

総説

多臓器不全に対する血液浄化法

兼坂 茂・根本 孝

昭和大学藤が丘病院救命救急センター

Therapeutic Apheresis for Multiple Organ Failure

Shigeru Kanesaka and Takashi Nemoto

Department of Emergency and Critical Care Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital

Summary The relationships between incidence of organ failure and mortality until 28 hospital days were examined in critical ill patients. Plasma exchange (PE) was performed in 32 cases with acute hepatic failure, direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber (PMX) in 45 cases with severe sepsis, or continuous hemo(dia)filtration (CH(D)F) in 39 cases with acute renal failure. Each organ (respiratory, coagulation, hepatic, cardiovascular, neurologic, and renal) system was re-analyzed by sequential organ failure assessment (SOFA) before the first therapeutic apheresis, and defined as organ failure when the SOFA score was 3 or 4. Of the PE group, hepatic failure was defined in 30 cases and their mortality was 53%, coagulation failure in 19 cases and 74%. Of the PMX group, cardiovascular failure was defined in 28 cases and their mortality was 46%, coagulation failure in 26 cases and 46%. Of the CHDF group, respiratory failure was defined in 39 cases and their mortality was 56%, renal failure in 24 cases and 58%. These organ failures showed relatively higher incidence and lower mortality in each group. The mean number of failing organs was 3.4 in PE, 2.6 in PMX and CHDF group. Therefore each therapeutic apheresis should be started in the case of least two organ failures.

Key words: multiple organ failure, SOFA score, plasma exchange, direct hemoperfusion, continuous hemo(dia)filtration

1. 多臓器不全 (multiple organ failure; MOF)

MOF の概念は1973年のTilneyらの報告“Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms”が最初とされ、腹部大動脈瘤破裂の手術後に血液透析 (hemodialysis; HD) を要した18例で、MOFを認め死亡率は94%であった¹⁾。1975年にはBaueが論説の“Multiple, progressive, or sequential systems failure”で、初発の不全臓器が異なっても進行性・続発的・同時に悪化しMOFで死亡すると報告した²⁾。1977年にはEisemanらが“Multiple organ failure”を報告し、69%の症例で細菌性の敗血症を認め関連性を示唆した³⁾。1980年にはFryらは“Multiple system organ failure”で4臓器 (心・肺・腎・消化器) 不全を検討し、多臓器不全例の死亡率は74%と高率であった⁴⁾。さらに1985年にKnausらが“Prognosis in acute organ-system failure”で5臓器 (心血管・肺・腎・血液・神経) 不全を検討し、臓器不全が3日間持続した症例の死亡率は、

1臓器不全で34%、2臓器不全で66%、3以上臓器不全で93%であった⁵⁾。

1992年に米国でSystemic inflammatory response syndrome (SIRS)、敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックが新たに定義された⁶⁾。1995年には仏国の多施設ICUでの研究が報告され、重症敗血症および敗血症性ショック患者の主なる感染源は肺40%、腹部32%、尿路8%で、入院28日までの死亡率は56%であった⁷⁾。また1995年の米国7州での広域研究が報告され、重症敗血症の6臓器障害は肺45.8%、心血管24.4%、腎臓22.0%、血液20.6%、中枢神経9.3%、肝臓1.3%の順で多かった。しかし死亡率は肝臓54.3%、肺40.1%、腎臓38.2%、心血管32.4%、中枢神経24.4%、血液22.8%の順に高率であった。また1臓器障害の死亡率は21.2%、2臓器で44.3%、3臓器で64.5%、4以上臓器で76.2%であった⁸⁾。

その後は各臓器の重症度を単純で客観的にスコア化し、経時的な変化より治療効果を評価しようと、1995年にカナダのMarshallらはMultiple organ dysfunc-

tion score (MODS) を⁹⁾, 1996 年にベルギーの Vincent らは Sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score を発表した. いずれも 6 臓器 (呼吸・凝固・肝臓・心血管・中枢神経・腎臓) について 24 時間で最悪の病態を, 1 ないし 2 項目のデータよりスコア 1~4 の 4 段階に重み分けた. さらに SOFA は敗血症に限らず広く ICU 患者で用いられるようにと, Sequential organ failure assessment へ呼び直され, スコア 1・2 を臓器障害, スコア 3・4 を臓器不全とした¹⁰⁾. また MODS も 2001 年に改訂されている¹¹⁾.

2. 血液浄化法 (therapeutic apheresis)

生体に備わる解毒・排泄能は主に肝臓と腎臓が担っている. 血液浄化療法が多臓器不全に有効であるとは断言できないが, 臓器不全を伴う患者にとって生命を維持する補助療法として ICU で役立っている. 血漿交換 (plasma exchange; PE) では非選択的であるが高〜小分子量 (MW) 物質まで除去でき, 健常者の FFP が補充されている. 血液吸着 (hemoadsorption; HA) では選択的に高〜中分子量物質を除去できるが, 生体適合性が問題となっている. 血液濾過透析 (hemodiafiltration; HDF) では中〜小分子量物質を除去できる.

効率面では PE は連日に入手可能な FFP が 1 U/kg 程度までと少なく, 保険診療では急性肝不全に対し 10 回までに制限されている. HA は吸着器の特性に依存するが, Polymyxin-B 固定化繊維を用いた直接血液吸着 (PMX) は保険診療では 2 回までに限定されている. HDF は置換液と透析液の量依存性で, 持続的 (continuous) HDF であれば置換 (補充) 液は通常 2,000 ml/h までで, 腎不全では回数に制限はなく効率が比較的良い. しかし重症急性膵炎で 8 回, 急性肝不全では 10 回までである. 我々は PE を急性肝不全, PMX を臓器不全を伴う重症敗血症, CH(D)F を急性腎不全の患者に, 組み合わせて施行してきた. 本稿では自験例の治療成績を紹介し, 今後の多臓器不全に対する治療の参考としていただきたい.

3. 血漿交換 (plasma exchange; PE)

ウイルス性肝炎や中毒以外でも, 「症状発現後 4 週間以内に総 bilirubin 5 mg/dl 以上で, prothrombin 時間活性 40% 以下または Glasgow coma scale (GCS) 12 以下を呈した病態」を我々は急性肝不全と考え, PE を施行してきた¹²⁾.

対象: 検討した 32 例の平均年齢は 53 歳で, 男性 19 例と女性 13 例であった. 基礎疾患別には消化器が 15 例 (肝胆膵 10 例, 消化管 5 例) と最も多く, 次いで心血管が 6 例, 血液が 4 例, 腎臓が 3 例, 軟部組織が 2 例, 中枢神経が 1 例, 肺が 1 例であった. 血液培養は 18 例 (56%) で陽性, グラム陽性菌が 10 例と陰性菌が 8 例であった.

方法: PE には膜型血漿分離器 (膜面積 0.5 または 0.6 m²) を用い血流量は 60 ml/min で, 置換液として新鮮凍結血漿 (FFP) 40 単位を投与した. PE は平均第 10±2 病日から開始されており, 初回 PE 施行前 (前日と当日) の最悪値を 4 週後までの予後より, 生存群 14 例と死亡群 18 例に分けて比較した. さらに PE 施行後 (翌日と翌々日) の最悪値とも比較した. PE は 32 例で平均 4.0 回施行され, HDF を 20 例で平均 8.7 回併用し, HD を 16 例で平均 7.5 回併用し, PMX を 10 例で平均 1.4 回併用していた.

結果: GCS の最低値は PE 施行の前後で, 生存群では平均 12.1±0.9 から 12.6±0.6 へと増加し, 死亡群では平均 8.3±1.1 から 6.3±1.1 へと減少した. 両群間では前値ですでに有意差を認めた ($p=.0167$).

PaO₂/FiO₂ の最低値は PE 施行の前後で, 生存群では平均 269±37 から 215±29 mmHg へ減少し, 死亡群でも平均 225±30 から 135±16 mmHg へと有意に減少した ($p=.0076$).

MAP の最低値は PE 施行の前後で, 生存群では平均 75±4 から 69±4 mmHg へ減少し ($p=.0421$), 死亡群でも平均 63±4 から 46±3 mmHg へと有意に減少した ($p=.0009$). 両群間では後値で有意差を認めた ($p=.0008$).

Creatinine 値の最高値は PE 施行の前後で, 生存群では平均 2.9±0.7 から 2.7±0.8 mg/dl へ減少し, 死亡群では平均 4.8±0.7 から 5.3±0.8 mg/dl へと増加した. 両群間では後値で有意差を認めた ($p=.0164$).

Bilirubin 値の最高値は PE 施行の前後で, 生存群では平均 15.3±2.2 から 16.3±3.2 mg/dl へ増加し, 死亡群でも平均 12.3±1.9 から 16.2±2.1 mg/dl へと有意に増加した ($p=.0466$).

Prothrombin 時間活性の最低値は PE 施行の前後で, 生存群では平均 51.4±5.6 から 53.0±4.5% へ, 死亡群でも平均 38.3±4.5 から 41.9±6.3% へと, いずれも僅かな増加に留まった.

Platelets の最低値は PE 施行の前後で, 生存群で

は平均 10.8 ± 2.5 から $10.0 \pm 2.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ へ僅かに減少し、死亡群でも平均 4.1 ± 0.7 から $2.6 \pm 0.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ へと有意に減少した ($p = .0087$)。両群間では前値ですでに有意差を認めた ($p = .0098$)。

初回 PE 施行前に SOFA スコア 3 以上の臓器不全を呈した症例数と、入院 28 日までの死亡率を検討した。症例数が最も多かったのは Bilirubin 6 mg/dl 以上の肝不全 30 例で、次いで Platelets $5 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以下の DIC 19 例、Creatinine 3.5 mg/dl 以上の腎不全 18 例、そして $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200 mmHg 以下の ARDS 15 例、GCS 9 以下の意識障害 13 例、Dopamine $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上を要した Shock 13 例の順であった。死亡率は肝不全で 53% と最も低く、次いで ARDS で 60%、腎不全で 72%、DIC で 74%、意識障害で 77%、Shock で 77% の順であった。

SOFA ≥ 3	生存例	死亡例	死亡率
Bilirubin $\geq 6 \text{ mg/dl}$	14	16	53%
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$	6	9	60%
Creatinine $\geq 3.5 \text{ mg/dl}$	5	13	72%
Platelets $\leq 5 \times 10^4 / \mu\text{l}$	5	14	74%
GCS ≤ 9	3	10	77%
Dopamine $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	3	10	77%

全 32 例の臓器不全数は平均 3.4 で、死亡率は 56% であった。1 臓器不全は 1 例で死亡率 0%、2 臓器不全は 10 例で死亡率 30%、3 臓器不全は 5 例で死亡率 40%、4 以上の臓器不全は 16 例で死亡率 81% であった。

SOFA ≥ 3	生存例	死亡例	死亡率
1	1	0	0%
2	7	3	30%
3	3	2	40%
≥ 4	3	13	81%
計	14	18	56%

考察：急性肝不全に対する PE の適応について初回 PE 施行の前値より顧みると、意識障害 (GCS) と血小板数で有意差を認めた。この点が劇症肝炎の「肝性昏睡 II 度以上で PT 活性 40% 以下」と明らかに異なる。また生存群の血小板数が平均 $10.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であったことより、今後は血小板数 $10 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 未満の DIC 時から、PE を開始したほうが救命率の向上に繋

がると思われた。さらに SOFA スコア 3 以上の臓器不全の検討では、肝不全と DIC 例は比較的高頻度で低死亡率であったことより、これらが良い適応と考えられた。

2002 年の Busund らの報告では重症敗血症および敗血症性ショック例を対象に、集中治療のみの 52 例と PE を追加した 54 例を比較し、死亡率は 53.8% 対 33.3% と有意差を認めた ($p = .005$)¹³⁾。2003 年の Stegmayr らの報告では、血小板数 $15 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 未満の多臓器不全患者 76 例に PE を施行し死亡率 18% を達成した。この内 50 例では透析を併用しており、その死亡率は 24% であった¹⁴⁾。

4. PMX (direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber)

有限でしかも感染の危険性を秘める FFP を用いる PE よりも、人工的な技術で菌毒素を吸着できないかという発想から PMX は開発された。最近の Hana-sawa の報告では Endotoxin の減少だけでなく、Cytokine の減少も確認されている¹⁵⁾。我々は臓器不全を伴った重症敗血症例に PMX を施行してきた。

対象：検討した 45 例の平均年齢は 61 ± 2 歳で、男性 27 例と女性 18 例であった。基礎疾患別には消化器が 23 例と最も多く、次いで肺が 6 例、軟部組織が 6 例、中枢神経が 4 例、腎が 3 例、血液疾患が 3 例であった。

方法：2 時間の PMX を計 64 回施行し前後の値を比較した。初回 PMX 施行前の APACHE II スコアは平均 23 ± 1 で、抗凝固剤にはフサンを平均 36 mg/h で使用した。また PMX 施行前の Endotoxin 値は 26 例が陽性 (トキシカラー法 $\geq 10 \text{ pg/ml}$ 、最近は比濁時間分析法 $\geq 5 \text{ pg/ml}$) であった。

結果：GCS は PMX 施行の前後で、生存群では平均 12.1 ± 0.6 から 12.9 ± 0.5 へ増加し ($p = .0030$)、死亡群でも平均 12.6 ± 0.8 から 13.1 ± 0.8 へと増加した。

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ は PMX 施行の前後で、生存群では平均 269 ± 14 から $285 \pm 18 \text{ mmHg}$ へ増加し、死亡群では平均 167 ± 20 から $161 \pm 15 \text{ mmHg}$ へと減少した。両群間では前値ですでに有意差を認めた ($p < .0001$)。

MAP は PMX 施行の前後で、生存群では平均 78 ± 2 から $86 \pm 2 \text{ mmHg}$ へ ($p < .0001$)、死亡群でも平均 75 ± 4 から $87 \pm 5 \text{ mmHg}$ へ ($p = .0110$)、いずれも有意に増加した。

Creatinine 値は PMX 施行の前後で、生存群では平均 2.9 ± 0.4 から 3.2 ± 0.5 mg/dl へ増加し、死亡群でも平均 3.3 ± 0.4 から 3.8 ± 0.5 mg/dl へ有意に増加した ($p = .0073$)。しかし尿量は PMX 施行の前後で、生存群では平均 48 ± 8 から 74 ± 12 ml/h へ有意に増加し ($p = .0011$)、死亡群でも平均 35 ± 10 から 46 ± 11 ml/h へ増加した。

Bilirubin 値は PMX 施行の前後で、生存群では平均 2.9 ± 0.5 から 3.1 ± 0.7 mg/dl へ、死亡群でも平均 7.7 ± 1.5 から 8.2 ± 1.9 mg/dl へ増加した。両群間では前値ですでに有意差を認めた ($p = .0021$)。

Platelets は PMX 施行の前後で、生存群で平均 9.9 ± 1.5 から $7.1 \pm 1.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ へ ($p < .0001$)、死亡群でも平均 5.3 ± 0.7 から $4.2 \pm 0.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ へ ($p = .0029$)、いずれも有意に減少した。

Endotoxin 陽性例では生存群 ($n=22$) で平均 39.5 ± 5.8 から 26.5 ± 4.1 pg/ml へ ($p = .0190$)、死亡群 ($n=14$) でも平均 87.8 ± 28.7 から 83.7 ± 26.6 pg/ml へ ($p = .0329$)、いずれも有意に減少した。両群間では前値ですでに有意差を認めた ($p = .0425$)。

菌血症のうちグラム陰性菌 15 例の死亡率は 27%、グラム陽性菌 7 例の死亡率は 57% で、非菌血症 23 例の死亡率は 43% であった。

初回 PMX 施行前に SOFA スコア 3 以上の臓器不全を呈した症例数と、入院 28 日までの死亡率を検討した。症例数が最も多かったのは Dopamine $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上を要した Shock 28 例、次いで Platelets $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下の DIC 26 例、Creatinine $3.5 \text{ mg}/\text{dl}$ 以上の腎不全 26 例、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200 mmHg 以下の ARDS 18 例、Bilirubin $6 \text{ mg}/\text{dl}$ 以上の肝不全 11 例、GCS 9 以下の意識障害 7 例の順であった。死亡率は意識障害で 29% と最も低く、次いで DIC で 46%、Shock で 46%、腎不全で 50%、ARDS

で 67%、肝不全で 73% の順であった。

全 45 例の臓器不全数は平均 2.6 で、死亡率は 40% であった。1 臓器不全は 7 例で死亡率 0%、2 臓器不全は 14 例で死亡率 14% であった。3 臓器不全は 17 例で死亡率 59%、4 以上の臓器不全は 7 例で死亡率 86% であった。

SOFA ≥ 3	生存例	死亡例	死亡率
1	7	0	0%
2	12	2	14%
3	7	10	59%
≥ 4	1	6	86%
計	27	18	40%

考察：重症敗血症では 2 時間の PMX 施行により有意な昇圧効果を認め、尿量が増加した。しかも Endotoxin 陽性例では有意な減少が確認された。また死亡率からはグラム陽性菌より、グラム陰性菌による菌血症例が良い適応と考えられた。さらに PMX の適応について施行前値より顧みると、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ と Bilirubin 値で有意差を認めた。生存群の施行前値が平均 269 mmHg と平均 $2.9 \text{ mg}/\text{dl}$ であったことより、今後は ARDS や急性肝不全に陥る前から、PMX を開始したほうが救命率の向上に繋がると思われる ($\text{Bilirubin } 10 \text{ mg}/\text{dl}$ 以上には保険適応がない)。さらに SOFA スコア 3 以上の臓器不全の検討では、Shock と DIC 例は比較的高頻度で低死亡率であったことより、これらは良い適応と考えられた。DIC に関しては血小板数が有意に減少したが、池田らは PAI-1 も減少するとしている¹⁶⁾。この PAI-1 の減少は PE の効果として報告されているが¹⁷⁾、DIC 例の死亡率低下に関与していた可能性がある。

5. CH(D)F (continuous hemo(dia)filtration)

CHF が腎不全だけでなく最近では保険診療上でも、重症急性膵炎や急性肝不全に対して適応が認められた。我々は腎障害があり急性呼吸不全を呈した症例に CH(D)F を施行してきた。

対象：検討した 39 例の平均年齢は 64 歳で、男性 23 例と女性 16 例であった。基礎疾患別には心血管が 17 例と最も多く、次いで肺が 9 例、消化器が 7 例、腎が 3 例、中枢神経が 2 例、軟部組織が 1 例であった。

CHF には polysulfone 膜 (SH-1.0) を用い、初回は血液流量 $1 \text{ ml}/\text{kg}/\text{min}$ より、補充液にはサブラッド B を $10 \text{ ml}/\text{kg}/\text{h}$ から開始した。CHD は症例により透析液としてのサブラッド B を $10 \text{ ml}/\text{kg}/\text{h}$ から追

SOFA ≥ 3	生存例	死亡例	死亡率
GCS ≤ 9	5	2	29%
Platelets $\leq 5 \times 10^4/\mu\text{l}$	14	12	46%
Dopamine $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	15	13	46%
Creatinine $\geq 3.5 \text{ mg}/\text{dl}$	13	13	50%
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$	6	12	67%
Bilirubin $\geq 6 \text{ mg}/\text{dl}$	3	8	73%

加した。除水量は1~2 ml/kg/hとした。抗凝固剤はフサンを0.5 mg/kg/hより開始した。

今回は初回CH(D)F施行の前値と平均 23 ± 2 時間後の後値を、生存群17例と死亡群22例で比較した。ICU在室中にCH(D)Fを生存群で平均4.6回、死亡群で平均4.5回施行した。HDは生存群9例で平均3.8回、死亡群5例で平均1.8回併用した。さらにBilirubin 3 mg/ml以上の肝腎障害8例にはHDFを平均2.5回、Bilirubin 5 mg/ml以上の肝不全7例にはPEを平均3.3回併用した。またグラム陰性菌による重症敗血症の9例にはPMXを平均1.3回併用した。

結果：GCSはCH(D)F施行の前後で、生存群では平均 11.9 ± 1.0 から 11.1 ± 1.6 へ減少し、死亡群でも平均 11.8 ± 0.7 から 11.0 ± 1.6 へ減少した。

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ はCH(D)F施行の前後で、生存群では平均 115 ± 10 から 176 ± 22 mmHgへ ($p = .0129$)、死亡群でも平均 122 ± 10 から 156 ± 16 mmHgへ ($p = .0199$)、いずれも有意に増加した。

MAPはCH(D)F施行の前後で、生存群では平均 78 ± 4 から 90 ± 3 mmHgへ ($p = .0026$)、死亡群でも平均 75 ± 3 から 85 ± 4 mmHgへ ($p = .0436$)、いずれも有意に増加した。

Creatinine値はCH(D)F施行の前後で、生存群では平均 3.1 ± 0.5 から 2.6 ± 0.4 mg/dlへ有意に減少し ($p = .0119$)、死亡群でも平均 3.1 ± 0.4 から 2.9 ± 0.4 mg/dlへ減少した。また、生存群で平均 564 ± 577 mlの除水、死亡群でも平均 605 ± 304 mlの除水が可能であった。

Bilirubin値はCH(D)F施行の前後で、生存群では平均 1.1 ± 0.2 から 1.3 ± 0.3 mg/dlへ増加し、死亡群でも平均 2.3 ± 0.6 から 2.8 ± 0.7 mg/dlへ有意に増加した ($p = .0284$)。

PlateletsはCH(D)F施行の前後で、生存群では平均 11.4 ± 1.9 万から 9.3 ± 1.6 万/ μl へ ($p = .0091$)、死亡群でも平均 11.0 ± 1.5 万から 7.9 ± 1.3 万/ μl へ ($p = .0023$)、いずれも有意に減少した。

IL-6 ($n=12$)はCH(D)F施行の前後で、平均 $14,384 \pm 8,538$ から $5,488 \pm 4,027$ pg/mlへ有意に減少した ($p = .0096$)。またEndothelin-1 ($n=12$)はCH(D)F施行の前後で、平均 5.63 ± 0.63 から 4.73 ± 0.46 pg/mlへ有意に減少した ($p = .0281$)。

初回CH(D)F施行前にSOFAスコア3以上の臓器不全を呈した症例数と、入院28日までの死亡率を検

討した。症例数が最も多かったのは $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200 mmHg以下のARDS 39例、次いでCreatinine 3.5 mg/dl以上の腎不全24例、Dopamine $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上を要したShock 23例、Platelets $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下のDIC 7例、GCS 9以下の意識障害6例、Bilirubin 6 mg/dl以上の肝不全2例の順であった。死亡率は意識障害で50%と最も低く、次いでARDSで56%、DICで57%、腎不全で58%、Shockで65%、肝不全で100%の順であった。

SOFA score ≥ 3	生存例	死亡例	死亡率
GCS ≤ 9	3	3	50%
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg	17	22	56%
Platelets $\leq 5 \times 10^4/\mu\text{l}$	3	4	57%
Creatinine ≥ 3.5 mg/dl	10	14	58%
Dopamine $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	8	15	65%
Bilirubin ≥ 6 mg/dl	0	2	100%

全39例の臓器不全数は平均2.6で、死亡率は56%であった。1臓器不全は4例で死亡率25%、2臓器不全は14例で死亡率50%であった。3臓器不全は15例で死亡率73%、4以上の臓器不全は6例で死亡率50%であった。

SOFA ≥ 3	生存例	死亡例	死亡率
1	3	1	25%
2	7	7	50%
3	4	11	73%
≥ 4	3	3	50%
計	17	22	56%

考察：急性腎不全患者における血液浄化法の開始基準として従来より急性呼吸不全があり、血行動態が不安定な症例にCH(D)Fが施行されている。今回のSOFAスコア3以上の臓器不全の検討でも、ARDSと腎不全例は比較的高頻度でしかも低死亡率であったことより、今後も良い適応と考えられた。この内14例では血行動態安定期にはHDも施行したが、これらは慢性腎不全の急性増悪例であった。また自験例の基礎疾患は44%が心血管疾患で、残る56%は敗血症性の呼吸不全の可能性があった。10~20 ml/kg/hのCH(D)F施行により $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ と平均血圧の回復を認めたが、これは主に除水と重炭酸を含有する補充液¹⁸⁾の効果と考えられた。またIL-6 (MW 21000)

などのCytokineの減少や¹⁹⁾, Endothelin-1 (MW 2492)などの血管作動物質の減少も関与していたと思われた²⁰⁾.

2000年のRoncoらの報告では, 急性腎不全に対するCHFでは濾過量は大量なほど(20より35 ml/kg/h以上)予後が良いとされた²¹⁾. 今後はCHDの透析液として用いたサブラッドBも補充液として追加し, 主に中分子量物質の除去を目的とした多量のCHFを施行すべきと考えた. しかしCHFで除去可能なのはMW 50000までであり, 蛋白結合物質は除去できない. 実際に2002年のColeらの報告では, 敗血症に対し2,000 ml/hのCHFを施行しても, 対照群と比較してCytokineの変化に差はなく, 臨床的な有用性に乏しいとされた²²⁾. そこで高～中分子量物質の除去を目的にMicroadsorbent system (MDS)などの血漿吸着法との組み合わせが考案されている²³⁾.

6. ま と め

多臓器不全患者に対する血液浄化法の第一選択として, PEは急性肝不全とDIC, PMXはShockとDIC, CH(D)FはARDSと腎不全に有用と考えられた. また不全臓器数の増加と共に死亡率も悪化するため, 今後は可能な限り2臓器不全時より血液浄化法を開始し, 必要に応じ組み合わせて施行すべきと思われた²⁴⁾.

文 献

- 1) Tilney NL, Bailev GL, Morgan AP: Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: An unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* **178**: 117-122, 1973
- 2) Baue AE: Multiple, progressive, or sequential systems failure: A syndrome of 1970s. *Arch Surg* **110**: 779-781, 1975
- 3) Eiseman B, Beart R, Norton L: Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* **144**: 323-326, 1977
- 4) Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, et al: Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* **115**: 136-140, 1980
- 5) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* **202**: 685-693, 1985
- 6) The ACC/SCC Consensus Conference Committee: Definition for sepsis and organ failure and guideline for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* **101**: 1644-1655, 1992
- 7) Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. *JAMA* **274**: 968-974, 1995
- 8) Angus DC, Linde-Zwible WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* **29**: 1303-1310, 2001
- 9) Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al: Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* **23**: 1638-1652, 1995
- 10) Vincent J-L, 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
- 11) Cook R, Cook D, Tilley J, et al: Multiple organ dysfunction: Baseline and serial component scores. *Crit Care Med* **29**: 2046-2050, 2001
- 12) 兼坂 茂, 緒方浩顕: 急性肝不全. *日本アフェレシス学会雑誌* **18**: 73-77, 1999
- 13) Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* **28**: 1434-1439, 2002
- 14) Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, et al: Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* **31**: 1730-1736, 2003
- 15) Hanasawa K: Extracorporeal treatment for septic patients: New adsorption technologies and their clinical application. *Ther Apher* **6**: 290-295, 2002
- 16) 池田寿昭, 池田一美, 鬼塚俊郎, 他: エンドトキシン吸着療法(PMX)の有効性に関する検討—腹腔内感染症を契機とした敗血症性ショック患者を対象として—. *エンドトキシン血症治療研究会誌* **4**: 143-147, 2000
- 17) Caricillo JA, Kellum JA: Is there a role for plasmapheresis/plasma exchange therapy in septic shock, MODS, and thrombocytopenia-associated multiple organ failure? We still do not know—but perhaps we are closer. *Intensive Care Med* **28**: 1373-1375, 2002
- 18) Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F, et al: Effect of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients. *Kidney International* **58**: 1751-1757, 2000
- 19) Heering P, Grabensee B, Brause M: Cytokine removal in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Kidney Blood Pres Res* **26**: 128-134, 2003
- 20) 兼坂 茂, 山田雅哉, 高橋愛樹: 肝機能障害に対する臓器サポート. *ICUとCCU* **24**: 157-164, 2000
- 21) Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* **356**: 26-30, 2000
- 22) Cole L, Bellomo R, Hart G, et al: A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med* **30**: 100-106, 2002
- 23) Falkenhagen D, Strobl W, Hartmann J, et al: Patient safety technology for microadsorbent systems in extracorporeal blood purification. *Artif Organs* **26**: 84-90, 2002
- 24) Tetta C, Bellomo R, Ronco C: Artificial organ treatment for multiple organ failure, acute renal failure, and sepsis: Recent new trends. *Artif Organs* **27**: 202-213, 2003