

臨床研究

急性心不全治療における持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration ; CHDF) の有用性と限界

The significance and limitation of continuous hemodiafiltration (CHDF) in the therapy of acute heart failure

藤山友樹

久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門

《Abstract》

急性心不全治療における持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration ; CHDF) は、血行動態への影響が少なくバイタルサインが不安定な重症患者も安心して使用でき、集中治療室では好んで用いられる。今回、1994年から2006年に入院した急性心不全587例を対象に、CHDFの治療成績について検討した。患者内訳は男性379例、女性208例、平均年齢は67.2歳、虚血性心疾患が52.6%と最も多く、NYHA III/IVが90%を占めた。98例にCHDFを施行し、死亡率はCHDF(-)群6.7%に対しCHDF(+)群57.1%と有意に高かった。CHDF導入に関する各種パラメーターを解析し、閉塞性動脈硬化症合併($p=0.0001$)、ショック例($p=0.0001$)、ノルアドレナリン使用($p=0.003$)などに強い相関を認めた。次に、CHDFの院内予後決定因子について検討し、虚血性心疾患や高血圧、糖尿病合併では生存例が多く、拡張型心筋症やカテコラミン使用例、ショックなど重篤例では死亡率が高かった。またcase-control studyでは、ドブタミン($p=0.001$)やノルアドレナリン($p=0.039$)の使用、ヘマトクリット低値($p=0.033$)に強い相関を認めた。ショックなど重度の循環不全を併発した急性心不全では、CHDFの補助療法を行っても予後が不良である可能性が示唆された。

Tomoki Fujiyama

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

Key words

- 持続的血液濾過透析(CHDF)
- 急性心不全
- ショック
- 予後

(2013. 10. 3 原稿受領 ; 2014. 4. 23 採用)

● はじめに

血液浄化法は、体液貯留などの病的状態を是正することで病態を改善する治療法である。救急領域における急性血液浄化法の対象疾患は、多臓器不全、敗血症性ショック、急性腎不全、急性心不全、急性薬物中毒、劇症肝炎、急性膵炎、熱傷など多岐にわたる。以前より、急性腎不全に関する臨床研究は

PICARD (Program to Improve Care in Acute Renal Disease) 試験¹⁾をはじめ多数報告があるが、最近はサイトカインなど humoral mediator が関与する病態で、病因物質除去を目的とした non-renal indication の有用性に関する研究も行われている^{2~4)}。この血液浄化法は、バイタルサインが不安定な重症患者でも比較的安全に使用できるメリットから、集中治療の分野で特に注目されてきた。また、心腎連関

責任著者

藤山友樹：久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門 (〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67)

が予後を左右する急性心不全治療においても⁵⁾、その病態に IL-6 や TNF- α 等の各種 humoral mediator が関与すると考えられ⁶⁾、体液コントロールや腎保護以外にもサイトカイン除去を行う血液浄化法は有用な可能性がある⁷⁾。

しかし、これまで急性心不全治療としての血液浄化法の有用性に関する報告は極めて少なく、実際には薬物抵抗性の重症例などに限定して用いられている。また、その治療戦略を推奨する科学的根拠も乏しく、欧州心臓病学会による心不全ガイドラインや本邦の日本循環器学会ガイドラインでもその位置づけは明確でない^{8,9)}。またその手法に関しても、わが国では緩徐持続的血液浄化法 (continuous hemodiafiltration ; CHDF) が主流であるが、海外では ultrafiltration が好んで使用されている。

そこで今回、久留米大学病院 CCU (Coronary Care Unit) に入院した急性心不全患者を対象に CHDF を用いた症例の retrospective な検討を行い、急性心不全患者における CHDF 療法の有用性と限界について検討した。

● 対象と方法

対象症例は 1994 年から 2006 年までの 13 年間に久留米大学病院高度救命センター CCU に入院した急性心不全患者 587 例である。これらの患者はすべて循環器専門医による初期診療を受けた。初療室では、胸部 X 線撮影、動脈血液ガス分析や一般生化学採血、心電図、心エコー検査を行い、酸素投与、血管拡張薬や利尿薬など通常の心不全治療を開始する。必要に応じて強心薬や昇圧薬も投与した。また、薬物抵抗例やショック例には大動脈内バルーンポンピング (intra-aortic balloon pumping ; IABP) や体外ペーシング、人工呼吸等の機械的補助も併用した。治療開始後、病態の改善が乏しい難治性心不全で、次の基準を満たすものに対し CHDF を行った。

CHDF の適応は、①従来の薬物療法や機械的補助法を用いても肺うっ血が改善しない例、②腎機能の急性増悪 (24 時間で血清クレアチニン 0.5 mg/dL

以上の上昇もしくは前値の 2 倍以上の上昇) があり乏尿が持続する例 (≤ 20 mL/時または ≤ 400 mL/日) である。

ブラッドアクセスは大腿静脈、内頸静脈あるいは鎖骨下静脈にダブルルーメン・カテーテルを留置し、ヘモフィルター膜は polyacrylonitrile 膜を使用した。初期治療条件は、血液流量を 40-100 mL/分、補液流量を 350 mL/時、透析液流量を 350 mL/時の設定で CHDF を行った。

これらの急性心不全患者を、血液浄化法を施行した群 [CHDF (+) 群] と一般治療群 [CHDF (-) 群] に分け、それぞれの入院時の患者背景、バイタルサイン、血液ガス所見、生化学検査、合併症、治療薬など各種パラメーターを比較し、急性心不全治療における CHDF の有効性について retrospective な検討を行った。

● 結果

急性心不全の総患者数は 587 例であり、男性 379 例、女性 208 例、平均年齢は 67.2 ± 12.9 歳 (男性 65.4 ± 13.2 歳、女性 70.5 ± 11.7 歳) であった。基礎心疾患としては、虚血性心疾患が最も多く 302 例、弁膜症が 90 例、拡張型心筋症が 35 例、その他高血圧性心臓病や不整脈などによる心不全が 170 例であった。NYHA 心機能分類の内訳は II 56 例、III 150 例、IV 381 例と重症例が多かった。入院全体の 44.6% にショックを認め、カテコラミンや IABP が多数用いられた。搬入時、急性循環不全による肝機能異常も目立ち、この傾向は CHDF 群で顕著であった (表 1)。

587 例の入院患者のうち 98 例に CHDF を行った。急性心不全の院内総死亡数は 89 例であり、CHDF (-) 群の死亡率は 6.7% であったのに対し、CHDF (+) 群は 57.1% と有意に予後不良であった。また CHDF (+) 群のうち離脱できたのが 41 例でこれらは全例救命できたが、非離脱群 57 例のうち救命できたのは 1 例のみで残りはすべて死亡した (図)。死因としては感染症が最も多く、次いで多臓

表 1 入院時患者背景

	CHDF (-) (n = 489)	CHDF (+) (n = 98)	p value
年齢	67 ± 13	65 ± 12	0.251
性別, 男性 (%)	62	73	0.025
収縮期血圧 (mmHg)	124 ± 34	103 ± 26	<0.0001
B. E. (nmol/L)	-1.3 ± 5.2	-2.5 ± 6.0	<0.0001
Hb (g/dL)	12.5 ± 13.9	10.3 ± 2.2	0.107
Hct (%)	36.3 ± 7.4	31.6 ± 6.5	<0.0001
クレアチニン (mg/dL)	1.84 ± 2.60	3.69 ± 2.66	<0.0001
Na	138.7 ± 45.1	132.9 ± 7.2	0.201
K	4.1 ± 0.8	4.4 ± 1.0	<0.0001
BNP (pg/dL)	1019 ± 1413	1722 ± 1951	0.003
GOT (IU/L)	213 ± 879	634 ± 2439	0.003
GPT (IU/L)	110 ± 375	283 ± 934	0.002
LDH (IU/L)	726 ± 1192	1238 ± 2648	0.003
ALP (IU/L)	224 ± 199	275 ± 218	0.023
CPK (IU/L)	422 ± 748	816 ± 1849	0.001
基礎心疾患			
虚血性心疾患 (%)	257 (52.6)	45 (45.9)	0.25
弁膜症 (%)	87 (17.8)	3 (3.0)	<0.0001
DCM (%)	24 (4.9)	11 (11.1)	0.02
合併症			
高血圧 (%)	294 (60)	47 (48)	0.018
ASO (%)	28 (6)	11 (11)	0.037
脂質異常症 (%)	92 (19)	9 (9)	0.012
両心不全 (%)	87 (18)	30 (31)	0.004
EF < 40 (%)	151 (31)	41 (42)	0.03
NYHA III/IV (%)	435 (88)	96 (98)	0.002
ショック (%)	183 (37)	79 (81)	<0.0001
硝酸薬 (%)	293 (60)	45 (46)	0.007
ドパミン (%)	254 (52)	86 (88)	<0.0001
ドブタミン (%)	259 (53)	88 (90)	<0.0001
Nad (%)	29 (6)	37 (38)	<0.0001
PDE III 阻害薬 (%)	137 (28)	51 (52)	<0.0001
IABP (%)	106 (22)	53 (54)	<0.0001
PCPS (%)	20 (4.1)	8 (8.2)	0.142
IABP + PCPS (%)	16 (3.3)	7 (7.1)	0.129
死亡率 (%)	33 (6.7)	56 (57.1)	<0.0001

B. E. (base excess : 塩基余剰), Hb (hemoglobin : 血色素), Hct (hematocrit : ヘマトクリット), BNP (brain natriuretic peptide : 脳性ナトリウム利尿ペプチド), GOT (glutamate oxaloacetate transaminase : グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ), GPT (glutamic pyruvic transaminase : グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ), LDH (lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素) ALP (alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ), CPK (creatin phosphokinase : クレアチンホスホキナーゼ), DCM (dilated cardiomyopathy : 拡張型心筋症), ASO (arteriosclerosis obliterans : 閉塞性動脈硬化症), EF (ejection fraction : 心駆出率), Nad (Noradrenaline : ノルアドレナリン), PDE III 阻害薬 (Phosphodiesterase : ホスホジエステラーゼ) III 阻害薬, IABP (intra-aortic balloon pumping : 大動脈内バルーンパンピング), PCPS (percutaneous cardio pulmonary support : 経皮的心肺補助装置) ※両心不全 : 下肢浮腫と体重増加があり, 心エコーにて下大静脈径は拡大し呼吸性変動が見られないもの。

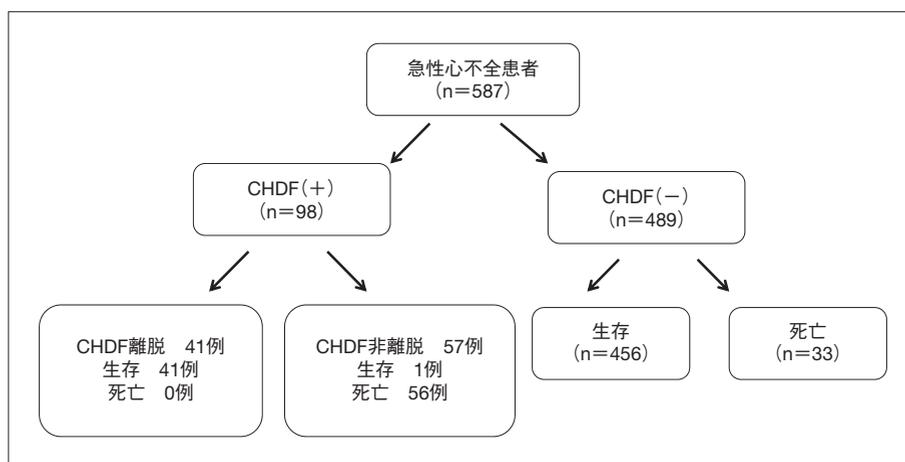


図 久留米大学病院 CCU に入院した急性心不全患者の CHDF 施行と CHDF 未施行による院内予後

表 2 死因と基礎疾患別の死亡率

	CHDF(-) (n=33)	CHDF(+) (n=56)
死因		
感染(%)	9(27.2)	22(39.0)
多臓器不全(%)	10(30.3)	20(36.0)
DIC(%)	8(24.2)	14(25.0)
低心拍出量(%)	9(27.2)	12(21.0)
VT/VF(%)	5(15.1)	2(3.5)
突然死(%)	4(12.2)	2(3.5)
基礎疾患	No/Total(%)	No/Total(%)
虚血性心疾患(%)	21/257(8.1)	21/45(46.6)
弁膜症(%)	4/87(4.5)	3/3(100.0)
DCM(%)	3/24(12.5)	10/11(90.9)
その他(%)	5/121(4.1)	22/39(56.4)

※重複あり

DIC(disseminated intravascular coagulation: 播種性血管内凝固症候群), VT(ventricular tachycardia: 心室頻拍), VF(ventricular fibrillation: 心室細動)

器不全や DIC など非心原性のものが多くを占め、特に CHDF(+) 群でその傾向が強かった。これに対しポンプ失調や不整脈死、突然死など心原性によるものは CHDF(-) 群で多くみられた。また、弁膜症や拡張型心筋症(Dilated Cardiomyopathy; DCM) など非虚血性心不全に対する CHDF 療法では死亡率が著しく高かった(表 2)。

これら全症例で、搬入時の各種パラメーターを CHDF(+) 群と CHDF(-) 群で比較し、各項目を年齢、性で補正した stepwise 法による多変量解析を行い、CHDF 導入因子について調べた。閉塞性動脈硬化症(Arteriosclerosis obliterans; ASO)合併(p=0.0001)、ショック例(p=0.0001)、ノルアドレナリン(Noradrenaline; Nad)使用(p=0.003)、ホスホジエステラーゼ(Phosphodiesterase; PDE)Ⅲ阻害薬使用(p=0.007)、K 高値(p=0.044)、クレアチニン高値(p=0.002)、ALP 高値(p=0.013)、CPK 高値(p=0.014)、Hb 低値(p=0.003)の順で強い相関を認めた(表 3)。

次に、98 例の CHDF 患者群を対象に、院内予後に関するパラメーターについて検討した(表 4)。虚血性心疾患、高血圧合併、糖尿病合併、ASO 合併、血清クレアチニン高値、PDE Ⅲ阻害薬使用は生存例が多く、DCM、ドパミンや Nad 使用、フォレストターⅣ型、ショック例は死亡例に多かった。これら両群を年齢、性で補正し stepwise 法による多変量解析を行った結果、Nad 使用(p=0.0001)、高血圧がないこと(p=0.007)、ショック(p=0.022)が CHDF(+) 群の死亡決定因子として独立して強い相関を示した(表 5)。

さらに CHDF(+) 群 98 症例に対して、年齢・性

表3 CHDF 導入に関連する因子(多変量解析: stepwise 法 n=587)

	β	SE	p-value	Odd ratio(95% CI)
ASO	2.677	0.74	0.0001	14.547(3.410-62.063)
ショック	2.33	0.401	0.0001	10.278(4.684-22.550)
Nad	1.617	0.553	0.003	5.036(1.703-14.890)
PDE III 阻害薬	1.268	0.471	0.007	3.553(1.411-8.947)
K	0.553	0.275	0.044	1.738(1.014-2.978)
クレアチニン	0.193	0.062	0.002	1.213(1.075-1.368)
ALP	0.003	0.001	0.013	1.003(1.001-1.005)
CPK	0.0001	0.0001	0.014	1.000(1.000-1.001)
Hb	-0.314	0.106	0.003	0.730(0.594-0.898)

Nad(Noradrenaline:ノルアドレナリン), PDE III 阻害薬(Phosphodiesterase:ホスホジエステラーゼ) III 阻害薬, ALP(alkaline phosphatase:アルカリホスファターゼ), CPK(creatine phosphokinase:クレアチンホスホキナーゼ), Hb(hemoglobin:血色素)

別・基礎心疾患・既往歴・EF など患者背景が同じ 95 症例を CHDF(-)群から抽出し, 年齢, 性, クレアチニンで補正し case-control study を行った(表 6)。ドブタミン, ドパミン, Nad, PDE III 阻害薬など強心薬の使用, ショックの有無, 生命予後, ヘマトクリットの低下, CRP の上昇, 収縮期および拡張期血圧の低下が有意に CHDF 治療と関連しており, これを stepwise 法による多変量解析を行ったところ, 生命予後(p=0.0001), ドブタミン使用(p=0.01), Hct 低値(p=0.033), Nad 使用(p=0.039)に強い相関を認めた(表 7)。

● 考察

急性心不全治療として CHDF の有用性を検証するために, 当院 CCU において CHDF を行った症例に関して retrospective な検討を行った。当施設の急性心不全患者背景は, 基礎疾患は虚血性心疾患が最も多く, 60%が高血圧を合併しており, 本国の急性心不全疫学調査 ATTEND レジストリー¹⁰⁾とほぼ変わらない集団だが, NYHA 心機能分類からみると重症例が多かった(表 1)。

急性心不全治療で CHDF 導入となる背景として, 表 3 で示すようにショックや重度の循環不全に対する Nad, PDE III 阻害薬など強心薬使用, 腎機能悪化

による高 K 血症, クレアチニンや CPK 高値, ASO 合併などがあげられた。また CHDF 群で肝機能異常高値を示す傾向にあったが, 統計学的に有意であったのは ALP のみであった。従来, CHDF 治療は難治性心不全に対して行うことが多く, 強心薬使用やショックなど循環不全が遷延する場合には, 同時に腎機能悪化もきたし CHDF 導入に陥ると予測された(心腎連関)。動脈硬化の強い ASO も腎硬化症から腎機能悪化を招き易いと推測する。また, DCM は虚血性心疾患など他の疾患に比べ CHDF 導入に陥り易く, しかも死亡率は 90.9%と極めて高かった(表 1, 2)。これは DCM が進行性の心筋障害であり, ポンプ失調の回復が望めないためと思われ, DCM に対する CHDF の導入については今後課題が残る。

今回の研究で急性心不全に対する CHDF 療法は死亡率 50%を超えたが, 過去に報告された集中治療における急性血液浄化療法の予後^{2,11)}とほぼ同等であった。死因として感染症, 多臓器不全, DIC などが多く, 特に強心薬使用やショック例に死亡率が高かった。なお, 今回の検討では出血の合併症は CHDF(+)群で 1 例, CHDF(-)群で 1 例のわずか 2 例だったので予後への影響はなかった。また, 表 4 に示すように CHDF 非離脱群においては統計学的

表4 CHDF(+)群の生存・死亡間での各パラメーター比較(n=98)

	死亡(n=56)	生存(n=42)	p value
年齢	65.8±12.4	67.0±11.0	0.628
性別, 男性(%)	75	71	0.433
NYHA III/IV(%)	96	100	0.324
CHDF 使用時間(時間)	219.55±268.8	140.62±111.0	0.077
血圧			
収縮期(mmHg)	99±27	108±26	0.114
拡張期(mmHg)	59±13	62±15	0.417
BMI	21.9±3.8	22.0±2.6	0.909
B. E.(nmol/L)	-2.1±6.3	-3.1±5.6	0.435
Hb(g/dL)	10.6±2.2	9.8±2.2	0.103
血小板(10 ⁴ /μL)	15.0±7.3	17.6±8.7	0.113
GOT(U/L)	899.1±3136.9	281.5±805.6	0.216
GPT(U/L)	374.7±1145.8	161.2±524.5	0.265
LDH(U/L)	1442.4±3110.9	958.5±1840.1	0.377
ALP(U/L)	278.0±242.6	270.7±183.5	0.871
TP(g/dL)	6.49±0.74	6.24±0.74	0.106
アルブミン(g/dL)	3.27±0.54	3.13±0.55	0.184
BUN(mg/dL)	45.1±28.8	54.1±25.5	0.109
クレアチニン(mg/dL)	3.12±2.63	4.44±2.53	0.014
Na(mmol/dL)	132.4±7.5	133.5±6.7	0.466
K(mmol/dL)	4.4±1.0	4.5±0.9	0.733
CRP(mg/dL)	7.13±7.51	6.47±6.45	0.651
FDP(μg/mL)	315.8±1129.9	34.9±92.1	0.141
BNP(pg/dL)	1618±1782	1876±2213	0.645
基礎疾患			
虚血性心疾患(%)	38	57	0.042
弁膜症(%)	5	0	0.182
DCM(%)	18	2	0.015
合併症			
陳旧性心筋梗塞(%)	23	48	0.01
糖尿病(%)	30	57	0.007
脂質異常症(%)	9	10	0.594
ASO(%)	5	19	0.036
DIC(%)	22	5	0.016
EF<40(%)	49	32	0.069
両心不全(%)	36	24	0.148
ショック(%)	98	57	<0.0001
Forrester IV(%)	30	4	0.006
治療			
硝酸薬(%)	43	50	0.309
カルペリチド(%)	20	29	0.214
ドパミン(%)	96	76	0.003
ドブタミン(%)	95	83	0.068
Nad(%)	54	17	<0.0001
PDE III阻害薬(%)	43	64	0.029
経皮的冠動脈形成術(%)	5	12	0.212

CRP(C-reactive protein : C 反応性蛋白), GOT (glutamate oxaloacetate transaminase : グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ), GPT (glutamic pyruvic transaminase : グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ), LDH (lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素), TP (total protein : 総蛋白), BUN (blood urea nitrogen : 尿素窒素), FDP (fibrinogen degradation products : フィブリン分解産物), BMI (body mass index : 体格指数), Nad (Noradrenaline : ノルアドレナリン)

表5 CHDF 群の死亡決定因子(多変量解析: stepwise 法 n=98)

	β	SE	p value	Odds ratio(95% CI)
Nad	2.244	0.639	0.0001	9.429(2.694-33.000)
高血圧症	-1.768	0.658	0.007	0.171(0.047-0.620)
ショック	2.936	1.277	0.022	18.837(1.541-230.236)

表6 Case vs. control の比較(年齢と性とクレアチニンで補正した多重ロジステック回帰分析)

	β	SE	p value	Odds ratio(95% CI)
予後	-3.044	0.454	0.0001	0.048(0.020-0.116)
ドブタミン	2.254	0.432	0.0001	9.523(4.080-22.229)
ショック	2.360	0.404	0.0001	10.591(4.794-23.398)
ドパミン	2.300	0.446	0.0001	9.978(4.160-23.933)
Nad	2.018	0.425	0.0001	7.524(3.270-17.310)
PDE III 阻害薬	0.655	0.316	0.038	1.925(1.037-3.576)
ヘマトクリット	-0.058	0.025	0.021	0.943(0.898-0.991)
CRP	0.075	0.031	0.016	1.078(1.014-1.146)
拡張期血圧	-0.048	0.013	0.0001	0.953(0.929-0.977)
収縮期血圧	-0.025	0.006	0.0001	0.976(0.964-0.987)

表7 Case vs. control の比較(stepwise 法による多重ロジステック回帰分析)

	β	SE	p value	Odds ratio(95% CI)
予後	-2.868	0.511	0.0001	0.057(0.021-0.155)
ドブタミン	1.637	0.483	0.001	5.141(1.997-13.236)
ヘマトクリット	-0.070	0.033	0.033	0.933(0.875-0.994)
Nad	1.261	0.610	0.039	3.528(1.067-11.663)

な有意差はないものの明らかに肝機能異常を示した. 多臓器不全や感染症が合併した急性心不全では, CHDF による治療を試みても予後不良であると思われる. 集中治療室で血液浄化法を必要とした急性腎不全患者に関する multicenter 試験 BEST Kidney 研究¹²⁾でも, 心原性ショックや敗血症/敗血症性ショック, 血管作動薬の使用や人工呼吸器の使用などは院内死亡率の独立したリスクファクターと指摘している. また Grapsa ら¹³⁾も NYHA III 以上の重症心不全 18 名を対象に ultrafiltration の効果を検討したが, 78% の症例で症状の改善は認めたが 22% が死

亡し 56% は長期入院が必要だったとしている. CHDF は侵襲的な治療であり, 心機能や腎機能の速やかな回復がなければ, 離脱困難から結果的にさまざまな合併症を起こし予後不良になると推測される. 今回, CHDF 導入群で離脱のパラメーター検討を試みたが, 非離脱群においてはたった 1 例のみの生存で他の 56 例すべてが死亡しており (図), CHDF (+) 群の生存・死亡の解析結果も表 4 と同じであった.

次に CHDF の使用期間についても課題が残る. 急性腎障害を有する ICU 患者に持続的腎代替療法

を用いた RENAL Replacement Therapy Study¹⁴⁾では、当施設と同じ持続的な血液浄化法を平均6日前後使用し1カ月後の死亡率が38.5%であった。当施設では、平均10日間以上CHDFを続けており、他の報告²⁾でも平均13日以上の使用で予後が悪いことから、CHDFの治療期間は生命予後に大きく影響するものとする。

今回の検討が retrospective study であることから、CHDF(+)群とCHDF(-)群で年齢、性、クレアチニンなど臨床背景を揃えた Case control study も行ったが、残念ながらCHDF(+)群はやはり血圧低下やショック、強心薬を使用するような病態では予後不良であることが強調されただけであった。また、今回急性期に冠動脈形成術(Percutaneous coronary intervention; PCI)を施行した症例数が少なく統計学的な有意性は見出せなかった。しかし離脱群に虚血性心疾患が多かったことより、PCIにより心機能を改善し体液コントロールと腎保護をCHDFで行うことは、虚血性心不全では有用であると推測する。最近報告された UNLOAD trial (ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated congestive heart failure)では¹⁵⁾、200名を血液濾過施行群と利尿薬静注群に無作為に分類し90日間の調査で、心不全の再入院や予定外受診率が血液浄化群で有意に少なく、血液浄化法が長期的な予後を改善する可能性を示唆した。この試験では対象患者の半数がNYHAⅢ度であり、低血圧や腎機能障害は除外され、当施設での研究より軽症で、かつ利尿薬や血管拡張薬による治療が必要な患者群であった。またUNLOAD研究では限外濾過法を用いて除水のみ行ったのに対し、今回は腎障害患者も含めており、濾過透析法を用いて腎機能の改善も同時に試みた。一般には、心腎連関からの離脱手段としてCHDFの有用性は高いと考えたが、実際には有用性は示せなかった。これは、当施設での検討に多くの重症例が含まれていたからであると推測する。

今回の検討では、UNLOAD研究のように初期治

療として血液浄化を導入しておらず、病態が悪化した時点でCHDFを追加した。表4に示すようにCHDFの使用時間は非離脱群のほうが長時間であったが、統計学的解析では有意差は示せなかった。その理由として、離脱群でも長期間使用により救命しえた症例が含まれ、反対に非離脱群でも開始後短期間で死亡した症例があり、さまざまな病態が含まれデータにバラツキがあったためと考える。つまりCHDFの早期導入の検討のみならず、開始タイミングについても今後さらなる検討が必要である。

Rogersら¹⁶⁾は急性非代償性心不全の治療法として、利尿薬とultrafiltrationの両群でGFRや腎血漿流量を測定し腎保護作用について検討しているが、両群は同等でその有意性は見出せていない。この結果から推測すると、CHDFに期待される効果も、除水のほかに腎保護やサイトカイン除去があるのかもしれない。

今回は、CHDFの臨床効果についてのみ検討しサイトカインに関する検討は行ってないが、最近心不全でも各種humoral mediatorの増加が病態悪化の一因と考えられている。当施設は、前述のようにCHDFは血液流量40-100 mL/分で透析液+補液で700 mL/時の設定で行ったが、敗血症の病態でサイトカインを除去するには高濾過流量による血液濾過の有用性が報告されている¹⁷⁾。今後サイトカイン除去を意識して、限外濾過法や濾過透析法などの手法、流量などによる臨床効果の違い、またその開始タイミングについても検討が必要であろう。

今回の検討では、薬物抵抗性の急性心不全に対する治療において最終手段としてのCHDF導入は、その短期予後改善効果は極めて低かった。特に搬入時の数々のパラメーターを見直しても、重症心不全例やショック例においてCHDFの使用意義は、あくまでも応急処置としての位置づけと考えられた。特に今回の検討で、その使用方法については適応病態、使用期間、早期導入などいくつかの課題が見えた。

その一方で、植込み型人工心臓が日常診療で身近

になった現在、今後 CHDF による治療戦略は再検討が必要となる可能性がある。

● 限界

今回の検討は、急性心不全に対する CHDF 療法の retrospective な研究であり、症例抽出にバイアスがかかっている可能性は否定できない。特に、病態の進行に伴い CHDF を導入した結果の解析であり、その有用性に関しては、今後前向き研究も含めた検討が必要である。また、CHDF の適切な開始時期や使用期間についても、前向き研究が必要と考える。サイトカインの関与についても、さらなる検討が必要である。

● 結語

ショックなど重度の循環不全を併発した急性心不全では、CHDF の補助療法を行っても予後が不良である。

文 献

- 1) Ravindra L, Mehta, Maria T, Pascual, et al : Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; **13** : 1350-1357
- 2) The VA/NIH acute renal failure trial network : Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008 ; **359** : 7-20
- 3) Morgera S, Haase M, Kuss T, et al : Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2006 ; **34** : 2099-2104
- 4) 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* 2000 ; **28** : 3581-3587
- 5) McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW : Renal insufficiency and heart failure : Prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004 ; **109** : 1004-1009
- 6) Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al : Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure. *Circulation* 2001 ; **103** : 2055-2059
- 7) Bock JS, Gottlieb SS : Cardiorenal syndrome. *Circulation* 2010 ; **121** : 2592-2600
- 8) Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC committee for practice guidelines (CPG) : ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008 ; **29** : 2388-2442
- 9) JCS Joint Working Group : Guidelines for treatment of acute heart failure. *Circ J* 2013 ; **77** : 2157-2201
- 10) Sato N, Kajimoto K, Asai K, et al : Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study : Rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J* 2010 ; **159** : 949-955
- 11) Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, et al : Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002 ; **30** : 2051-2058
- 12) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al : Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 ; **294** : 813-818
- 13) Grapsa E, Alexopoulos GP, Margari Z, et al : Ultrafiltration in the treatment of severe congestive heart failure. *Intern Urol and Nephrol* 2004 ; **36** : 269-272
- 14) The RENAL replacement therapy study investigators : Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 ; **361** : 1627-1638
- 15) Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al : for the UNLOAD Trial Investigators : Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; **49** : 675-683
- 16) Rogers HL, Marshall J, Bock J, et al : A randomized, controlled trial of the renal effects of ultrafiltration as compared to furosemide in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008 ; **4** : 1-5
- 17) Ronco C, Ricci Z, Bellomo R, et al : Effect of different doses in continuous veno- venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure : a prospective randomized trial. *Lancet* 2000 ; **356** : 26-30