

## MNMSの予防に対する プラズマフィルトレーションの有効性

川西雄二郎<sup>1\*</sup> 大保 英文<sup>1</sup> 志田 力<sup>1</sup> 小澤 修一<sup>1</sup> 麻田 達郎<sup>1</sup>  
向原 伸彦<sup>1</sup> 樋上 哲哉<sup>1</sup> 顔 邦男<sup>1</sup> 林 太郎<sup>1</sup> 小川 恭一<sup>1</sup>

**要 旨** : Balas分類III度以上の四肢の重症血行障害によりMNMSの発症が危惧された12症例に対し、血行再建直後に患肢静脈よりプラズマフィルトレーションを4~19時間、平均6時間行った。この際MNMSの病態の中心とされるミオグロビン等の代謝産物や種々のサイトカインの分子量が8,000~80,000であることに着眼し、これらの除去に適した孔径を有する血漿成分分離器を用いた。プラズマフィルトレーションの前後で、CPKは $21,078 \pm 20,857$  (IU/l)から $14,970 \pm 12,876$  (IU/l)に、ミオグロビンは $34,530 \pm 45,900$  (ng/ml)から $26,743 \pm 39,095$  (ng/ml)と減少した( $p < 0.05$ )。IL-6は $368 \pm 496$  (pg/ml)から $523 \pm 874$  (pg/ml)に、TNF $\alpha$ は $4.31 \pm 2.84$  (pg/ml)から $5.21 \pm 3.80$  (pg/ml)に増加したが有意差は認めなかった。PCPS挿入に伴う4例はLOSで、大動脈解離による1例は腹腔内出血のため死亡したが、MNMSの発症は1例にとどまり、MNMSによる直接死亡は認めなかった。中分子量物質除去を目的としたプラズマフィルトレーションはMNMSに対する簡便かつ有効な治療法となることが示唆された。(日血外会誌 10:607-612 2001)

索引用語 : MNMS, 急性動脈閉塞, 再灌流障害, サイトカイン, プラズマフィルトレーション

### 緒 言

急性動脈閉塞症に対する治療はFogarty balloon catheterの開発以来、急速に進展し、治療成績も著しく向上したが、その一方でmyonephropathic metabolic syndrome (以下、MNMS)の合併により不幸な転帰をとる症例も認められる。MNMSの病態の中心は、阻血部の組織壊死、横紋筋融解による代謝性アシドーシス、高ミオグロビン血症や、虚血・再灌流による高サイトカイン血症がからみあい多臓器障害(とくに腎不全、呼吸不全、循環不全)を引き起こすものと考えられている<sup>1-8)</sup>。今回われわれはミオグロビン等の代謝産物や種々のサイトカインの分子量が比較的類似していることから、こ

れらの除去に適した孔径を有する血漿成分分離器を用いたプラズマフィルトレーション(以下、PF)を導入し、良好な結果を得たので報告する。

### 対象および方法

対象は1996年1月~1999年12月の間に当院で経験した、四肢急性動脈閉塞症例47例中再灌流後のMNMSの発症が危惧された12症例である。年齢は24~87歳で平均61.7歳、性別は男性10例、女性2例。血行障害を来した原因は、PCPS挿入に伴うものが4例、塞栓によるものが6例、ASOの急性増悪が1例、広範囲腸管壊死を合併した大動脈解離に伴うものが1例である。虚血部位は両腸骨動脈領域1例、一側腸骨動脈領域6例、一側総大腿動脈領域4例、上腕動脈領域1例で、発症から再灌流までの時間は6時間~3日であった。来院時、診断確定時の臨床所見は全例がBalas分類<sup>9)</sup> III度以上(I: 脈拍消失、疼痛、冷感、蒼白, II: I+チアノーゼ, III: II+斑点形成、感覚低下、不全麻痺, IV: III+浮腫、

<sup>1</sup> 兵庫県立姫路循環器病センター心臓血管外科

\* 現 神戸大学医学部附属病院第2外科(Tel: 078-382-5111)

〒650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5番2号

受付: 2001年2月2日

受理: 2001年8月20日

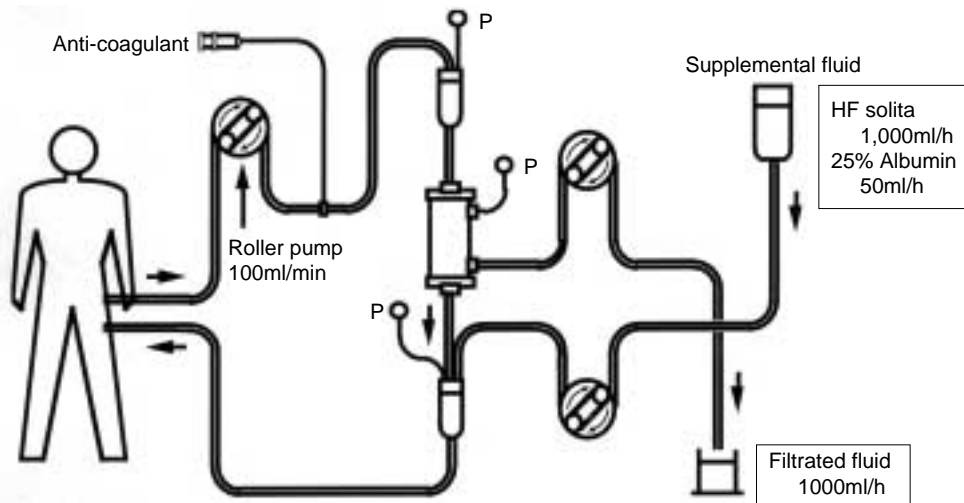


Fig. 1 Circuit of Plasma filtration  
Plasma component separator; KURARAY, Evaflex 2A™  
Pore size; 0.01μm

麻痺、壊死)であった。これらの症例に対し、血行再建直後に患肢静脈をblood accessとしたPFを行った。

使用した回路はFig. 1のごとくで、フィルターは膜型血漿成分分離器(クラレ, Evaflex 2A™)を使用した。膜素材はエチレン・ビニルアルコール共重合体(EVA)で、最大膜孔径は0.01μmである。補充液としてHFソリタを1,000ml/h, 25%アルブミンを50ml/h使用した。ポンプ流量は100ml/min, 排液流量は1,000ml/hとした。

PF時間は最低4時間を原則とし、4~19時間、平均6時間施行した。後にCPKやKの上昇, acidosis等が認められた場合は再度PFを施行した。

PFの前後で上肢静脈より採血を行い、CPK, ミオグロビン(以下, Mb), IL-6, TNFαを測定し比較検討した。MNMSの診断は阪口の診断基準<sup>10)</sup>に従い、1. rhabdomyolysis(筋硬直, 筋肉痛, ミオグロビン尿), 2. 血中諸酵素の上昇(CPK 2,000 IU/l以上, LDH 1,000 IU/l以上, GOT 500 IU/l以上, Aldolase 50 IU/l以上, うち3因子以上), 3. 腎不全(BUN 50mg/dl以上, Cr 2.0mg/dl以上, K<sup>+</sup> 5.0mEq/L以上, うち1因子以上)をすべて備える症例とした。統計学的検討には、Wilcoxon signed-ranks testを用い、P valueは0.05以下を有意とした。

## 結 果

12症例中3症例はPFを施行した後にCPK上昇を認

め、再度PFを追加したため、計15回のPFを行った。PF後に明らかなMNMSを呈したものは腸管壊死を併せていた1例のみで、他の11例はMNMSを回避し得た。急性期にPCPS挿入に伴う2例を、遠隔期にPCPSの2例と大動脈解離の1例を失ったが、いずれも基礎疾患によるもので、MNMSによる直接死亡は1例も認められなかった。

1)CPK; PF前のCPK値 $21,078 \pm 20,857$  IU/lに対し、PF後のCPK値は $14,970 \pm 12,876$  IU/lと減少し、両群間に有意差を認めた(Fig. 2)。

2)Mb; PF前のMb値 $34,530 \pm 45,900$  ng/mlに対し、PF後のMb値は $26,743 \pm 39,095$  ng/mlと減少傾向を示し、両群間に有意差を認めた(Fig. 3)。

3)IL-6; PF前のIL-6値 $368 \pm 496$  pg/mlに対し、PF後のIL-6値は $523 \pm 874$  pg/mlと増加した(Fig. 4)。

4)TNFα; PF前のTNFα値 $4.31 \pm 2.84$  pg/mlに対し、PF後のTNFα値は $5.21 \pm 3.80$  pg/mlと増加した(Fig. 5)。

## 考 察

1960年Haimovici<sup>11)</sup>が急性動脈閉塞症の血行再建後に、代謝性アシドーシス, 高カリウム血症, ミオグロビン尿症を呈した症例を初めて報告し、1979年<sup>12)</sup>にこの症候群をmyonephropathic metabolic syndromeと名付けて以来、さまざまな研究がなされているが、依然予後

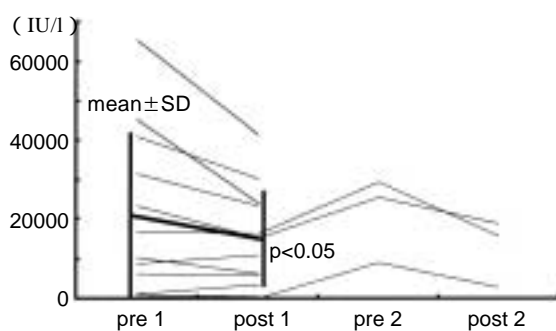


Fig. 2 Changes in the levels of CPK

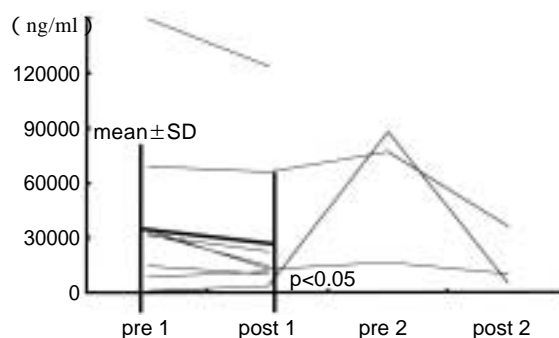


Fig. 3 Changes in the levels of Mb

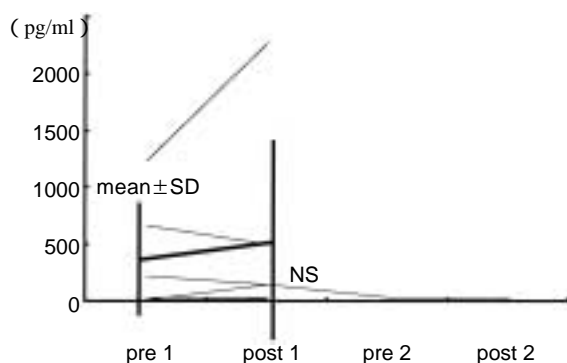


Fig. 4 Changes in the levels of IL-6

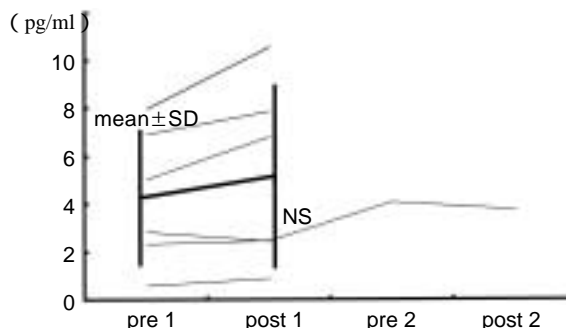


Fig. 5 Changes in the levels of TNFα

不良の疾患である。

MNMSの病態生理は、阻血部の横紋筋融解の結果、カリウム、ミオグロビン、CPK、LDH、アルドラーゼなどの湧出とともに、乳酸、ピルビン酸による代謝性アシドーシスが引き起こされ、これらが血流再開によって大循環に流入するために、Mbによる腎不全を中心とした臓器障害が発生すると考えられている<sup>3-5</sup>。また腎不全のみならず、循環不全、呼吸不全を主とした多臓器不全を呈することがあり、これは虚血・再灌流障害に基づく炎症反応として産生されたサイトカインによって誘起される全身的反応が複雑にからみあった結果といえる<sup>1, 2, 4, 6-8</sup>。

この炎症性サイトカイン(特にIL-1, TNFα)は、単球-マクロファージ系細胞から産生され、全身の血管内皮細胞と好中球を活性化するとともに、一酸化窒素(NO), IL-6, IL-8, 血小板活性化因子(PAF)などの産生を促進し、炎症反応をさらに増幅させる。このサイトカインによって誘起される炎症反応は、systemic in-

flammatory responses syndrome(SIRS)の一型ととらえることができる。高サイトカイン血症の結果、接着分子の発現、活性化により白血球-内皮細胞相互関連作用が起こり、フリーラジカルや蛋白分解酵素が放出され、臓器障害を引き起こす<sup>1, 2, 6, 13</sup>。

MNMSに対する治療としては、再灌流前の電解質、アシドーシス補正<sup>4</sup>や再灌流時の血液浄化<sup>3, 4, 7</sup>、局所灌流法<sup>14, 15</sup>、limb washout法<sup>5</sup>などさまざまな報告があるが、簡便性や効果に問題があり、いまだ確立された治療法はない。また、サイトカインによる一連の反応を抑制する目的で、抗サイトカイン抗体、抗接着分子抗体、スーパーオキシド消去薬などの使用の報告もあるが、まだ臨床への普及には至っていない<sup>1, 13</sup>。

今回われわれは、再灌流直後にPFを施行するにあたりEvaflex 2A™を用いた。Evaflex 2A™は二重濾過血漿交換時の二次膜として開発された膜型血漿成分分離器で、これを一次膜として使用した。従来より行われているCHDFでは小分子量物質、例えばBUN, Cr, K等の除

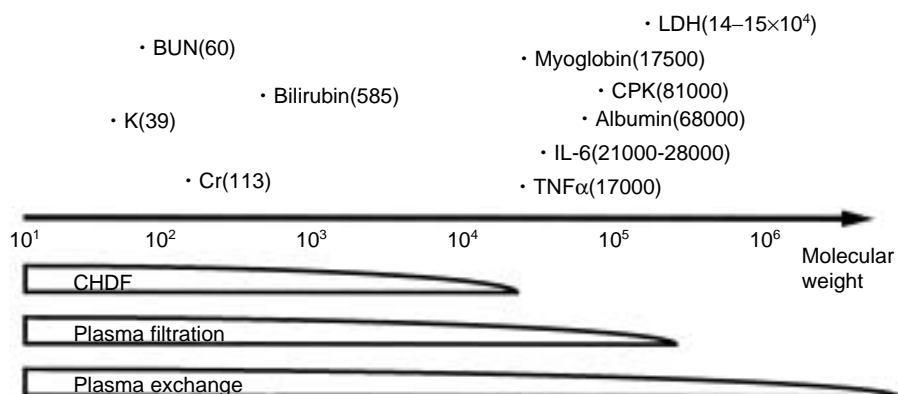


Fig. 6 The molecular weight of metabolites and cytokines that cause MNMS ranges from approximately 8,000 to 80,000. Compared to CHDF, PF using the Evaflux 2A™ is more useful for removing such medium molecular weight substances.

去に優れるが、中分子量以上の物質に対しては効率が劣る。この点、Evaflux 2Aの最大膜孔径は $0.01\mu\text{m}$ と大きく、理論上はIgG(分子量約13万)で約2割、アルブミン(分子量約68,000)で約5割、Mb(分子量約17,200)ではほぼ100%と中分子量物質の除去に優れる。高分子量物質は除去されないため、補充液としては血漿交換のようにFFPが必要となるのではなく、少量のアルブミンのみでよく、CHDFと同様の装備で施行可能で、非常に簡便である。また各種サイトカインの分子量は約8,000~80,000とされ、PFによる除去が十分に可能であると考えられる(Fig. 6)。今回の結果ではCPK、Mbともに有意に減少した。実験的には再灌流後6時間まではCPK、Mbともに増加したという報告があり<sup>1,2)</sup>、今回の症例においてもPFを施行しなければ再灌流4時間後でCPK、Mbは増加していたものと推察される。したがってCPK、Mb除去にPFは有効であったと考えられる。IL-6、TNF $\alpha$ に関しては有意な減少は認められず、再灌流後の有意な上昇を抑えたとも考えられるが、サイトカインは日内変動があり、また基礎疾患や手術侵襲、PFそのものによる影響もあるため、今回の結果からはPFの効果は不明である。血漿成分分離器の前後での値や廃液中の値等による、さらなる検討が必要と思われる。MNMSの発症に関しては、今回の症例では大動脈解離の1例のみで、これは動脈閉塞だけでなく腸管壊死の影響が強いと思われる。動脈閉塞に限ればMNMSの発症は認めず、一方、PFの施行開始以前の1995年の症例では、軽症も含めた24例の急性動脈閉塞のうち、2例をMNMSで失っている。対象が異なるため比較はで

きないが、PFによりMNMSの発症を予防しえたと考えられる。

適応に関しては今回は上腕動脈領域の1例を除き、大腿動脈領域より高位でBalas分類III度以上の症例を対象とした。MNMSの発症に關与する因子としては、阻血時間、阻血範囲、臨床症状(Balas分類III度以上)、患肢静脈のK値や、それと上肢のK値との差、年齢などの報告があるが<sup>8,16)</sup>、一定の見解はない。阻血時間については6時間といういわゆるgolden hourがあるが、基礎疾患にASOを有し、側副血行路が発達している場合、時間と組織壊死の程度は必ずしも相関しない。しかしBalasら<sup>9)</sup>は、膝窩動脈閉塞例の死亡率が4.8%であるのに対し大腿動脈より高位での閉塞例では10.3~19%と高く、またBalas分類I+IIの死亡率7.8%に対しIII+IVでは22.4%と有意に高いと報告しており、阻血範囲と臨床症状により組織壊死の程度を推測できるのではないかと考える。

MNMSは再灌流後に急激に進行することが多いが、これは阻血期にすでに横紋筋変性が始まっているものが、再灌流を契機として急速に発症あるいは進行するものと考えられる<sup>12,17)</sup>。このため阻血期に生じた有害物質が大循環に流入する前にこれらを除去することが重要と考え、最近の急性動脈閉塞症例では、術中にカテーテルを挿入し、再灌流を行う前にPFを開始している。施行時間は初期は長時間に及ぶ症例があったが、補充アルブミンなど医療費の観点から、最近では4時間を一つの目安としている。4時間PFを行えば多くの症例で逸脱酵素の再上昇をみることはないが、最重症例

では再度の施行を要したものもあり，CPKなど即時性のある指標を用いた運用が今後の課題と考える．

### 結 語

MNMSの発症が危惧された重症血行障害12症例に対し，血漿成分分離器を用いたプラズマフィルトレーションを施行した．プラズマフィルトレーション施行例ではMNMSによる死亡は認めず，筋逸脱酵素は減少した．したがってプラズマフィルトレーションはMNMSの予防に簡便かつ有効な治療となることが示唆された．

### 文 献

- 1) 長 伸介：急性動脈閉塞症の再灌流障害におけるサイトカインの実験的検討 - IL-8, IL-10について - . 日心外会誌, 27(5): 282-287, 1998 .
- 2) 知久信明：急性動脈閉塞症の再灌流障害におけるICAM-1, IL-8の関与に対する実験的検討 . 日心外会誌 26(4): 217-223, 1997.
- 3) 石田敦久, 森田一郎, 正木久男, 他：術中患肢から血液濾過を施行し筋腎代謝性症候群(MNMS)を防止し得た急性動脈閉塞症の1例 . 日臨外医会誌, 58(10): 2449-2453, 1997 .
- 4) 一和多雅雄：Myoneuropathicmetabolicsyndromeに対する新しい予防と治療 - プラズマフィルトレーションの応用 - . 日外会誌, 89(7), 1114-1121, 1988 .
- 5) 笹栗志朗, 八木葉子, 滝口典聡, 他：MNMSに対する新しい治療の試み roller pumpとcell saverを用いたlimb washout法 . 日外会誌, 88(7): 912-915, 1988 .
- 6) 安原 洋, 武藤徹一郎：虚血・再灌流障害と臓器不全 . 日外会誌, 99(8): 510-517, 1998 .
- 7) 萩原秀男, 根岸七雄, 尾碓俊造, 他：MNMSの病態生理と治療の研究 . 日心外会誌, 17(5): 480-483, 1988 .
- 8) 安達盛次, 中島伸之, 安藤太三, 他：下肢急性動脈閉塞症における血行再建術後MNMS - 臨床例における発症の予測と対策 - . 日心外会誌, 17(5): 474-477, 1988 .
- 9) Balas, P., Bonatos, G., Xerameritis, N., et al.: Early surgical results on acute arterial occlusion of the extremities. J. Cardiovasc. Surg., 26: 262-269, 1985.
- 10) 金子 寛, 阪口周吉, 小谷野憲一, 他：MNMSの予知と治療 . 日心外会誌, 17: 471-474, 1988 .
- 11) Haimovici, H.: Arterial embolism with acute massive ischemic myopathy and myoglobinuria: Evaluation of a hitherto unreported syndrome with report of two cases. Surgery, 47: 739-747, 1960.
- 12) Haimovici, H.: Muscular, renal, and metabolic complications of acute arterial occlusions: Myoneuropathic-metabolic syndrome. Surgery, 85: 461-468, 1979.
- 13) 広田昌彦, 小川道雄：ショックとサイトカイン . 外科治療, 75(4): 395-400, 1996 .
- 14) 原田英之, 数井暉久, 横山秀雄, 他：Myoneuropathicmetabolicsyndrome(MNMS)の治療手段とその成績 . 日心外会誌, 17(5): 483-485, 1988 .
- 15) 阪口周吉, 小野谷憲一, 神谷 隆, 他：動脈血栓症治療の諸問題 . 脈管学, 20: 75-79, 1980 .
- 16) 中村都英, 鬼塚敏男, 桑原正知, 他：下肢急性動脈閉塞症に特に原因によるMNMS発生の違い . 日外会誌, 95(2): 116-122, 1994 .
- 17) 釘宮敏定：代謝性合併症 . Myoneuropathic-metabolic syndromeについて . 循環器科, 10: 436-443, 1981 .

## The Role of Plasmafiltration for Prevention of Myonephropathic Metabolic Syndrome

Yujiro Kawanishi,<sup>1,\*</sup> Hidefumi Obo,<sup>1</sup> Tsutomu Shida,<sup>1</sup> Syuichi Kozawa,<sup>1</sup> Tatsuro Asada,<sup>1</sup> Nobuhiko Mukohara,<sup>1</sup> Tetsuya Higami,<sup>1</sup> Kunio Gan,<sup>1</sup> Taro Hayashi,<sup>1</sup> and Kyoichi Ogawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardiovascular Surgery, Himeji Brain and Heart Center

\* Present affiliation: Department of Surgery, Division II, Kobe University School of Medicine

**Key words:** MNMS, Acute Arterial Occlusion, Reperfusion injury, Cytokine, Plasma filtration

Although various therapeutic approaches have been attempted to treat myonephropathic metabolic syndrome (MNMS) induced by acute arterial occlusion, MNMS has an unfavorable prognosis.

In the present study, when plasma filtration (PF) was performed using a plasma component separator to remove medium molecular weight substances that may cause MNMS such as blood enzymes and cytokines, satisfactory results were obtained.

This study involved 12 patients with severe ischemia of extremities, who had possible risks of causing MNMS after reperfusion. PF was performed immediately after revascularization using the vein in the affected extremity for blood access. Blood samples were collected from the vein in the upper extremities before and after PF, and levels of CPK, myoglobin, IL-6, and TNF $\alpha$  were evaluated.

After PF, levels of CPK decreased from  $21,078 \pm 20,857$  to  $14,970 \pm 12,876$  (IU/l), myoglobin from  $34,530 \pm 45,900$  to  $26,743 \pm 39,095$  (ng/ml), and these differences were statistically significant. Levels of IL-6 increased from  $368 \pm 496$  to  $523 \pm 874$  (pg/ml), TNF $\alpha$  increased from  $4.31 \pm 2.84$  to  $5.21 \pm 3.80$  (pg/ml), but there was no statistical significance. Four patients with PCPS died due to low output syndrome, and one patient with aortic dissection died due to intraabdominal bleeding, but there was no death because of MNMS.

In conclusion, it was considered that plasma filtration is a useful and simple treatment for prevention of MNMS.

(Jpn. J. Vasc. Surg., 10: 607-612, 2001)