

特集：血液浄化法

急性腎障害 (AKI) に対する血液浄化療法

— 持続的腎代替療法を中心に —

Continuous renal replacement therapy in acute kidney injury

根木 茂雄 是枝 大輔 重松 隆

Shigeo NEGI, Daisuke KOREEDA, and Takashi SHIGEMATSU

はじめに

急性血液浄化療法とは、主に ICU や CCU などの集中治療の領域において、重篤な疾患・病態に対して施行される血液浄化法を総称したものである。対象疾患は急性腎障害 (AKI) を合併した多臓器不全が中心となり、そのほか心不全や肺水腫、敗血症なども含まれる。対象疾患が多種多様であるがゆえに、施行される血液浄化法も病態に応じてさまざまな方法が施行されているが、適応基準が明確に規定されているものは少なく(ほとんどないと言えるかもしれない)、施行施設の血液浄化担当の医師(集中治療医あるいは腎臓内科医)の経験により血液浄化療法が施行されているのが現状である。AKI はいまだ予後不良な疾患であり、重篤な場合は血液浄化が必要となるが、その場合はさらに予後が不良となり、死亡率は 60% 以上といわれている¹⁾。

本稿では、AKI に対して施行される急性血液浄化療法のなかで、持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy : CRRT) を中心に概説する。

急性血液浄化療法の種類

腎代替療法 (RRT) は腎機能を補助する目的に施行される場合と、臓器障害を生じさせる、あるいは臓器障害を悪化させると考えられているさまざまな炎症性サイトカインを血液の中から除去することで病態の改善を期待して (non-renal indication) 施行される場合がある。non-renal indication の代表は敗血症に対する CRRT である。本来、RRT は腎機

表 本邦における CHDF, IHD, SLED における施行条件

	CHDF	IHD	SLED
血液流量 (mL/min)	100	200	100~200
透析液流量 (mL/hr)	500	500	200~300
置換液流量 (mL/hr)	700~1,000		
施行時間	24 時間	4 時間	6~8 時間

CHDF : continuous hemodiafiltration, IHD : intermittent hemodialysis, SLED : sustained low-efficiency dialysis

能補助を目的として発展してきた治療法であり、日本急性血液浄化学会用語集においても、「non-renal indication は含まない。」と定義されている。しかしながら、敗血症に対して CRRT は日常的に施行されており、その効果も認められているものの、予後改善効果に関するエビデンスはほとんど認められず、non-renal indication についてはまだまだ慎重にならざるをえない。

RRT は 24 時間持続的に施行する CRRT と 1 回 3~4 時間程度で週 3, 4 回施行する間欠的腎代替療法 (intermittent renal replacement therapy : IRRT) に大別されるが、最近では CRRT と IRRT の中間的治療法 (hybrid therapy) として、EDD²⁾ (extended daily dialysis) あるいは SLED (sustained low-efficiency dialysis)³⁾ が注目されるようになってきた (表)。AKI に対して CRRT, IRRT のいずれを施行すべきかについての議論はこれまで多くの論文においてなされてきた。無作為化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) もいくつか^{4~6)} あるが、いずれも症例数が多くなく、予後改善効果を評価するにはパワー不足であると言わざるをえない。また、重症の AKI に対する RRT を検討したメタ解

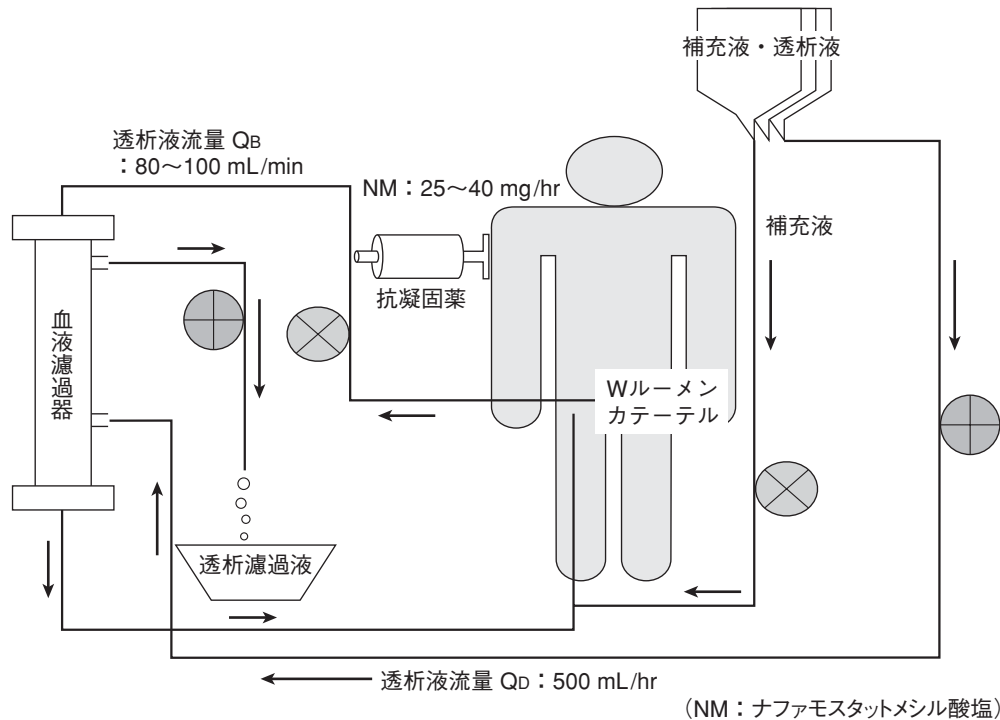


図 1 持続的血液濾過透析(CHDF)の回路図

析^{7~11)}でも、生命予後を outcome として検討した結果、CRRT, IRRT いずれかの有意性を証明することはできなかった。最も多くの症例を検討しているのは、2007年のRabindranath らによる Cochrane Database を用いてのメタ解析⁹⁾である。彼らは 15 の RCT(1,550 例の AKI 症例)を対象として、ICU 死亡のリスク、院内死亡のリスクを検討した結果、CRRT では IRRT と比較してそれぞれ 1.01(95%信頼区間: 0.92~1.12, n=1,245), 1.06(95%信頼区間: 0.90~1.26, n=515)と報告している。このような報告を踏まえて、2012年に発表された KDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)の AKI のガイドライン¹²⁾では、CRRT は循環動態が不安定な患者や、頭蓋内圧が上昇していたり脳浮腫を有している患者に対して、IRRT より望ましいとしている。

CRRT のモードとしては CHF(continuous hemofiltration), CHD(continuous hemodialysis), CHDF(continuous hemodiafiltration)があるが、いずれを選択するかに関しては比較検討した報告はほとんどない。各国(23カ国, 54の ICU)の AKI に対する CRRT 施行の現状を検討した、BEST Kidney study¹⁾(Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney)では、CVVH(continuous veno-venous hemofiltration)が 52.8%と最も多く施行されており、次いで CVVHDF(continuous veno-venous hemodiafiltration)が

34%, CVVHD(continuous veno-venous hemodialysis)13.1%, CAVHD(continuous arterio-venous hemodialysis)が 0.1%と最も少なかった¹⁾。わが国で施行されている CRRT は CHDF(図 1)が約 8 割と圧倒的に多い。

CRRT における浄化量

AKI 症例に対して CRRT を施行する際には、浄化量の設定は非常に重要な問題となる。浄化量(dose of CRRT, intensity of CRRT)とは、透析液流量(Q_D) + 濾液流量(Q_F)であり、CHF においては $Q_D=0$ であり、浄化量は Q_F を表わす。CRRT において浄化量が生命予後や腎予後と関連するどうかについてはこれまでいくつか検討されてきたが、いまだ結論は出ていない。

2000年に Ronco らは ICU における AKI 症例 425 例に対して、CRRT(CVVH)を施行する際に、浄化量により前向き無作為に 3 群に割り付け、施行 15 日後の生命予後について検討した¹³⁾。浄化量(Q_F)を 20 mL/kg/hr, 35 mL/kg/hr, 45 mL/kg/hr に分け治療を行った結果、20 mL/kg/hr と 35 mL/kg/hr, 45 mL/kg/hr を比較すると、生存率が 41%から 57%($p=0.0007$), 58%($p=0.0013$)へ有意に増加した。しかし、35 mL/kg/hr と 45 mL/kg/hr においては有意差($p=0.87$)を認めず、Ronco らは AKI に対する CRRT

の浄化量としては 35 mL/kg/hr が望ましいと結論づけている。この報告以来、CRRT の浄化量として 35 mL/kg/hr が Ronco 量として広く受け入れられるようになった。

しかしながら、最近(2008 年以降)、AKI 症例に対する CRRT において浄化量の増加が必ずしも生命予後改善につながらないとする 3 つの大規模臨床試験^{14~16}が報告された。一つめは Tolwani らの報告¹⁴で、米国のアラバマ大学の ICU における 200 例の AKI 症例に対して CVVHDF を施行する際に、標準量(浄化量: 20 mL/kg/hr)と高用量(35 mL/kg/hr)に無作為に割り付け検討した。その結果、ICU 死亡率、院内死亡率においては両群で有意差を認めなかった。残りの二つは多施設共同研究で、米国で行われた ATN (Acute Renal Failure Trial Network) study¹⁵とオーストラリアとニュージーランドで行われた RENAL (Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level Replacement Therapy) study¹⁶である。ATN study では RRT が必要な AKI 症例 1,124 例を無作為に intensive therapy 群(n=563)と less-intensive therapy 群(n=561)に割り付け、主要評価項目として 60 日までの全死亡率を、副次評価項目として院内死亡率と腎機能の回復率を検討した。intensive therapy 群では循環動態の安定している患者に対しては週 6 回の血液透析(HD)、不安定な患者では 35 mL/kg/hr の CVVHDF あるいは週 6 回の SLED を施行し、一方、less-intensive therapy 群では循環動態が安定していれば週 3 回の HD、不安定な場合には 25 mL/kg/hr の CVVHDF あるいは週 3 回の SLED を施行した。その結果、60 日全死亡率は intensive therapy 群で 53.6%に対して less-intensive therapy 群で 51.5%と有意差(p=0.47)は認めなかった。また、28 日までの腎機能の回復率においても両群で有意差を認めなかった(intensive therapy 群: less-intensive therapy 群=15.4%: 18.4%, p=0.24)。

RENAL study は AKI に対する RRT の浄化量を検討した報告のなかで最大規模のものである。本試験は 35 の ICU における AKI 症例 1,508 例を無作為に higher intensity 群(n=747)と lower intensity 群(n=761)に割り付け、死亡率、腎機能回復率を検討した。higher intensity 群では浄化量が 35 mL/kg/hr, lower intensity 群では 25 mL/kg/hr として検討した結果、主要評価項目(90 日死亡率)では higher intensity 群は 44.7%, lower intensity 群でも 47%と有意差(オッズ比 1.00, 95%信頼区間: 0.81~1.23, p=0.99)は認めず、副次評価項目(28 日死亡率, ICU 死亡率, 院内死亡率)においても両群で有意差を認めなかった。また、腎機能に関して、28 日(14.4%: 12.2%, p=0.31), 90 日(6.8%: 4.4%,

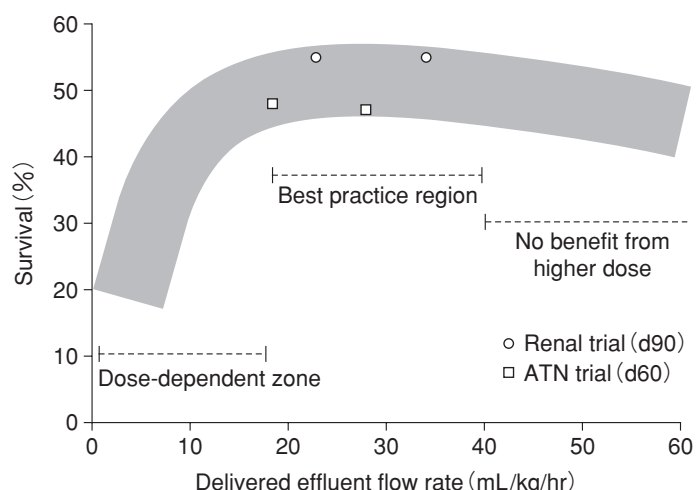


図 2 浄化量と生命予後との関連(文献 17 より引用)

p=0.14)における RRT 依存率には有意差を認めなかった。このように、AKI に対する CRRT において Ronco 量(浄化量: 35 mL/kg/hr)が至適浄化量とはいえないことが前向きの大規模試験で実証され、最近の AKI に対する CRRT の至適浄化量に関する review¹⁷においても、Prowle らは 40 mL/kg/hr 以上は有益ではなく、また 20 mL/kg/hr 以下は避けるべきで、20~25 mL/kg/hr が望ましいと結論している(図 2)。また、同様に 2012 年の KDIGO の AKI のガイドライン¹²においても、AKI における CRRT の浄化量として 20~25 mL/kg/hr を勧めている。本邦では CRRT の浄化量としては 700~800 mL/hr が一般的であり、これは、保険適用がこの範囲内であることが大きな理由であろう。日本人の ICU 患者の体重を 60 kg と考えれば、12~13 mL/kg/hr となり、世界の平均からすれば少ない量となる。

CRRT の開始時期と中止時期

AKI に対する CRRT の開始・中止の基準に関するエビデンスは多くはない。開始基準としては何が最適なのか。血中尿素窒素(BUN)濃度、血清クレアチニン(Cr)濃度、血清カリウム(K)濃度、尿量、代謝性アシドーシスの程度、溢水の程度、いずれの項目が CRRT 開始基準として適切なのかは不明である。これまで尿毒症の程度(BUN 値, Cr 値)や尿量により、早期(early)と晚期(late)に分類し、予後を検討している報告はいくつかあるが、いずれも症例数が多くはなく、RCT はこれまでわずか 2 編^{19,20}しかない。最も多い症例を検討しているのは BEST study のデータから 1,238 例の CRRT 施行症例を検討した Bagashow らの報

告¹⁸⁾である。彼らは CRRT 前の BUN と血清 Cr の中央値で Early 群と Late 群に分類し、outcome を生命予後として検討した。結果は BUN を基準(BUN \leq 67.8 mg/dL : Early 群, BUN $>$ 67.8 mg/dL : Late 群)とすれば、院内粗死亡率は両群において有意差は認めず(63.4 % vs. 61.4 %, $p=0.48$)、一方、血清 Cr を基準(Cr \leq 3.5 mg/dL : Early 群, Cr $>$ 3.5 mg/dL : Late 群)とすれば、Late 群において有意に死亡率(71.4 % vs. 53.4 %, オッズ比 0.46, 95 %信頼区間: 0.36~0.58, $p<0.001$)が低かった。また、Bouman らは CVVH が必要な 106 例の AKI 症例を早期群と晚期群に割り付け検討した¹⁹⁾。早期群は乏尿あるいは $C_{cr}<20$ mL/min となつてから 12 時間以内に CVVH を開始した群、晚期群は BUN >120 mg/dL, K >6.5 mmol/L となつて CVVH を開始した群と規定した。結果は、両群で ICU 死亡率、院内死亡率、腎機能回復率に関しては有意差は認めず、早期に CRRT を施行しても予後改善にはつながらない、としている。Sugahara らは²⁰⁾、冠動脈バイパス術後の AKI 症例を無作為に早期に CHD を開始する群(早期群: 尿量 ≤ 30 mL/hr が 3 時間持続)と従来通りに開始する群(従来群: 尿量 ≤ 20 mL/hr が 2 時間持続)に割り付け 14 日後の生存率を比較した。早期群($n=14$)の生存率 85.7 %は従来群($n=14$)の 14.3 %と比較して有意に($p<0.01$)高かった。

CRRT の中止の時期に関しては、開始時期以上にエビデンスが不足している。Uchino ら²¹⁾は、BEST Kidney study のデータより CRRT を施行した 1,006 例を対象に、CRRT の中止に関して post hoc 解析を施行した²¹⁾。CRRT より離脱できた 529 例のなかで、離脱後少なくとも 7 日間はいずれの RRT も施行しなかった 313 例を成功群とし、RRT 再開した 216 例(repeat-RRT 群)と比較検討した。ICU 死亡率(成功群: repeat-RRT 群=16.7 % : 23.4 %)、院内死亡率(成功群: repeat-RRT 群=28.5 % : 42.7 %)とも有意に($p<0.0001$)成功群で低値であった。多変量解析の結果は、CRRT より離脱成功の予測因子としては中止時の尿量[オッズ比 1.078 (尿量 100 mL/日増加), $p<0.0001$]、血清 Cr[オッズ比 0.996 (μ mol/L 増加), $p=0.0005$]であった。

おわりに

診断技術、治療が進歩した現代においても、AKI の予後は数十年前と比較してほとんど改善されていない。AKI に対する CRRT についても、ようやく浄化量を増加させても予後は改善しないことが判明しただけで、至適浄化量はどこにあるか、CRRT か IRRT か、あるいは SLED が良いの

か、CRRT の開始時期、中止時期などまだまだ解決しなければならぬ問題点が山積みされている。今後、わが国発のエビデンスが発信され、問題解決に寄与されることを期待したい。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文献

1. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum JA. Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey. The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B. E. S. T. Kidney) Investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33: 563-570.
2. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 294-300.
3. Marchall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001; 60: 777-785.
4. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60: 1154-1163.
5. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, Pallot JL, Chiche JD, Taupin P, Landais P, Dhainaut JF; Hemodiafe Study Group. Continuous venovenous haemofiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomized trial. *Lancet* 2006; 368: 379-385.
6. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J; SHARF investigators. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 512-518.
7. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 875-885.
8. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble WT. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 29-37.
9. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermit-

- tent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; CD003773.
10. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M, for the Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure. *JAMA* 2008 ; 299 : 793-805.
 11. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, Bellomo R. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury : a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 610-617.
 12. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. Dialysis interventions for treatment of AKI. *Kidney Int* 2012 ; (Suppl 2) : 89-115.
 13. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A Dan M, Piccinni P, La Greca G. Effects of different doses in continuous venovenous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomized trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 26-30.
 14. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 19 : 1233-1238.
 15. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, Finkel K, Kellum JA, Paganini E, Schein RM, Smith MW, Swanson KM, Thompson BT, Vijayan A, Watnick S, Star RA, Peduzzi P. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 7-20.
 16. Renal Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Norton R, Scheinkestel C, Su S. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1627-1638.
 17. Prowle JR, Schneider A, Bellomo R. Clinical review : Optimal dose of continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2011 ; 15 : 207-214.
 18. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schnetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Kellum JA ; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST study) Investigators. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with acute kidney injury. *J Crit Care* 2009 ; 24 : 129-140.
 19. Bouman CS, Oudemans-van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure : A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 2205-2211.
 20. Sugahara S, Suzuki H. Early start on continuous hemodialysis therapy improves survival rate in patients with acute renal failure following coronary bypass surgery. *Hemodial Int* 2004 ; 8 : 320-325.
 21. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schnetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum JA. Discontinuation of continuous renal replacement therapy : A post hoc analysis of prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 2576-2582.