

血液浄化法による肺水腫治療

千葉大学医学部救急部・集中治療部

中西加寿也, 平澤 博之, 菅井 桂雄
大竹 喜雄, 織田 成人, 志賀 英敏
河邊 統一, 北村 伸哉, 貞広 智仁

はじめに

肺水腫の発症には様々な因子が関与するが、いずれにおいても迅速に hypoxia からの離脱を図らねば救命は期待できない。しかし後に示すように ICU で経験する肺水腫は腎不全などを合併した多臓器不全 (multiple organ failure, MOF) の形をとるものも多く、肺水腫の原因として permeability edema を主体とした複数の機序が複雑に絡み合った呼吸不全 (ARDS) の形をとることがほとんどであり、その治療に難渋することが多い。こうした状況では単に ventilator に頼った呼吸管理のみでは肺水腫の治療として不十分であり、機能不全に陥った腎をなんらかの方法で support しつつ肺水腫の改善をはからなければならない。従来はこのような目的のためには間歇的血液透析 (intermittent hemodialysis, intermittent HD) が主体であったが¹⁾、この方法では体内の水分量、ことに血管内の水分量の変化が激しく、血管外にプールされた水分の除去には不十分であると考えられる。また循環動態の不安定な poor risk 患者では、intermittent HD による短時間の体液量の変化に耐えられない場合も多い。そこで我々は1985年より今日までかかる患者の artificial renal support として、持続的血液浄化法、すなわち持続的血液濾過 (continuous hemofiltration, CHF)^{2,3)}、あるいは持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration, CHDF)^{4,5)}を施行してきた。今回、腎不全合併呼吸不全とくに肺水腫に対する CHF/CHDF の有効性について検討を加えたので報告する。

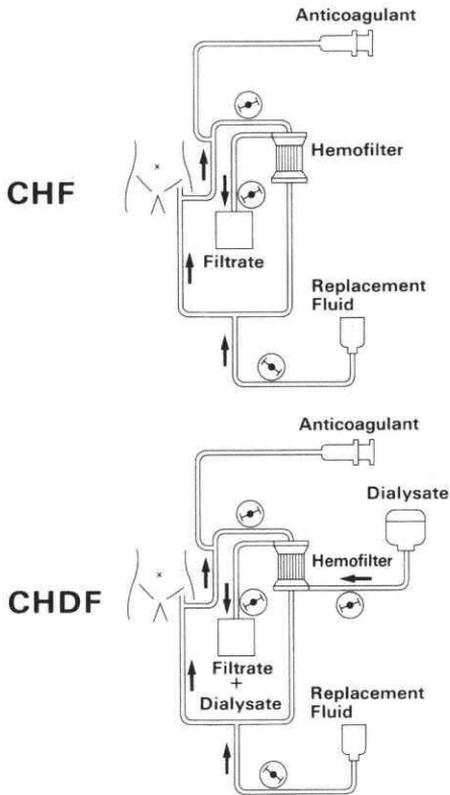
CHF/CHDF の施行方法 (図1) および検討項目

CHF/CHDF は基本的に同じ器材を使用する。blood access は原則として右大腿静脈に flexible double lumen catheter (FDL catheter) を留置し、veno-venous で使用している。hemofilter は膜面積0.3~1.2m²の PMMA 膜もしくは PAN-DX 膜を使用している。抗凝固剤としては、nafamostat mesilate を第一選択として0.1~0.4mg/kg・hr を使用しているが、回路内凝固が頻発する場合には低分子ヘパリンを併用している⁶⁾。console には我々が開発した compact な専用 bedside console を使用している。さらに CHDF の場合には fiber の外側を500ml/hr の速度で透析液を灌流させ透析の原理を併用することにより、溶質除去能力を補っている。CHF/CHDF 施行方法は原則として次のごとくである。血流量は60ml/min、透析液流量500 ml/hr (CHDF の場合)、濾液200~300ml/hr とし、後希釈法で補充する。

以上のような方法で腎不全合併呼吸不全患者に対して CHF/CHDF を施行し、開始時と3日後で、F_IO₂、PEEP、respiratory index (RI)、CVP の変化について検討し、さらにその間の cumulative water balance (CWB) もあわせて検討した。また Swan-Ganz catheter を留置してある場合には血行動態の測定も行い、肺動脈楔入圧 (PCWP)、心係数 (CI)、左室1回仕事量係数 (LSWI)、右室1回仕事量係数 (RSWI) について検討を加えた。

呼吸不全に合併した臓器不全 (図2)

我々の施設で使用している臓器不全の criteria に



項目	方法
Blood Access	FDL Catheter (V-V) (BW > 25kg) A-V (BW < 25kg), 内シャント
Hemofilter	PMMA 膜, PAN-DX 膜 0.3~1.2m ²
Bedside Console	CHF 用 Bedside Console
抗凝固剤	Nafamostat Mesilate 低分子ヘパリン
補充液の種類及び投与方法	電解質液 後希釈法
施行中のモニタリング	BP, HR, CVP, ACT, TMP 濾液量+透析液量, 補液量
透析液 (CHDF のみ)	重炭酸透析液 (滅菌)

図1 CHF および CHDF の Flow Diagram および施行方法

のっとして⁷⁾, 1987年1月から1991年12月までの間に遭遇した呼吸不全症例97例に合併した不全臓器の割合を検討したのが図2である。腎不全を合併していたものは62例63.9%であり, 合併臓器不全のうちでは最も多く, 以下心不全54.6%, 肝不全38.1%と続いている。

MOF の一分症として, 肺水腫による呼吸不全をとらえた場合, 単なる overhydration だけでなく, 血管透過性の亢進など複数の因子が複雑にからみあい肺間質への水分貯留をきたしていることが多いため, 通常の intermittent HD などの方法では水分管理が容易ではない。その理由は, 短時間(3~5時間)の血管内よりの除水により, 血管内の浸透圧は急激に上昇するが, それに伴う血管外からの water shift には時間を要するため, 結果的には hypovolemia となったままで intermittent HD を終了するケースが多いからと考えられる。ま

た hypovolemia の程度が大きいと, poor risk な MOF の患者にとっては homeostasis 維持の限界を越え, hypovolemic shock に至る場合もあると考えられるからである。

また一般に行われている治療として ventilator を装着し PEEP を利用するというものがある。PEEP により血液ガス data が改善することは日常しばしば経験するが, この PEEP により静脈環流が制限され, また右室後負荷が増大するため, 心拍出量が抑制され oxygen delivery が低下するという弊害もある。この oxygen delivery の低下は組織酸素代謝失調をきたし, 各種臓器の障害を誘発, あるいはさらに悪化させる可能性もある⁸⁾。さらに診療上最もよく遭遇する, sepsis に続発した腎不全合併呼吸不全の場合, septic MOF の治療に必要とされている oxygen delivery を増加させるための fluid resuscitation を行うことも,

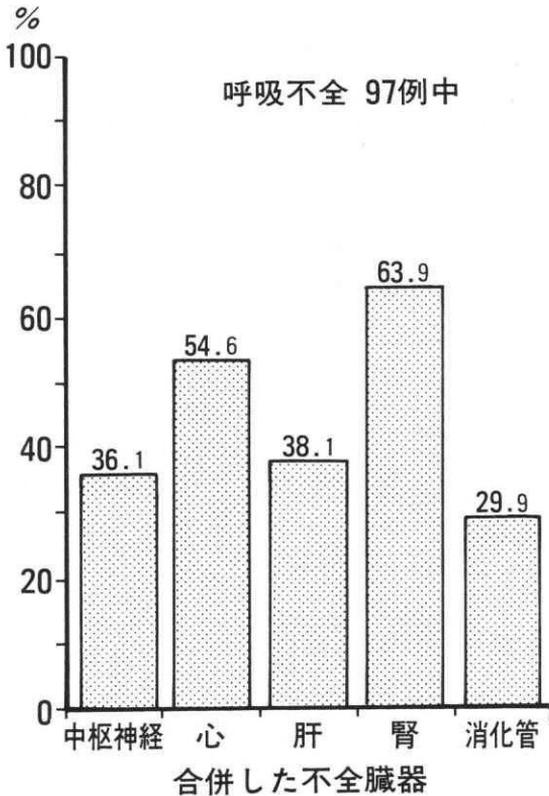


図2 呼吸不全に合併した臓器不全
千葉大学救急部・集中治療部 1987.1~1991.12

pulmonary edema を増悪させる可能性があり⁹⁾容易ではない。

以上より腎不全合併呼吸不全の症例では、出来る限り循環動態に悪影響を及ぼさず、可及的早期に呼吸機能を改善するために、ventilator による細やかな呼吸管理だけでなく、肺における oxygenation 低下の原因となっている肺間質の edema を緩やかに、しかし確実に除去してやる必要がある。その目的では次に述べる CHF/CHDF が最も適していると考えられる。

CHF/CHDF の有効性

CHF/CHDF はその名のごとく持続的に何日にもわたって施行するため、かりに大量の除水を必要とする症例においても単位時間あたりの除水量は少量ですみ、しかも hemofilter を含む体外回路

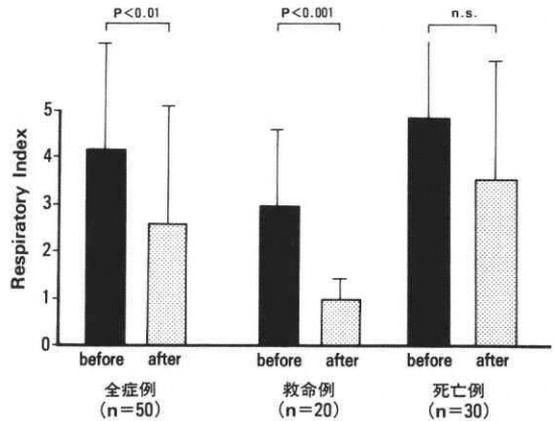


図3 CHF/CHDF 施行前後の Respiratory Index の変化
CHF/CHDF 開始時と3日後の比較 (mean ± SD)

の priming volume が小さいため、施行中の循環動態に及ぼす影響を最小限にとどめることが可能である。

腎不全合併呼吸不全症例62例中検討可能であった50例に対して、先に述べた項目について CHF/CHDF 施行前と3日後の data を比較検討した。F_IO₂, PEEP については、死亡例を除いて、いずれも有意に低下していた。また図3に示すように RI についても、全症例では、開始時4.14±2.76, 3日後2.57±2.65 (P<0.01), 救命例では、2.91±1.62に対して0.95±0.51 (P<0.001) といずれも有意に改善していた。しかし死亡例では、開始時4.88±3.01に対して3日後3.55±2.95と改善はしているものの有意差はなかった。これらの data より、CHF/CHDF を施行することにより肺での oxygenation が著明に改善したことが示された。

さらに CVP, PCWP の変化と CWB より、その間の循環血漿量の変化について検討するとこの間の CWB は約-2000ml であるにもかかわらず、CVP, PCWP はほとんど変化しておらず、循環血漿量に著変はきたしていないものと考えられる。以上より、約-2000ml の CWB は血管外から引き戻した水分と考えられ、その結果肺間質の edema が減少し、oxygenation が改善したものと推測される。

また CHF/CHDF に使用する hemofilter は HD に比較して pore size が大きいため、40000 dalton 程度の中分子量物質までの除去が可能なことより、各種 humoral mediator の除去に関しても有効であり、それによる組織障害をも予防し得る。今日多くの mediator が、ARDS における肺組織の障害にかかわっていることが推測されており¹⁰⁾、また肺に限らず、MOF においてはこれらの mediator は様々な臓器に障害を及ぼしていることが推測されている。したがってこの mediator を除去することは呼吸不全に対する治療というだけでなく、合併しているすべての臓器不全の予防および治療に必要であると考えられる。この mediator 除去に関して、CHF/CHDF は非常に有効であることを我々は報告しており^{11~13)}、Gotloib らも同様の内容を報告している¹⁴⁾。

また Stein ら¹⁵⁾は循環血漿量に対する hemofiltration (HF) の影響を最小とするために zero-balanced CHF を porcine endotoxic shock model に対して行い、CHF の ARDS に対する有効性につき検討を加えている。その中で、HF が小、中分子量の物質すなわち humoral mediator を除去することが、血行動態の改善の原因ではないかと考察している。我々は zero-balance ではなく、肺間質の edema の改善を目指し minus-balance としたが、やはり Stein らと同様に一部血行動態の改善を見ている。これは CVP, PCWP の変化が乏しいことをあわせて考察すると、volume に対する効果ではなく、mediator の除去による効果ではないかと考えられる。

症 例 (図 4)

最後に CHDF が ARDS に対して著効を示した症例の経過を示す。患者は慢性腎不全にて週 3 回の維持透析を施行していたが、急性肺炎を発症し、その後引き続いて ARDS を発症したため当 ICU に入室となった。入室時の血液ガス分析 data は、 $F_{I_{O_2}}$ 0.6 PEEP 5cm H_2O で Pa_{O_2} 107.0, Pa_{CO_2} 38.1であったが、直ちに CHDF を開始し第 4 病日には、 $F_{I_{O_2}}$ 0.4, PEEP 3cm H_2O で、 Pa_{O_2} 156.1, Pa_{CO_2} 39.5, RI 0.54まで改善した。その

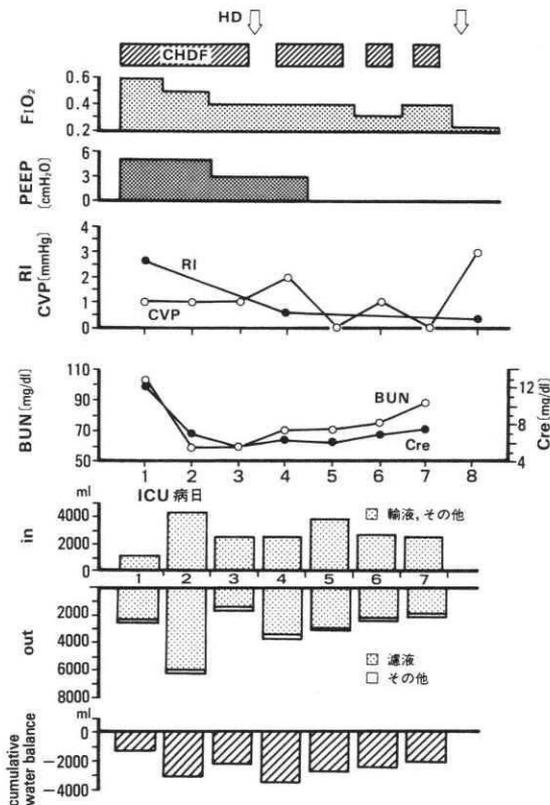


図 4 症例：49歳男性 急性肺炎，ARDS，慢性腎不全の臨床経過

間の CWB は常にマイナスであるにもかかわらず、CVP は正常範囲内にあり、安定していた。本症例は CHDF を施行することにより肺間質の edema を極めて効率良く除去し得た症例と考えられる。

ま と め

肺水腫による hypoxia は、oxygen delivery の低下をきたし、組織酸素代謝の失調により各種臓器の機能障害をきたすことから、可及的早期に hypoxia を改善することが救命率の向上につながる。しかし MOF の一分症として発症した肺水腫は血管透過性の亢進など様々な機序が絡み、その治療は非常に困難であった。このような病態に CHF/CHDF を施行することで、循環血漿量に著変をきたさず間質の edema を除去することが可能であり、また各種 humoral mediator の除去が

可能なことより組織障害の進行を防止し、さらに障害の速やかな回復を期待できる。したがって肺水腫、ことに腎不全を合併した肺水腫に対してCHF/CHDFは非常に有効であり、その治療法として各種血液浄化法の中で最もすぐれていると考えられる。

文 献

- 1) 平澤博之, 大竹喜雄, 織田成人, 他: 急性腎不全の診断と治療 I. 救急医学 (1982) **6**, 169.
- 2) 室谷典義: 重症患者の overhydration に対する CHF (continuous hemofiltration) を用いた治療に関する研究. 人工臓器 (1988) **17**, 1679.
- 3) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: 安全かつ簡便な Continuous Hemofiltration (CHF) 施行法. 腹救診 (1989) **9**, 703.
- 4) 大竹喜雄, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: Continuous hemodiafiltration (CHDF) を用いた重症患者管理. 透析会誌 (1991) **24**, 1149.
- 5) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: 持続的血液濾過透析. 日本臨床 (1991) **49**, 462.
- 6) 大竹喜雄, 平澤博之: 抗凝固剤. 集中治療 (1992) **4**, 1307.
- 7) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: MOF の重症度. 救急医学 (1989) **13**, 1765.
- 8) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: 重症心不全と呼吸障害. 呼と循 (1992) **40**, 209.
- 9) D'orio V, Mendes P, Carlier P, et al: Lung fluid dynamics and supply dependency of oxygen uptake during experimental endotoxic shock and volume resuscitation. Crit Care Med (1991) **19**, 955.
- 10) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: 免疫系と呼吸不全. 救急医学 (1987) **11**, 1386.
- 11) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: 血液浄化法からみた ARDS の対策. 日胸疾会誌 (1991) **29**, 170.
- 12) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄, 他: 腹部感染症に合併する臓器障害と Humoral Mediator. 腹救診 (1988) **8**, 643.
- 13) 松田兼一, 平澤博之, 菅井桂雄, 他: 集中治療における持続的血液浄化法. 人工臓器 (1991) **20**, 247.
- 14) Gotloib L, Barzilay E, Shustak A, et al: Sequential hemofiltration in nonoliguric high capillary permeability pulmonary edema of severe sepsis: Preliminary report. Crit Care Med (1984) **12**, 997.
- 15) Stein B, Pfenninger E, Grunert A, et al: Influence of continuous haemofiltration on haemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock. Intensive Care Med (1990) **16**, 494.