原著

敗血症における腎代替療法データベースを用いた 無抗凝固療法の分析

森 信 洋^{*, *1} 川 原 靖 弘^{*1} 土 屋 智 一^{*}
関 根 広 介^{*} 原 隆 雄^{*} 高 倉 照 彦^{*}

Analysis of non-anticoagulant therapy using RRT database in sepsis

Nobuhiro Mori^{, *1}, Yasuhiro Kawahara^{*1}, Tomokazu Tsuchiya^{*},
Kosuke Sekine^{*}, Takao Hara^{*}, Teruhiko Takakura^{*}*

Abstract

Introduction

In this study, we constructed an RRT database solely for patients with sepsis in the ICU. The RRT data stored in this database can be used to determine the association between mortality in sepsis treated without anticoagulation. This study also examines how RRT can be performed safely by determining the relationship between circuit state and RRT circuit life.

Methods

The study period was January 1, 2014 to December 31, 2018. RRT was compared between a non-anticoagulant group and an anticoagulant group. The primary endpoint was 90-day mortality. Secondary endpoint was circuit life.

Results

Mortality was higher in the non-anticoagulant group than in the anticoagulant group (64% vs. 52%, $P = 0.28$), although the difference was not significant. IHD circuit life was significantly different between the groups ($P = 0.008$), and completion rates were high (82% vs. 92%, $P = 0.01$). While CRRT circuit life did not differ significantly between the groups ($P = 0.47$), completion rates were low (29% vs. 32%, $P = 1$).

Conclusions

In this study, we constructed an RRT database in order to analyze epidemiological information about sepsis and RRT implementation conditions in non-anticoagulant therapy.

* 亀田総合病院 ME 室

^{*1} 放送大学大学院 博士後期課程
(原稿受付：2020 年 4 月 28 日)

1. はじめに

腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) は腎臓の機能を代行する支持療法である。高い死亡率の敗血症の治療には、代謝性アシドーシスなどの改善を目的として RRT を施行する^{1~3)}。一般的に RRT の施行には、血液回路の凝固の予防のために抗凝固剤を使用する。しかしながら、出血を有する症例では、抗凝固剤を使用する RRT において脳出血などの合併症を惹起させる。このために間欠的血液透析 (intermittent hemodialysis : IHD) では無抗凝固療法を施行する場合がある。海外の研究において無抗凝固療法は、合併症を伴わずに IHD の安全な運用を報告している^{4~7)}。また、血液と透析回路を長時間も接触させる持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy : CRRT) においても抗凝固剤の使用に伴う出血傾向を認めるため^{8~11)}、CRRT は無抗凝固療法の研究結果を報告している^{12~18)}。いずれの研究も敗血症を対象とした無抗凝固療法に着目しておらず、依然として敗血症の無抗凝固療法における RRT には議論の余地が多い。

無抗凝固療法における敗血症の死亡率や RRT の施行条件を明らかにするためには、集中治療室での RRT の施行のデータを記録し、解析が可能なデータベースを開発する必要があると考えた。データベースに蓄積された無抗凝固療法における RRT 施行時のデータを利用することは、敗血症の死亡率と併存疾患、および RRT の施行条件を明らかにできる。また、無抗凝固療法に対する RRT の分析は、RRT の回路状態と透析時間、および敗血症の実態を明らかにし、より安全で効果的な RRT の治療を導くのに役立つ。

本研究は、集中治療室における敗血症に特化した RRT データベースの開発をおこなう。データベースに蓄積された RRT 施行時のデータを用いることで無抗凝固療法における敗血症の死亡率と併存疾患の関連性を明らかにする。また、RRT の施行条件は、透析時間と回路状態の関連性を明らかにすることで、安全な RRT の施行を考察する。

2. 方 法

この研究は臨床研究審査委員会の承認を受けており、データの匿名性のため患者の同意を得たという情報の要求を免除した (19 - 015)。

1) データベースの開発

RRT 施行における死亡率や施行条件の記録には、集中治療室において臨床工学技士が入力可能なインターフェースを備えたデータベースを開発した。本データベースのプログラムは、NET4.72 (Microsoft Inc.) で Wi-Fi から Open Database Connectivity : ODBC を介してデータベースに接続した。データベースは MySQL5.7 (Oracle Inc.) を採用した。サーバは Think Centre (Lenovo Inc.)、型式 : 10FG-0017JP, OS : Windows 10Pro, CPU : Core i5 3.2GHz, Memory : 32GB, HD : 120GB を採用した。図 1 に RRT データベースの入力画面を示した。すべての入力項目は臨床工学技士によって入力をおこなった。患者台帳は年齢、性別、身長、体重、集中治療室の入室時の併存疾患、集中治療室の在日数、施行回数を入力できる画面とした (図 1 a)。RRT 台帳のサブ 1 は RRT の開始時刻、終了時刻、透析時間 (分)、モダリティ (CHD : CVVHD, CHDF : CVVHDF)、膜、抗凝固剤などを入力した (図 1 b)。RRT 導入条件台帳の項目は A : アシドーシスの是正, I : 中毒, U : 尿毒症, E : 電解質の調整, O : 除水であり、複数の選択を可能とした。バスキュラーアクセス (vascular access : VA) 台帳は挿入日と挿入部位 (内頸、大腿、鎖骨下) を選択させた。図 2 は各台帳の関連図 (リレーションシップ) を示した。RRT 台帳は本データベースの主台帳を構成しており、患者台帳、RRT 導入条件台帳、および VA 台帳の各台帳を ID によって接続をおこなった。患者属性のデータを収集する患者台帳は、患者 ID、氏名、年齢、性別などの項目により台帳を構成しており、敗血症や心房細動などのデータを収集する疾患台帳を関連させた。内頸、大腿、鎖骨下の項目を有する VA 台帳と A : アシドーシスの是正, I : 中毒, U : 尿毒

a) 患者台帳

b) 血液浄化台帳 サブ1

c) 血液浄化台帳 サブ2

図1 システム入力画面

図2 RRTデータベースのリレーションシップ

症, E: 電解質の調整, O: 除水を有する R R T導入条件台帳は, 主台帳である RRT 台帳と関連をおこなった。

2) 患者の選択

対象にした患者は, Closed ICUを有する市中三次型の病院で敗血症の集中治療を受けた患者である。本研究は2014年1月1日から

2018年12月31日の5年間を調査期間とした。RRTの比較基準は、無抗凝固群と抗凝固群として群間比較をおこなった。さらに群間比較をIHDとCRRTの階層化をして比較検討をおこなった。

対象患者の組み入れ基準は、集中治療室に入室後にRRTを施行した敗血症患者を基準とした。除外は24時間以内に死亡した患者、18歳未満の患者、および集中治療室の再入室を基準とした。RRTの組み入れ基準は集中治療室に敗血症で入室後にRRTの施行した内容を分析した。RRTの除外は24時間以内に死亡した患者、18歳未満の患者、集中治療室の再入室、アルガトロバン水和物、および低分子ヘパリンを基準とした。

3) 変数

分析に必要な変数は、年齢、性別、および体格指数(BMI)を含めた。年齢は19～39歳、40～59歳、60～79歳および80歳以上の4つの年齢群に分類した。BMIは世界保健機関(WHO)を基準とし、体重不足($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$)、正常体重($18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$)、または過体重($\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$)に分類した。予後に影響を与える併存疾患としては、慢性閉塞性肺疾患(COPD)¹⁹⁾、心房細動²⁰⁾、維持透析²¹⁾、慢性腎臓病²¹⁾、糖尿病²²⁾、急性腎障害(Acute Kidney Injury: AKI)^{23～30)}、および高血圧³¹⁾を抽出した。RRTの変数はモダリティ、膜、RRT状態、および生化学を抽出した。主要評価項目は90日死亡率を評価した。副次的評価項目は28日死亡率、集中治療室死亡率、透析時間、および血液データを評価した。

4) 統計分析

質的変数は数と割合にて表記しカイ二乗検定を実施して異なる群の比率を比較した。量的変数は中央値(四分位範囲)で表記し、群間比較にはMann-Whitney U検定を用いた。各死亡率と透析時間(分)はKaplan-Meier曲線を作成しlog rank検定をおこなった。死亡のハザード比(Hazard Ratio: HR)を計算するために90日死亡率を従属変数としCox比例ハザ

ードを使用した。各生存曲線の分析は、敗血症の患者の死亡時、または28日間と90日間を目安に打ち切った。p値<0.05は統計的に有意であると考えられた。すべての統計解析はRバージョン3.4.1を用いた。

3. 結果

図3は本研究の適格基準を示した。研究期間中の集中治療室に入室患者は1,845人を認め、そのうちRRTは341人の患者に施行した。また、RRTを施行した341人中に敗血症を呈した患者は186人を示し、除外基準に該当した患者は46人を示した。最終的に適格基準に該当した患者は109人を示し、群間により無抗凝固群は47人、抗凝固群は62人を同定した。すべての患者のデータにおいて、収集した適格基準データに不明と空白はなかった。図4はRRTの施行件数の適格基準を示した。敗血症によるRRTは603件を施行しており、除外件数は140件を示したために、敗血症では463件のRRTを施行した。RRTにおける施行条件の分析を目的として、IHDでは無抗凝固群は116件、抗凝固群は225件の施行件数を同定し、さらにCRRTでは無抗凝固群は17件、抗凝固群は

図3 適格基準

図4 RRTの施行件数の適格基準

105 件を同定した。すべての RRT の施行件数のデータにおいて、収集した適格基準データに不明と空白はなかった。

表 1 は患者背景を示しており無抗凝固群の年齢は 71 [61-77] 歳で 70% が男性を示した。また、無抗凝固群の年齢のカテゴリ分類をおこなった結果、60 ～ 79 歳が 57% で最も高値を示した。無抗凝固群の併存疾患は AKI (N = 47, 100%), 糖尿病 (N = 28, 60%), 高血圧 (N = 22, 47%) の順で罹患率の頻度を示した。

表 2 は各評価項目を示しており、主要評価項目である 90 日死亡率に有意差は認めないものの、無抗凝固群は抗凝固群と比較をすると死亡率は高値を示した (64% vs. 52%, P = 0.28)。これは副次的評価項目の集中治療室死亡率と 28 日死亡率も同様で無抗凝固群の死亡率は高

表 1 患者背景

因子	無抗凝固群 N=47	抗凝固群 N=62	P Value
性別, 男性, No (%)	33 (70)	44 (71)	1
年齢, 中央値 [IQR] 歳	71 [61-77]	73 [66-81]	0.18
19 ～ 39 歳, No (%)	2 (4.3)	1 (1.6)	0.43
40 ～ 59 歳, No (%)	9 (19)	8 (13)	
60 ～ 79 歳, No (%)	27 (57)	34 (55)	
>=80 歳, No (%)	9 (19)	19 (31)	
身長, 中央値 [IQR]cm	159 [149-166]	160 [150-163]	0.65
体重, 中央値 [IQR]kg	54 [41-65]	59 [46-65]	0.43
BMI, 中央値 [IQR]kg/m ²	21 [17-23]	23 [19-24]	0.17
<=18.5, No (%)	14 (30)	15 (24)	0.73
18.5 ～ 24.9, No (%)	24 (51)	32 (52)	
>=25.0, No (%)	9 (19)	15 (24)	
併存疾患			
心房細動, No (%)	12 (26)	19 (31)	0.71
AKI, No (%)	47 (100)	60 (97)	0.60
慢性腎臓病, No (%)	15 (32)	30 (48)	0.13
維持透析, No (%)	9 (19)	20 (32)	0.19
糖尿病, No (%)	28 (60)	46 (74)	0.16
高血圧, No (%)	22 (47)	41 (66)	0.07
COPD, No (%)	1 (2.1)	1 (1.6)	1

表 2 評価項目

因子	無抗凝固群 N=47	抗凝固群 N=62	P Value
死亡率			
主要評価項目			
90 日死亡率, No(%)	30 (64)	32 (52)	0.28
副次的評価項目			
集中治療室死亡率, No(%)	23 (49)	20 (32)	0.12
28 日死亡率, No(%)	22 (47)	23 (37)	0.41
RRT 施行回数, 中央値 [IQR]	2.0 [1.5-5.5]	2.0 [1.0-5.0]	0.29
集中治療室在日数, 中央値 [IQR]	5.0 [3.0-7.5]	5.0 [4.0-8.8]	0.91

表3 90日死亡率におけるCox 比例ハザード回帰

因子	HR (95% CI)	P Value
COPD	3.50 (0.80-15.23)	0.10
維持透析	2.73 (1.00-7.47)	0.05
心房細動	1.08 (0.59-1.97)	0.81
糖尿病	0.90 (0.51-1.61)	0.73
AKI	0.72 (0.10-5.41)	0.75
高血圧	0.65 (0.37-1.12)	0.12
慢性腎臓病	0.45 (0.17-1.16)	0.10

値を示した (49% vs. 32%, $P = 0.12$; 47% vs. 37%, $P = 0.41$).

表3は90日死亡率を従属変数としてCox 比例ハザード回帰によって各併存疾患の分析結果を示した. Cox 比例ハザード回帰ではCOPD, 維持透析, 心房細動の順でHRの高値を示した.

図5は敗血症でRRTを施行した患者を群間比較により生存曲線を分析した結果, 主要評価

項目である90日死亡率は, 両群間の生存曲線に有意な差を認めなかった ($P = 0.11$ b). また, 副次的評価項目である28日死亡率においても, 両群間の生存曲線に有意な差を認めず, 敗血症に対して抗凝固剤の使用の有無は生存曲線に影響を与えないことを示した ($P = 0.16$ a).

図6はRRTのモダリティによる透析時間曲線を示した. IHDの達成時間の定義は4時間(240分)以上を達成の基準としており, 両群ともに80%以上の達成率を示した ($P = 0.008$ 図6 a). しかしながら, CRRTにおいて有意な差は認められないものの, 24時間(1,440分)の達成率は40%を下回り, 透析時間曲線は約600分(10時間)から低下傾向を示した ($P = 0.47$ 図6 b).

図7はRRTのモダリティによる各抗凝固剤

図5 患者の生存曲線

図6 モダリティによる透析時間曲線

図7 各抗凝固剤の透析時間曲線

の透析時間曲線を示した。IHDにおいて無抗凝固の透析時間曲線は最も低下傾向を示すものの、各凝固剤の達成率は80%以上を示した（ $P = 0.008$ 図7 a）。一方、CRRTにおいて各凝固剤で有意な差は認められないものの、図6のモダリティと同様に透析時間曲線は約600分（10時間）から低下傾向を示した（ $P = 0.95$ 図7 b）。

表4はモダリティの施行条件を示しており、IHDとCRRTともに血小板は、無抗凝固群で有意に低値を示した（ $6.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ vs. $9.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$, $P=0.02$; $2.7 \times 10^4 / \mu\text{L}$ vs. $7.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$, $P=0.009$ ）。PT-INRは両群間で有意な差を認めないものの、aPTTでは無抗凝固群で有意な延長を示した（52s vs. 46s, $P=0.004$; 60s vs. 53s, $P=0.04$ ）。RRT終了時の回路凝固を分析した結果、IHDとCRRTともに両群間において無抗凝固群の静脈チャンバーで有意に凝固塊を認めた（25% vs. 11%, $P=0.002$; 71% vs. 24%, $P < 0.001$ ）。

4. 考 察

本研究は敗血症における無抗凝固療法を分析できるRRTデータベースを開発することにより、併存疾患やRRTの施行条件のデータも施行毎に記録されるようにした。その結果、本データベースはRRTの無抗凝固療法の死亡率とRRTの施行条件の実態の分析を可能にした。分析の結果から、敗血症において無抗凝固

療法の施行は死亡率に有意な差を認めず、IHDの無抗凝固療法は高値な達成率を示すために、IHDの無抗凝固療法の運用は十分に許容できる可能性を示した。しかしながら、敗血症におけるCRRTの施行では低値な達成率を示したことから、無抗凝固療法のCRRTは回路状態を定期的に監視しながら運用する必要性を示した。

敗血症の死亡率には多くの研究を報告しており¹⁻³⁾、いずれの研究も敗血症の死亡率に有意な差を認めていないものの、RRTを施行する敗血症の死亡率は高値な死亡率であることの関連性は明らかである。本研究においても死亡率に有意な差は認められないものの、無抗凝固群は抗凝固群と比較すると高い死亡率を示した。

海外の研究において無抗凝固療法におけるIHDの先行研究は、49人の患者に対して262回のIHDを施行し、この内の239回に及ぶ91%のIHDが成功したことを報告している⁴⁾。本研究においてもIHDの4時間の達成率は82%であることから敗血症でのIHDの運用は十分に許容できることを示した。一方で2004年に報告された48人を対象としたCVVHの前向き試験において、無抗凝固を施行したCVVHは回路寿命の許容できる達成率であることを示している¹⁵⁾。これは他の低容量ヘパリン抗凝固療法、またはヘパリン/プロタミンによる局所抗凝固療法と同様であることを認めており、3

表4 IHD と CRRT の施行条件

因子	IHD			CRRT		
	無抗凝固群 N=116	抗凝固群 N=225	P Value	無抗凝固群 N=17	抗凝固群 N=105	P Value
モダリティ, No (%)			NA			NA
HD	105 (91)	207 (92)		0 (0.0)	0 (0.0)	
ECUM	5 (4.3)	11 (4.9)		0 (0.0)	0 (0.0)	
HD+ECUM	5 (4.3)	4 (1.8)		0 (0.0)	0 (0.0)	
HDF	0 (0.0)	2 (0.9)		0 (0.0)	0 (0.0)	
SLED	1 (0.9)	1 (0.4)		0 (0.0)	0 (0.0)	
CHD	0 (0.0)	0 (0.0)		13 (77)	75 (71)	
CHDF	0 (0.0)	0 (0.0)		4 (24)	30 (29)	
膜, No (%)			0.001			NA
EVAL	109 (94)	170 (76)		0 (0.0)	0 (0.0)	
PS	3 (2.6)	30 (13)		17 (100)	104 (99)	
PMMA	3 (2.6)	20 (8.9)		0 (0.0)	1 (1.0)	
CTA	1 (0.9)	5 (2.2)		0 (0.0)	0 (0.0)	
抗凝固剤			<0.001			<0.001
無	116 (100)	42 (19)		17 (100)	11 (11)	
ヘパリン	0 (0.0)	112 (50)		0 (0.0)	78 (74)	
ナファモスタット	0 (0.0)	71 (32)		0 (0.0)	16 (15)	
生化学, No (%)						
血小板, 中央値 [IQR] $10^4/\mu\text{L}$	6.4 [3.0-20]	9.3 [5.3-17]	0.02	2.7 [1.4-8.2]	7.2 [3.9-15]	0.009
PT-INR, 中央値 [IQR]	1.35 [1.08-1.70]	1.47 [1.14-1.82]	0.74	1.72 [1.27-2.45]	1.42 [1.17-1.90]	0.29
aPTT, 中央値 [IQR] 秒	52 [39-71]	46 [34-62]	0.004	60 [55-69]	53 [40-64]	0.04
BUN, 中央値 [IQR] mg/dl	51 [28-70]	62 [36-82]	0.006	34 [24-47]	50 [30-65]	0.03
クレアチニン, 中央値 [IQR] mg/dl	2.9 [1.7-4.2]	3.6 [2.5-4.8]	0.001	1.9 [1.3-2.6]	2.2 [1.4-3.3]	0.10
RRT 状態						
動脈チャンバー凝固, No (%)	14 (12)	18 (8.0)	0.31	5 (29)	6 (5.8)	0.007
静脈チャンバー凝固, No (%)	29 (25)	25 (11)	0.002	12 (71)	25 (24)	<0.001
回路交換の有無, No (%)	7 (6.0)	10 (4.4)	0.71	1 (5.9)	9 (8.6)	1
AV 逆接続, No (%)	10 (8.6)	34 (15)	0.13	2 (12)	18 (17)	0.84
カテーテル抵抗, No (%)	28 (24)	65 (29)	0.42	3 (18)	29 (28)	0.57
QB, 中央値 [IQR] ml/min	150 [120-200]	150 [120-200]	0.02	100 [80-100]	100 [80-100]	0.78
QD, 中央値 [IQR] *	500 [500-500]	500 [500-500]	0.05	800 [500-800]	800 [800-1000]	0.007
透析時間, 中央値 [IQR] 分	240 [240-260]	240 [240-276]	0.86	745 [690-1784]	1123 [803-1625]	0.18
達成率, No (%)	95 (82)	206 (92)	0.01	5 (29)	34 (32)	1

* IHD:ml/min, CRRT:ml/hr

群間で平均回路寿命に有意差はなかったことを報告している。本研究の CRRT の達成率は 29 % と低値を示し、CRRT の透析時間曲線を分析しても、約 10 時間から顕著な低下曲線を示した。本研究での CRRT の達成基準は 24 時間以上を定義したが、無抗凝固療法の透析時間の中央値は 600 分 (約 10 時間) で血液回路の凝固を示しており、CRRT の施行する際には約 10 時間前後を目安に回路を観察する必要性を示した。無抗凝固群における IHD 施行後の回路状態では、無抗凝固群で動脈チャンバー、静脈チャンバーともに凝固を認めるものの、達成率が高値であることを示し、IHD の無抗凝固

の運用は十分に許容できる可能性を示した。

これら研究結果は先行研究¹⁵⁾とは異なり、無抗凝固療法の IHD での運用は可能であるが、無抗凝固療法における CRRT の達成率は困難であることを示した。また、RRT の無抗凝固療法の先行研究では、血清中の活性酸素においてセルロース中空糸膜では活性酸素濃度は著明に増加した一方、EVAL 膜では抗凝固剤の使用の有無に関係なく、その濃度はほぼ一定であり、無抗凝固療法による RRT 施行の可能性を報告している³²⁾。本研究においても EVAL 膜における IHD の無抗凝固療法は高い透析時間の曲線を示しており、先行研究と同等の結果を

示した。しかしながら、先行研究では敗血症に着目しておらず、CRRTにおける無抗凝固療法の透析時間曲線の低値を報告していなかった。これらの結論は、通常業務での記録が困難なRRTの施行条件のデータを蓄積したことで、無抗凝固療法の運用状況の解析を可能にした。

本研究の限界は単施設であるためにサンプル数の低下と群間数の拡大を認めた。今回、開発したデータベースは、敗血症の死亡率とRRTの施行条件を可視化させ、集中治療室での運用において実用的であることを示した。また、RRTデータベースは施行条件を階層化している構造を持つため、集中治療のデータを扱う上で堅牢性を必要とする。この問題を解決するためには本データベースをクラウドでの運用ができれば多施設間でのデータの収集を可能とし、無抗凝固療法におけるRRTの新たな知見を獲得できる。今後、情報セキュリティも含めた十分な準備をもとに、多施設研究に応用することを期待する。

5. 結 論

この研究は敗血症に着目してRRTデータベースの開発をおこない、無抗凝固療法の敗血症の疫学情報とRRTの施行条件を分析した。

結論として敗血症におけるIHDは、高値な達成率と透析時間曲線から無抗凝固療法を施行できた。しかしながら、CRRTにおいては低値な達成率を認めるとともに、約10時間で透析時間曲線の低下を示した。この研究では安全なRRTの無抗凝固療法の運用を得るために、集中治療室で運用が可能な敗血症のRRTに特化したデータベースを開発した。

本研究において申告すべき利益相反(COI)はない。

文 献

- 1) The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG2016).
- 2) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus

Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23; 315 (8) : 801-10. PMID : 26903338.

- 3) Kushimoto S, Gando S, Saitoh D, The impact of body temperature abnormalities on the disease severity and outcome in patients with severe sepsis: an analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. Crit Care. 2013 Nov 13; 17 (6). PMID: 24220071.
- 4) Safadi SI, Albright RC Jr1, Dillon JJ1, et al. Prospective Study of Routine Heparin Avoidance Hemodialysis in a Tertiary Acute Care Inpatient Practice. Kidney Int Rep. 2017 Mar 16; 2 (4): 695-704. PMID : 29142987.
- 5) Sanders PW, Taylor H, Curtis JJ. Hemodialysis without anticoagulation. Am J Kidney Dis. 1985 Jan;5 (1) :32-5.PMID: 3881017.
- 6) Stamatiadis DN1, Helioti H, Mansour M, et al. Hemodialysis for patients bleeding or at risk for bleeding, can be simple, safe and efficient. PMID : 15267010.
- 7) Schwab SJ1, Onorato JJ, Sharar LR, et al. Hemodialysis without anticoagulation. One-year prospective trial in hospitalized patients at risk for bleeding. Am J Med. 1987 Sep ; 83 (3): 405-10. PMID : 3310620.
- 8) Cardigan RA, McGloin H, Mackie IJ, et al. Activation of the tissue factor pathway occurs during continuous venovenous hemofiltration. Kidney Int. 1999 Apr ; 55 (4): 1568-74. PMID : 10201024.
- 9) Davenport A. The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit. Am J Kidney Dis. 1997 Nov;30 (5 Suppl 4) : S20-7. PMID : 9372975.
- 10) van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, et al. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. J Am Soc Nephrol. 1996 Jan ; 7 (1): 145-50. PMID : 8808122.
- 11) Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et

- al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*. 2001 Jan;119 (1 Suppl) : 64S-94S. PMID: 11157643.
- 12) Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients?. *Clin Infect Dis*. 2014 Apr; 58 (8) : 1072-83. PMID : 24429437.
- 13) Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun ; 14 (6) : 498-509. PMID: 24768475.
- 14) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med*. 2006 ; 34 : 625-31. PMID : 16521260.
- 15) Uchino S1, Fealy N, Baldwin I, Morimatsu H, Bellomo R, ASAIO J. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. 2004 Jan-Feb;50 (1) : 76-80. PMID : 14763495.
- 16) Tan HK1, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med*. 2000 Nov; 26 (11) : 1652-7. PMID : 11193272.
- 17) Morabito S1, Guzzo I, Solazzo A, Muzi L, Luciani R, Pierucci AJ. *Nephrol*. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. 2003 Jul-Aug ; 16 (4): 566-71. PMID : 14696760.
- 18) Stefanidis I1, Hagel J, Kierdorf H, Maurin N. Influencing hemostasis during continuous venovenous hemofiltration after acute renal failure: comparison with intermittent hemodialysis. *Contrib Nephrol*. 1995 ; 116 : 140-4. PMID : 8529367.
- 19) The Impact of Sepsis on the Outcomes of COPD Patients: A Population-Based Cohort Study. Cheng-Hsin Chen 1, Chih-Cheng Lai 2, Ya-Hui Wang 3, et al. *J Clin Med*. 2018 Oct 27;7 (11) : 393. PMID : 30373237.
- 20) Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, et al. Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study. *Circ J*. 2017 Jan 25;81(2) : 185-194. PMID : 28090009.
- 21) Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*. 2018 Oct 11;379 (15) : 1431-1442. PMID : 30304656.
- 22) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8 ; 345 (19): 1359-67. PMID : 11794168.
- 23) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med*. 2007 Sep; 33 (9): 1563-70. PMID: 17594074.
- 24) Vesconi S, Cruz DN, Fumagalli R, et al. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2009;13 (2) :R57. PMID: 19368724.
- 25) Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med*. 2001 Oct;29 (10): 1910-5. PMID : 11588450.
- 26) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units - causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter

- study. French Study Group on Acute Renal Failure. Crit Care Med. 1996 Feb; 24 (2): 192-8. PMID : 8605788.
- 27) Am J Respir Crit Care Med. 2000 Mar;161 (3 Pt 1) : 872-9. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure. Guerin CI, Girard R, Selli JM, et al. PMID : 10712336.
- 28) Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med. 2002 Sep ; 30 (9) : 2051-8. PMID : 12352040.
- 29) Ostermann ME, Chang RW; Riyadh ICU Program Users Group. Prognosis of acute renal failure: an evaluation of proposed consensus criteria. Intensive Care Med. 2005 Feb; 31 (2) : 250-6. PMID : 15678317.
- 30) Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. Crit Care. 2005 ; 9 (6): R700-9. PMID : 16280066.
- 31) Balanced Crystalloids Versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial. Ryan M Brown 1, Li Wang 2, Taylor D Coston 3, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Dec 15; 200 (12): 1487-1495. PMID : 31454263.
- 32) スピントテッピング法による透析膜の血液透析適合性の研究. 高島 征助, 藤森 明, 宮崎 哲夫, et al. 人工臓器 25 (1), 117-120, 1996-02-25.