

総 説

除水システム：Slow continuous ultrafiltration

三 輪 真 幹

名古屋大学医学部在宅管理医療部

Ultrafiltration System: Slow Continuous Ultrafiltration

Masamiki Miwa

Nagoya University School of Medicine

Summary The ECUM, which is an effective method to treat congestive heart failure, is not always widely used in Japan, in spite of the fact that it is described in the heart failure guidelines. In Europe and the USA, however, this method tends to be used even during the early stages of heart failure. A slow continuous ECUM, that is SCUF, can be safely applied to patients with unstable hemodynamics. Recently, a simply-operated SCUF device was developed, so as to be readily used even by doctors who do not specialize in extracorporeal circulation treatment.

Key words: ECUM, SCUF, congestive heart failure, SCUF device

1. 心不全の病態生理

何らかの理由により心機能が低下すると、これに伴う心拍出量の低下を代償すべく、交感神経系の緊張度が上昇する。交感神経系の緊張度が上昇すると、腎の輸入細動脈が収縮し、その結果、糸球体濾過量は低下、そして尿量は減少する。また、心機能の低下に伴う心拍出量の低下の直接の結果としても腎血流量は低下する。腎血流量の低下はレニン・アンジオテンシン系を賦活化し、また抗利尿ホルモンの分泌を促進する¹⁾。これらのホメオスタシスの変化は尿量の減少と口渴の出現を介して体内への水分貯留をきたし、前負荷を増大させる。前負荷の増大は心拍数の増加と相まって、心機能の低下に伴う心拍出量の減少を最小限に止める。すなわち、体内への水分貯留により心機能の低下に伴う心拍出量の低下が代償される。

しかし、心機能の低下が高度となり、体内への水分貯留量があるレベルを超すと、体液量の増大はかえって心機能を低下させるように作用する。すなわち、重度心不全では体液量の過剰な貯留が心機能を更に低下させ、心機能の低下が更なる体液の貯留をもたらすという悪循環が生じる。

2. 重度心不全における体液量の過剰な貯留に対する対応

重度心不全では体液量の過剰な貯留を是正するため

に利尿剤が投与される。しかし、重度心不全では腎血流量の減少が著しく、糸球体濾過率の低下と腎臓近位尿細管における Na^+ 再吸収の亢進の結果、しばしばループ利尿剤の作用部位への Na^+ 到達量が減少している。このため重度心不全ではループ利尿剤に対する反応性が低下している²⁾。

利尿剤に対する反応性が著しく低下した重度心不全でも、血液を体外循環させ、体外循環する血液から半透膜を通して Na などの電解質を含む水分を濾過・除去することにより、確実に体液量の過剰な貯留を補正することができる³⁾。体外循環する血液から半透膜を通して電解質を含む水分を濾過・除去する方法を、一般に Extracorporeal ultrafiltration method (ECUM) と称する。慢性心不全の治療指針を示す NYHA のガイドラインでは、ECUM を Class IV に類別される治療方法としている⁴⁾。また、日本循環器学会慢性心不全治療ガイドライン⁵⁾、ヨーロッパ慢性心不全治療ガイドライン⁶⁾ にも慢性心不全の治療方法のひとつとして ECUM が収載されている。

3. 慢性心不全の治療方法としての ECUM の普及度

心不全の治療ガイドラインに収載されているにもかかわらず、ECUM は慢性心不全治療の有力な手段のひとつとして、必ずしも広く普及しているわけではない。たとえ ECUM を導入するにしても、それは利尿

剤・強心剤の投与などの一般的な内科的治療が無効だった場合に限るようである。

しかし、比較的軽症な心不全に対しても早期から積極的に ECUM を導入すべきであるとの報告が多数認められる。例えば、Ronco らは 1 日尿量が 400 ml 以下の心不全症例で経静脈的薬物投与計画のある症例に対しては積極的に ECUM を施行すべきであると報告している⁷⁾。

4. ECUM による慢性心不全の治療

ECUM による体水分の除去では心拍出量はそれほど低下しないと報告されている⁸⁾。しかし、plasma refilling rate を大きく上回る速度で除水を行った場合に著しい血管内脱水が発生し、心拍出量の著しい低下など、血行動態が不安定になる可能性を完全に否定することはできない。そこで、体内に過剰に貯留した水分を ECUM で急速に除去する場合には、CVP、ヘマトクリットやインピーダンス、Swan Ganz カテテルを用いて得られる種々の心機能指標をモニターすることが望ましい。

5. slow continuous ultrafiltration (SCUF)

体内水分を比較的急速に濾過する通常の ECUM に対して、体内水分を緩徐に、かつ持続的に濾過する ECUM を特に slow continuous ultrafiltration (SCUF) と呼ぶ。間欠的、短時間治療である通常の ECUM と異なり、SCUF は著しく血行動態が不安定な患者に対しても安全に施行することが可能である^{9,10)}。

Simpson らは、1 時間あたり 400 ml 以下の濾過速度で ECUM を行うのであれば、治療中に血行動態を安定に保つことが可能であると報告している¹¹⁾。ところが、これまで報告されている SCUF の濾過速度は 50~250 ml/hr 程度と極めて小さい。したがって、SCUF 治療中の血行動態は極めて安定する。そのため、SCUF 治療中の患者監視はそれほど嚴重である必要はないと思われる。

なお、SCUF は濾過速度が遅いため、1 日あたりでも 1,200~6,000 ml の濾過しかできない。しかし、たとえこの程度の濾過量であっても、健常人の 1 日尿量が 1,500 ml 程度であることを考え合わせると、臨床的には十分に満足できる体液除去量であると考えられる。

6. ECUM および slow continuous ultrafiltration (SCUF) の利点

うっ血性心不全患者に対して ECUM あるいは SCUF を施行して体液量を補正すると心機能が改善し血行動態が安定するだけでなく、以下のような利点がある。

①体液を計画的かつ確実に除去できるので容量負荷を心配することなく積極的な経静脈的薬剤投与が可能である。

②利尿剤の投与量を減らすことができるので、薬剤による副作用（血管攣縮など）の発生を回避できる¹²⁾。

③肺うっ血が軽減し、組織への酸素供給が増大するので、低酸素血症による更なる組織障害の発生を回避できる¹³⁾。

④機能的急性腎不全が改善する結果、利尿剤に対する反応性が回復し、尿量や尿中 Na 排泄量が増大する^{7,14)}。

7. ECUM あるいは slow continuous ultrafiltration (SCUF) によるサイトカインの除去

心不全に対して ECUM あるいは SCUF が奏効するメカニズムは、単なる体液量の補正だけではないとの報告もある。ECUM あるいは SCUF の濾液中には分子量 20,000 daltons 以下の TNF- α などサイトカインが出現する^{15,16)}。こうしたサイトカインの積極的な除去が心不全の改善に大きく関与するというものである^{17,18)}。しかし、ECUM や SCUF で除去されるサイトカインの量は、生体に対して大きな影響を与えるほど大量であるようには思えない。この点についてはさらに検討が必要であると考えられる。その他、体液量の是正によってレニン・アンジオテンシン系に代表される液性因子のバランスが回復することを ECUM あるいは SCUF の有効性のメカニズムとしてあげる研究者もある。

8. ECUM あるいは slow continuous ultrafiltration (SCUF) のためのブラッドアクセス

血液透析の対象である慢性腎不全患者とは異なり、心不全患者は恒久的ブラッドアクセスをもたない。したがって、ECUM あるいは SCUF を施行する場合には、末梢動静脈ないしは中心静脈にブラッドアクセスを確保しなければならない。動静脈にブラッドアクセ

スを確保すれば、動静脈圧較差によって血液を循環させることができるので、体外循環用血液ポンプは不要である。また、この方法により体外循環血流を確保するなら、濾過フィルター内の血液流路と大気との圧力差が十分に大きいので、この圧較差を濾過圧として利用できる。すなわち、このタイプのブラッドアクセスでは、動静脈にブラッドアクセスを確保し、動静脈におけるアクセス間を繋ぐ血液回路の途中に濾過フィルターを設置するだけの非常に簡単な構造の ECUM システムあるいは SCUF システムを構築することができる¹⁹⁾。しかし、このシステムではポンプによる機械的な補助がないので血液循環速度や濾過速度が変動しやすく、パフォーマンスが不安定となる。更に、この方法では動脈内へ長時間カニューレを留置することになるので動脈損傷の危険性が高い。

さて、濾過速度が極めて緩徐な SCUF を施行するために必要な体外循環速度は数十 ml/min に過ぎない。数十 ml/min の体外循環速度を確保するためには末梢静脈へのアクセスを確保するだけで十分である。それにもかかわらず、現状は SCUF を行う場合にも ECUM を行う場合と同様に中心静脈へ挿入したダブルルーメンカテーテルをブラッドアクセスとして利用する場合が多い。SCUF を施行する場合には、カテーテル関連の事故の発生する頻度の高い中心静脈へのカテーテル挿入ではなく、末梢静脈にブラッドアクセスを確保するのが最も望ましい^{20,21)}。

末梢静脈へブラッドアクセスを確保する場合には、脱血ルートと返血ルートとの間に有効な圧力較差が存在しないために体外循環用血液ポンプが必要となる。末梢静脈へのブラッドアクセスを利用する場合であっても、(状況によっては濾過フィルターの下流に狭窄部位を形成すれば、) 体外循環用血液ポンプが濾過フィルターに強制的に血液を送り出しているために濾過フィルターでは血液流路内圧が上昇し、したがって濾過フィルターの血液側と大気側との間に圧力差が発生するので除水用ポンプがなくても濾過を行うことが可能となる。

Ronco らは慢性心不全患者の在宅での体液管理手段として SCUF の導入を検討している⁷⁾。SCUF は非常に安全性が高い除水方法なので、在宅における機械的な体液管理手段としても適切かもしれない。

9. slow continuous ultrafiltration (SCUF) の血漿交換・血液濾過への応用

十分な置換液量を確保することはできないものの SCUF を利用すれば、血行動態が不安定な患者に対しても比較的安全に血漿交換・血液濾過などを行うことが可能である。末梢静脈へのブラッドアクセスを確保して SCUF を施行しつつ、他ルートから置換液を点滴補充するだけで血漿交換・血液濾過と同じ効果を期待できるかもしれない。

10. SCUF 療法の普及の障害

SCUF は広い意味での人工腎療法のひとつであるが、それを必要とするのは多くの場合、一般病棟・救急外来・集中治療室など、体外循環の専門医の常駐する血液透析施設以外の場所である。そして、体外循環療法を専門としない医師にとっては、SCUF は有用性に比較して手技が煩雑で手間がかかる治療法かもしれない。

このような問題を解決するには、操作が極めて簡単である SCUF 専用装置の開発が必要であろう。後に述べるように、最近、このような条件を満たす SCUF 専用装置が開発され、発売になった²²⁾。

さらに、新しい治療法を普及させようとする際には、経済的な要素を無視することができない。しかし、SCUF は持続緩徐血液濾過術としてすでに保険収載されているので、この点も解決済みであると考えてよいだろう。

11. SCUF 専用装置

昨年、旭化成メディカル社はわが国で初めて SCUF 専用装置 ADP-01 を、開発し、販売を開始した (図 1, 2)²²⁾。旭化成メディカル社製 SCUF 専用装置 ADP-01 は非常に小型で、一般病棟・救急外来・集中治療室など様々な場所で SCUF を施行できるように設計されている。重量は 5 kg, 輸液ポンプ程度の大きさの小型の装置である。体外循環用血液ポンプ・圧センサー・気泡検知器など SCUF を施行するために必要最小限な機構を備えている。また、血液回路はパネルに取り付けられた状態で出荷されるので、使用前に煩雑な血液回路の組み立てを必要としない。さらに、細かい条件設定を行わなくてもプリセットされた条件で血液を循環させれば 300 ml/hr 程度の除水スピードが確保できるようになっているので、操作も

極めて簡単である。

12. SCUF 療法の臨床例

12.1 症例 1 (図 3)²²⁾

過度な除水で急激な血圧低下を示す慢性心不全及び慢性腎不全患者に対して ADP-01 による SCUF を 8 時間施行した。17 G 及び 16 G の穿刺針を恒久的内シヤントへ留置し、ブラッドアクセスとして利用した。ADP-01 以外のシリンジポンプを使用してヘパリンを持続的 (450 U/hr) に投与した。体外循環速度は 30 ml/min に設定した。血圧の変動が著しい症例であったので、濾液側回路に取り付けられたクレンメを絞ることで濾液側回路内圧を高め、濾過速度をおよそ 3 ml/min (180 ml/hr) に抑制した。8 時間の治療中、患者収縮期血圧は 140~190 mmHg で推移し、ECUM 時に認められた急激な血圧低下は発生しなかった。動脈圧及び静脈圧はそれぞれ 55 mmHg 及び 35 mmHg で安定して推移した。

12.2 症例 2 (図 4)²²⁾

うっ血性心不全で機能的乏尿性急性腎不全を合併した患者に対して ADP-01 による SCUF を施行した。17 G 及び 16 G の穿刺針を前腕の末梢静脈へ留置し、ブラッドアクセスとして利用した。抗凝固剤としてヘパリン 25 U/kg を治療開始時のみ投与した。うっ血性心不全をきたしていたので、比較的急速な除水が望ましいと考え、体外循環速度を 40 ml/min に設定した。また、濾過側回路に取り付けられたクレンメは開放状態とした。治療中 6 ml/min 程度の濾過速度を維

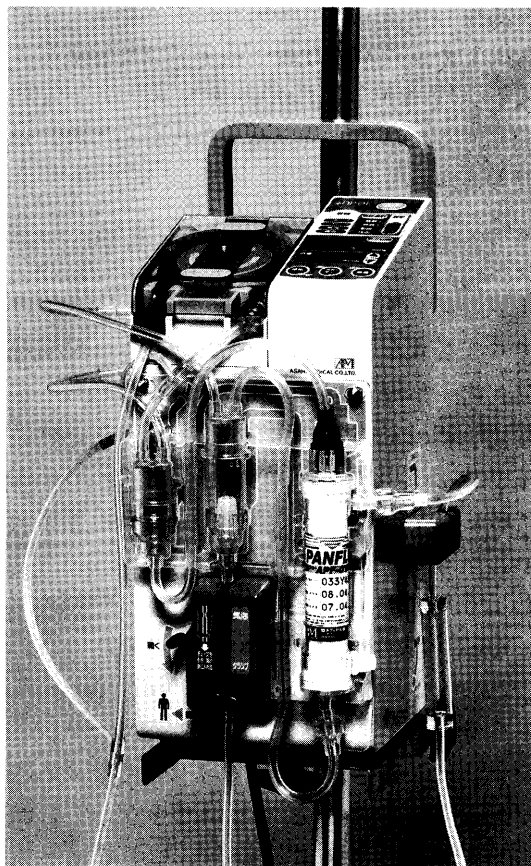


図 1 旭化成メディカルの除水システム ADP-01²²⁾

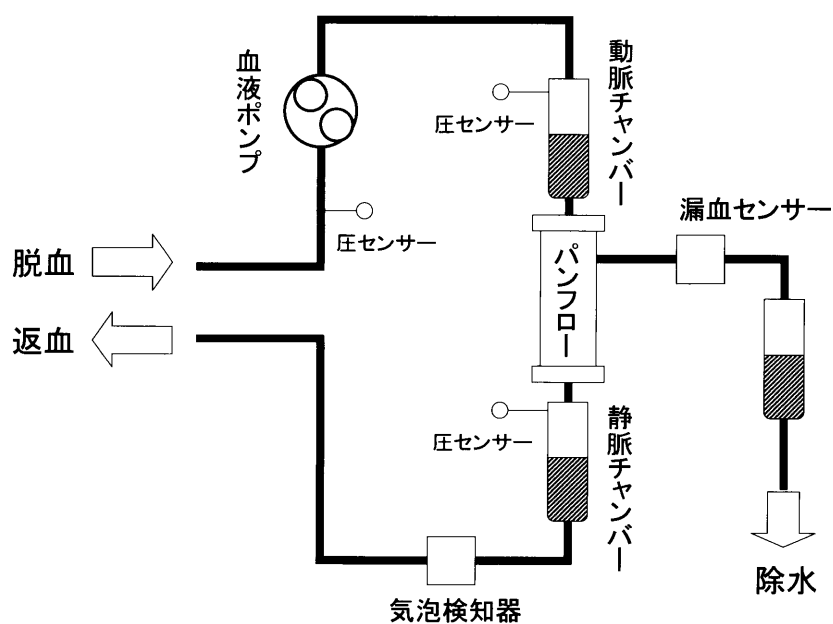


図 2 ADP-01 フロー図

持することができた。患者血圧は治療の経過と共に 110 mmHg 台から 140 mmHg 台へ上昇した。抗凝固剤を 1 回しか投与しなかったため治療の進行と共に動脈圧及び静脈圧が上昇した。そこで 4 時間 20 分で治療を終了した。総除水量は 1,650 ml に達した。この症例では SCUF 治療によって機能性乏尿性急性腎不全が改善し、治療進行中から利尿がつき治療終了までに 320 ml の利尿が得られた。

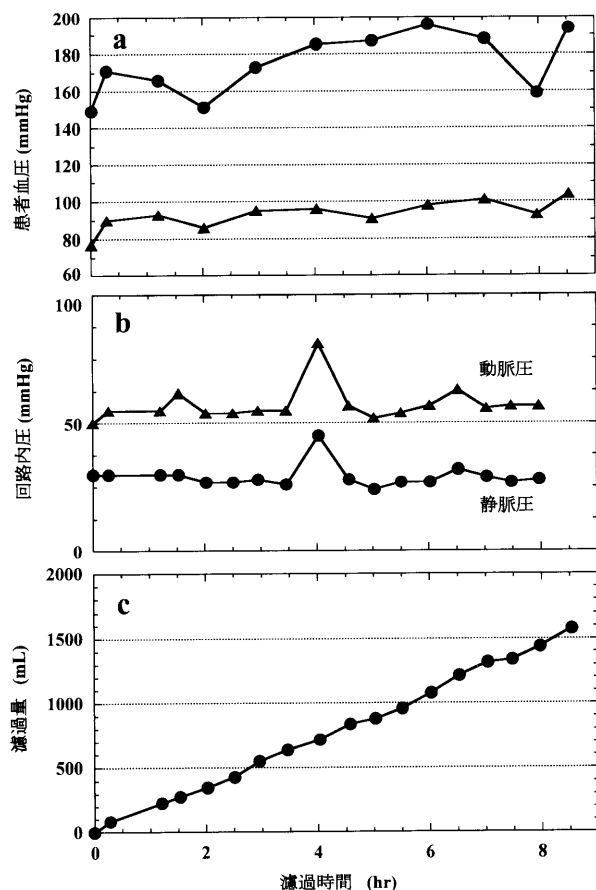


図3 慢性腎炎不全症例への SCUF²²⁾

12.3 症例3 (図5, 6)

慢性心不全を合併した慢性腎不全患者に対して、初日は通常の ECUM を、翌日は ADP-01 による slow ultrafiltration (SUF) をそれぞれ 3 時間ずつ施行した。ブラッドアクセスは 17 G 及び 16 G の穿刺針を恒久的内シヤントへ留置して確保した。除水量は

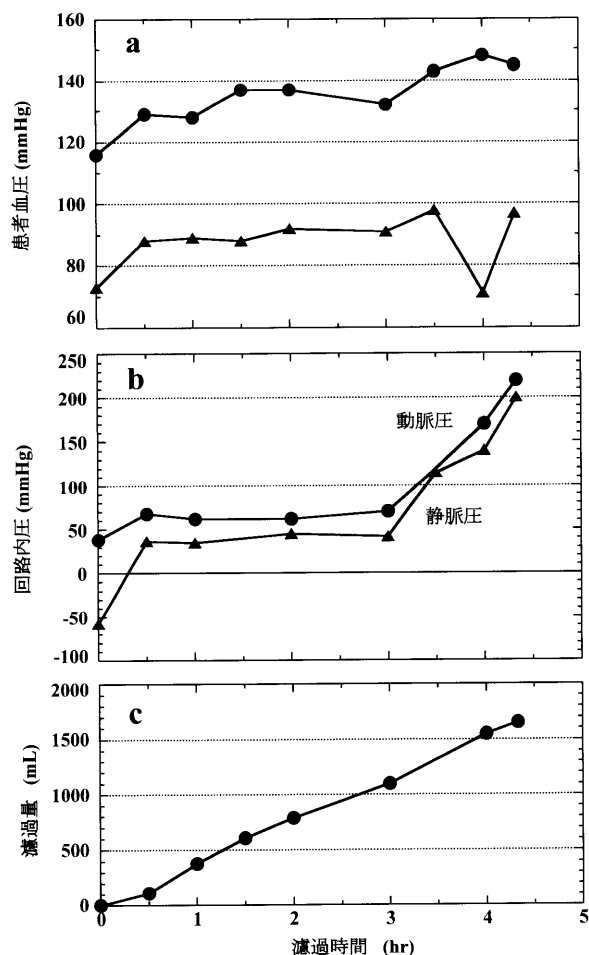


図4 利尿剤抵抗性うっ血性心不全症例への SCUF²²⁾

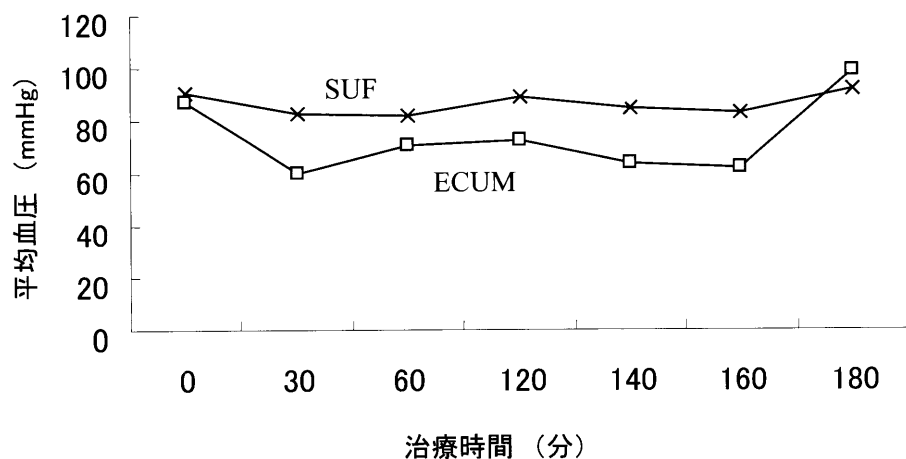


図5 ECUM 及び SUF 施行時の患者平均血圧の推移

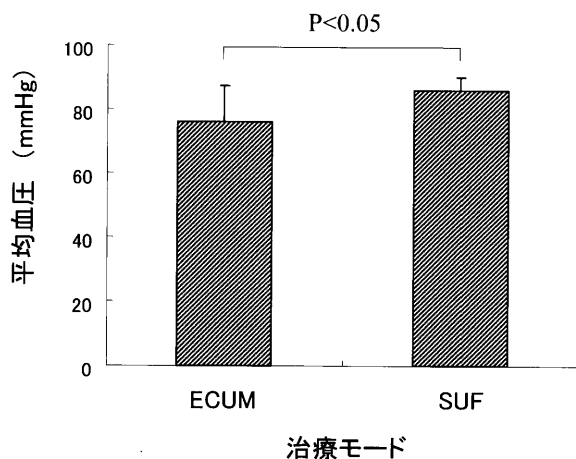


図6 ECUM 及び SUF 施行時の患者平均血圧

ECUM で 1,050 ml, SUF で 1,550 ml であった。患者は ECUM 中に強い全身倦怠感を訴えたのに対して SUF 中には倦怠感を訴えなかった。また、治療中のそれぞれの平均血圧は 75.7 ± 11.8 mmHg, 85.9 ± 4.15 mmHg で、SUF において有意に高かった ($p < 0.05$)。

文 献

- 1) Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al: The neuro-humoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* **10**: 370-377, 1984; Cody RJ, Covit AB, Laragh JH, et al: Sodium and water balance in congestive heart failure. *J Clin Invest* **77**: 1441-1452, 1986
- 2) Ravnan SL, Ravnan MC, Deedwania PC: Pharmacotherapy in congestive heart failure: diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure. *Congest Heart Failure* **8**: 80-85, 2002
- 3) Ellison DH: Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* **96**: 132-143, 2001
- 4) <http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/update/index.pdf>
- 5) 慢性心不全治療ガイドライン. *Jpn Circ J* **64** (suppl IV): 1023-1079, 2000
- 6) Remme WJ, Swedberg K: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* **22**: 1527-1560, 2001
- 7) Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, et al: Extracorporeal

- ultrafiltration for the treatment of overhydration and congestive heart failure. *Cardiology* **96**: 155-168, 2001
- 8) Guazzi MD, Agostoni P, Perego B, et al: Apparent paradox of neurohumoral axis inhibition after body fluid volume depletion in patients with chronic congestive heart failure and water retention. *Br Heart J* **72**: 534-539, 1994
- 9) Bellomo R, Farmer M, Parkin F, et al: Severe acute renal failure: A comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron* **71**: 59-64, 1995
- 10) 久保和雄: 循環動態上より評価した CHF の適応—Swan-Ganz catheter を用いた右心 catheter 法による. *日透析医学会誌* **23**: 17-18, 1990
- 11) Simpson IA: Ultrafiltration in the management of refractory congestive heart failure. *Br Heart J* **55**: 344-347, 1986
- 12) Barter DC: Diuretic therapy. *N Engl J Med* **339**: 387-395, 1998
- 13) Nakanishi K, Hirasawa H, Sugai T, et al: Efficacy of continuous hemodiafiltration for patients with congestive heart failure. *Blood Purif* **20**: 342-348, 2002
- 14) Canaud B, Leblanc M, Leray-Moragues H, et al: Slow continuous and daily ultrafiltration for refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* **13** (Suppl 4): 51-55, 1998
- 15) Levine B, Kalman J, Mayer L, et al: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* **323**: 236-241, 1990
- 16) Forni LG, Hilton PJ: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med* **336**: 1303-1309, 1997
- 17) Bellomo R, Ronco C: The kidney in heart failure. *Kidney Int (Suppl)* **66**: S58-61, 1998
- 18) Tallman RD, Dumond M, Brown D: Inflammatory mediator removal by zero-balance ultrafiltration during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* **17**: 111-115, 2002
- 19) Paganini EP, Nakamoto S: Continuous slow ultrafiltration in oliguric acute renal failure. *Trans ASAIO* **27**: 201-204, 1980
- 20) Wicky S, Meuwly JY, Doenz F, et al: Life-threatening vascular complications after central venous catheter placement. *Eur Radiol* **12**: 901-907, 2002
- 21) Canaud B, Cristol JP, Klouche K, et al: Slow continuous ultrafiltration: a means of unmasking myocardial functional reserve in end stage cardiac disease. *Contrib Nephrol* **93**: 79-85, 1991
- 22) 伊藤 章, 新村真史, 三輪真幹: うっ血性心不全治療のための新しい除水システム. *体外循環技術* **31**: 329-334, 2004