液濾過透析(CHDF)の有用性. 第 22 回日本アフェレンス学会学術大会, 2002 年 6 月
- 1 8) 織田成人, 平澤博之, 志賀英敏, 中西加寿也, 松田兼一, 仲村将高,

池田博之，坂井正宗：各種吸着剤のサイトカイン吸着能の検討－患者血清を用いた *in vitro* での検討．第 22 回日本アフェレシス学会学術大会，2002 年 6 月

- 1 9) Hiroyuki Hirasawa, Shigeto Oda, Hidetoshi Shiga, Kazuya Nakanishi, Kenichi Matsuda, Masataka Nakamura: Efficacy of continuous hemodiafiltration in the prevention and treatment of hypercytokinemia induced pathophysiology in critical care. 10th Congress of the European Shock Society, September 2002
- 2 0) 松田兼一，平澤博之，織田成人，志賀英敏，中西加寿也，仲村将高，新田正和：PMMA 膜 hemofilter を用いた持続的血液濾過透析 (PMMA-CHDF) による敗血症原因物質の制御．第 40 回日本人工臓器学会大会，2002 年 10 月
- 2 1) 中西加寿也，平澤博之，織田成人，志賀英敏，松田兼一，仲村将高：Critical Care における人工臓器の有用性と限界－血液浄化法－．第 40 回日本人工臓器学会大会，2002 年 10 月
- 2 2) 渡邊栄三，平澤博之，織田成人，志賀英敏，中西加寿也，松田兼一，仲村将高，平野剛，森口武史，徳久剛史，幡野雅彦：重症病態における Cytokine 関連遺伝子多型の炎症反応への影響 (第 1 報)．第 30 回日本救急医学会総会，2002 年 10 月
- 2 3) 織田成人，平澤博之，志賀英敏，中西加寿也，松田兼一，仲村将高，平野剛，平山陽，森口武史，渡邊栄三，新田正和，安部隆三，中田孝明：敗血症性多臓器不全治療の最近の進歩．第 15 回日本外科感染症研究会．2002 年 11 月
- 2 4) 松田兼一，平澤博之，織田成人，志賀英敏，中西加寿也，仲村将高，平野剛，平山陽，森口武史，渡邊栄三，安部隆三，中田孝明：Cytokine 血中濃度異常高値例に対する新しい治療戦略．第 9 回外科侵襲とサイトカイン研究会，2002 年 12 月
- 2 5) 森口武史，平澤博之，織田成人，志賀英敏，中西加寿也，松田兼一，仲村将高，平野剛，渡邊栄三，雨宮志芳：多臓器不全の病態解明への新しいアプローチ－遺伝子多型解析と心拍変動解析－．第 30 回日本集中治療医学会総会，2003 年 2 月
- 2 6) Eizo Watanabe, Hiroyuki Hirasawa, Shigeto Oda, Hidetoshi

Shiga: Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphism in critically ill patients with extremely high interleukin-6 blood level. 32nd Critical Care Congress, January 2003

- 2 7) Hiroyuki Hirasawa: Extracorporeal techniques in the absence of renal failure. 23rd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, March 2003
- 2 8) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 渡邊栄三, 板垣一朗, 三和敬史: Hypercytokinemia に対する新しいアフレスリス療法. 第 12 回日本アフレスリス学会関東甲信越地方会, 2003 年 4 月
- 2 9) 安部隆三, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 松田兼一, 仲村将高: 敗血症性多臓器不全における不全臓器及び原因病態に対する医工学的アプローチ. 日本医工学治療学会第 19 回学術大会, 2003 年 5 月
- 3 0) 織田成人, 平澤博之, 志賀英敏, 中西加寿也, 松田兼一, 仲村将高, 森口武史: 持続的血液濾過透析(CHDF)を中心とした重症急性膵炎(SAP)に対する critical care とその成績. 第 102 回日本外科学会定期学術集会, 2003 年 6 月
- 3 1) 渡邊栄三, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 中西加寿也, 松田兼一, 仲村将高: 外科侵襲における cytokine 関連遺伝子多型の生体反応への影響. 第 102 回日本外科学会定期学術集会, 2003 年 6 月
- 3 2) Kenichi Matsuda, Hiroyuki Hirasawa, Shigeto Oda: Treatment of hypercytokinemia-induced pathophysiology in critical care with continuous hemodiafiltration. 第 14 回日本急性血液浄化学会, 2003 年 9 月
- 3 3) 渡邊栄三, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 松田兼一, 上野博一, 仲村将高, 森口武史, 安部隆三, 中田孝明: 遺伝子多型からみた MOF 対策としての CHDF による cytokine modulation の限界とその対策. 第 14 回日本急性血液浄化学会, 2003 年 9 月
- 3 4) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 上野博一, 仲村将高: Hypercytokinemia に対する新しい血液吸着療法. 第 23 回日本アフレスリス学会学術大会, 2003 年 10 月

- 3 5) Hiroyuki Hirasawa, Shigeto Oda, Hidetoshi Shiga, Keinichi Matsuda, Hirokazu Ueno, Masataka Nakamura: Efficacy of continuous hemodiafiltration in the treatment of severe acute pancreatitis. 4th World Congress of the International Society for Apheresis, October 2003
- 3 6) Hidetoshi Shiga, Hiroyuki Hirasawa, Shigeto Oda, Keinichi Matsuda, Hirokazu Ueno, Masataka Nakamura, M. Ishii: Continuous hemodiafiltration (CHDF) for hypercytokinemia in tumor lysis syndrome (TLS). 4th World Congress of the International Society for Apheresis, October 2003
- 3 7) 渡邊栄三, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 松田兼一, 上野博一, 仲村将高, 平山陽, 森口武史, 新田正和: 術後感染症に対する急性血液浄化法の適応の検討. 第 16 回日本外科感染症学会学術集会, 2003 年 11 月
- 3 8) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 上野博一, 仲村将高: PMMA 膜 hemofilter を用いた持続的血液濾過透析 (PMMA-CHDF) による humoral mediator 除去の再検討. 第 10 回外科侵襲とサイトカイン研究会, 2003 年 12 月