

循環器術後合併症に対するアフェレシス

今泉 均・金子 正光

札幌医科大学救急集中治療部

Apheresis in Critically Ill Patients after Cardiovascular Surgery

Hitoshi Imaizumi and Masamitsu Kaneko

Department of Traumatology & Critical Care Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

Summary The pathophysiology of and apheresis therapy for multiple organ dysfunction syndrome (MODS) including acute renal failure were reviewed in this article. Acute renal failure continues to be a significant cause of postoperative morbidity and mortality after cardiovascular surgery. Depending on its definition, the incidence of postoperative renal failure varies from 1 to 39% in patients after cardiovascular surgery. Many kinds of humoral mediators, which are middle molecular weight substances, are massively produced during and after cardiopulmonary bypass and may deteriorate some organs of patients after cardiovascular surgery. It is important to purify the humoral mediators including inflammatory cytokines and complements. Apheresis should be applied in the early phase of acute renal failure, because MODS may occur when treatment is delayed. Recently, continuous hemodiafiltration (CHDF) as a continuous blood purification (CBP) therapy is recommended to be applied for patients after cardiovascular surgery, because CHDF can remove not only excessive water and nitrogen products but also some kinds of humoral mediators by hemofiltration without hemodynamic changes. However, high mortality rates continue despite advances in cardiopulmonary bypass technology, intraoperative hemodynamic monitoring, intensive care management, dialysis techniques, and antibiotic therapy. Severe acute renal failure requiring CHDF after cardiovascular surgery resulted from low output syndrome and sepsis and carried a mortality rate of 51% in our hospital. It is concluded that under adequate CHDF, prevention and treatment for LOS and sepsis are necessary to improve high mortality rates in critically ill patients after cardiovascular surgery.

Key words: critical care, cardiovascular surgery, apheresis, acute renal failure, CHDF

1. はじめに

1998年6月までの4年半に札幌医科大学附属病院ICUに入室した心大血管術後成人症例345例のうち、apheresis治療を必要とした症例は64例(19%)で、その内訳をみると、急性腎不全(ARF)に対して持続的血液濾過透析(CHDF)を全例に、併存するseptic shockに対してendotoxin吸着療法(PMX)を6例に、急性肝不全に対して持続血漿交換(CPE)を2例に施行した。このように、循環器術後、特に心大血管術後合併症に対してapheresis治療が必要となる病態は、低心拍出量症候群(LOS)やsepsisに起因する多臓器障害(MODS)の一分症であるARFが主体である。

心大血管術後急性期のapheresis施行時は、体外循環後の循環動態が不安定な時期であり、虚血にさらさ

れた心臓への負担を軽減する方法を選択する必要があるとともに、術後出血が懸念されるためapheresisの開始時期や抗凝固薬の選択など、特に心大血管術後ゆえに注意すべき点も多い。

本稿では、MODSの観点から心大血管術後合併症のうちapheresis治療を必要とする病態と治療について、著者らの施設での施行方法と治療成績を含め概説する。

2. 心大血管術後のMODSの病態

心大血管術後のARFの発生率は1~39%と、施設によるARFの定義や母集団で大きく異なる^{1,2)}。当ICUでは³⁾、術直後ICUに入室した心大血管術後症例のうちCHDFを必要としたARFの発生頻度は11%と高頻度であった。この理由として当施設では、心大血管術後症例のうちhigh risk症例のみがICU

に入室することも一因と考えられた。心大血管術後 MODS の中では ARF が最も頻度が高く、apheresis 治療の対象となる場合が多い。

急性大動脈解離では、解離の波及による腎動脈の血行遮断や体外循環時の溶血、造影剤などの腎毒性薬剤の使用などが、腎臓に直接影響を及ぼす。心大血管術後 ARF、MODS の発生要因である高齢者の緊急手術¹¹⁾や3時間を越える長時間の体外循環⁵⁾、体外循環時の筋虚血・再灌流障害 (MNMS)、LOS では、各種 humoral mediator が放出され、これらの液性因子が全身状態を悪化させる。

最近では、体外循環終了時の加温期に炎症性 cytokine や補体などの humoral mediator や toxin が大量に放出され⁶⁾、それが術後の循環不全⁷⁾や心収縮力低下⁸⁾、酸素化能低下⁶⁾を引き起こす原因と考えられている。小児開心術では体外循環回路内に血液濾過器を組み込み、これらの humoral mediator を除去することによって、細胞内や間質などの third space に貯留した水分量を減少させる試みが行われ始めており、

表1 腎不全の属性と原疾患，原因病態，機械的補助例の比較

属性		急性期	慢性期
		年齢	63.3±1.8
	男/女	18/14	5/8
原疾患	急性大動脈解離	16	5
	心臓弁膜症	11	6
	虚血性心疾患	4	1
	その他	1	1
原因病態	敗血症	6(19%)	6(47%)
	低心拍出量症候群(LOS)	13(41%)	3(23%)
	慢性腎不全急性増悪	7(22%)	2(15%)
	その他	6(18%)	2(15%)
機械補助	IABP/PCPS	10/5	2/0
	PMX	2	3

IABP：大動脈内バルーンポンピング，PCPS：経皮の心肺補助装置，PMX：エンドトキシン吸着療法。(文献3より引用)

その機序と有用性が注目されている。

当 ICU では ARF の原疾患として急性大動脈解離例が約半数を占めるため³⁾、術後急性期の原因病態は、LOS (41%) に次いで腹部分枝動脈阻血による虚血性腸炎や腸管壊死に起因する sepsis (19%) が多かった。一方、術後1週間以上経過した慢性期症例の ARF の最多原因は、縦隔洞炎、肺炎に続発する sepsis (47%) であった (表1)。

3. apheresis に期待する効果

従来の間歇的血液透析や腹膜透析から、apheresis 施行時の循環動態が安定し、ARF、MODS の病因物質除去、溶質除去や水・電解質管理の点から、現在では CHDF や CHF が広く行われるようになってきている⁸⁻¹⁰⁾。しかし、炎症性 cytokine の除去に関しては、現在行っている CHF や CHDF の方法では有効な除去が行えないとの意見が最近では主流となりつつある¹¹⁾。急性肝不全に対して、肝毒性物質除去や凝固因子補充を目的に CHDF と血漿交換 (IPE)¹²⁾ または持続的血漿交換法 (CPE) との併用療法が¹³⁾、endotoxin に起因する septic shock に対しては、endotoxin 除去を目的に PMX が行われている (表2)^{14,15)}。

しかし、これらの apheresis 治療は、障害臓器の役割の一部を代用し、原因治療を行うべき時間的、容量的余裕を作り出す方法であって、apheresis 治療のみを漫然と行っても、障害臓器の改善や救命には結びつかない。適切な apheresis 治療下に、病態の悪化因子を軽減、除去する原因療法を行う必要がある。

4. apheresis 治療法の実際

4.1 適応と対象症例

4.1.1 CHDF

急性大動脈解離例で解離が両側腎動脈に進展、腎血

表2 apheresis 治療の目的と種類

apheresis 治療の目的		apheresis 治療の種類
多臓器障害の原因となる humoral mediator の除去		CHDF, CHF, CHD
臓器対策	腎不全対策 (溶質の除去、水・電解質・酸塩基平衡などの homeostasis を維持)	CHDF, CHF, CHD
	肝の毒性物質、肝性昏睡起因物質の除去 呼吸不全対策 (humoral mediator や interstitial edema の除去)	CPE or IPE, CHDF, CHF, CHD CHDF, CHF, CHD
併発病態の改善	endotoxin の除去 ビリルビン (胆汁酸含む) の除去	PMX PA, IPE

CPE：持続血漿交換，IPE：通常血漿交換，CHDF：持続的血液濾過透析，CHF：持続的血液濾過，CHD：持続的血液透析，PMX：エンドトキシン吸着，PA：ビリルビン吸着。

流が遮断された場合には、bypass手術などによって血流を改善させる方法を考慮すべきである¹⁶⁾。腎血流があるにもかかわらず尿量が減少する場合には、まず適正な循環血液量と血圧、心拍出量を維持するように改善をはかり、その上で腎血流量の増加作用を有するdopamine投与や利尿薬であるmannitol, furosemideの持続静注を用いたwashout療法、 α 型ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP:ハンブ[®])¹⁷⁾の持続投与を行う(図1)。薬剤を使用してもLOSを改善できない場合は、大動脈内バルーンポンピング(IABP)や経皮的心肺補助装置(PCPS)を用い、心拍出量を改善させる。これらの治療法にも反応せず、

- (1) 適正な循環血液量を保つ (CVP \geq 10 cmH₂O, PCWP \geq 18 mmHg)
→ 晶質液, 膠質液輸液, 輸血
 - (2) 適切な血圧を維持する (SBP > 100mmHg)
→ DOA, DOB投与, 場合によってはNA, A投与
 - (3) 適切な心拍出量を維持する (CI > 2.2 ml/min/m²)
→ DOA, DOB, 場合によってはA投与, IABP, PCPS併用
冠拡張剤, Ca拮抗剤, PDEⅢ阻害剤 (olprinone[®], milrinone[®])

- (1) DOA投与による腎血流量の維持
 - (2) mannitol-furosemideによるwashout therapy
 - (3) hANPの持続投与 (0.1~0.3 μ g/kg/min)
 - (4) CHDFの開始

循環血液量が減少している場合、特に腎毒性のある抗生剤併用時のfurosemideの使用は、腎障害を増加させる

図1 尿量減少に対する治療方針 (文献3より引用)

DOA: dopamine, DOB: dobutamine, NA: noradrenaline, A: adrenaline.

尿量減少 (<1 ml/kg/h) が数時間続く場合や、refilling現象によって溢水が進み肺の酸素化能が低下する場合、疾患および病態により容量負荷ができない場合、血清K値の上昇やmetabolic acidosisが進行する場合には、躊躇無くCHDFを早期に導入する。

4.1.2 血漿交換 (IPEまたはCPE)

AKBRが0.7以下、PTが30%以下で、意識レベルの低下がみられる急性肝不全症例を対象としている¹³⁾。

4.1.3 PMX

昇圧にnoradrenalineを0.2 γ /kg/min以上必要とし、心係数が3.5 L/min/m²以上、全末梢血管抵抗が900 dynes \cdot sec/cm⁵ \cdot m²以下のhyperdynamic stateを呈する、グラム陰性菌あるいはendotoxin血症が疑われる症例を対象としている¹⁵⁾。

4.2 CHDFとIPE, CPE, PMX 併用療法

当施設におけるCHDF単独, PCPS併用時, IPE, CPE, PMXとの併用療法時の施行方法について紹介する(図2)。

4.2.1 CHDF

blood accessとして、大腿、内頸または鎖骨下静脈にFDL catheter (12 F, Cookまたは石川製作所)を挿入する。PCPSとCHDFを併用する場合、reservoir bagのない閉鎖性のPCPS回路使用時では、CHDF回路を並列に装着しても、送血側が陰圧にな

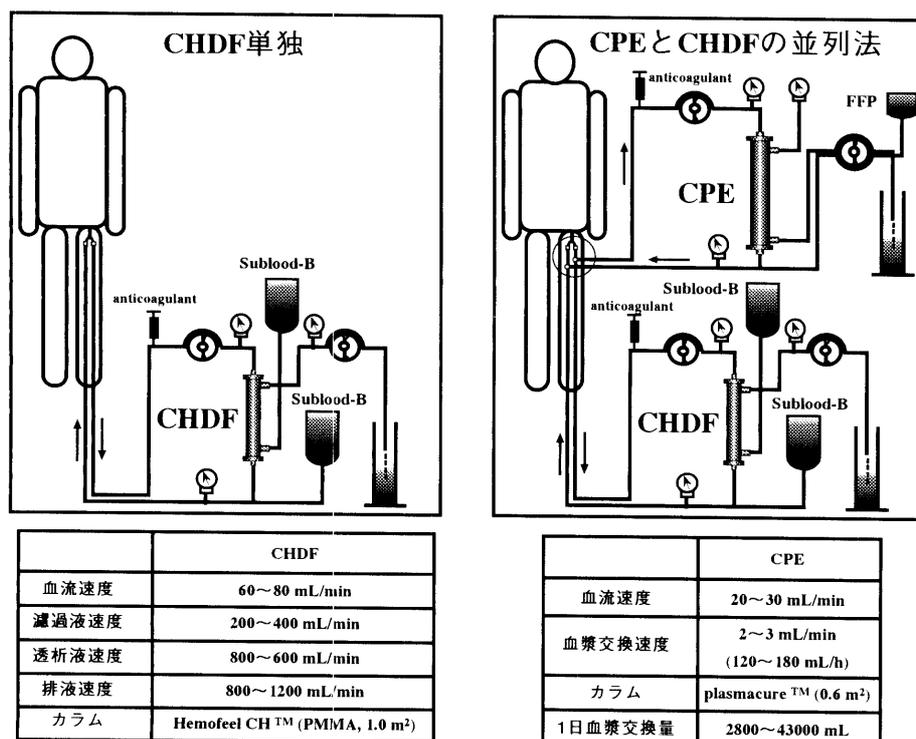


図2 札幌医科大学ICUにおけるCHDF単独施行時と、CHDFとCPE併用療法施行時のシェーマ

ってTMPが得られないため、blood accessを別に挿入した方が操作が簡便である。

consolは、JUN 500またはCHF-1（共にウベ循環）を使用し、hemofilterとして、Hemofeel CH（PMMA膜、1.0 m²、東レ）を用いる。血液流量を60～80 ml/min、透析液流量を200～400 ml/h、透析液流量を600～800 ml/h、排液量を800～1000 ml/hとして、carrier water分の水分を含め-100～-200 ml/h程度で除水する。透析液、透析液には、Sub-loob[®]-B（扶桑薬品）を用いる。

抗凝固剤には、全凝固時間（ACT）を150秒前後に維持するように、nafamostat mesilate（フサン[®]）を10～20 mg/h使用する。術後出血が持続する症例に対してCHDFを施行しなければならない場合には、EVAL膜dialyzerを用い、抗凝固剤を使用せずに施行する。

4.2.2 IPE, CPE, PMX

IPE, PMXを各々単独で行う場合は、hemofilter部分をIPEではplasmacure[®] PS-06（0.6 m²、クラレ）、PMXではToraymixin[®]（東レ）に変え、血液流量を60～80 ml/minで各々2～3時間で施行する。

CHDFとCPE, PMXとを併用療法する場合、CHDFの脱血、送血路に大口径の三方活栓を取り付け¹⁸⁾、三方活栓の垂直方向にCPE, PMXの回路をCHDFと並列に装着し、施行する¹⁹⁾。

4.3 治療成績

4.3.1 CHDF

CHDF施行によりBUN, Cre, Kは有意に低下したが、平均血圧、心拍数、右房圧、心係数などの循環

系モニタに有意な変化は認めなかった（図3）。このようにCHDFは設定次第で循環動態に対する影響が少なく、溶質除去、水分・電解質の調節も良好に行えるが、急性期症例、慢性期症例とも約半数が死亡した（表3）。原疾患別予後では4群間で差はみられなかったが、原因病態別予後では、LOS（死亡率：75%）、敗血症（83%）、慢性腎不全の急性増悪（11%）、その他（0%）の4群間で予後に有意な差がみられた。

心大血管術後のARFに対する治療法として、現在ではCHFやCHDFが広く行われ、血液浄化法施行時の循環動態の変化に起因する合併症の頻度は低下しているが、CHDFを施行した今回の検討でも全体の死亡率は51%と以前の成績と大差はなく、LOSでは75%、sepsisでは83%を失った。CHDF施行によって、鬱血性心不全や電解質異常による不整脈などのARFに基づく症状、所見を改善させることができるようになったことから、生命予後はARFそのものよりもARFを発症する原因病態に依存する^{3,20)}。一方、AFR症例の生命予後の改善が得られないのは、心大血管手術が術式、体外循環の改良、麻酔管理の進歩によって、より重篤な症例に対して行われるようになった結果であるとDavisらは報告している²¹⁾。

4.3.2 CPE

急性肝不全を対象に、CHDFとIPE, CHDFとCPEとの併用療法を比較したところ、生命予後の改善がえられるようになってきた¹³⁾。しかし、敗血症に伴う急性肝不全の予後は依然として不良である。

4.3.3 PMX

心大血管術後のsepsisの原因である肺炎や縦隔洞

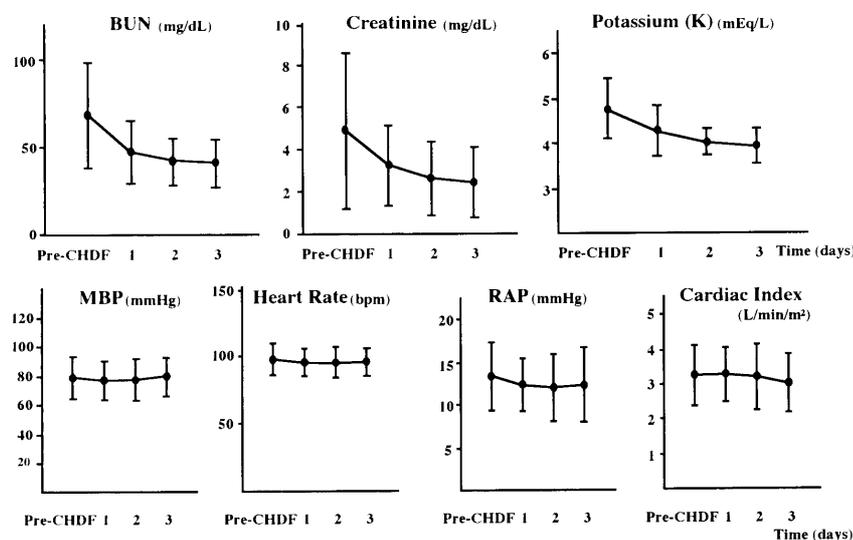


図3 CHDF施行時の溶質除去と循環動態の変化（文献3より引用）

表3 腎不全の発症病期と原疾患, 原因病態別予後

		生存	死亡	χ^2	p
発症病期	急性期症例	16 (50%)	16 (50%)	0.055	0.815
	慢性期症例	6 (46%)	7 (54%)		
原疾患	急性大動脈解離	12 (57%)	9 (43%)	3.159	0.532
	心臓弁膜症	7 (41%)	10 (59%)		
	虚血性心疾患	3 (60%)	2 (40%)		
	その他	0 (0%)	2 (100%)		
原因病態	敗血症	2 (17%)	10 (83%)	22.77	<0.001
	低心拍出量症候群 (LOS)	4 (25%)	12 (75%)		
	慢性腎不全急性増悪	8 (89%)	1 (11%)		
	その他	8 (100%)	0 (0%)		

(文献3より引用)

炎に起因する胸部感染巣群と腹部感染巣群に分け septic shock と PMX 治療との関係を検討したところ、有意に胸部感染巣群の予後が不良であった。胸部感染巣群では、drainage や手術療法などの有効な感染治療が行えないことが、予後に影響を与えたものと考えられる¹⁵⁾。

5. 結 語

心大血管術後の apheresis 治療は、ARF, 急性腎不全, septic shock に対して, humoral mediator 除去をも考慮した CHDF, CPE, PMX 治療が行われているが、予後の改善には apheresis 治療を適切に用いるとともに、原因病態である LOS や sepsis に対する原因治療を図ることが重要である。

文 献

- 1) Lange HW, Aeppli DM, Brown DC: Survival of patient with acute renal failure requiring dialysis after open heart surgery. *Am Heart J* **113**: 1138-1143, 1987
- 2) Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA: Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* **78**: 143-149, 1994
- 3) 今泉 均, 伊藤真義, 滝沢英毅, 他: 心大血管術後腎不全に対して CHDF を必要とした成人症例の病態と予後. *日本救命医療研究会雑誌* **12**: 121-128, 1998
- 4) Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, et al: Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **107**: 1489-1495, 1994
- 5) 小林百合雄, 田中一彦, 公文啓二, 他: 小児開心術後の急性腎不全. *日胸外会誌* **31**: 66-72, 1983
- 6) Journois D, Pouard P, Greeley WJ, et al: Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: Effects on hemostasis, cytokines and complement components. *Anesthesiology* **81**: 1181-1189, 1994
- 7) Elliott MJ: Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg* **56**: 1518-1522, 1993
- 8) Forni LG, Hilton PJ: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *New Engl J Med* **336**: 1303-1309, 1997
- 9) 芳村直樹, 麻田達郎, 松田 均, 他: 心臓大血管手術後急性腎不全に対する持続的血液濾過法の有用性. *日胸外会誌* **39**: 1-6, 1991
- 10) Fleming F, Bohn D, Edwards H, et al: Renal replacement therapy after repair of congenital heart disease in children: A comparison of hemofiltration and peritoneal dialysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* **109**: 322-331, 1995
- 11) 篠崎正博, 中 敏夫: CHDF による humoral mediator の除去は無効である. *集中治療* **9**: 799-805, 1997
- 12) Yoshihara M, Sekiyama K, Iwamura Y, Sugata F: Development of reliable artificial liver support (ALS) Plasma exchange in combination with hemodiafiltration using high-performance membrane. *Dig Dis Sci* **38**: 469-476, 1993
- 13) 今泉 均, 佐藤守仁, 七戸康夫, 金子正光: 急性肝不全に対する持続的血液交換 (CPE) の意義. *集中治療* **9**: 735-742, 1997
- 14) Aoki H, Kodama M, Tani T, et al: Treatment of sepsis by extracorporeal elimination of endotoxin using polymyxin B-immobilized fiber. *Am J Surg* **167**: 412-417, 1994
- 15) 今泉 均, 吉田正志, 佐藤守仁, 他: 重症敗血症ショックに対する新しい血液浄化法 PMX の臨床学的検討. *人工臓器* **26**: 181-183, 1997
- 16) 今泉 均, 七戸康夫, 伊藤寿朗, 他: 急性不動脈解組の術後管理. *ICU と CCU* **23**: 41-52, 1999
- 17) Valsson F, Ricksten SE, Hedner T, et al: Effects of atrial natriuretic peptide on acute renal impairment in patients with heart failure after cardiac surgery. *Intens Care Med* **22**: 230-236, 1996
- 18) 森近雅之, 今泉 均, 佐藤守仁, 他: 血液浄化並列施行時の接続 adaptor によるモジュール圧, 返血圧の差異に関する実験的検討. *集中治療* **10** (別冊): S 187-188, 1998
- 19) 今泉 均, 佐藤守仁, 七戸康夫, 他: 並列による2種類の血液浄化併用法. *ICU と CCU* **22**: 461-464, 1998
- 20) Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, et al: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* **104**: 343-348, 1998
- 21) Davis RF, Gammage GW: Postoperative management of the cardiac surgery patients. In "Critical care" ed by Civetta JM, Taylor RW, Kirby RR, JB Lippincott, Philadelphia, pp 553-566, 1988