

血液浄化法を併用した Critical Care における体液・代謝管理

織田成人, 平澤博之

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

はじめに

近年、critical care 領域における体液・代謝管理は大きな進歩を遂げた。その理由の一つに持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration; CHDF) をはじめとする持続的血液浄化法の導入・普及があげられる。持続的血液浄化法は、1977 年 Kramer ら¹⁾により continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH) として報告されて以来様々な改良が加えられ、現在では人工呼吸器と同様に重症患者管理において必須の治療手段となっている。なかでも CHDF は単なる腎補助療法にとどまらず、重症患者の体液・代謝管理の手段として、さらにはサイトカインをはじめとする臓器障害の主要な原因である各種の humoral mediator の除去を目的として施行され、多臓器不全 (multiple organ failure; MOF) の予防及び治療にその効果が期待されている。

本稿では、critical care における CHDF を用いた各種病態に対する体液・代謝管理について我々のデータを提示して概説する。

CHDF を用いた乏尿・無尿患者に対する体液・代謝管理

従来、乏尿・無尿を呈する患者に対して critical care においても、尿毒症物質をはじめとする代謝産物の除去や体内に貯留した水分の除去を目的に間歇的な血液透析

(intermittent hemodialysis; IHD) が施行されていた。しかし、循環動態不安定な重症患者に短時間で水分や溶質を除去する IHD を施行すると、循環動態が不安定となるばかりでなく、不均衡症候群による脳浮腫や肺水腫を来したり、時には IHD を施行することさえできない場合もあった。さらに IHD による管理では、透析を施行していない間は水分の貯留を抑えるために治療のための輸液を制限せざ

るを得ず、十分な体液・代謝管理が行えなかった²⁾。

しかし、持続的に緩徐に水分や溶質を除去する持続的血液浄化法の導入により、これら IHD の欠点は克服され、重症患者においても十分な体液・代謝管理が可能となった。まず第一に持続的血液浄化法による持続的な除水により、治療に必要な輸液を制限することなく投与でき、十分な栄養管理が可能となった。図 1 は IHD による管理と CHDF を施行した際の TPN (total parenteral nutrition) によるエネルギー充足率を比較したものである。従来の IHD による管理では必要エネルギー量に対する充足率は 75% 程度であったが、CHDF を併用することにより有意に充足率は改善し、十分な栄養管理が可能となったことを示している。

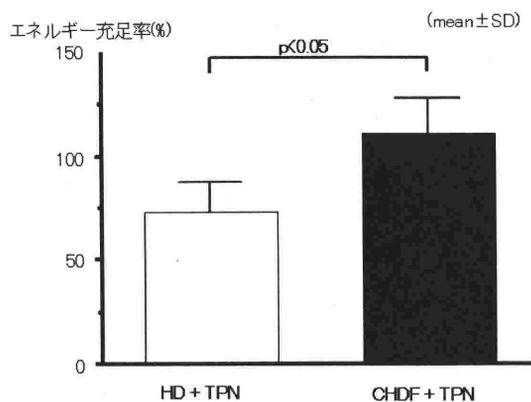


図1. 腎不全症例におけるHD及びCHDF併用TPNにおけるエネルギー充足率の比較

異化が亢進した重症患者では代謝産物の蓄積が問題となるが、持続的血液濾過

(continuous hemofiltration; CHF) に透析の要素を加味した CHDF の導入により、溶質除去能も十分となり、CHDF のみで腎不全患者の管理が可能となった²⁾。また、従来の IHD を

施行するには、水処理装置や透析液供給装置などの設備が必要であるが、CHDF では専用のコンソールさえあれば、透析設備のない施設でも容易に施行できる。この点も救急・集中治療領域でCHDFが広く普及した理由であると考えられる。

表1は急性腎不全に対するIHDとCHDF施行時の副作用を比較したものである。IHD施行時によくみられる血圧の低下や尿量の減少は、CHDF施行群ではその発生率が有意に低下した。一方、急性腎不全患者にCHDFを施行すると逆に循環動態が安定し尿量も増加する症例によく遭遇する。表2は血液浄化法が循環動態や腎機能、ICU在室期間に与える影響を比較したものである。IHD群に比しCHDF群では血液浄化法開始後1時間以内に血圧上昇が認められる症例が多く、また開始後3時間以内に尿量の急激な増加が認められる症例もCHDF群で有意に多かった。さらにCHDF群ではIHD群に比し利尿発来までの期間が有意に短くICU在室期間も有意に短かった。これらの効果は、CHDF施行により循環動態が安定するとともに、体液・代謝管理が容易となりホメオスタシスが維持されたためと考えられる。同時に、後述するように、CHDF施行により臓器障害の原因となる各種のhumoral mediatorが除去されたためと考えられる。

	IHD	CHDF
血圧低下 (開始後1時間以内に20%以上の平均血圧の低下)	75.0% (n = 12/16)	10.3% (n = 3/29)
	p<0.01	
尿量低下 (開始後3時間の平均尿量が開始前1時間の尿量以下)	81.3% (n = 13/16)	10.3% (n = 3/29)
	p<0.01	

表1. 急性腎不全に対する血液浄化法施行に伴う副作用の比較

	IHD	CHDF
血圧上昇 (開始後1時間以内に20%以上の平均血圧の上昇)	6.3% (n = 1/16)	27.6% (n = 8/29)
尿量の急激な増加 (開始後3時間以内に時間尿量が開始前1時間の3倍以上)	0% (n = 0/16)	51.7% (n = 15/29)
	p<0.01	
1日尿量2000mL 発来までの日数	9.8 ± 6.1 (n = 4/16)	5.9 ± 5.3 (n = 14/25)
	p<0.05	
1日尿量3000mL 発来までの日数	11.0 ± 4.6 (n = 3/16)	6.5 ± 5.1 (n = 13/25)
	p<0.05	
生存例での ICU在室期間	13.8 ± 7.7 (n = 5/16)	12.5 ± 9.0 (n = 18/29)
全症例での ICU在室期間	18.1 ± 11.2 (n = 16)	10.9 ± 7.7 (n = 29)
	p<0.05	

表2. 急性腎不全に対する血液浄化法が循環動態、腎機能及びICU在室期間に与える影響の比較

これらの利点から、持続的血液浄化法の導入により急性腎不全患者の救命率が改善することが期待されるが、欧米では現在までのところ急性腎不全に対する血液浄化法は循環動態が安定している限りIHDと持続的血液浄化法間で救命率に差はないとされている³⁾。例えば、Mehtaら⁴⁾が報告したIHDと持続的血液浄化法を比較したRCT(randomized controlled trial)では、両群間で救命率に差を認めなかった。しかし、無作為化にも拘わらず、持続的血液浄化法施行群で重症度が高かったことが指摘されている。一方、Kellumら⁵⁾は13の論文を対象としたメタ・アナリシスを行い、overall mortalityには差がなかったが、重症度やstudy qualityを加味すると持続的血液浄化法施行群の方が死亡率は有意に低かったとしている(Relative Risk 0.48; 0.60-0.87, p<0.01)。

我々は、ほぼ重症度の等しい急性腎不全患者において血液浄化法の違いによる救命率を比較検討した⁶⁾。その結果、historical controlを用いたretrospective studyではあるが、CHDF施行群がIHD群に比し、救命率が有意に高かった(図2)。これは、欧米の報告に比し我々の患者の重症度が高いことと、後述するように我々が施行しているCHDFはサイトカインをはじめとする各種の病因物質を血中から効率よく除去可能なPMMA(polymethyl methacrylate)膜hemofilterを使用していることが関与しているためと考えている。

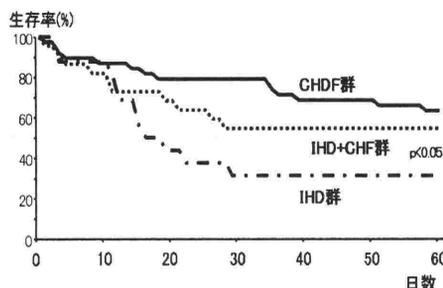


図2. 急性腎不全に対する血液浄化法の違いによる生存曲線の比較

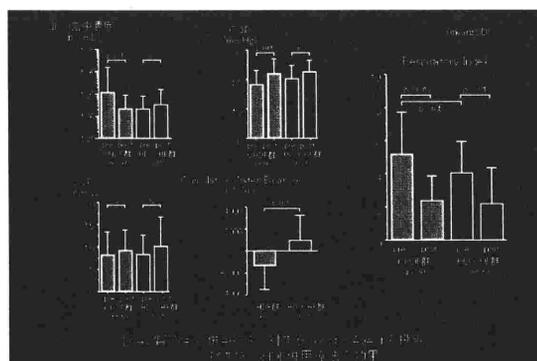
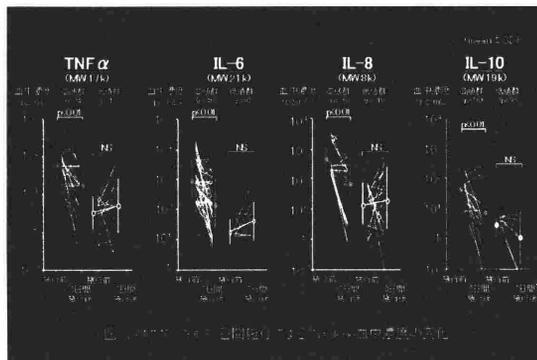
以上の結果から、我々の施設における急性腎不全に対する血液浄化法の目的と適応は以下のように変わってきている。すなわち、従来は尿毒症対策として代謝断物の除去や水分・電解質管理を目的として、UN やクレアチニンの値を指標として IHD を施行していたが、現在では治療を行うための輸液スペースの確保やホメオスタシスの維持を目的に、尿量が 1000mL/day 以下となった場合や、サイトカインをはじめとする病因物質が高値である場合はこれら病因物質の除去を目的に早期から CHDF を施行するようになった。

次に、CHDF の体液管理上の有用性が最も発揮される病態の一つであるうっ血性腎不全について述べる。そもそも Kramer ら¹⁾が CAVH を最初に施行したのは腎不全ではなくうっ血性心不全の患者であった。我々の検討でも、利尿薬に反応しないうっ血性心不全患者に対して CHDF を施行することで、循環動態に影響を与えることなく前負荷を軽減することで、心機能が著明に改善することをすでに報告している⁷⁾。したがって、我々は ICU において厳密な体液管理を必要とする腎不全やうっ血性心不全患者に対しては CHDF が第一選択の血液浄化法であると考えている。

CHDF による mediator 除去と体液管理

これまで我々は、PMMA 膜 hemofilter を用いた CHDF (PMMA-CHDF) が、サイトカインをはじめとする各種の humoral mediator を血中から効率よく除去可能であることを報告してきた⁸⁻¹⁰⁾。図3は、PMMA-CHDF を3日間連続施行した際の各種サイトカイン血中濃

度の変化を示したものである。各サイトカインの血中濃度が高い群ではその血中濃度は有意に低下するのに対し、低値群では有意の変化は認められなかった。また、これらサイトカインのクリアランスと血中濃度の間には有意の正の相関が認められた。これらの結果から、PMMA-CHDF は血中から効率よくサイトカインを除去してその血中濃度を低下させることが可能であり、その機序として濾過や透析のみでなく hemofilter 膜への吸着が大きく関与していることが明らかになった⁹⁾。この吸着によるサイトカインの除去は、他の hemofilter、例えば PAN (polyacryl nitryl) 膜や EVAL (ethylene vinyl alcohol) 膜では認められず、PMMA 膜に特徴的であることも明らかに



なった。

次に、PMMA-CHDF によるこれらサイトカインの除去が、臨床的に有用であるか否かを検討した。ARDS (acute respiratory distress syndrome) は、侵襲によって引き起こされた全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome; SIRS) が遷延化・重症化することにより、各種 humoral mediator によって肺血管透過性が亢進し、肺間質の浮腫を来

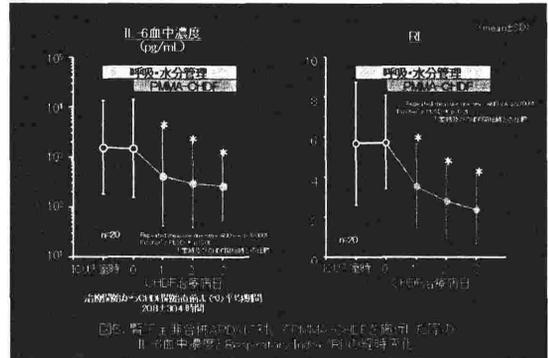
たした状態と考えられている¹¹⁾。図4は、腎不全合併ARDS症例に対してCHDFを施行した群とIHDまたはCHFを施行した群で、IL-6血中濃度と各種体液管理の指標、respiratory index (RI)の変化をみたものである。

PMMA-CHDF施行群では3日間施行後にIL-6血中濃度は有意に低下した。また、CHDFによる除水を行いながら、アルブミン製剤を中心とした膠質輸液を行うことで有意に膠質浸透圧 (colloid osmotic pressure; COP) が上昇し、CVPを変化させることなく十分な除水が達成できた。その結果、RIの有意の改善が認められた。一方、HD/CHF群ではRIは改善するもののCHDF施行群ほどではなく、IL-6血中濃度の有意の低下やCOPの有意の上昇は認められなかった。

通常、SIRSが重症化、遷延化して発症するARDSをはじめとする各種病態においては、各種humoral mediatorの産生により血管透過性が亢進する。従来、このような状態でアルブミンを投与しても、アルブミンが血管外へ漏出してCOPを維持することができず、利尿薬を用いても間質の浮腫を効果的に除去することができなかった。しかし、PMMA-CHDFでサイトカインをはじめとする各種humoral mediatorを除去することにより血管透過性の亢進が改善し、その結果COPを効率よく増加させることが可能であり、間質からの効率の良い水分除去が可能となり肺酸素化能が改善したと考えられる。

そこで我々はこのPMMA-CHDFの効果が、単なる除水によるものでないことを裏付けるため、腎不全を合併していないARDS患者で従来の利尿薬による体液管理を行っても呼吸機能の改善が認められない症例に対してPMMA-CHDFを施行しその効果を検討した。その結果図5に示すように、CHDFを施行する前の従来の呼吸・水分管理を行っている間にはIL-6血中濃度に変化は認められないが、CHDF施行後には速やかに低下した。同様にCHDF施行前にはRIに変化が認められなかったが、CHDF施行後には有意に改善した。このPMMA-CHDF施行によるIL-6血中濃度の低下の程度とRIの改善の程度に

は有意の相関が認められ、PMMA-CHDFによるサイトカインの除去が肺間質の浮腫の改善と密接に関連していることが明らかになった。



次に感染によらないSIRSを引き起こす代表的な病態である重症急性膵炎 (severe acute pancreatitis; SAP)の体液管理におけるPMMA-CHDFの有効性について検討した。我々は、SAPに対してサイトカイン除去を目的としたPMMA-CHDFとTPNによる体液・代謝管理、感染性膵合併症の予防を目的としたselective digestive decontamination (SDD)を中心としたcritical careを行っている。従来SAP早期には著明な血管透過性の亢進により循環血液量が減少するため、大量輸液が必要であるとされてきた。しかし、これらの大量輸液がかえって間質の浮腫を増悪させ、後腹膜や腸管の浮腫を招き腹腔内圧 (intra-abdominal pressure; IAP) が上昇して、腹部コンパートメント症候群 (abdominal compartment syndrome; ACS)を引き起こすこともよく知られている¹²⁾。そこで我々はIAPの測定を行いながらPMMA-CHDF施行下に厳密な体液管理を行うことで、ACSの発症を予防できることを最近報告した¹³⁾。図6はSAP症例におけるPMMA-CHDF3日間施行によるIL-6血中濃度、COP、IAP、累積水分バランスの変化をみたものである。CHDF施行によりIL-6血中濃度は有意に低下し、先にARDS症例で示したと同様に膠質輸液投与によりCOPは有意に上昇した。そして高値を示していたIAPは有意に低下しACSを発症した症例は1例も認めなかった。また、CHDF施行によるIL-6血中濃度の低下とCOPの上昇、IL-6とIAPの低下との間にはそれぞれ有意の相関が認められ

た。この結果は、PMMA-CHDFによるサイトカイン除去がARDS症例と同様に血管透過性の亢進を改善して間質の浮腫を減少させることを裏付けるものである。同時に循環血流量を維持することで臓器灌流を適正に維持し、急性腎不全をはじめとする臓器不全の発症を予防できることが示唆された。我々の施設におけるSAPの救命率は90%以上であり、PMMA-CHDFを中心としたcritical careがSAPに対する有効な治療手段であることを示している。

以上の結果から、critical careにおける体液管理上最も問題となる血管透過性亢進に対して、PMMA-CHDF施行によるサイトカイン除去が有効であることが示唆された。

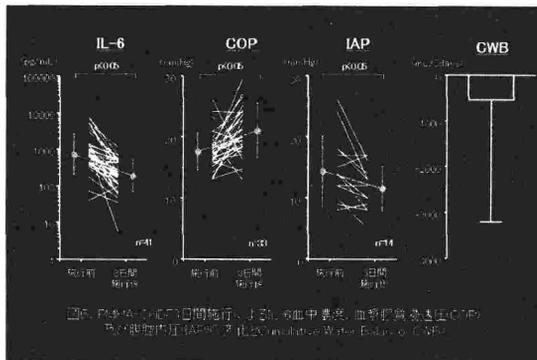


図7. PMMA-CHDF早期施行によるIL-6血中濃度、血漿膠体浸透圧(COP)、臓器灌流圧(IAP)及び細胞障害度(CWB)の変化

PMMA-CHDFを併用した体液・代謝管理は、ARDSやSAP以外にも高サイトカイン血症によって血管透過性が亢進する様々な病態、例えば広範囲熱傷や多発外傷などに対してもその有効性が期待される。

PMMA-CHDFによる敗血症性ショックの治療

敗血症性ショックは、高サイトカイン血症を呈する典型的な病態である。我々はPMMA-CHDFによるサイトカイン除去が、敗血症性ショックに対しても有効か否かを検討した。図7は敗血症性ショックに対して通常のfluid resuscitationに加えてPMMA-CHDFを早期より施行した際の血圧の変化と尿量の変化をみたものである。PMMA-CHDF開始約2時間後から血圧の有意の上昇が認められ、また尿量も有意に増加した。図8に示すようにIL-6血中濃度は速やかに低下し、我々が臓器

不全患者の重症度の指標として用いているcellular injury score (CIS)¹⁴⁾も有意に改善した。このPMMA-CHDFによる循環動態の改善は、エンドトキシンショックに対して施行されるポリミキシンBを用いたエンドトキシン吸着(PMX-DHP)とほぼ同程度と考えられた。また我々の検討では、PMMA-CHDF単独施行とPMX-DHPにPMMA-CHDFを併用した群で比較すると、血中エンドトキシンや、最近PMX-DHPで特異的に吸着されるとして注目されている血管拡張物質であるアナンダマイド¹⁵⁾の除去効果に差を認めなかった。これらの結果から、我々は敗血症性ショックに対してサイトカイン除去と体液管理を目的として早期よりPMMA-CHDFを施行しており、PMX-DHPは施行していない¹⁶⁾。

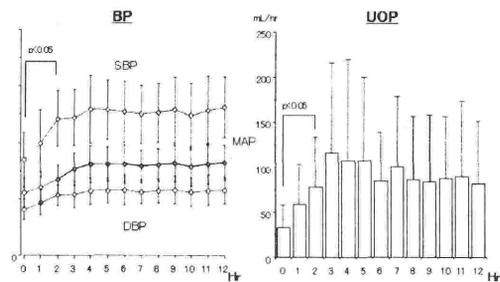


図8. Septic Shock症例におけるPMMA-CHDF早期施行によるIL-6、細胞障害度(CIS)の変化

おわりに

CHDFを併用した重症患者に対する体液・代謝管理の有用性について、我々のデータを提示して概説した。CHDFは厳密な水分・電解質管理を必要とする重症患者の体液・代謝管理において必須の治療手段である。また、PMMA-CHDFによるmediator除去は、血管透過性が亢進した各種病態における体液管理に

有用である。最近我々は、PMMA-CHDFを施行してもコントロール困難な高サイトカイン血症に対して、より強力なサイトカイン除去が可能なサイトカイン吸着カラムを開発し臨床治験を行っている。今後、これら cytokine oriented の critical care が確立されることにより、重症患者の体液・代謝管理がさらに進歩するとともに救命率向上に役立つものと考えられる。

文献

- 1) Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al: Arteriovenous hemofiltration: a new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 55:1121-1122, 1977
- 2) Hirasawa H, Sugai T, Ohtake Y, et al: Continuous hemofiltration and hemodiafiltration in the management of multiple organ failure. *Contrib Nephrol* 93:215-217, 1991
- 3) Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis. *Crit Care Med* 32:858-872, 2004
- 4) Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60:1154-1163, 2001
- 5) Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28:29-37, 2002
- 6) Hirayama Y, Hirasawa H, Oda S, et al. The change in renal replacement therapy on acute renal failure in a general intensive care unit in a university hospital and its clinical efficacy: a Japanese experience. *Ther Apher & Dial* 7:475-482, 2003
- 7) Nakanishi K, Hirasawa H, Sugai T, et al: Efficacy of continuous hemodiafiltration for patients with congestive heart failure. *Blood Purif* 20:342-348, 2002
- 8) Hirasawa H, Oda S, Shiga H, et al: Endotoxin adsorption or hemodiafiltration in the treatment of multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care* 6:421-425, 2000
- 9) Matsuda K, Hirasawa H, Oda S, Shiga H, Nakanishi K. Current topics on cytokine removal technologies. *Ther Apher* 5:306-314, 2001
- 10) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al: Continuous hemofiltration/hemodiafiltration in critical care. *Ther Apher* 6:193-198, 2002
- 11) Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* 342:1334-1349, 2000
- 12) Biffl WL, Moore EE, Burch JM, et al: Secondary abdominal compartment syndrome is a highly lethal event. *Am J Surg* 182:645-648, 2001
- 13) Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al: Management of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis with continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter (PMMA-CHDF). *Ther Apher & Dial* 9:355-361, 2005
- 14) Oda S, Hirasawa H, Sugai T, et al: Comparison of sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score and CIS (cellular injury score) for scoring of severity for patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Intensive Care Med* 26:1786-1793, 2000
- 15) Wang Y, Liu Y, Ito Y, et al: Simultaneous measurement of anandamide and 2-arachidonoylglycerol by polymyxin B-selective adsorption and subsequent high-performance liquid chromatography analysis: increase in endogenous cannabinoids in the sera of patients with endotoxic shock. *Anal Biochem* 294: 73-82, 2001
- 16) Hirasawa H, Oda S, Shiga H, et al: Endotoxin adsorption or hemodiafiltration in the treatment of multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care* 6:421-425, 2000