総説

小児における多臓器不全とアフェリシス

伊藤 克己^{*1}・永 淵 弘之^{*2}・服部 元史^{*1}^{*1} 東京女子医科大学腎臓小児科, ^{*2} 神奈川県立こども医療センター救急診療科

Blood Purification for Children with Multiple Organ Dysfunction Syndrome

Katsumi Ito^{*1}, Hiroyuki Nagafuchi^{*2} and Motoshi Hattori^{*1}^{*1} Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine and^{*2} Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kanagawa Children's Medical Center

Summary Recent advances in understanding of the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) have made several blood purification methods as one of the meaning therapeutic modalities in treating patients with MODS. Although blood purification will be applied in both children and adults with MODS to remove some humoral mediators, it would be difficult to perform some blood purification methods especially in small children. In this review, clinical features and assessment of childhood MODS and practical methods of blood purification for children with MODS have been summarized.

Key words: MODS (multiple organ dysfunction syndrome), children, blood purification

1. はじめに

多臓器不全 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) は、心臓、肺、腎臓、肝臓、中枢神経、血液凝固系、消化管などの機能不全が短時間のうちに連鎖・連続的に進行する病態であり、救命困難な病態である。

近年、MODSの病態解明が進み、特に敗血症性MODSにおいては、病態に関与するhumoral mediatorが明らかになりつつある。血液浄化療法は、humoral mediatorのコントロールを可能とする有力な治療法の一つと位置づけられ、腎不全の代替療法 (renal indication) のみならず、循環不全や急性呼吸急迫症候群 (ARDS) などの病態にも適応が拡大 (non-renal indication) されつつある。

小児においても成人と同様の治療効果が期待されるが、小児では成人に比べて体外循環血液浄化療法の実施が困難な場合が多く、各施設において未だ手探りの状態で試みられているのが現状である。

本稿では小児におけるMODSの特徴、MODSに対する血液浄化療法の現況、小児MODSへの血液浄化療法の適用と有用性、そして実施上の留意点について概説する。

2. 小児におけるMODSの特徴と重症度評価

敗血症は、成人と同様、小児においてもMODSの原因として重要な因子であるが、小児MODSでは、先天性心疾患術後の発症や先天性代謝異常症の急性増悪による症例が少なからず認められることが特徴である。前者では人工心肺による大量のhumoral mediator産生が病態を修飾し、高度の循環不全と出血傾向が生じる¹⁾。後者では高アンモニア血症による中枢神経障害と著明な代謝性アシドーシスが特徴であり、治療が遅れると不可逆的な脳障害を残すため、迅速な対応が必要である²⁾。参考までに、2002年4月から2003年9月までの期間中に神奈川県立こども医療センター (KCMC) のICUに入室した小児MODS患者38例の原因疾患を表1に示したが、心臓外科術後のMODS患者が30%近くを占めていた。

MODSの重症度評価法としては、SOFAスコア³⁾とAPACHE-IIスコア⁴⁾が国際的に認知されている。しかし、小児においては、血圧、心拍数、呼吸数、血清クレアチニン値などが体格により大きく異なるため、これらのスコアを使用することは困難である。小児を対象とした重症度スコアとしては、PRISM III (pediatric risk of mortality III score, 表2)⁵⁾と2003年Lancet誌に掲載されたPELODスコア

(paediatric logistic organ dysfunction score, 表3)⁶⁾がある。PELODスコアはSOFAスコアに類似し、臓器別に重症度判定を行うことから、小児

MODSの重症度評価に適しており、またPELODスコアを用いることで多施設間での小児MODS患者の比較検討が可能になるものと期待される。

3. MODSの病態生理

MODSの進展に関与するhumoral mediatorとしては、①細菌菌体成分(エンドトキシン, エキソトキシン), ②サイトカイン(TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), ③血小板活性化因子, ④補体(C3a, C5a), ⑤蛋白分解酵素(エラスターゼ), ⑥活性酸素, ⑦NOなどが挙げられている⁷⁾。また、ここ数年の研究から、敗血症性ショックにおけるhumoral mediatorとしてcannabinoids⁸⁾(anandamide, 2-arachidonyl glycerol)やHigh mobility group-1⁹⁾などが発見され、病態を左右する重要な因子であるこ

表1 神奈川県立こども医療センター(KCMC)ICUに入室したMODS患者38例の原因疾患

	症例数(人)	割合(%)
心臓外科術後	10	26.3
心肺停止蘇生後(SIDS/溺水)	7	18.4
慢性心不全急性増悪	3	7.8
先天性代謝異常症	3	7.8
インフルエンザ脳症	2	5.3
急性心筋炎	2	5.3
敗血症性ショック	2	5.3
脳外科術後	2	5.3
肝移植術後	2	5.3
その他	5	13.2

SIDS (sudden infant death syndrome): 乳児突然死症候群。

表2 PRISMスコア(文献5より引用, 一部改変)

項目	年齢区分					Score
	新生児 40~55 <40	乳児 45~65 <45	幼児 55~75 <55	学童 65~85 <65		
収縮期血圧(mmHg)						3
						7
心拍数(BPM)	新生児 215~225 >225	乳児 215~225 >225		幼児 185~205 >205	学童 145~155 >155	3
						4
体温(°C)	<33					3
	>40					3
対光反射	片側なし					7
	両側なし					11
GCS	<8					5
pH	<7.00					6
	7.00~7.28					2
	7.48~7.55					2
	>7.55					3
PaCO ₂ (mmHg)	50~70					1
	>75					3
Total CO ₂ (mmol/L)	>34					4
PaO ₂ (mmHg)	<42					6
	42~49.9					3
血糖値(mg/dl)	>200					2
K(mEq/L)	>6.9					3
Cr(mg/dl)	新生児 >0.85	乳児 >0.90		幼児 >0.90	学童 >1.03	2
	新生児 >11.9		その他 >14.9			3
WBC(/mm ³)	>3,000					4
Plt(×1,000/mm ³)	<50					4
	50~100					3
	100~200					2
PT or APTT	新生児 PT>22.0 or APTT>85.0		その他 PT>22.0 or APTT>57.0			3

表3 PELOD スコア (文献6より引用, 一部改変)

項目	スコア			
	0	1	10	20
中枢神経系				
① GCS	12~15		4~6	
	and	7~11	or	3
②対光反射	両側(+)		両側(-)	
心血管系				
①心拍数	12歳未満	≤195	>195	
	12歳以上	≤150	>150	
②収縮期血圧	1か月未満	>65	35~65	<35
	1か月~1歳未満	>75	35~75	<35
	1歳~12歳未満	>85	45~85	<45
	12歳以上	>95	55~95	<55
腎臓				
① Cr	日齢7未満	<1.62	≥1.62	
	日齢7~1歳未満	<0.64	≥0.64	
	1~12歳	<1.16	≥1.16	
	12歳以上	<1.62	≥1.62	
呼吸器系				
① PaO ₂ /FiO ₂ ratio	>70		≤70	
	and		or	
② PaCO ₂	≤88		>88	
	and			
③人工呼吸器	なし	あり		
血液				
① WBC	≥4,500	1,500~4,400	<1,500	
	and	or		
② Plt	≥35	<35		
肝臓				
① AST	<950	≥950		
	and	or		
② PT (or INR)	>60 (<1.4)	≤60 (≥1.4)		

とが明らかとなってきた。

詳細なメカニズムはまだ不明な点も多いが、生体へのストレスによる humoral mediator の不均衡から、細胞障害 (apoptosis, necrosis) が誘導されると考えられており、これらの humoral mediator のコントロールが治療の目標となる。

4. MODS に対する血液浄化療法

MODS に対する治療は、適切な呼吸循環管理 (組織への十分な酸素供給)、感染症のコントロール (bacterial translocation への対策)、低体温療法、抗凝固療法など、障害臓器に対する supportive therapy が主体である。血液浄化療法は、水分コントロール、電解質補正、humoral mediator の調節などを可能とすることから、生体の恒常性をとりもどすための強力な supportive therapy の一つと考えられる。

4.1 血液浄化療法の種類

MODS に対する血液浄化療法としては、血液透析

(HD)、血液濾過 (HF)、血液濾過透析 (HDF)、血漿交換 (PE)、血液直接灌流 (エンドトキシン吸着療法, PMX-DHP) などが行われている。近年の傾向として長時間持続的な治療が普及しており、持続的腎機能代替療法 (continuous renal replacement therapy, CRRT) と称されている。現時点では MODS に対する血液浄化療法の効果機序は解明されていない点も多く、今後 MODS の病態がより明らかになるにつれて、適切な血液浄化療法の選択が可能となってくると思われる。

4.2 CRRT

MODS に対する CRRT の効果として、腎機能補助の他に、循環動態の改善 (inotropic agents の減量)、肺酸素化能の改善などが挙げられる。McMaster らはその総説の中で、敗血症に対する CRRT の効果を左右する因子として、① CRRT の開始時期、② フィルターの孔径、③ 血液浄化量 (補充液流量 substitution flow rate: Qs、透析液流量 dialysate flow rate:

Qd)などを挙げている¹⁰⁾。なお同論文によると、SIRSに対するCRRTのprospective randomized controlled trial (PRCT)は2件みられ、いずれも生存率の改善にはつながっていなかった。その際の血液浄化量は6~30 ml/kg/h (0.5~2 L/h)程度で施行されていたが、適正な血液浄化量については検討の余地があると思われる。

一方、透析液流量や補充液流量を高流量に設定したCRRT (high flow CHD, high volume CHF)の有用性が報告されており¹¹⁻¹³⁾、その治療効果に期待が寄せられている。BellomoらはQf (=Qs)を6 L/h¹¹⁾、HonoreらはQf (=Qs)を約9 L/h (35 L/4 h)¹²⁾という条件でhigh volume HFを施行し、循環動態の改善と生存率の改善を得ている。また、平成15年度の日本急性血液浄化学会では川崎医大の小野らが提唱するhigh flow CHDが大きく取り上げられ、これまでの「MODSに対する血液浄化療法はCHDF (CHF)」というパラダイムに疑問が投げかけられた。小野らはQb 60 ml/min, Qd 3 L/hという条件で、循環動態の改善や肺酸素化能の改善、そして生存率の改善を得ており¹³⁾、CHDやCHF (CHDF)といった血液浄化方法の違いよりも、血液浄化量の相違が治療効果に大きな影響を及ぼす可能性を示した。さらに敗血症性MODSにおいてはHDで除去可能な低分子物質が病態に関与している可能性も示唆した。

4.3 PE

PEの利点は、凝固因子の補充が可能であることと、CRRTでは除去不可能な大分子量物質や蛋白結合率の高い物質を除去できることにある。ただし、通常、血液濃縮の問題から交換速度はQbの1/4~1/5程度以下で行われるため、MODSのようにhumoral mediatorの産生が持続的に亢進している病態での単独の治療効果は期待しにくいものと考えられている¹⁰⁾。ただし、肝不全合併例においてはPEは不可欠な治療であり、交換速度を低くした長時間持続的PEも試みられている¹⁴⁾。

4.4 PMX-DHP

PMX-DHPは元来、グラム陰性菌のエンドトキシンを吸着する目的で開発されたが、敗血症性ショックへの効果(循環動態の改善)の主体はcannabinoidsの吸着にあることが明らかとなってきている¹⁵⁾。また、最近ではARDSの肺酸素化能の改善にも効果があることが判明し¹⁶⁾、MODSに対する治療法の一つとして位置付けされつつある。

5. 小児 MODS に対する血液浄化療法

5.1 治療効果 (救命率)

小児MODSに対する血液浄化療法の検討を行った報告は極めて少ないのが現状である。Lowrieらは小児MODSにおいてPDとCHDFの効果を比較し、CHDFの方が水分コントロールは良好であったものの、生存率は11% (7/62例)と予後不良であったと報告している¹⁷⁾。本邦からの報告をみると、22.5~51.0%と救命率に差があるが、その理由として、先天性心疾患術後例が多いこと^{18,19)}や10 kg以下の新生児・乳児の救命率が低いこと¹⁹⁾などが考えられる。

5.2 ブラッドアクセス

小児に対する血液浄化療法を困難なものとしている要因の一つに、ブラッドアクセスの確保がある。手技の簡便さからは大腿静脈へのカニューレションが汎用されるが、安定した血流の確保という点では内頸静脈へのカニューレションが優れている。カテーテルは通常ダブルルーメンカテーテル (flexible double lumen catheter, FDL) を用いる。体格に応じてカテーテルサイズを選ぶ必要があるが、参考までにカテーテル選択の基準を表4に示した。

5.3 小児血液浄化療法の条件設定

小児においては年齢に応じて体格が大きく異なるため、通常体重あたりで条件を表記する。表5に小児におけるCRRTの一般的な条件を示した。既製の回路を用いると5 kg以下の症例ではプライミングボリュームが循環血液量の10% (体重×8 ml)を超えるため、その場合にはMAPでプライミングを行う。ただし、MAPはpHが低く、K濃度が高いため、治療開始前に回路内のMAPを透析する (Qb 50 ml/min,

表4 小児CRRTにおけるカテーテル選択

体重	カテーテルサイズ	最大血流量 (ml/min)
2 kg 前後	5 Fr	10
3~5 kg	6.5 Fr/7 Fr	20
5~20 kg	7 Fr/8 Fr	60
20~50 kg	9 Fr	100 以上

表5 小児CRRT 施行時の条件設定

		設定
プライミングボリューム		体重×8 ml 以内
Qb	(ml/kg/min)	2~5
Qd+Qs	(ml/kg/h)	20~40
除水速度	(ml/kg/h)	5~10
メシル酸ナファモスタット		0.3~1.0 mg/kg/h

Qd 50 ml/min で約5分間程度)。また、体外循環により、著明な低体温をきたすため、これを避けるにはウォーマーを用いて回路や透析液/補液の加温に努める。抗凝固薬は成人と同様、メシル酸ナファモスタットを使用し、ACTが150~200秒前後になるように投与量を調節する。

PEに関しては、肝不全を伴うMODSが対象と考えられるが、吉村らは劇症肝不全を伴うMODS症例に対し、CHDFと直列で接続し、乳児でも安全に施行できたと報告している²⁰⁾。

PMX-DHPに関しては、低容量カラム (PMX-05 R, 東レ) の開発により、CHFとの併用で、新生児に対しても使用可能であったとの報告がある²¹⁾。

なお、小児に対する各種血液浄化療法を実施する上での留意点や理論的背景などに関しては、小児急性血液浄化療法マニュアル²²⁾ に詳しいのでご参照頂ければ幸いである。

5.4 症 例

我々はCRRTを行う際、QdをQbの1~2倍に設定して行っている。当初、MODSに対してはPMMA膜を用いたhigh flow CHDFを行っていたが、膜寿命が短く、頻回の膜交換を要するため、小野らの報告¹³⁾を参考に、現在、CRRT施行時にはhigh flow CHDを試みている。

2002年4月から2003年5月までの期間に、体重15kg以下の小児13例を対象として、high flow CHDを施行した。Qb=2.3±0.9 ml/kg/min, Qd=(2.0±0.4)×Qbの条件で、最初の10時間は除水を行わず、10時間目以降、乏尿が持続する場合に限り、輸液分だけ除水を行った。対象症例のプロフィールとしては、体重5.7±3.2 kg (2.3~12.0 kg)、不全臓器数4.4±1.2 (3~6)、PELODスコア36.0±14.0 (21~61)であった。PELODスコアから予測死亡率が算出できる(1/[1+EXP(7.64-0.3×SCORE)])⁹⁾。この式を用いると、対象症例の予測死亡率は71.3±33.3% (中央値79.6%)であったが、ICU入室から28日目の死亡率は30.8% (4/13例)であり、救命率の改善が得られた。High flow CHDによる臨床上的効果としては、循環動態の改善(84%の症例でinotropic agentsの減量または中止が可能であった)、肺酸素化能の改善(PaO₂/FiO₂比:87.1±37.4→187.7±104.7と有意に上昇)などが認められた。また、PMMA膜を用いた場合でも膜寿命は20~30時間となり、CHDFに比べ(10~20時間)、回路交換

の回数は減少した。High flow CHDは小児MODSに対する有効な治療法と考えられ、今後の普及が期待される。

6. お わ り に

小児MODS症例に対する血液浄化療法は、未だ各施設で試行錯誤の状態である。より適正な血液浄化療法の実施に向けた多施設共同研究が必要である。

文 献

- 1) Brix-Christensen V: The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* **45**: 671-679, 2001
- 2) Brusilow SW, Horwich AL: The Metabolic Basis of Inherited Disease (6th ed), Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), McGraw Hill, New York, 629-663, 1989
- 3) Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, et al: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* **26**: 1793-1800, 1998
- 4) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* **13**: 818-829, 1985
- 5) Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE: PRISM III: An updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med* **24**: 743-752, 1996
- 6) Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al: Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* **362**: 192-197, 2003
- 7) Parrillo JE: Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* **328**: 1471-1477, 1993
- 8) Varga K, Wagner JA, Bridgen DT, et al: Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. *FASEB J* **12**: 1035-1044, 1998
- 9) Wang H, Bloom O, Zhang M, et al: HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* **285**: 248-251, 1999
- 10) McMaster P, Shann F: The use of extracorporeal techniques to remove humoral factors in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* **4**: 2-7, 2003
- 11) Bellomo R, Baldwin I, Cole L, et al: Preliminary experience with high-volume hemofiltration in human septic shock. *Kidney Int* **53**: S182-S185, 1998
- 12) Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al: Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* **28**: 3581-3587, 2000
- 13) 小野淳一, 横田喜美夫, 大西人史, 他: 敗血症性多臓器不全に対する治療戦略—血液浄化量の重要性について—. *ICUとCCU* **27**: S25-S27, 2003
- 14) 今泉 均, 佐藤守仁, 七戸康夫, 他: 急性肝不全に対する持

- 続的血漿交換 (CPE) の意義. 集中治療 **9**: 735-742, 1997
- 15) 今泉 均, 佐藤守仁, 升田好樹, 他: グラム陽性菌による敗血症性ショックに対する PMX-DHP 治療とその有効性の機序—内因性 cannabinoids の関与—. ICU と CCU **25**: S 39-S 41, 2001
 - 16) Tsushima K: Direct hemoperfusion using a polymyxin B immobilized column improves acute respiratory distress syndrome. J Clin Apheresis **17**: 97-102, 2002
 - 17) Lowrie LH: Renal replacement therapies in pediatric multiorgan dysfunction syndrome. Pediatr Nephrol **14**: 6-12, 2000
 - 18) 嶋岡英輝, 池下和敏, 安宅一晃, 他: 小児における持続血液浄化法について. ICU と CCU **25**: S 129-S 130, 2001
 - 19) 稲垣徹史, 関根裕司, 柳澤敦広, 他: 重症小児に対する急性血液浄化法. ICU と CCU **27**: S 71-S 73, 2003
 - 20) 吉村仁志, 豊浦麻紀子, 宮村正和: 小児の急性血液浄化法 16 例の検討—とくに新生児, 乳児での問題点と工夫—. ICU と CCU **27**: S 69-S 70, 2003
 - 21) 柳澤敦広, 関根裕司, 北山浩嗣, 他: 体重 1800 g の児にエンドトキシン吸着療法を施行した 1 例. ICU と CCU **27**: S 74-S 75, 2003
 - 22) 伊藤克己監修, 服部元史, 金子岩和編集: 小児急性血液浄化療法マニュアル, 医学図書出版, 東京, 2002