

AKI に対する急性血液浄化療法

Renal replacement therapy for AKI

黒江 泰利 清水 一好 森松 博史

Yasutoshi KUROE, Kazuyoshi SHIMIZU, and Hiroshi MORIMATSU

はじめに

急性腎不全(acute kidney injury : AKI)に対して急性血液浄化療法が必要であることは確立している。腎機能の低下した患者の水管理、電解質・酸塩基平衡管理に血液浄化療法は必須である。しかしながらどのような病態に対して、いつ、どのように血液浄化療法を行うかはいまだ定かではない。今回われわれは、AKIに対する腎代替療法(renal replacement therapy : RRT)のモダリティ(間欠透析または持続血液濾過透析)と、ドーズ(どのように腎代替療法を行うか)に関するエビデンスを年代順にまとめてみた。本稿により AKI に対する急性血液浄化療法の現状と問題点を明らかにする。

ICU における腎代替療法(RRT)のモダリティ

1990 年代初めまでは、ICU で世界的に広く使用されている AKI に対する RRT のモダリティは間欠血液透析(intermittent hemodialysis : IHD)であったが、それ以降は持続的な腎代替療法(continuous renal replacement therapy : CRRT)がそれに代わる方法として行われるようになった。生存率の改善、過剰水分や尿毒症のコントロール改善、循環動態の安定化などの観点からは、CRRT のほうが IHD よりも優れているという指摘もあったが、それらの根拠のほとんどは、残念ながら前向きに直接両者を比較した研究ではなく、それぞれの施設でのこれまでの IHD 使用成績との比較データを基にしていた。それを受け 2000 年に入り、いくつかの前向き無作為比較試験(randomized controlled trial : RCT)が発表された。2014 年 12 月現在

に、これまで発表された ICU 入室中の AKI 患者を対象とした前向き RCT は 6 論文(表 1)^{1~6)}、メタ解析は 4 論文存在する。そのなかの代表的な論文(RCT 3 編^{1, 3, 6)}とメタ解析 1 編⁷⁾を 2000 年から現在に至る時間軸で順に紹介し、最後に CRRT と IHD の現在の状況を記す。

2001 年に Mehta らの研究¹⁾は、AKI に対する CRRT vs IHD に関する最初の多施設前向き RCT として登場した。まだ AKI の用語が ARF(acute renal failure)の時期でもあった^{注)}。1991 年 1 月から 1995 年 9 月の間に、米国での 4 つの教育病院の ICU に入室した ARF 患者 166 例が CRRT 群 84 例、IHD 群 82 例に無作為化された。溶質除去に影響を与える因子である各設定は、CRRT 群では、血液濾過透析(HDF)(最初の 2 時間は CAVHDF、その後は CVVHDF)モードで、血液流量(Q_B) 100mL/分、透析流量(Q_D) 1,000mL/時、濾過流量(Q_F) 400 ~ 800mL/時、25 時間以上の施行で、IHD 群では、Q_B 200 ~ 300mL/分、Q_D 500mL/分、1 回の透析当たり 3 ~ 4 時間で 2 回施行、となっていた。

一次評価項目である ICU 死亡率は、CRRT 群のほうが有意に高かった(CRRT 群 vs IHD 群 : 59.5% vs 41.5%, p<0.02)。二次評価項目のうち、病院死亡率(65.5% vs 47.6%, p<0.02)では CRRT 群が有意に高かったが、その他の項目(ICU 滞在日数、腎機能回復までの期間)では有意差はみられなかった。ICU 死亡率に影響を与えた独立因子である、肝障害合併頻度、APACHE III スコア、傷害臓器数においては、CRRT 群のほうがより重症度が高かったが、それらの両群間での差を補正した ICU 死亡の odds 比(1.3 (95%CI : 0.6 ~ 2.7), p=NS)には有意差は認めなかった。

注) 本稿では急性腎不全の用語として AKI を使用した。紹介した論文が ARF としている場合のみ、ARF と表記した。

表1 ICUへ入室したAKI患者でのCRRTとIHDに関する前向きRCTのまとめ

文献報告年	参加施設	対象	介入・方法	結果(CRRT群 vs IHD群)
Mehtaら ¹⁾ 2001年	米国 多施設	ICUに入室したARF患者166例 CRRT 84例 vs IHD 82例	CRRT群: HDF(CAVH→CVVH), QB 100mL/分, QD 1,000mL/時, QF 400~800mL/時, 25時間以上施行 IHD群: QB 200~300mL/分, QD 500mL/分, 3~4時間/回で2回	ICU死亡率: 59.5% vs 41.5%, p<0.02 病院死亡率: 65.5% vs 47.6%, p<0.02 ※ CRRT群の重症度高い
Gasparovićら ²⁾ 2003年	クロアチア 単施設	ICUに入室したARF患者104例 CRRT 52例 vs IHD 52例	CRRT群: CHF, QB 不明, QF 18mL/kg/時(最初の33例), それ以降35mL/kg/時 IHD群: QB 200~250mL/分, QD 500mL/分, 3~4時/回で毎日	28日死亡率: 59.6% vs 71.1%, p=NS
Augustineら ³⁾ 2004年	アメリカ 単施設	ICU入室中のARF患者80例 CRRT 40例 vs IHD 40例	CRRT群: QB 200mL/分, QD 下記の効率を満たすよう調節 IHD群: QB 300mL/分, QD 500mL/分, 1日目と3日目の2回施行 両群とも週でのKt/V 3.6を目標とし, 同様のBUNクリアランスを目標	病院死亡率: 67.5% vs 70%, p=NS
Uehlingerら ⁴⁾ 2005年	スイス 単施設	ICUに入室したARF患者125例 CRRT 70例 vs IHD 55例	CRRT群: QB 100~180mL/分, QD+QF 2,000mL/時 IHD群: QB 150~350mL/分, QD 250~1,000mL/時間, 3~4時間/回	病院死亡率: 47% vs 51%, p=0.72
Vinsonneauら ⁵⁾ 2006年	フランス 多施設	ICUに入室したARF患者360例 CRRT 176例 vs IHD 184例	CRRT群: QB≥125mL/分, QD≥500mL/時, QF≥1,000mL/時 IHD群: QB≥250mL/分, QD≥500mL/分, 4時間/回	28日生存率: 38.9% vs 41%, p=0.65 60日生存率: 32.6% vs 31.5%, p=0.98 90日生存率: 28.5% vs 27.2%, p=0.95
Linsら ⁶⁾ 2009年	ベルギー 多施設	ICUに入室したAKI患者316例 CRRT 172例 vs IHD 144例	CRRT群: QB 100~250mL/分, QF 1~2L/時 IRRT群: QB 100~300mL/分, QD 300~500mL/分で4~6時間/回	病院死亡率: 58.1% vs 62.5%, p=0.43

ちなみに、透析施行回数や施行時間には差がなかった。

しかしながら、この研究結果にはいくつかの問題がある。無作為化したにもかかわらず、患者背景(性別、肝障害合併頻度、APACHEIII)においてCRRT群のほうがより重症度が高かったこと、それらにはICU死亡率の独立危険因子が含まれていることが結果に影響している可能性がある。ほかには、CRRT群は少数ではあるがCAVHDFが混在している(CVVHDFが84.5%)こと、一方のモダリティで限界がある場合は他方へのクロスオーバーを認めていること、があげられる。

次に、2004年にICUでのAKIに対するCRRT vs IHDに関する米国の単施設での前向きRCTがAugustineらにより発表された³⁾。1995年11月~1999年1月の間にICUに入室していた、腎臓内科医により透析が必要と判断されたARF患者80例、CRRT群40例とIHD群40例に無作為化された。RRT施行時の設定は、CRRT群では、QB

200mL/分、QDは下記の効率を満たすように調節しながら72時間持続的に施行し、IHD群は、QB 300mL/分、QD 500mL/分、3日間のうち1日目と3日目の2回施行、両群とも週でのKt/V〔透析膜の尿素クリアランス(K)と透析時間(t)の積を総体液量(V)で除したもので、透析効率の指標〕3.6を目標とし、同様の血液尿素窒素(BUN)クリアランスを目指した。

一次評価項目である病院死亡率(CRRT群 vs IHD群: 67.5% vs 70%, p=NS)および腎機能回復(5例 vs 4例, p=NS)は両群間で有意差はなかった。また、二次評価項目に関しては、開始後72時間での尿量には差はなかったが、水分バランスはCRRTで有意にマイナスバランス(-4,005mL vs +1,539mL, p<0.001)を達成できた。また循環動態の比較として、透析中の平均血圧(MAP)はIHD群のほうが低下し大きく変動した〔ΔMAP(施行前のMAP-透析中のMAP) -0.6+-6.5mmHg vs 2.6+-7.6 mmHg,

p=0.047)。また、透析中の血管作動薬の増量を必要としたのは CRRT 群で有意に少なかった(12.5% vs 40%, p=0.005)。予後や腎機能回復に与える影響は、単変量:低い MAP 基準値, 大きい Δ MAP の変動, 透析前の血管作動薬使用数, 透析中の血管作動薬増量の程度が死亡率に関係していた。多変量解析では、大きい Δ MAP の変動, 基準の血管作動薬使用数が独立因子となっていた。透析のモダリティは寄与していなかった。

この研究は、患者対象数が 80 例と少数である、両群間で同様の BUN クリアランスを目指してはいるものの、透析効率の設定値 Kt/V が 3.6 と小さい、透析療法施行頻度が少ない、などの点でデザインに難点があると考えられるが、他の研究と同様にアウトカムに差はないという結果であった。

また、2009 年には Lins らにより新たな RCT が発表された⁶⁾。ちなみにこの報告は、透析モダリティに関する RCT のなかで急性腎不全を AKI と記載している初めての論文となっている。対象は、2001 年 4 月～2004 年 3 月にベルギーの 9 施設の ICU に入室した AKI(血清 Cr 値 > 2mg/dL)患者 316 例で、CRRT 群 172 例と IRRT 群 144 例に無作為化された。CRRT 群では、QB 100～250mL/分, QF 1～2L/時で 24 時間持続的に施行し、IRRT 群では、QB 100～300mL/分, QD 300～500mL/分で毎回 4～6 時間施行とし、少なくとも連続する 3 日間 RRT 療法を行うこととした。

一次評価項目である病院死亡率(CRRT 群 vs IRRT 群: 58.1% vs 62.5%, p=0.43)は両群間に有意差はなく、生存曲線では ICU 滞在期間(p=0.217)および病院滞在期間(p=0.309)にも有意差はなかった。

上記の 3 論文を含め、これまでの RCT をメタ解析したものなかで、最新のものは Panu らにより 2008 年の JAMA に発表された報告⁷⁾である。MEDLINE や EMBASE などで検索した、成人の AKI に対する IHD と CRRT の比較に関する 173 編の論文のうち、RCT 30 編や前向きコホート研究 8 編を抽出した。CRRT 群は IHD 群に比べて、死亡率は同等[相対危険度(RR) 1.10, 95% CI: 0.99～1.23]であり、また生存者における慢性透析治療への移行率も同等であった (RR0.91, 95% CI: 0.56～1.49)。

いずれの RCT においても、対象患者数, 透析適応基準, 透析効率など基準は統一性がなく、CRRT と IHD を同一の条件で比較している複数の研究が存在しないことは問題である。しかしながら、それぞれの研究ごとのプロトコールで比較した場合、生存率においていずれかのモダリティの

優劣性を明確に示しているとは言い難い点では共通しており、メタ解析でもそれを支持している。よって、現時点での見解は、「ICU 入室中の AKI 患者における RRT は、生存率の観点からは CRRT と IHD の優劣を示すことができない」と言えよう。今後は更なる大規模 RCT が必要である。

ICU における腎代替療法(RRT)の治療量(dose)

CRRT は重症な AKI 患者に対する治療法の一つとして集中治療領域で施行されているが、その適切な dose についての意見はさまざまである。本稿ではこれまでの 4 つの研究(表 2)を年代順に紹介し、その議論の経過を振り返ってみたい。

2000 年の Ronco らによる 2 施設の ICU で行われた前向き RCT⁸⁾では、ICU に入室した重症 ARF 患者 425 例では high-dose CRRT のほうが low-dose CRRT よりも生存率が有意に高かったとされている。ここで ARF とは、血清 BUN 値, 血清 Cr 値の異常, 輸液とフロセミド投与にもかかわらず尿量が 200mL/12 時未満である場合と定義されている。この試験では、限外濾過の dose を 20mL/kg/時(Group 1, n=146), 35 mL/kg/時(Group 2, n=139), 45 mL/kg/時(Group 3, n=140)の 3 つの群に分けられた。primary endpoint として血液透析中止 15 日後の生存率, secondary outcome として血液透析中止 15 日後の腎機能の改善や群間での合併症の頻度を評価している。Group 1 の生存率(41%)は有意に Group 2(57%, p=0.0007 vs Group 1), Group 3(58%, p=0.0013 vs Group 1)より低く、Group 2 と 3 は有意な差がなかった(p=0.87)。すべての群において、生存群は CRRT 開始前の BUN 値が死亡群より低く、APACHE II スコア, CRRT 開始前の BUN 値, 敗血症の存在が有意に死亡率に関係していた。また、有意差はなかったものの、sepsis 患者に限れば Group 3 は他のグループに比べ生存率が高かった。治療開始時の BUN 値はすべての群で生存群で死亡群より低かった。Group 1, 2, 3 の生存者のそれぞれ 95%, 92%, 90% が腎機能が完全に回復しており、また、すべての群において合併症は少なかった。結論として、限外濾過の dose は患者の体重に応じて定め、少なくとも 35mL/kg/時以上にするを勧められている。

しかし、2007 年の Uchino らによる 54 カ所, 23 カ国で行われた前向き観察研究では⁹⁾、CRRT の dose による院内死亡率に差は出なかった。本研究は観察研究であり RCT ではないが、対象は ARF で CRRT を施行された ICU 患者

表 2 血液浄化の dose に関する研究のまとめ

文献報告年	研究デザイン	対象	介入・方法	結果
Roncoら ⁸⁾ 2000年	類似した2カ所のICUでの前向き無作為化試験	ICUに入室した重症 ARF 患者 425 例	CVVHF の dose で 3 群に無作為に振り分け ①20mL/kg/時 ②35mL/kg/時 ③45mL/kg/時	血液透析中止 15 日後の生存率 1 群(40%)は S2 群(57%, p=0.0007), 3 群(58%, p=0.0013)に比べ有意に低い。
Uchinoら ⁹⁾ 2007年	54カ所, 23カ国での前向き観察研究	ARF で CRRT を施行された ICU 患者 1,006 例	CRRT の dose で 3 群に分けて評価 ①<20mL/kg/時(reference) ②20 ~ 35mL/kg/時 ③>35mL/kg/時	院内死亡率は有意差なし 2 群平均値 1.129 (95%CI : 0.807 ~ 1.578), p=0.48 3 群平均値 1.014 (95%CI : 0.610 ~ 1.685), p=0.96
Palevskyら ¹⁰⁾ 2008年	27カ所での多施設前向き無作為化試験	AKI で腎臓以外に1つ以上の臓器不全あるいは sepsis の重症患者 1,124 例	CVVHDF の dose で 2 群に無作為に振り分け ①高強度 ②低強度	60 日後の死亡率は有意差なし (53.6% vs 51.5%, p=0.47)
Bellomoら ¹¹⁾ 2009年	オーストラリア, ニュージーランドの 35 の ICU における多施設前向き無作為化試験	AKI を合併した重症患者 1,508 例	CVVHF の dose で 2 群に無作為に振り分け ①40mL/kg/時 ②25mL/kg/時	90 日後の死亡率は有意差なし (44.7% vs 44.7%, p=0.99)

1,006 例と母集団は大きい。院内死亡率に対する多変量ロジスティック回帰分析では、独立変数として corrected dose は有意なものではなく(平均値 1.013, 95%CI : 0.997 ~ 1.029), <20mL/kg/時(reference), 20 ~ 35 mL/kg/時(平均値 1.129, 95%CI : 0.807 ~ 1.578), >35 mL/kg/時(平均値 1.014, 95%CI : 0.610 ~ 1.685)の3つの群で比較しても有意差はなかった。

2008年のPalevskyらによる27の在郷軍人局や大学附属病院での多施設前向きRCT¹⁰⁾においても、週6回のIHDあるいは低効率HD, または35mL/kg/時のCVVHDFを高強度群, 週3回のIHDあるいは低効率HD, または20mL/kg/時のCVVHDFを低強度群として, HDを強度で大きく2群に分けて比較したが, primary outcomeの60日後死亡率に有意差はなかった。SOFA cardiovascular score(0 ~ 2 or 3 ~ 4), 乏尿の有無, 性別, sepsisの有無の項目でのサブグループ解析でも2群間で有意差はなかった。secondary outcomesの項目では院内死亡率(51.2% vs 48.0%, p=0.27), 28日後の完全あるいは部分的な腎機能の回復においても有意差はなかった。

2009年のBellomoらによるオーストラリア, ニュージーランドの35のICUにおける多施設前向きRCT¹¹⁾においても同様であった。CVVHFのdoseで2群(40mL/kg/時 vs 25mL/kg/時)で検討された。primary outcomeは無作為化割り付けの90日後の死亡率で有意差はなかった。また, sepsisの有無, 腎臓以外の臓器不全の有無, SOFA

cardiovascular score (0 ~ 2 or 3 ~ 4), eGFR(<60mL/分 or ≥60mL/分 or missing)の項目でのサブグループ解析でも2群間で有意差はなかった。secondary outcomesあるいはtertiary outcomesにおいても有意差のある項目はなかった。28日後死亡率は38.5% vs 36.9%(p=0.52), 90日後もRRTを受けている患者は, 6.8% vs 4.4%(p=0.14)であった。合併症は, 低リン酸血症, 不均衡症候群が, low-doseに比べhigh-doseでより多くみられた(65% vs 54%, p<0.001)(0.4% vs 0%, p=0.08)。

2000年のRoncoらの研究ではhigh-dose CRRTが重症ARFの生存率を改善するという結果になり, doseが予後に影響するのではと期待された。しかし, 2007年, 2008年, 2009年のそれぞれUchinoら, Palevskyら, Bellomoらの追試により, CRRTのdoseによる死亡率の改善はみられなかった。むしろBellomoらの研究では, high-dose CRRTは合併症が増えるという結果もでた。現時点ではCRRTに関して, doseによる予後に差はみられないというのが一般的な見解であろう。

まとめ

今回, AKIに対する急性血液浄化療法に関してモダリティとdoseに関するエビデンスを年代順にまとめた。まだまだ完全な結論がでたわけではないが, どちらに関しても予後の改善には至らないのが現状である。この現状を踏

まあたうえで、日々の臨床においてどのような血液浄化療法を選択するかをわれわれ臨床医は判断していく必要がある。少なくとも、エビデンスがないから何もしなくてもよいといった風潮は慎むべきである。今後も、AKI 患者の予後の改善のために最も有効である急性血液浄化療法を探していく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1154-1163.
2. Gasparović V, Filipović-Grcić I, Merkler M, Pisl Z. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)--what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003 ; 25 : 855-862.
3. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 1000-1007.
4. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, Mohaupt MG, Vogt B, Rothen HU, Regli B, Takala J, Frey FJ. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1630-1637.
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. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006 29 ; 379-385.
6. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, Devriendt J. 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. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M ; Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008 ; 299 : 793-805.
8. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomised trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 26-30.
9. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, et al. 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 : 1563-1570.
10. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 7-20.
11. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1627-1638.