◇教育セミナー

◆教育セミナー 1

敗血症に対する顆粒球吸着療法 : overview

藤田医科大学医学部麻酔・侵襲制御医学講座

森山 和広、西田 修

好中球は感染の制御に大きな役割を果たしているが、興味深いことに、敗血症では、好中球のケモカイン受容体である CXCR2 の発現低下などの理由により、これらの細胞の感染部位への動員は著しく減少する。同時に本来、役割を終えると死滅する好中球は、高サイトカイン血症下では、アポトーシスが遅延し、活性化された好中球が傷害性に血中を循環する、循環好中球に発現した CCR2 は遠隔臓器への接着を助長し、生体防御の要である好中球細胞外トラップ (NETs) は、皮肉なことに微小循環障害の引き金となることが知られている。敗血症に対する血液浄化法は、敗血症病態の本態であるサイトカイン除去を目的とした持続血液濾過が実用化されているが、免疫細胞の機能調節まで踏み込んだ血液浄化法は存在しない。

一方で、好中球・単球の過剰反応が主たる病態である潰瘍性大腸炎に対しては、顆粒球吸着カラム (アダカラム) が 1999 年より使用されている。アダカラムに充填された酢酸セルロースビーズが血液に接触すると、免疫グロブリン (IgG) や補体活性成分 (iC3b) が吸着する。活性化顆粒球は、IgG 受容体や補体受容体を持つため、酢酸セルロースビーズとリガンド結合することが知られている。

我々は、敗血症の定義 (Sepsis-3 : 2016 年) 以前から、制御不能の好中球などを中心とした過剰な免疫反応が病態に深く関与していると考え、2010 年頃より、免疫そのものを制御する血液浄化システムの基礎的研究を進めてきた。ブタ新鮮血の viability を長時間保つ ex vivo 実験系やブタ生体実験などを行い、2020 年 3 月に (株) JIMRO によるアダカラムの敗血症適用を目的とした多施設共同試験を開始し、2024 年 11 月に製造販売承認を取得した。治験の結果、アダカラムは、敗血症患者に安全に施行でき、SOFA スコア、好中球 / リンパ球数比の改善、血中サイトカイン濃度の改善を示唆する結果が得られている。しかしながら、敗血症時の好中球の挙動、アダカラムに吸着された細胞の解析、アダカラムが効果を示す患者層の同定、有効性を示す施行タイミングなど、今後、解明すべき課題も多い。

KEY WORDS : 敗血症、好中球、顆粒球吸着療法

◆教育セミナー 2

敗血症診療における Precision Medicine の観点からの バイオマーカーの活用

愛知医科大学医学部 救急集中治療医学講座

愛知医科大学病院 高度救命救急センター

渡邊 栄三

バイオマーカーの定義は「正常生体反応、あるいは病態学的変化、治療への薬理学的反応性などの指標として、客観的に測定・評価される指標」であり、critical care 領域では、それらを早期からリアルタイムに測定することが重要である。一方、敗血症の病態生理に深くかわる pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)、damage associated molecular patterns (DAMPs) 関連のメディエーターは枚挙に暇がないほど報告されているが、メディエーターとは、「細胞間情報伝達に使用される化学物質」を指し、バイオマーカーとは必ずしも同義ではない。また複数のバイオマーカーによって、様々な subphenotype に分類される敗血症に対して、その phenotyping を臨床応用するには未だハードルが高い。そこで全身炎症反応を反映する interleukin-6 (IL-6) 血中濃度は、敗血症侵襲早期にピークレベルを示し、比較的半減期も長いことから測定しやすい。また我々の検討では、その subphenotype の一つとされる凝固異常、すなわち播種性血管内凝固 (DIC) 発症の早期予測における IL-6 血中濃度の有用性が示唆された。さらに、敗血症治療に対する cytokine 除去を企図した急性血液浄化法に用いる hemofilter について、病因物質としての IL-6 の吸着除去能が、本邦で薬事承認され効能として記されている。したがって、IL-6 血中濃度を開始基準としてモニタリングしつつ cytokine 除去を企図した血液浄化法を施行することは合理的である。IL-6 血中濃度単独での敗血症診断における有用性の限界も指摘される一方で、上記のような特定の治療開始の目安や、臓器障害発症予測などの目的として、今後の precision medicine 展開の中での役割が期待される。

KEY WORDS : インターロイキン-6 (IL-6)、播種性血管内凝固 (DIC)、急性血液浄化法

MEMO

◆教育セミナー 3 敗血症診療におけるバイオマーカーの潮流～血液細胞形態の新たな活用法まで～

AI 画像解析を用いた血液細胞形態の定量的評価

東京慈恵会医科大学 救急災害医学講座
東京慈恵会医科大学附属病院 救命救急センター
田上 隆

感染症や外傷、心停止後などの重篤な侵襲的病態においては、免疫応答に伴う血液細胞の形態変化が生じます。特に好中球における中毒性変化（顆粒の出現や空胞形成）は、臨床現場において病態評価の一助とされてきましたが、これまでの報告方法は主観的・定性的であり、定量的な評価指標が存在しないことが課題でした。

本講演では、AI 画像解析を用いて好中球の中毒性顆粒および空胞形成を視覚化・定量化し、新たな指標（顆粒指数 Neutrophilic Granule Index : NGI）や空胞検出手法を開発した当院のパイロット研究 について紹介いたします。自動塗抹装置を用いて作製した塗抹標本を、画像解析 AI により定量評価し、臨床データと統合解析を行いました。

今回は、侵襲的病態における代表的な症例を提示し、血液細胞形態変化の定量的評価の可能性と将来的な展望について概説いたします。

KEY WORDS :

MEMO

◆教育セミナー 3 敗血症診療におけるバイオマーカーの潮流～血液細胞形態の新たな活用法まで～

敗血症診断におけるバイオマーカーの新潮流

岩手医科大学医学部 救急・災害・総合医学講座

高橋 学

敗血症性 DIC の診断基準である急性期 DIC 診断基準の改定が検討され、敗血症診療にはさらに注目が集まりつつありますが、臨床の現場からは敗血症の早期診断とともに、患者様の状態、重症度を客観的に評価できる指標を求める声が多く聞かれます。バイオマーカーとして我々が研究を行ってきたプレセプシンは、優れた敗血症診断能とともに敗血症重症度の評価にも有用である可能性が示唆されており、SOFA スコアとの相関や、死亡予測能についても検討が行われています。

また敗血症患者様の凝固線溶のバランスを視覚的に評価するビスコエラスティックデバイスも TEG や ROTEM に加え、新たな解析法も開発されつつあります。

本セミナーの前半では、敗血症患者様の重症度の評価という点に着目し、様々な指標について考察したいと思います。

◆教育セミナー 4

腸管バリア機能と免疫応答：生体侵襲時の腸内細菌の役割を再考する

慶應義塾大学 消化器外科

森田 覚

腸管は消化吸收の場であると同時に、全身の免疫恒常性を維持するうえで重要な臓器である。その広大な粘膜面は、外界と接する最大の免疫インターフェースであり、腸内細菌叢と呼ばれる微生物群と密接に相互作用している。腸内細菌叢は、腸管バリア機能の維持、免疫細胞の成熟や活性化、さらにはサイトカイン産生の調節といった多面的な役割を果たし、宿主の感染防御や免疫恒常性の維持において不可欠な存在である。近年、腸内細菌叢の組成や多様性が、術後感染、敗血症、さらには多臓器不全といった重篤な周術期合併症の発症に影響を及ぼすことが次第に明らかになってきた。腸内細菌叢が攪乱されると、病原性細菌の異常増殖やバリア機能の破綻が生じ、結果として感染症のリスクが増加することが示唆されている。これに伴い、プロバイオティクスやシンバイオティクス、さらには糞便微生物移植（FMT）といった腸内環境を修飾する介入法が、周術期管理や集中治療領域における新たな戦略として注目を集めている。とくに近年は、腸内環境と遠隔臓器（肺、肝、脳など）との相関にも関心が高まっており、腸—臓器連関（gut-organ axis）という新たな概念のもと、全身性炎症や免疫応答の制御機構の解明が進行中である。腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸や代謝産物が、免疫細胞の機能や炎症反応に与える影響は大きく、これらの因子を介した全身性の調節機構が明らかになりつつある。一方で、これらの介入法の臨床応用には依然として多くの課題が残されている。介入のタイミング、適切な細菌株の選択、長期的な安全性の評価、さらには個々の宿主因子や併存疾患に応じた最適化など、いまだ標準化されていない要素が多く、信頼性の高いエビデンスの蓄積と多施設共同研究の推進が強く望まれている。特に、外科的侵襲や集中治療の文脈においては、患者ごとの背景に応じた個別化された腸内環境制御戦略の構築が今後の鍵となる。本セミナーでは、腸内細菌叢を介した腸管と全身臓器のクロストーク、ならびに周術期・集中治療における腸内環境の意義と今後の展望について、基礎から臨床応用に至る最新の知見を紹介する。腸内環境を標的とした集学的アプローチの確立は、重症患者のアウトカム改善と真の個別化医療の実現に向けた新たなパラダイムを提供する可能性を秘めている。

KEY WORDS：腸内細菌叢、Gut-Organ axis、周術期管理

◆教育セミナー 4

急性呼吸不全と腸内環境

弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学

田坂 定智

腸内細菌叢のバランスが崩れた状態（dysbiosis）がさまざまな疾患の発生・重篤化に関与することが知られている。近年、腸-肺連関（gut-lung axis）が注目されており、中でも中心的役割を担っていると考えられるのが腸内細菌叢である。急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の多くは敗血症などの全身性炎症反応を伴っているが、dysbiosisにより腸管上皮細胞間のタイトジャンクションが障害されると、細菌やPAMPsが門脈循環やリンパ系を介して全身に移行しやすくなることが知られている。またクロストリジウム属など特定の腸内細菌は制御性T細胞の誘導を通じて抗炎症作用を示すが、これが減少すると過剰な炎症反応が惹起されると考えられる。腸内細菌には様々な代謝産物があり、中でも短鎖脂肪酸（SCFAs）にはHDAC阻害を介した抗炎症作用があり、SCFAsが減少すると好中球の過剰活性化やサイトカインストームが助長される。実際にARDS患者では、健常者と比べて腸内細菌叢の α 多様性（個体内多様性）が低下しており、ビフィドバクテリウム属などの有益菌が減少し、エンテロバクター属など潜在的に有害な菌種が増加している。また重症COVID-19患者を対象とした検討では、腸内細菌叢の変化の程度と炎症マーカー（IL-6、CRPなど）との間に相関がみられた。治療介入についての報告はまだ少ないが、プロバイオティクス（生菌製剤）やシンバイオティクス（プロバイオティクスとプレバイオティクスの組み合わせ）により腸内細菌叢を調節することがARDSの予防や治療に役立つ可能性が示されている。また免疫調整経腸栄養剤（ ω -3脂肪酸、抗酸化物質）がARDS患者の腸内環境を改善するとの報告もある。動物モデルでは、糞便微生物移植（FMT）が腸管バリア機能を改善し、肺の炎症も軽減することが示されている。今後は大規模臨床試験の実施とともに、個々の患者の腸内細菌叢プロファイルに基づいた個別化医療の確立などが期待される。本講演では、腸内細菌叢とARDSなど急性呼吸不全との関連について最新の知見を交えて概説し、今後の方向性を考察したい。

KEY WORDS : ARDS、Gut-Lung Axis、Dysbiosis

MEMO

◆教育セミナー 5

尿中バイオマーカーを活用した熱中症重症化の早期発見

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

菅谷 健

近年、気候変動、特に地球温暖化に伴う技術的課題は Climate Tech と呼ばれ注目されている。高温暴露が人の健康に及ぼす影響については、気温 1℃ 上昇につき、心血管関連死が 2.1%、腎疾患関連死が 3% 増加するというメタ解析が相次いで報告された (*The Lancet 2022, Sci. Total Envir. 2021*)。一方で、熱中症の多くはプレホスピタルの環境下で発症し脱水に加え多様な症状を有するため、臓器障害など予後を規定する重症化リスクの早期判別には現場でも行える簡易トリアージが有用な手段の一つと考えられる。

L-FABP (L 型脂肪酸結合蛋白) は、虚血再灌流後の腎臓の微小循環障害の指標として見いだされ、すでに国内外の AKI や CKD、薬剤性腎障害等のガイドラインに掲載、世界に先駆け国内で薬事承認・保険収載された尿中バイオマーカーである。これまでに Point of Care (POC) 型簡易尿検査キットを用いて、心腎関連疾患のみならず敗血症性 AKI や Covid19 感染症の重症化予測など多くの報告がなされた (*Crit. Care Explor. 2023, Ren. Replace. Ther. 2017*)。今般、労作性・非労作性ともに POC キットの熱中症領域への応用研究が進んでいることから、本セミナーにおいて L-FABP 尿中排出の虚血応答機構や他のバイオマーカーとの比較を総論的に概説したい。

KEY WORDS : バイオマーカー、熱中症、AKI (急性腎障害)

MEMO

◆教育セミナー 5

熱中症重症化の早期発見と尿中 L-FABP

陸上自衛隊 東北方面衛生隊 第 105 野外病院隊

後藤 洋康

近年、地球温暖化の影響により毎年のように猛暑の記録が更新され、それに伴い、熱ストレスの健康に及ぼす影響は非常に大きくなってきている。熱中症は、肝臓、腎臓、中枢神経など様々な臓器障害を引き起こす可能性があり、また、これらの障害は慢性化しうることで多くの研究で明らかになってきている。日本救急医学会の熱中症重症度分類では、医療従事者以外でも簡単に熱中症の重症度を判断できるように、症状と体温によって I 度（軽症）から IV 度（最重症）までに分類している。しかしながら、熱中症の症状のみでは臓器障害、特に肝障害や腎障害を判別するのは困難であり、病院前診療において軽度の臓器障害でも迅速に検出可能な検査方法が求められている。Liver Fatty Acid-binding Protein (L-FABP) は、急性腎障害の尿中バイオマーカーとして知られ、本邦において急性腎障害の診断のための検査として保険適応となっている。発表者らはこれまでに、尿中 L-FABP が熱中症患者において、その重症度と関連して上昇することを見いだした。L-FABP はまた、Point-of-Care (POC) キットを用いることで、病院前診療でも簡便に評価可能である。L-FABP POC キットを用いて熱ストレス負荷後の尿中 L-FABP を評価した臨床研究では、軽度の熱中症による臓器障害でも検出可能であることが示され、熱中症重症化を病院前診療で早期に発見できる可能性が示唆された。今後、病院前診療において尿中 L-FABP を測定することで、酷暑の中で活動するアスリートや労働者の臓器障害を早期に発見して医療機関受診に繋げることで、慢性的な障害を予防し、健康管理に寄与することが期待される。

KEY WORDS : 熱中症、臓器障害、L-FABP

MEMO