敗血症に対する non-renal indication としての急性血液浄化療法

坂井 智行

(受付日：平成 28 年 10 月 14 日 採用日：平成 28 年 11 月 8 日)

要 旨

Non renal indication として実施される血液浄化療法は、病態に関わる物質の除去や補充を目的として実施される。敗血症に対する non-renal indication としての血液浄化療法は、過剰な炎症性サイトカインを除去し免疫調整による病態改善が目的である。成人敗血症患者では non-renal indication として高流量血液濾過やポリミキシン B 固定化カラムを用いた直接血液灌流法、サイトカイン吸着特性をもつ血液浄化膜を用いた持続血液濾過透析が試みられてきたが、それらの有効性を示すエビデンスは存在しない。小児敗血症患者でも同様であり、適切な臨床試験による有効性の検証が望まれる。現状では血液浄化療法の経験不足に起因する諸問題を防ぐため、血液浄化療法と全身状態の管理に習熟している施設に限り、敗血症に対する non-renal indication は一つの選択肢となり得ると考える。

序 言

急性血液浄化療法は、急性腎障害時に実施される腎代替療法としての適応(renal indication)と病態に関わる物質の除去や補充を目的とした適応(non-renal indication)に大別される。敗血症に対する non-renal indication としての急性血液浄化療法の是非については成人領域でも議論が多く、近年は否定的な意見が多い¹⁾。小児敗血症に対する non-renal indication としての急性血液浄化療法は臨床現場でしばしば実施されるが、現状ではその有用性についてのエビデンスは存在しない。本稿では、敗血症

において non-renal indication として実施される急性血液浄化療法について、現状の問題点を概説する。

急性血液浄化療法の分類

急性血液浄化療法の開始適応は、急性腎障害(acute kidney injury: AKI)に対する腎代替療法を目的とする renal indication と、病態に関わる物質の除去や補充を目的とする non-renal indication に二分される。後者には、先天性代謝異常でのアンモニアの除去のような“除去または補充される物質が想像しやすい病態”と敗血症や多臓器不全症候群(multiple organ dysfunction syndrome: MODS)、急性脳症、川崎病などの“除去される物質が想像しづらい病態”が含まれる(図 1)。特に後者のうち敗血症や MODS における non-renal indication としての血液浄化療法には成人領域でも妥当性や有用性について議論が定まっておらず、否定的な意見が多い¹⁾。

敗血症の定義・疫学・進展機序

敗血症は侵襲的な感染症により惹起された全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)と考えられている(図 2)²⁾。2013 年に作成された日本版敗血症診療ガイドラインでは、敗血症は“感染によって発症した SIRS”，すなわち“infection-induced SIRS”と定義され、その重症型は重症敗血症と敗血症性ショックとに分類される³⁾。なお病原微生物が証明されない場合でも、感染に対する全身反応としての敗血症が強く疑われる場合には infection-induced SIRS として扱われる³⁾。SIRS が持続する場合には重篤な臓器機能不全に至り MODS をきたしうる²⁾。同ガイドラインでは重症敗血症は敗血症のうち臓器障害や臓器灌流低下または低

滋賀医科大学小児科学講座

連絡著者：〒520-2192 大津市瀬田月輪町

滋賀医科大学小児科学講座 坂井智行

E-mail: sakai-tomoyuki@umin.ac.jp

doi.org/10.3165/jjpn.rv.2016.0009

Key words: 血液浄化療法 / サイトカイン除去 / 小児 / 敗血症 / non-renal indication

図1 Non-renal indicationとして実施される病態の区分

血圧を呈する状態と定義され、また敗血症性ショックは重症敗血症のうち、十分な輸液負荷を行っても低血圧が持続するものと定義された³⁾。現在でも敗血症は世界的にも主な死亡原因であり、本邦での全院内死亡率は敗血症で29.3%、MODSで40.7%と、欧米の報告と同様に依然として高い²⁾⁴⁾⁵⁾。

敗血症における多臓器不全への進展には、病原微生物に由来する外因性物質PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) と宿主の組織障害により放出されるAlarmins と呼ばれる侵襲を増幅する内因性物質の関与が大きいと考えられている²⁾⁶⁾。前者にはエンドトキシンなどが含まれ、後者には high mobility group box 1 (HMGB1) や heat shock proteins などが含まれる。従来、Alarmins は DAMPs (“danger”-associated molecular patterns) と呼ばれていた²⁾⁷⁾。近年は宿主細胞の壊死により血中に放出されるヌクレオソームやヒストン、ATP 等の細胞死関連物質も炎症惹起物質として注目されている⁶⁾。PAMPs と DAMPs は共に免疫細胞に発現するToll-like receptor 等のPRRs (Pattern recognition receptors) に結合し認識され、迅速に生体防御反応として炎症性サイトカインが産生され炎症が生じる。敗血症では、侵襲的微生物や宿主の組織障害により大量に放出されたDAMPsにより炎症が過剰に活性化され、炎症の限局化機構が破綻した結果、炎症が全身性に波及することよりSIRSへと進展すると考えられている²⁾⁶⁾⁻⁸⁾。近年、PAMPs と Alarmins や細胞死関連物質 (従来の DAMPs) を併せ、“damage”-associated molecular patterns (DAMPs) と呼ばれることもあり⁸⁾⁹⁾、文献検索時には混同しないよう注意を要する。

SIRS の定義

以下の4項目のうち2項目以上が該当する場合とする。

- ① 体温>38℃ または<36℃
- ② 心拍数>90/min
- ③ 呼吸数>20/min または PaCO₂<32 Torr
- ④ 末梢白血球数>12,000/μl または<4,000/μl、あるいは未熟型白血球>10%

図2 全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) の定義 (文献3より引用)

敗血症に対する急性血液浄化療法

敗血症では renal indication と non-renal indication の双方で急性血液浄化療法が実施される。敗血症では約半数の患者に AKI が発症し⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾、敗血症性 AKI は死亡と長期入院管理に強く関連している¹²⁾。Renal indication として早期の腎代替療法の開始が死亡率の低減に有効であることが示唆されているが¹³⁾、エビデンスに基づいた治療はいまだ確立されていない⁴⁾。

一方、敗血症において non-renal indication としての血液浄化療法は、病態に関わる物質の除去により生命予後の改善を目的として実施される。重症敗血症や敗血症性ショック患者で炎症性メディエーターや抗炎症性メディエーターと死亡率の間に正の相関を示す報告もされ⁴⁾¹⁴⁾、病態発症の原因と考えられる過剰なサイトカインをはじめとする内因性メディエーターの除去による病態改善への期待が生じるのはもっともである⁴⁾。実際、集中治療に携わる医師の約70%が腎代替療法によるサイトカインの除去を期待して実施すると回答しており¹⁵⁾、敗血症で実施される non-renal indication としての血液浄化療法は、主に内因性メディエーターの除去による生命予後の改善を目的として実施されると推測される。しかし救急集中治療領域で急性腎障害の際に腎臓と血液浄化に携わる医療者に向けたアンケート調査では、non-renal indication としての急性血液浄化療法の実施にはいまだ賛否両論である¹⁶⁾。

敗血症において早期の血液濾過の実施による難治性血行動態や生命予後改善への寄与が報告され¹⁷⁾、血液浄化療法による過剰なメディエーターの除去と病態改善の機序について様々な理論的仮説が提唱されてきた¹⁸⁾⁻²¹⁾。また、これまで数多くの実験や観察研究などにより、TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10 などの可溶性炎症・抗炎症メディエーターが持続的腎代替療法により除去可能であることが示されてきた¹⁸⁾。しかし血液浄化療法の有効性

と妥当性の判断には各種メディエーターの減少や血圧の変動など各種パラメータの改善ではなく、生命予後について評価されるべきであり、血液中のサイトカインが高値であることが証明された重症敗血症や敗血症性ショックの患者での臨床研究が理想的である²²⁾。

敗血症に対する血液浄化療法の有効性についてのエビデンス

高サイトカイン血症は有害であり、過剰なサイトカインの低減が予後の改善につながると考えられ、サイトカイン抗体などの様々な手法が研究されてきた²³⁾²⁴⁾。現在では血液浄化療法によるサイトカイン除去が主流であり、血液濾過によるサイトカイン除去や吸着によるエンドトキシン除去についての報告が多い。

サイトカインは可溶性中分子で分子量は概ね 0.5-60 kDa 程度と比較的大きく²³⁾、それらの除去には透析よりも血液濾過(透析)が適していると考えられる。欧米では血液中のサイトカイン除去を目的として高流量血液濾過を実施することが一般的に受け入れられており²¹⁾、血液濾過についてのランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial: RCT)が欧米で実施されている。早期重症敗血症に対する血液濾過の効果を検証するために実施された RCT では、血液濾過を実施しない従来の治療群と早期血液濾過実施群(血液濾過流量: 25 ml/kg/時を 96 時間実施)が比較された。その結果、早期血液濾過実施群で重要臓器障害度の悪化がみられ人工呼吸器やカテコラミンの必要な状態が遷延し、副次的評価項目の 14 日死亡率も早期実施群で悪化した。また血中サイトカイン濃度には両群間に有意差を認めなかった。この RCT の結果からは、予想に反し早期血液濾過導入は有害である可能性が示唆された²⁵⁾。また敗血症性ショックかつ AKI と診断された患者に対して血液濾過液流量を検討するために実施された RCT (IVOIRE study) では、標準流量での血液濾過群(血液濾過流量: 35 ml/kg/時を 96 時間実施)とサイトカイン除去に有利と考えられる高流量群(同 70 ml/kg/時を 96 時間実施)が比較された。その結果、両群間の死亡率に有意差を認めず、この RCT の結果から血液濾過液流量の強化は予後に関連しない可能性が示唆された²⁶⁾。以上の RCT による結果からは敗血症に対する血液濾過の有用性については否定的と考えられる。

またポリミキシン B 固定化カラムは、本邦において吸着によるエンドトキシンの選択的除去を目的として開発され、このカラムを用いた直接血液灌流法(PMX-DHP)

についての RCT が欧米で複数実施されている。腹腔内感染症による緊急腹部手術を要した重症敗血症または敗血症性ショックの患者に対して PMX-DHP の有効性を検証するために実施された RCT (PMX-EUPHAS study) では、従来の治療群と標準治療に PMX-DHP を 2 回併用する群で比較された。その結果、PMX-DHP 群で主要評価項目である実施 72 時間の平均動脈圧が有意に上昇し、血管作動薬必要量も有意に減少し、副次的評価項目の 28 日死亡率や SOFA スコアも PMX-DHP 群で有意に改善した。この RCT の結果から、PMX-DHP は臨床的予後の改善に有効であると結論づけられた²⁷⁾。しかし本研究は PMX-DHP による血行動態の改善をみるようデザインされており、臨床的予後に対する効果をみるためではないとの批判や、エンドトキシンレベルが測定されていないことに対する批判、さらにはその実施方法や統計解析を疑問視する報告もあり、この RCT の結果は批判的に吟味されるべきである²⁸⁾⁻³¹⁾。また腹部手術を要した腹膜炎を合併した敗血症性ショックの患者に対して実施された RCT (ABDO-MIX study) では標準治療群と、標準治療に PMX-DHP を 2 回併用する群で比較された。PMX-DHP 群では 28 日死亡率が高いが標準治療と比べ有意差はみとめず、臓器障害の改善には有意差はないという結論であった³²⁾。日本版敗血症診療ガイドラインでは、PMX-DHP は腹部緊急手術を要する敗血症性ショックに対する循環動態や呼吸機能の改善効果が示されているが、予後の改善については根拠不十分であると併記されている³⁾。

以上のように、敗血症に対する non-renal indication としての血液浄化療法は、RCT の結果からは生存率の改善についての確固としたエビデンスは示されていない。Surviving Sepsis Campaign Guideline 2012 (SSCG 2012) では、重症敗血症の管理については主に適切な抗菌薬の使用と感染巣のコントロールのみが記載されている³³⁾。同ガイドラインには補助的治療として AKI に対する腎代替療法(つまり renal indication)が推奨されているが、腎代替以外の目的(つまり non-renal indication)としての持続急性血液浄化療法についてエビデンスはないと明記されている³³⁾。

日本の特殊性

本邦では、劇症肝炎や重症急性性肺炎に対する non-renal indication としての血液浄化療法が保険適応として認可され、様々な疾患に対して広く実施されている²²⁾。また近年では急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress

syndrome), 重症敗血症や敗血症性ショックにおいて炎症性メディエーターの除去を目的とした様々な血液浄化手法が試みられている²²⁾。

欧米と異なり、本邦では濾過ではなく血液浄化膜による吸着が支持され³⁴⁾、敗血症における血液浄化療法にサイトカイン吸着特性をもつ Polymethyl methacrylate (PMMA) 膜が用いられることが多い。また欧米の RCT でも検討された高流量血液濾過は、本邦では濾過液流量の保険承認量の観点から低体重の小児以外の患者では実施困難であり、PMMA 膜を用いた持続血液濾過透析 (PMMA-CHDF) が実践的である³⁾²²⁾。PMMA-CHDF は、効果的かつ持続的に様々な循環血液中のサイトカイン除去が可能であるとされ³⁵⁾、高流量持続血液濾過のように高血液流量や大量の濾過液を必要としないことから、高サイトカイン血症の重症患者での実施は安全面と費用の観点から優れているとされる³⁶⁾。本邦の敗血症診療現場を反映して日本版敗血症診療ガイドラインでは、non-renal indication としての持続的血液濾過(透析)について詳細な記載がされている³⁾³⁴⁾。しかしながら 2007 年の国際調査では PMMA 膜は本邦でのみ使用され³⁷⁾³⁸⁾、さらに英文誌での PMMA-CHDF の有効性についての報告が少ない²²⁾。PMMA-CHDF を日本独自の治療としないために、RCT による検証が求められているが²²⁾、現状では実施されていない。

本邦では 2014 年に PMMA と異なるサイトカイン吸着膜である AN69ST 膜による持続的腎代替療法が重症敗血症と敗血症性ショックの患者、また敗血症に伴う AKI あるいは敗血症に伴い循環動態が不安定になった慢性腎不全の患者に対して保険承認された。添付文書にはサイトカインを吸着除去し、病態の改善をはかることを目的とすると明記されている。敗血症の病態であれば適応しやすく、今後も使用される症例が増えると思われる。本邦から AN69ST 膜を用いた持続血液濾過透析 (AN69ST-CHDF) の有効性を示す報告はあるが³⁹⁾、前述の PMMA-CHDF と同様に AN69ST-CHDF も RCT による有効性の検証が必須であると考えられる。

小児敗血症における急性血液浄化の問題点

小児敗血症による全死亡率は成人よりはるかに低く、米国での重症敗血症の院内死亡率は健常小児で 2%、慢性疾患児で 8% とされる³³⁾。本邦の小児重症敗血症全国多施設レジストリでの重症敗血症の頻度は 1.4% と欧米と比べ低いものの、PICU での死亡率は 19% と報告され⁴⁰⁾、成人と同様に重症敗血症や敗血症性ショックは重

篤な病態である。本邦で実施される小児における急性血液浄化療法の適応理由のうち敗血症は 17.3% を占め、死亡の最大の危険因子である⁴¹⁾。本邦小児で実施された急性血液浄化療法の実態調査では、敗血症で急性血液浄化療法を実施された生存率は 70% であったと報告されている⁴²⁾。

本邦では小児、特に低体重児に対する急性血液浄化療法は低流量に対応したポンプの制御(血液、透析液、濾液、補液)や必要充填量の少ない血液回路とモジュールを使用することにより安定した実施が可能であり、急性血液浄化療法の実施年齢や実施体重は諸外国と比べ低く、かつ生命予後は優れている⁴³⁾。

小児の急性血液浄化療法では、循環動態が不安定になりやすいことを考慮して間歇的腎代替療法より持続的腎代替療法が推奨されるが⁴⁴⁾、特に低体重児では開始時低血圧や体温低下による血圧低下、低血流量に起因する血液凝固などに注意をはらう必要がある⁴⁵⁾。重症敗血症や敗血症性ショックでは不安定な循環動態や通常と異なる血液凝固状態が存在し、さらに DIC 合併例では血液浄化カラムによる血小板減少や抗凝固療法に起因する頭蓋内出血を合併する可能性が通常よりも高い。また Capillary leak による循環血液動態の変動も起こりやすい。特に小児ではバスキュラーアクセス用のカテーテルを留置する際の鎮静薬や静脈麻酔の影響により血圧低下が起こり得るため、循環動態の変動に注意が必要である。

以上のように小児敗血症での血液浄化療法には、通常以上に“血液浄化療法自体のリスク”が存在するため、起こりうる合併症を想定した適切な集中治療管理が重要である。本邦の調査で、血液浄化療法の実施の際には担当医療者の人的資源の不足による過酷な勤務状況が指摘され⁴³⁾、また PICU の病床数は潜在的に不足していることから⁴⁴⁾、安定して質の高い治療をおこなうために小児集中治療と低体重でも安定した血液浄化療法が可能な施設への集約化が推奨される。私見ではあるが、血液浄化の安定した実施が可能でかつ全身状態の管理に習熟している施設であれば、敗血症に対する non-renal indication は一つの選択肢となり得ると考えられる。しかしながら血液浄化療法の経験不足に起因する、全身状態の更なる増悪は避けるべきである。

小児敗血症に対する血液浄化療法のエビデンスを発信するために

小児の急性血液浄化療法は 1980 年代の終わりから本邦でも積極的に実施されるようになり⁴³⁾、現在ではエキ

スパートオピニオンに基づいた新生児に対する急性血液浄化や小児・新生児に新生児におけるエンドトキシン除去療法についてのガイドラインが作成されている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。2007年に実施された本邦小児の急性血液浄化療法についての実態調査では、持続血液濾過ではなく持続血液濾過透析もしくは持続血液透析のいずれかが実施され、また血液浄化膜として調査例の22%でPMMA膜が選択されていた⁴²⁾。おそらく本邦で支持される“吸着によるサイトカイン除去”が小児でも応用されていると推測される。

現時点では小児敗血症における non-renal indication としての血液浄化療法についての有効性を示すエビデンスは存在しないと推測され、SSCG 2012 や日本集中治療医学会小児集中治療委員会により作成された意見書にも、敗血症における non-renal indication としての血液浄化療法について言及はない³³⁾⁴⁴⁾。有効性を示すエビデンスがないことが non-renal indication としての血液浄化療法を全否定するものではなく、近年も敗血症に対する血液浄化療法の有効性を示す症例が多数報告されている⁴⁹⁾⁻⁵³⁾。またデータは限られるものの、本邦で好まれる吸着によるサイトカイン除去や Combined plasma filtration adsorption (CPFA) は、従来の手法よりも高率にサイトカインの除去が期待できる結果が示されている²³⁾。今後も医療工学技術の進歩に伴い様々な血液浄化技術が応用されることが推測されるが、RCT による有効性の検討が必須であることはいうまでもない。

折しも 2016 年 2 月に米国集中治療医学会で敗血症の国際的な定義が 15 年ぶりに改訂され、“感染に対する宿主生体反応の調節不全による生命を脅かす臓器障害”に定義が変更された。従来の定義で重症敗血症とされていた病態に近い概念であるが、従来の定義では敗血症と診断されなかった、“臓器障害を伴うが感染による SIRS を伴わない症例”も敗血症と判断されるように変更された。また敗血症性ショックは敗血症の部分集合であり実質的に死亡率を上昇させる重度の循環・細胞・代謝の異常を呈するものと定義が変更された⁵⁴⁾。現在、この定義変更にあわせ、日本集中治療医学会と日本救急医学会により日本版重症敗血症診療ガイドライン 2016 が作成中である。今回の敗血症の定義変更を契機に、小児敗血症に対する non-renal indication としての血液浄化療法の開始基準のコンセンサスとともに、小児敗血症患者において生命予後の検討について適切にデザインされた RCT が実施されることが期待される。また同時に、敗血症の病態を客観的に評価するために、ベッドサイドで容易か

つ迅速に測定可能な臨床指標の確立が望まれる。

おわりに

本稿では、敗血症に対する non-renal indication としての血液浄化療法について、現在までに実施された RCT の結果と敗血症の治療ガイドラインを中心に解説した。本邦で敗血症に対して好んで実施される吸着によるサイトカイン除去は、RCT で検討された持続血液濾過以上に有効性をしめすエビデンスはない。小児敗血症患者に対して non-renal indication を実施する際には、現状のエビデンスの限界を熟知したうえで、小児集中治療と血液浄化に経験が豊富な施設で集約化して実施することが現実的である。またエビデンスを発信できるよう客観的指標を用い、生命予後の検討について適切にデザインされた RCT の実施が望まれる。

この総説の要旨は第 51 回小児腎臓病学会学術集会 (2016 年 7 月, 名古屋) 教育セミナーにて発表した。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) 内野滋彦: 敗血症に対する non-renal indication としての CRRT. INTENSIVIST 2010; 2: 383-388.
- 2) Fry DE: Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. Am Surg 2012; 78: 1-8.
- 3) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会: 日本版敗血症診療ガイドライン. 日集中医誌 2013; 20: 124-173.
- 4) Forni LG, Ricci Z, Ronco C: Extracorporeal renal replacement therapies in the treatment of sepsis: where are we? Semin Nephrol 2015; 35: 55-63.
- 5) Fujishima S, Gando S, Saitoh D, Mayumi T, Kushimoto S, Shiraishi S, Ogura H, Takuma K, Kotani J, Ikeda H, Yamashita N, Suzuki K, Tsuruta R, Takeyama N, Araki T, Suzuki Y, Miki Y, Yamaguchi Y, Aikawa N; Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry (JAAM SR) Study Group: A multicenter, prospective evaluation of quality of care and mortality in Japan based on the Surviving Sepsis Campaign guidelines. J Infect Chemother 2014; 20: 115-120.
- 6) 射場敏明, 村井美和, 長岡 功, 田部陽子: 敗血症における neutrophil extracellular traps (NETs), damage-associated molecular patterns (DAMPs), そして細胞死. 日救急医会誌 2013; 24: 827-836.
- 7) Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M: Do we need a new definition of sepsis? Intensive Care Med 2015; 41: 909-911.
- 8) Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA: Harmful molecular mechanisms in sepsis. Nat Rev Immunol 2008; 8: 776-787.
- 9) Bianchi ME: DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J Leukoc Biol 2007; 81: 1-5.
- 10) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A,

- Ronco C; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813–818.
- 11) Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA: Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1411–1423.
- 12) Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee: Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008; 12: R47.
- 13) Wang X, Jie Yuan W: Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2012; 34: 396–402.
- 14) Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, Fine J, Krichevsky A, Delude RL, Angus DC; GenIMS Investigators: Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1655–1663.
- 15) Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D: Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med* 2013; 39: 101–108.
- 16) Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I, Bonello M, Zamperetti N, Petras D, Salvatori G, Dan M, Piccinni P: Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 690–696.
- 17) Honoré PM, Jamez J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, Hanique G, Matson JR: 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.
- 18) Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V, Cardona X, Inguaggiato P, Pilotto L, d'Intini V, Bellomo R: Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs* 2003; 27: 792–801.
- 19) Honoré PM, Joannes-Boyau O, Collin V, Boer W, Jennes S: Continuous hemofiltration in 2009: what is new for clinicians regarding pathophysiology, preferred technique and recommended dose? *Blood Purif* 2009; 28: 135–143.
- 20) Di Carlo JV, Alexander SR: Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 777–786.
- 21) Hirasawa H: Indications for blood purification in critical care. *Contrib Nephrol* 2010; 166: 21–30.
- 22) Oda S, Sadahiro T, Hirayama Y, Nakamura M, Watanabe E, Tateishi Y, Hirasawa H: Non-renal indications for continuous renal replacement therapy: current status in Japan. *Contrib Nephrol* 2010; 166: 47–53.
- 23) Atan R, Crosbie DC, Bellomo R: Techniques of extracorporeal cytokine removal: a systematic review of human studies. *Ren Fail* 2013; 35: 1061–1070.
- 24) Opal SM, Fisher CJ, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, Sadoff JC, Slotman GJ, Levy H, Balk RA, Shelly MP, Pribble JP, LaBrecque JF, Lookabaugh J, Donovan H, Dubin H, Baughman R, Norman J, DeMaria E, Matzel K, Abraham E, Seneff M: Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997; 25: 1115–1124.
- 25) Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E; Hemofiltration and Sepsis Group of the Collège National de Réanimation et de Médecine d'Urgence des Hôpitaux extra-Universitaires: Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37: 803–810.
- 26) Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, Dewitte A, Flamens C, Pujol W, Grandoulier AS, Fleureau C, Jacobs R, Broux C, Floch H, Branchard O, Franck S, Rozé H, Collin V, Boer W, Calderon J, Gauche B, Spapen HD, Janvier G, Ouattara A: High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1535–1546.
- 27) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, Malcangi V, Petrini F, Volta G, Bobbio Pallavicini FM, Rottoli F, Giunta F, Ronco C: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 2445–2452.
- 28) Amaral AC: Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA* 2009; 302: 1968–1969; author reply 1969–1970.
- 29) Kellum JA, Uchino S: International differences in the treatment of sepsis: are they justified? *JAMA* 2009; 301: 2496–2497.
- 30) Kida Y: Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA* 2009; 302: 1969; author reply 1969–1970.
- 31) Vincent JL: Polymyxin B hemoperfusion and mortality in abdominal septic shock. *JAMA* 2009; 302: 1968; author reply 1969–1970.
- 32) Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, Pottecher J, Joannes-Boyau O, Martin-Lefevre L, Jabaudon M, Mimoz O, Coudroy R, Ferrandière M, Kipnis E, Vela C, Chevallier S, Mallat J, Robert R; ABDOMIX Group: Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015; 41: 975–984.
- 33) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165–228.
- 34) 志馬伸朗: 敗血症診療ガイドライン～日本版ガイドラインとSSCGの比較. *日腹部救急医会誌* 2014; 34: 807–813.
- 35) Hirasawa H, Oda S, Matsuda K: Continuous hemodiafiltration with cytokine-adsorbing hemofilter in the treatment of severe sepsis and septic shock. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 365–370.
- 36) Matsuda K, Moriguchi T, Harii N, Yanagisawa M, Harada D, Sugawara H: Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA high-performance membrane dialyzer and a PAN membrane hemofilter in the treatment of septic shock patients with acute renal failure. *Contrib Nephrol* 2011; 173: 182–190.

- 37) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten H, Ronco C, Kellum JA: 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; 33: 1563-1570.
- 38) 内野滋彦: CRRT の国際標準. *INTENSIVIST* 2010; 2: 389-394.
- 39) Shiga H, Hirasawa H, Nishida O, Oda S, Nakamura M, Mashiko K, Matsuda K, Kitamura N, Kikuchi Y, Fuke N: Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report. *Blood Purif* 2014; 38: 211-218.
- 40) Shime N, Kawasaki T, Saito O, Akamine Y, Toda Y, Takeuchi M, Sugimura H, Sakurai Y, Iijima M, Ueta I, Shimizu N, Nakagawa S: Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1191-1197.
- 41) 伊藤秀一: わが国の小児急性血液浄化療法の実態調査. *日小児腎不全会誌* 2012; 32: 231-232.
- 42) 永渕弘之, 和田尚弘, 吉村仁志: 小児急性血液浄化療法の実態調査 小児急性血液浄化ワーキンググループからの報告. *日急性血浄化会誌* 2012; 3: 145-150.
- 43) 伊藤秀一: わが国における小児急性血液浄化療法の実態. 伊藤秀一, 和田尚弘編. 東京, 東京医学社, 2013; 15-23.
- 44) 志馬伸朗, 羽 文, 氏家良人, 中川 聡, 清水直樹, 中村友彦, 岩崎達雄, 竹内宗之, 平井克樹, 植田育也, 齋藤 修, 新津健裕, 笠井正志, 金澤伴幸, 清水義之, 窪田祥吾, 大平智子, 川崎達也, 織田成人: 日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見. *日集中医誌* 2014; 21: 67-88.
- 45) 北山浩嗣: 急性血液浄化療法と適応. 小児科臨床ピクシス 22 小児のネフローゼと腎炎. 伊藤秀一, 五十嵐隆編. 東京, 中山書店, 2010.
- 46) 茨 聡, 和田尚弘, 大曾根義輝, 加藤英二, 澤田真理子, 長和 俊, 徳久琢也, 中澤祐介, 早川昌弘, 廣間武彦, 前出喜信, 山本 裕, 芳本誠司, 楠田 聡: 体外循環による新生児急性血液浄化療法ガイドライン. *日未熟児新生児会誌* 2013; 25: 89-97.
- 47) 和田尚弘: わが国における新生児・低出生体重児における急性血液浄化療法～体外循環による新生児急性血液浄化療法ガイドラインを中心に～. *日児腎誌* 2014; 27: 91-95.
- 48) 茨 聡, 和田尚弘, 笠井正志, 中村友彦, 渡部晋一, Hussein MH, 丸山英樹, 加藤英二, 徳久琢也, 澤田真理子, 楠田 聡: 小児・新生児におけるエンドトキシン除去療法ガイドライン. *日未熟児新生児会誌* 2010; 22: 73-75.
- 49) 櫻谷浩志, 小澤香菜子, 山田哲史, 櫻井俊輔, 藤永周一郎: 当院におけるエンドトキシン吸着療法施行症例の年代による救命率の検討. *日小児腎不全会誌* 2016; 36: 140-143.
- 50) 伊藤 亮, 櫻谷浩志, 山田哲史, 櫻井俊輔, 柳 将人, 康 勝好, 藤永周一郎: AN69ST による CRRT で救命しえた緑膿菌による敗血症性ショックの 1 例. *日小児腎不全会誌* 2016; 36: 183-186.
- 51) 山田哲史, 原 太一, 漆原康子, 荒川ゆうき, 康 勝好, 藤永周一郎: *Enterobacter cloacae* 腸炎による敗血症性ショックに対して計 4 回のエンドトキシン吸着療法(PMX-DHP)が有効であった急性リンパ性白血病(ALL)の 4 歳男児例. *日小児腎不全会誌* 2015; 35: 175-178.
- 52) 澤田真理子, 呉 尚治, 松尾康司, 徳増裕宣, 荻野佳代, 齋藤真澄, 久保田真通, 高橋章仁, 渡部晋一, 脇 研自, 新垣義夫: B 群溶血性連鎖球菌による敗血症性ショックに対し PMX-01R を用いて PMX-DHP を施行し救命し得た未熟児の 1 例. *エンドトキシン血症救命治療研会誌* 2014; 18: 175-181.
- 53) 大曾根義輝, 石田智己, 富田美佳, 佐々木恒, 吉田未識, 水落弘美: 早発型 GBS 敗血症性ショックに PMX を用いた血液浄化法を施行した超早産児の 1 例. *日小児会誌* 2014; 118: 1726-1731.
- 54) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801-810.

Blood purification therapy as a non-renal indication in children with severe sepsis

Tomoyuki Sakai

Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science

Sepsis is considered a systemic inflammatory response syndrome that is activated by an invasive infection. Pro- and anti-inflammatory hypercytokinemia plays a pivotal role in sepsis pathophysiology, by contributing to the dysregulation of the host immune system, inflammatory response, and coagulation system. As the modulation of these responses may translate to improved outcomes, extracorporeal cytokine removal has been performed as a non-renal indication in septic patients. Over the last two decades, high-volume hemofiltration and polymyxin B hemoperfusion have been attempted as non-renal indications in patients with sepsis. Additionally, continuous hemodiafiltration with a cytokine-absorbing column including a polymethyl methacrylate membrane hemofilter has been preferred and often performed by Japanese intensivists for patients with severe sepsis. However, no evidence is available regarding the efficacy of these therapies for mortality of patients with sepsis. There are some concerns regarding hemodynamic instability and abnormal blood coagulation with blood purification therapy, particularly in children with severe sepsis. To minimize problems with blood purification therapy, sufficient experience with pediatric intensive care and the therapy is desired unless there is solid evidence for the therapy. In addition, efforts to accumulate evidence for the effect of extracorporeal cytokine removal on survival in children with severe sepsis are needed.

Key words: blood purification therapy, cytokine removal, children, sepsis, non-renal indication