

# 博士學位論文

新生児／乳児早期に手術介入を必要とした重症先天性心疾患における術後急性腎不全に対する経皮経右心房アプローチによる持続的血液浄化療法の有用性

近畿大学大学院医学研究科  
医学系心血管機能制御外科学

横 山 晋 也

# 博士學位論文

新生児／乳児早期に手術介入を必要とした重症先天性心疾患における術後急性腎不全に対する経皮経右心房アプローチによる持続的血液浄化療法の有用性

平成 27 年 11 月

近畿大学大学院医学研究科

医学系心血管機能制御外科学

(指導：佐賀俊彦 教授)

横 山 晋 也

# 新生児／乳児早期に手術介入を必要とした重症先天性心疾患における術後急性腎不全に対する経皮経右心房アプローチによる持続的血液浄化療法の有用性

近畿大学医学部奈良病院 心臓血管外科

横山晋也

Impact of percutaneous continuous hemodiafiltration through right atrium early after cardiac surgery in neonates and small infants

Shinya YOKOYAMA, MD.

Department of Cardiovascular Surgery

Kinki University School of Medicine Nara Hospital, Nara, Japan

Financial Disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

## 抄 録

重症先天性心疾患の外科治療の進歩に伴い、生後早期手術が増加した。従来、重症先天性心疾患術後に急性腎前性腎不全を併発した症例に対しては腹膜還流法が唯一の治療手段であった。当科では2008年7月以降、生後早期の開心術後、二期的閉胸が必要かつ手術終了時に術後急性期腎前性腎不全発症が強く予想された症例に対し、経皮経右心耳で右心房内に透析用カテーテルを留置し、持続的血液浄化を併施して術後管理を行い良好な結果を得た。2000年6月から2008年6月までに手術時体重が5kg以下 ( $3.1 \pm 0.7\text{kg}$ ) で、術後発症の急性腎前性腎不全に対して腹膜還流療法を要した13例と、2008年7月から2011年12月までに手術時体重が5kg以下 ( $3.6 \pm 0.8\text{kg}$ ) で、術後急性腎不全発症が予想されるため一期的閉胸をせず、経皮経右心房持続的血液浄化法にて術後管理した11例を比較対照とし、両群間で治療効果について比較検討した。結果は腹膜還流法では13例中6例で離脱可能で、生存4例 (3kg未満では1例)、術後30日以内の早期死亡5例、術後30日以上の上院死亡1例、術後3か月以上の遠隔死亡3例 (遠隔死はすべて手術非関連死) であった。経皮経右心房持続的血液浄化法では全例で離脱可能で、生存10例、術後30日以内の早期死亡1例 (不整脈死)、遠隔死亡は認めず、同療法に関連する合併症はなかった。経皮経右心房持続的血液浄化法は重症先天性心疾患における生後早期手術介入例の救命率改善に寄与すると考えられた。

## キーワード

新生児、乳児早期、重症先天性心疾患、開心術後腎不全、腹膜透析法、持続的血液浄化療法

## Key word

neonate, infant, complex congenital heart disease, acute renal failure, peritoneal dialysis, continuous hemodialysis

## 緒 言

近年、重症先天性心疾患における外科治療の進歩はめざましく、生後早期に手術介入する症例が増加しており、救命率も格段に向上してきた。しかしながら、重症先天性心疾患の体外循環を用いた手術では長時間にわたる体外循環、体温冷却の影響、患児の術前状態や臓器未熟性などから術後急性期の腎不全が不可避な場合がある。開心術後に発症する急性期腎不全は主に腎前性腎不全である。その発症メカニズムは、長時間体外循環により惹起される心筋収縮力低下、末梢血管抵抗の上昇、血管透過性亢進によるものと考えられ、さらに術前後の心内形態変化に伴う流体力学的順応不全などに起因した心拍出量低下による腎血流減少も影響すると考えられる。血圧および腎血流を維持するために輸液量を増量すると、この前負荷増大に対応できずに心筋過伸展が生じ、急速な循環破綻を来し救命不能になる症例も散見される。これら一連の現象は新生児／乳児早期の手術介入でより顕著に観察される。したがって、術後急性期に発症する急性腎前性腎不全による乏尿に対し、水分出納を効率よく随意的に調節することが可能であれば救命率向上に寄与できると考えられる。

従来、体重 5kg 未満の低体重児における重症先天性心疾患開心術後では、長時間の体外循環の影響で全身浮腫が進行し易いため、経皮的に中心静脈へ透析用ダブルルーメンカテーテルを挿入することは困難な上、持続的血液浄化法開始時には循環動態に負荷がかかりやすいと考えられ、一般的に腹膜透析法を用いた水分管理が行われている。しかしながら、腹膜透析法は体格やカテーテル挿入位置などで除水効率が不安定となることがあり、管理に難渋する場合がある。

当科では兩大血管右室起始症（2.6kg、女児）の心内修復術後に腹膜透析法を導入したが奏効せず循環破綻を来し、急遽右心房より透析用ダブルルーメンカテーテルを挿入して持続的血液浄化法を導入し救命できた症例を経験した。この経験を元に我々は腹膜透析に代わる急性期血液浄化の方法として、経皮経右心房アプローチによる持続的血液浄化法を考案・施行し良好な結果を得ているので、その有用性について従来の腹膜透析法と比較検討する。

## 対 象

2000年6月から2011年12月までの先天性心疾患手術症例506例中、手術時体重5kg以下で、腹膜透析法（PD法）または経皮経右心房持続的血液浄化法（CHD-RA法）を行った24例を対象とした。内訳は、2000年6月から2008年5月までの手術症例317例中、術後腎不全で腹膜透析療法を要し、手術時体重が5kg以下の13例（PD群； $3.1 \pm 0.7\text{kg}$ ）、2008年6月から2011年12月までの手術症例189例中、長時間の人工心肺を要し、閉胸操作直前の尿量が $1\text{ml/kg/時}$ 以下で、術後腎不全発症が予想されるため一期的閉胸をせず、右心房アプローチによる持続的血液浄化法にて術後管理した11例（CHD-RA群； $3.6 \pm 0.8\text{kg}$ ）を比較対照とし、両群間で比較検討した。各群の症例の詳細は表1、2に示した。

両群間の術後管理に使用した循環作動薬の差異はなく、また、同様の人工呼吸器を用いた呼吸管理を行い、両群間において術後管理における差異は血液浄化法に集約できる事を前提とした。なお、2008年6月以降の重症先天性心疾患術後急性腎不全に対する血液浄化法はすべてCHD-RA法に移行しており、CHD-RA法導入後にPD法は用いた症例はない。

なお、CHD-RA 導入は手術終了直前の状態で決定するため、同法導入の可能性が高いと考えられた症例では手術説明の段階で十分なインフォームド・コンセントを行い、全例承諾を得てから手術を行った。また、PD 法施行症例と CHD-RA 法施行症例の比較検討研究を実施するにあたり、院内倫理委員会代行治験審査委員会の承諾を得た。

症例	年齢	体重 (kg)	性別	診断	手術	安定性	予後
1	1m	3.0kg	男	TGA	ASO	不安定	生
2	1m	1.8kg	女	PAIVS	RVOTR	不安定	早死
3	12d	3.0kg	男	HLHS	Norwood	安定	早死
4	4m	3.8kg	男	MA,DORV,CorT	BCPS+CAVVP	※安定	早死
5	1m	3.2kg	女	HLHS	Norwood	安定	早死
6	6d	3.4kg	女	TGA	ASO	※安定	生
7	1m	2.8kg	女	HLHS	Norwood	不安定	早死
8	1m	3.4kg	女	HLHS	Norwood	安定	病院死
9	1m	4.6kg	男	DORV,PA,CAVV	PAP+BTs	不安定	遠死
10	2m	3.3kg	女	SRV,TAPVC	RV-PAs+CAVVP	安定	遠死
11	3m	3.3kg	男	DORV,CAVVR	CAVVR	安定	生
12	19d	2.6kg	女	PAIVS,AS	AVP+Cs	不安定	生
13	5m	2.6kg	女	DORV	ICR	不安定	CHD へ移行後に遠死

表 1：腹膜透析症例群のプロフィール d；生後日齢、m；生後月齢

TGA；完全大血管転位症、PAIVS；純型肺動脈弁閉鎖症、HLHS；左心低形成症候群、MA；僧帽弁閉鎖症、DORA；両大血管右室起始症、CorT；三心房心、PA；肺動脈弁閉鎖症、CAVV；共通房室弁口、SRV；右室型単心室症、TAPVC；総肺静脈還流異常症、CAVVR；共通房室弁逆流、AS；大動脈弁狭窄症

ASO；動脈スイッチ手術、RVOTR；右室流出路形成術、Norwood；ノルウッド手術、BCPS；両方向性グレン手術、CAVVP；共通房室弁形成術、PAP；肺動脈形成術、BTs；プレロック・トウジツヒ短絡術、RV-PAs；右室肺動脈短絡術、AVP；大動脈弁形成術、Cs；セントラルシャント、ICR；心内修復術、CHD；持続血液浄化法

※プラスバランスが開始後 4 時間以内に局限して認められた症例

症例	年齢	体重 (kg)	性別	診断	手術	安定性	予後
1	8d	2.9kg	男	HLHS	Norwood	安定	生
2	5m	4.9kg	女	PAIVS	BCPS	安定	生
3	1m	4.0kg	男	SLV,l-TGA,hypoLV,VSD,CoA,SAS	Norwood	安定	生
4	8d	2.5kg	女	HLHS	Norwood	安定	生
5	11d	3.4kg	男	DORV (fTB)	ASO+ Archrepair	安定	生
6	3m	3.4kg	女	HLHS,p/oNorwood	AsAoreconstruction+BCPS	安定	生
7	10d	3.2kg	男	HLHS,Polysplenia	Norwood	安定	生
8	1m	4.4kg	女	ALCAPA	ALCAPArepair	安定	生
9	1m	2.7kg	女	Asp,SRV,PA,TAPVC(Ib)	PAP+TAPVCrepair+Cs	安定	病院死
10	5d	2.8kg	女	TAC,IAA(B)	Archrepair+Lecompte	安定	生
11	3m	4.6kg	女	HLHSvariant	modifiedYasui	安定	生

表2：経皮経右心房持続的血液浄化法（CHD-RA）症例群のプロフィール d；生後日齢、m；生後月齢

HLHS；左心低形成症候群、PAIVS；純型肺動脈弁閉鎖症、SLV；左室型単心室症、l-TGA；修正大血管転位症、hypo LV；低形成左室、VSD；心室中隔欠損症、CoA；大動脈縮窄症、SAS；大動脈弁下狭窄、DORV；両大血管右室起始症、fTB；偽性トウジヒ・ビング奇形、p/oNorwood；ノルウッド手術後、Polysplenia；多脾症、ALCAPA；左冠動脈起始異常症、Asp；無脾症、SRV；右室型単心室症、PA；肺動脈弁閉鎖症、TAPVC；総肺静脈還流異常症、TAC；総動脈幹症、IAA；大動脈弓離断症

Norwood；ノルウッド手術、BCPS；両方向性グレン手術、ASO；動脈スイッチ手術、Arch repair；大動脈弓修復術、AsAo reconstruction；上行大動脈再建術、PAP；肺動脈形成術、Cs；セントラルシャント、Lecompte；ルコン法による右室流出路再建術、modified Yasui；安井法による解剖学的根治術

## 方 法

PD法は、術中ないし術後集中治療室において、正中線上の臍上部10～15mmから膀胱直腸窩（ないしはダグラス窩）に向けてテンコフ腹膜透析用カテーテル（日本シャーウッド社、東京）を挿入し、ダイアニール透析液2.5および4.25を適宜混合して用い、1クールにつき；10～30ml/kgを10分間で注液、30分間貯留、20分間で排液として、継続的におこなった。endpointは「1ml/kg/hr以上の尿量が12時間以上」ないし「死亡」とした。

CHD-RA法では、比較的体重の重い純型肺動脈閉鎖症例にはユニチカ製ウロキナーゼ固定化抗血栓性ダブルルーメンカテーテル「ツインエンド8Fr」（ユニチカ社、愛知）、それ以外の症例はユニチカ製ウロキナーゼ固定化抗血栓性ダブルルーメンカテーテル「ベビーフロー6Fr」（ユニチカ社、愛知）を用いた。全例、術野において左鎖骨下より心嚢内にブラッドアクセスカテーテルを穿刺挿入した。さらに、右心耳より下大静脈に向けてカテーテルを挿入し、先端が下大静脈内、側孔が右心房内に位置するように固定した。胸骨閉鎖を行わず、一期創はTissue patch（Gore-Tex社；デラウェア州ニューアーク）を創縁にモノフィ

ラメント糸で連続縫合して仮閉創し、さらにポピオンヨード浸透フィルムシート(3M社、ミネソタ州セントポール)を貼付して気密状態にした(図1)。1例を除き集中治療室に収容してから6時間以内に開始した。透析膜は旭化成クラレメディカル「パンフロー APF-01D」、血液ポンプはテルモ「BP-102」、透析液制御はテルモ高機能輸液ポンプ「TE-171」を2台用いた(図2,3)。回路のプライミングは人工心肺の残血を用いて行い、接続時の回路内ヘマトクリット値は40~50%とし、回路内血清カリウム値が3.5~4.0 mEq/Lになるまで限外濾過してから留置カテーテルに接続した。透析液はサブラッドを用いた。開始時の血圧変動に十分注意し、最初は徐水なしの低流量から開始した。30分かけて定常状態に移行し、循環動態に変化がなければ適宜徐水を開始した。回路の血液流量(QB)3~6 ml/kg/min、透析液流量(QD)25~35 ml/kg/hour、除水量は循環動態に対応しながら透析液排液側ポンプの速度を調節した。なお、回路中の抗凝固にナファモスタットメシル酸塩(0.6~1mg/kg/hr)を持続投与し、ACT 180~220secにコントロールした。endpointは「1ml/kg/hr以上の尿量が12時間以上」ないし「死亡」とした。

統計処理は、両群間における人工心肺時間および大動脈遮断時間の有意差はUnpaired student's t-testを用いて検定した。また、両群間における人工心肺時間および大動脈遮断時間とそれぞれの継続時間の相関について、直線回帰分析にて相関係数を算出し検討した。溶質実測値の比較に関してはMann-Whitney's U testを用いて有意差を検討した。PD群およびCHD-RA群間の生存率比較に関してKaplan-Meier法による一般化Wilcoxon検定を用いた。



ユニチカ製ウロキナーゼ固定化抗血栓性ダブルルーメンカテーテル  
「ツインエンド8Fr」  
あるいは「ベビーフロー6Fr」

図1:ブラッドアクセス挿入時の患児外観

抗血栓性ブラッドアクセスカテーテル(6Frないし8Fr)を左鎖骨上より経皮的に心嚢内に誘導し、右心耳より心房内に挿入し、先端を下大静脈内に留置するように固定。一期創はPTFEパッチにて被覆し、表面はイソジンドレープで密閉する。

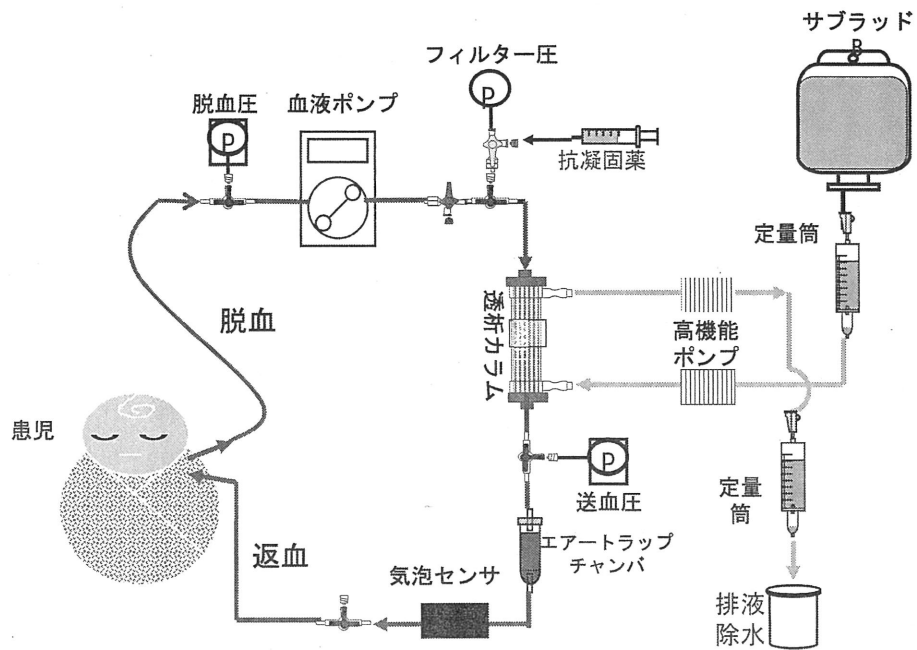


図2：自作CHD回路図



透析膜：パンフローAPF-01D



<送脱血・フィルター圧のモニタリング>

血液ポンプ：輸血ポンプ(テルモBP-102)

透析ポンプ：高機能輸液ポンプ2台

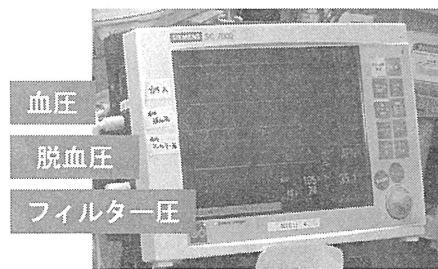


図3：実際の様子（患儿、CHD回路、モニターの配置）

## 結 果

PD群13例の身長 $49.5 \pm 5.4$ cm、体重 $3.7 \pm 1.8$ kg (1.8 ~ 4.6kg)、体表面積 $0.20 \pm 0.03$  m<sup>2</sup>で、CHD-RA群11例では身長 $51.5 \pm 5.4$ cm、体重 $3.6 \pm 0.8$ kg (2.5 ~ 4.9kg)、体表面積 $0.22 \pm 0.03$  m<sup>2</sup>であり、両群間に統計学的有意差は認めなかった。各群の人工心肺時間 (ECC time) と大動脈遮断時間 (AoX time) は



図4に示すとおり、PD群（ECC time;  $292.2 \pm 105.4$ 分、AoX time;  $95.7 \pm 44.7$ 分）、CHD-RA群（ECC time;  $288.2 \pm 79.8$ 分、AoX time;  $153.7 \pm 74.0$ 分）であった。ECC timeでは統計学的有意差はなかったが、AoX timeにおいてCHD-RA群の方が統計学的に優位に延長していた。各群の継続時間と人工心肺時間、大動脈遮断時間の関係は、PD離脱可能であった6例では図5に示すとおり人工心肺時間、大動脈遮断時間と継続時間に逆相関を示した。一方、CHD-RA法では図6に示すとおり、継続時間と人工心肺時間、大動脈遮断時間に相関関係はなかった。

各群の溶質除去効率を尿素窒素（BUN）、血清クレアチニン（Cr）で比較すると、図7、8で示すとおり、両群とも手術終了時には全ての指標で差異を認めなかったが、PD法においては経時的にBUN、Crの上昇が見られるのに対し、CHD-RA法では手術終了時の値を維持ないしは若干低下を認め、術後3日目以降では統計学的有意差を認めた。しかし、血清K値に関しては図9で示すとおり、両群間に有意差はなかった。BUNやCrの溶質除去効率は、PD法よりCHD-RA法が明らかに有効であった。

各群の除水に関しては、PD法では除水量は $-51 \sim 50$ ml（ $-19.6 \sim 19.2$ ml/kg）であった。PD法離脱時における利尿剤使用の有無は離脱判断基準としなかった。PD法離脱可能であった6例における継続時間は平均 $220.8 \pm 184.1$ 時間（32～510時間）であった。CHD-RA法では、収縮期血圧50mmHg以上80mmHg以下、中心静脈圧6mmHg以上12mmHg以下を循環指標として透析液排液速度を調節し、除水量は0～50 ml/hourで、全例においてプラスバランスは認めなかった。CHD-RA法の継続時間は平均 $109.0 \pm 47.3$ 時間（62～166時間）であった。

また、PD法の除水効果判定の試みとして、透析出納がマイナスバランス（除水量がプラス）であれば「安定」、透析出納がプラスバランス（除水量がマイナス）になる場合を「不安定」と判定し、開始後4時間以降にプラスバランスを認めた症例はPD不安定症例と判定した。ただし、透析出納のプラスバランスが腹膜透析開始後4時間以内のみに限局し、その後は安定していた症例は「安定」と判定した。一般的に低体重児の重症先天性心疾患開心術における手術や術後管理の難易度は体重3kg前後を境に変わることが多く、手術時体重、PDの安定性、予後の関係を手術時体重3kg前後で分類し表3に示した。13例中6例（生存・遠隔合計からCHD-RA法に移行し急性期を脱した症例を除く）で離脱可能であった。離脱可能6例では長期生存4例（3kg未満では1例）、遠隔死亡2例であった。PD法全体の予後としては、術後30日以内の早期死亡5例、術後30日以上在院死亡1例、術後3か月以上の遠隔死亡3例（遠隔死亡はすべてPD非関連死）であった。PD手技関連に伴う感染、出血、腸管壊死などの合併症は認めなかった。表4にPD法まとめを示した。

一方、CHD-RA法では全例離脱可能であった。CHD-RAに関連する血栓症、不整脈などの合併症はなかった。また、導入離脱および回路交換における血圧、心拍数、中心静脈圧などの循環動態の指標に変動もなかった。術後30日以内の死亡はなく、CHD-RA非関連の在院死亡を術後35日目に1例認めたが、術後3か月以上経過した遠隔死亡は認めなかった。また、CHD-RA手技関連や開胸状態に伴う、出血、手術創感染、敗血症、カテーテルの心房内留置に伴う血栓症などの合併症も認めなかった。表5にCHD-RA法のまとめを示した。

累積生存率は図10で示すとおり、有意にCHD-RA群が良好であった。しかし、PD群でも術後7か月

以降の死亡例は認めず、維持透析に移行した症例はなかった。

体重	安定	不安定	予後
3 kg 以上	♂ <sup>x</sup> ♂ <sup>x</sup> ♀ <sup>x</sup>		ED
	♀ <sup>x</sup>		HD
	♀ <sup>○</sup>	♂ <sup>○</sup>	LD
	♀ <sup>○</sup> ♂ <sup>○</sup>	♂ <sup>○</sup>	alive
3 kg 未満		♀ <sup>○</sup>	alive
		♀ <sup>x</sup>	LD
			HD
		♀ <sup>x</sup> ♀ <sup>x</sup>	ED

表3：PD 症例の予後

♂；男児、♀；女児

○；PD 離脱症例、×；PD 離脱不能例

alive；生存例、LD；術後3か月以上の遠隔死亡、HD；在院死亡

ED；術後30日以内の早期死亡

腹膜透析法のまとめ

身長  $49.5 \pm 5.4\text{cm}$ 、体重  $3.7 \pm 1.8\text{kg}$  (1.8 ~ 4.6kg)

体表面積  $0.20 \pm 0.03 \text{ m}^2$

PD 設定

透析液            ダイアニール (2.5) および (4.5) を適宜混合

注排液設定       1クール (注液 -10分, 滯液 -30分, 排液 -20分)

注入量            10 ~ 30ml/kg/回

PD 離脱可能6例における

PD 継続時間        $220.8 \pm 184.1$  時間 (32 ~ 510 時間)

早期死亡5例、病院死亡1例、遠隔期死亡3例

(遠隔期死亡はすべてPD非関連死)

PD導入に伴う合併症なし

表4：腹膜透析法のまとめ

経右心房持続的血液浄化法のまとめ

身長  $51.5 \pm 5.4\text{cm}$ 、体重  $3.6 \pm 0.8\text{kg}$  (2.5 ~ 4.9kg)  
 体表面積  $0.22 \pm 0.03\text{ m}^2$

CHD 設定

透析液                      サブラッド BSG  
 血液流量 QB              12 ~ 20ml/min ( $4.0 \pm 0.9\text{ml/kg/min}$ )  
 透析液流量 QD            100 ~ 150ml/hr ( $30.1 \pm 5.8\text{ml/kg/hr}$ )

CHD-RA 継続時間  $108.9 \pm 47.2$  時間 (62 ~ 166 時間)

早期死亡なし、病院死亡 1 例 (CHD-RA 非関連死)  
 CHD-RA 導入に伴う合併症なし

表 5：経右心房持続的血液浄化法のまとめ

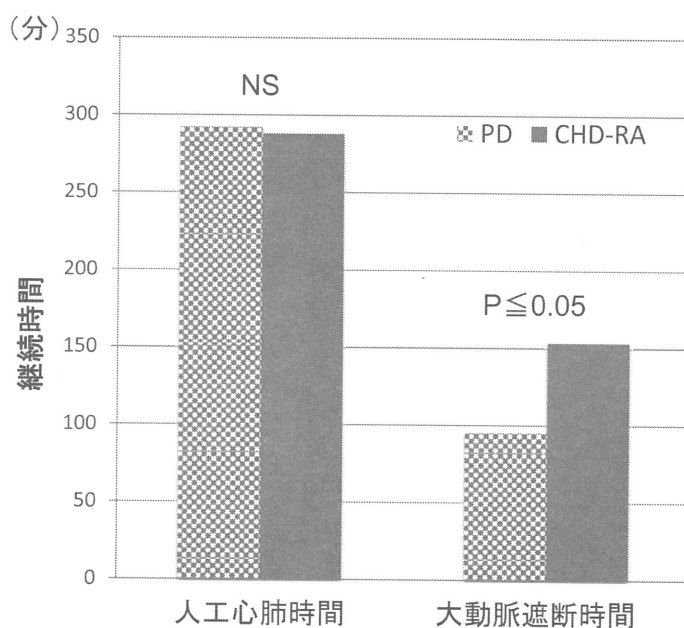


図 4：各群継続時間と人工心肺時間、大動脈遮断時間の関係

NS；統計学的有意差なし、PD；腹膜透析法、CHD-RA；経皮経右心房持続的血液浄化法

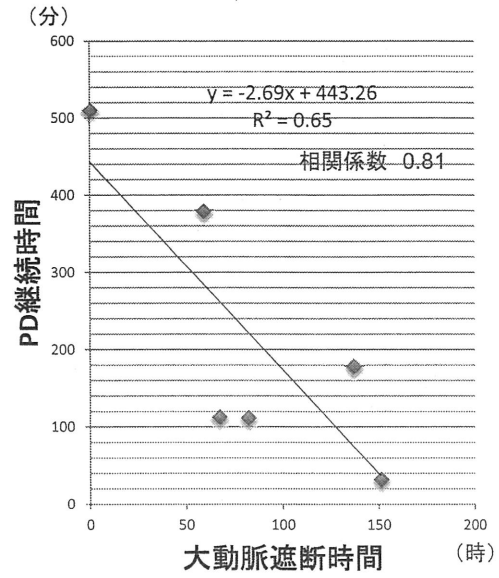
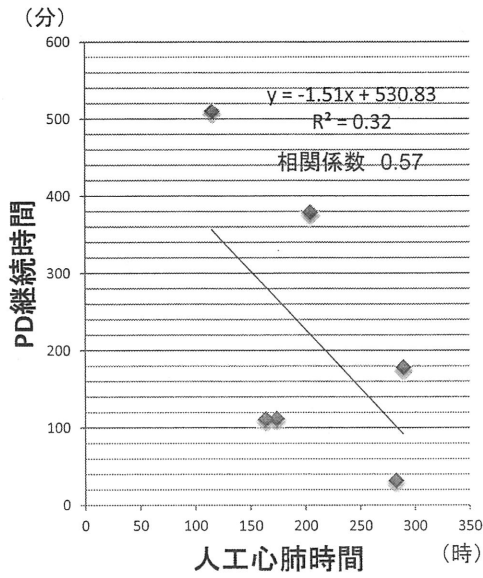


図5：人工心肺時間／大動脈遮断時間とPD継続時間の関係

PD；腹膜透析法

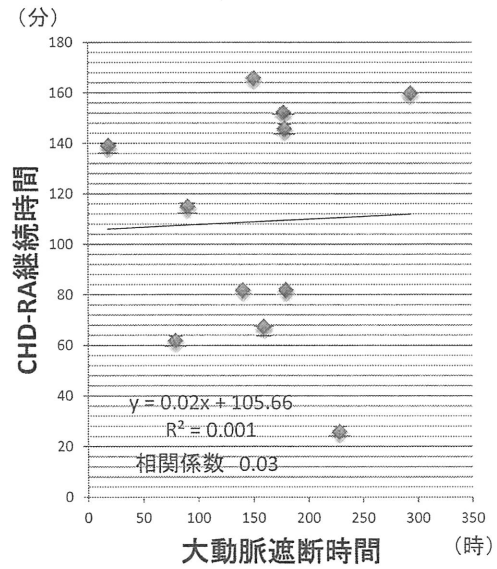
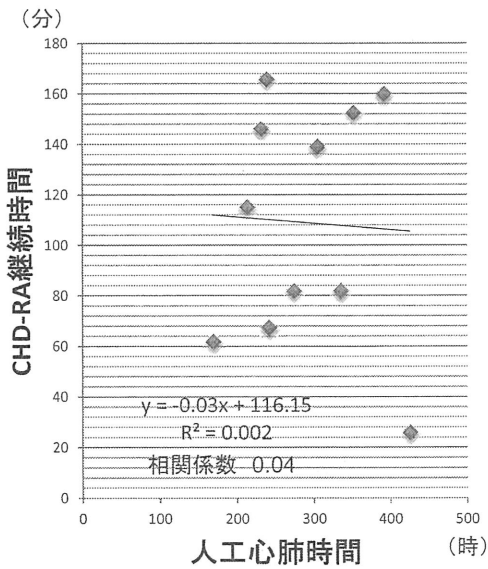


図6：人工心肺時間／大動脈遮断時間とCHD-RA継続時間の関係

CHD-RA；経皮経右心房持続的血液浄化法

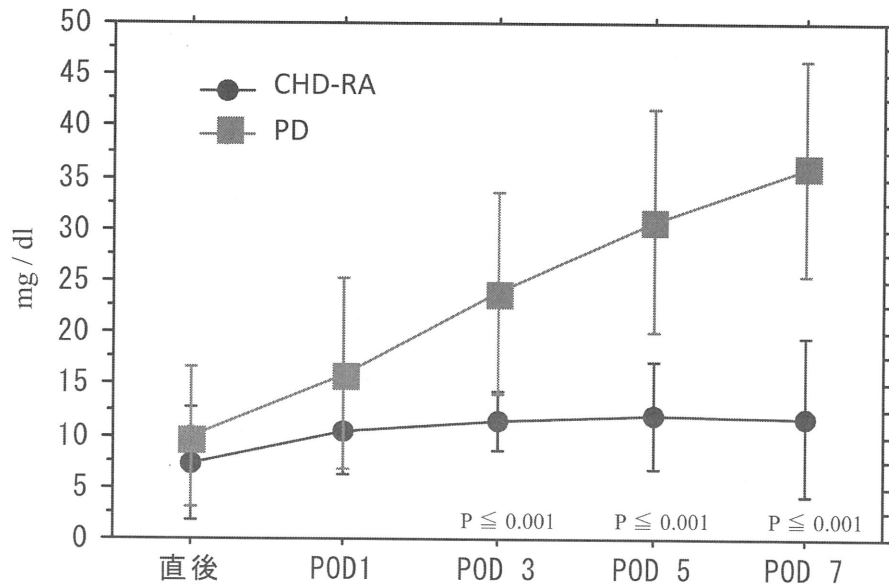


図 7：各群の血清 BUN 値の推移

POD；術後

PD；腹膜透析法、CHD-RA；経皮経右心房持続的血液浄化法

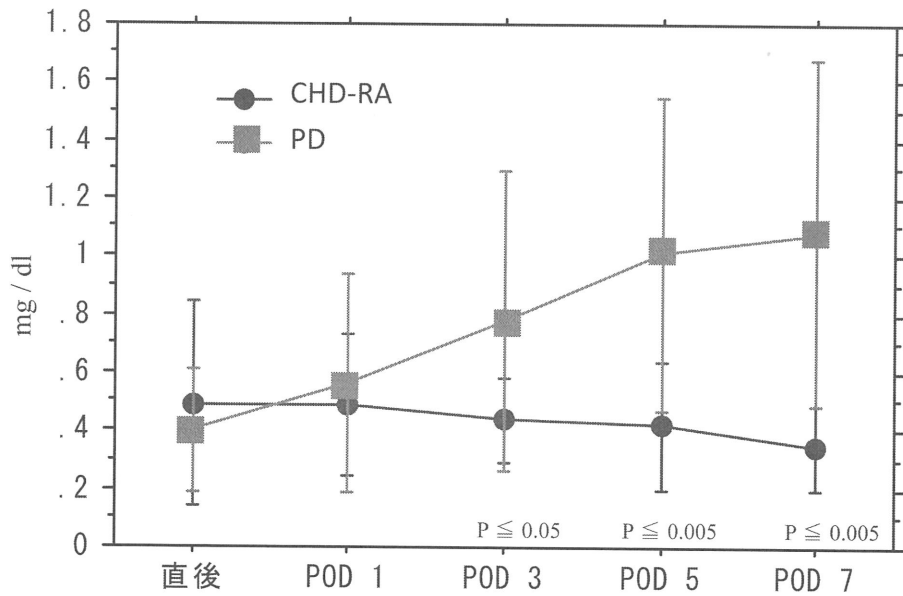


図 8：各群の血清 Cr 値の推移

POD；術後

PD；腹膜透析法、CHD-RA；経皮経右心房持続的血液浄化法

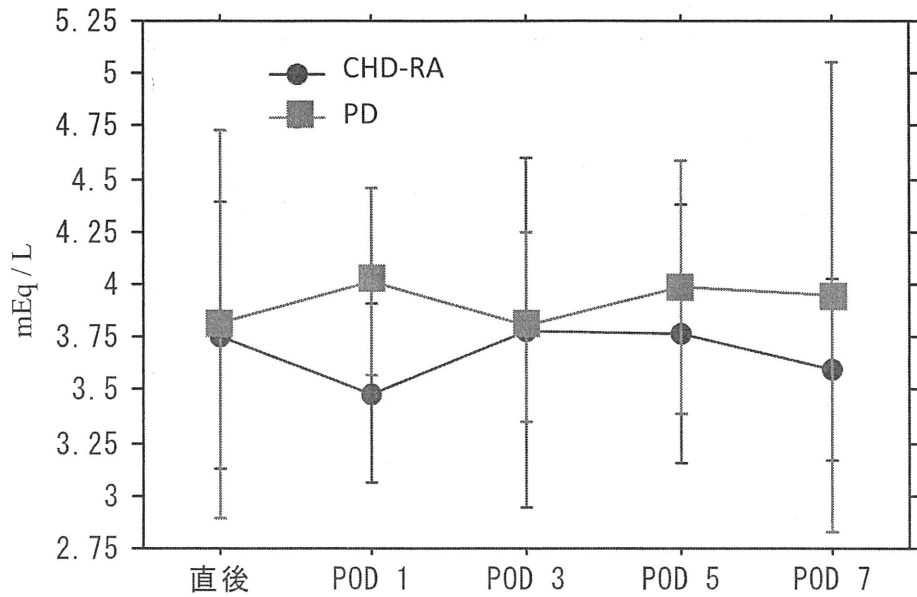


図9：各群の血清K値の推移

POD；術後

PD；腹膜透析法、CHD-RA；経皮経右心房持続的血液浄化法

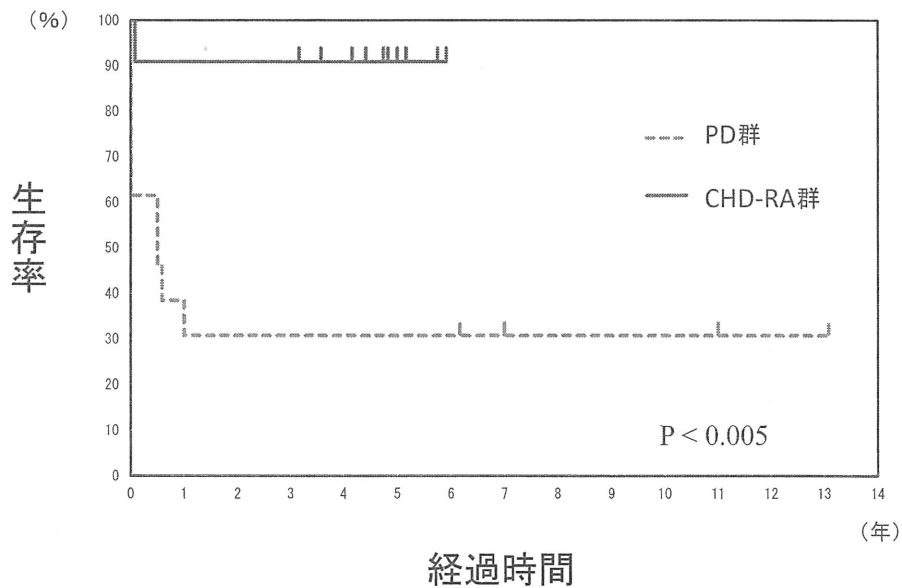


図10： Kaplan-Meier法による累積生存率

PD；腹膜透析法、CHD；経皮経右心房持続的血液浄化法

## 考 察

近年、新生児期や乳児早期に様々な要因で発症する腎不全に対して、ブラッドアクセスカテーテルや透析膜の進歩によって持続的血液浄化療法が比較的容易に導入されるようになってきた。<sup>1-7</sup> しかし、報告されている対象疾患は腎性ないしは腎後性の腎不全であり、新生児期・乳児早期開心術後の心機能不全に伴

う急性腎前性腎不全に対し通常は用いられていない。その理由は導入時ないしは回路交換時における循環動態に及ぼす容量負荷の変化が致命的な心不全を誘発する可能性が高いと考えられているためである。重症先天性心疾患開心術後では、重度心不全に起因する水分出納調節不全がベースにあるため、腎代替療法（CRRT）導入の目的は、腎前性以外の急性腎不全における CRRT とは根本的に意義が異なり、同一に論じることができない。すなわち、重症先天性心疾患開心術後 CRRT の主目的は除水を介した循環補助に他ならない。

従来、新生児期や乳児早期に手術介入が必要な重症先天性心疾患開心術後に併発する急性腎前性腎不全に対しては、導入時に循環負荷がかかりにくいと考えられている PD 法が唯一の方法とされてきたが、経静脈的に行う血液浄化法と比較して潜在的な不利が幾つか存在する。すなわち、PD 法では経静脈的血液浄化法と比較すると溶質除去効率が悪く血管作動性化学物質の除去が難しいと考えられている。<sup>8,9</sup> また、低体重児の腹腔内へのカテーテル挿入は盲目的であり、挿入法に熟練が必要で、適正に挿入しないと透析液の漏出や操作に伴う感染の危険性も懸念される。また、PD 用カテーテルの留置位置や大網被覆に起因した閉塞により正確な除水調節が難しい場合があり、カテーテルの入れ替えを余儀なくされることもある。さらに、PD 法では排液不全は、むしろ水分負荷となり循環動態を悪化させる。

一方、低体重児における持続的血液浄化療法（CHD 法）ではブラッドアクセス部位の制約、流量制限による浄化非効率性、導入時の循環動態への影響、血栓閉塞の危険性などが危惧される。<sup>10,11</sup> Ronco らは、低体重児の腎不全に対応できる経皮的に挿入する 4Fr の透析用ダブルルーメンカテーテルや血液ポンプと透析ポンプを統合した独自の統合回路を作成し、臨床応用し良好な結果を報告している。

これらの方法が普遍的な効果を示し、一般的に用いられるようになれば心機能に問題のない低体重児の CHD 法には福音となる。<sup>6</sup> しかし、新生児・乳児早期の重症先天性心疾患開心術後急性期のような特殊な状況下では、全身浮腫のため経皮経末梢静脈的にカテーテルを挿入することの困難や、血管透過性亢進による静脈虚脱に伴う脱血不良など循環回路の維持自体が困難であり、経皮経静脈的な導入は極めて難しい。新生児・乳児早期の重症先天性心疾患開心術後急性期に CHD 法導入・離脱に成功した報告に限定すると、我々が調べうる限り現在までに本邦で症例報告が 1 件認められるのみであった。<sup>12</sup>

緒言に提示した CHD-RA 法導入契機となる症例から、右心房にブラッドアクセスカテーテルを留置することで、新生児における経皮的中心静脈アプローチの限界とされている QB 値のおよそ 2 倍の流量が得られ、脱血不良や処置終了後の血管閉塞などの合併症を回避でき、低体重児でも安全に効率よく持続的血液浄化法を行うことが可能である知見を得た。この経験を参考に、CHD-RA 法を新生児・乳児早期の重症先天性心疾患開心術後急性期術後管理に計画的に導入し、連続 11 例全例において、安全かつ安定した開心術後管理を行うことに成功した。回路容量は、おおよそ 45ml であり、プライミングは Zero-balance ultrafiltration を簡便化したものであるが、研究では主に人工心肺の残血（残血がない場合は MAP 血）を用いることで、開心術後の循環血液性状に近い状態から開始するため循環動態への影響も最小限にできたと考えられた。<sup>13,14</sup>

除水に関して、表 3 示したように PD 法を施行した 13 例のうち体重 3kg 以上症例では 9 例中 2 例のみが不安定であったが、3kg 未満症例では 4 例全て不安定で管理に難渋していた。これは明確な基準ではないが、

3kg未満では腹腔内容量に比し透析液注入容量の安全域の幅が狭く、多く設定すると循環動態に悪影響を及ぼすし、少なくすると容易に透析効率が落ちるためと考えられた。一方、CHD-RA法では3kg未満3例を含む全ての症例で安定した効果を得ることができた。したがって、同法は3kg未満の体格の小さい症例で特に真価を発揮すると考えられた。

溶質除去効率に関して、溶質血中濃度の経時的な変化からPD法に比較しCHD-RA法が格段に優れていた。新生児では生理的浮腫に加え、潜在的な心不全が全身浮腫を助長しており、PD法において透析を司る腹膜、大網など腹腔内臓器全体も浮腫状態にあるため、さらに透析効率が落ちると考えられる。したがって、新生児期の開心術後において年長児や成人におけるPD法と同等の効率を得ることは根本的に不可能と考えられた。一方、CHD-RA法では人工透析膜を通して行われるので、溶質除去効率は全身浮腫の影響を全く受けず良好に保たれると考えられた。しかしながら、両群間で溶質除去効率が明らかに違っても、PD法により急性期を乗り越え、利尿が回復した症例の予後は決して悪くなかった。この事実からも新生児・乳児早期の重症先天性心疾患開心術後急性期において血液浄化法に求められる2大効果、すなわち①不要溶質の除去②除水のうち、除水がより重要であると裏付けられた。

両群間において対象疾患が若干異なるが、一般的に開心術において人工心肺時間および大動脈遮断時間は手術難易度を反映し、術後の心機能に大きく影響及ぼすと考えられている。したがって、CHD-RA群はPD群より大動脈遮断時間が長く、やや複雑な手術が多い傾向であった。しかしながら、複雑な手術が多い傾向のCHD-RA群では継続時間と人工心肺時間、大動脈遮断時間に相関性を見いだせなかったにもかかわらず、PDを離脱できた6例に関してはPD継続時間と人工心肺時間、大動脈遮断時間に逆相関を認め、一見矛盾した結果が示された。しかし、言い換えると人工心肺時間、大動脈遮断時間が短いのにPDが必要になると言うことは、術後心不全が強いことを意味しており、除水の厳密な調節ができないPD法による管理では、心機能や利尿の回復に時間を要するためPD継続時間が延長したと考えられた。一方、CHD-RA法では、手術に起因した心不全の強弱に影響される循環指標に応じて柔軟かつ厳密に除水を調整するため、全体としても早めにCHD-RA法を離脱できており、バラツキが少なくなるため相関を認めなかったのではないかと考えられた。

また、対象疾患の微妙な違いより、予後に関しても厳密に一元化した評価はできないが、CHD-RA法のメリットをよく反映したのは、両群ともに比較的症例の多い左心低形成症候群におけるNorwood手術（大動脈弓再建術式）の術後管理であり、PD法で管理した4例全てが早期ないし病院死亡していたが、CHD-RA法導入後は4例全例が救命できた。その要因として考えられるのは、大動脈再建術式は超低体温循環停止下に施行するが、この超低体温の影響で術後早期は肺血管抵抗が高度に上昇している。しかし、術後数時間で急激に肺血管抵抗が下がる時期があり、それに伴い一気に肺血流が増加し、結果的に急激な心室容量負荷を生じる。左心低形成をはじめとする右室型単心室では左室型単心室に比較して容量負荷対応能が先天的に低く、術後急性期の急激な前負荷（容量負荷）亢進が致命的な心不全の誘因となりやすい。肺血管抵抗が低下する時間に合わせてCHD-RA法により急速に除水をかけることで、心室に対する急激な前負荷増大を防止できたことが著効したものと考えられた。この迅速な対応はPD法では不可能である。

CHD-RA法の問題点として、現段階では術後胸骨閉鎖しない症例のみで右心房ブラッドアクセスカ



テータル留置が可能で、閉胸時にはカテーテルも抜去しなければならないため、閉胸に伴いCHD-RA法は一旦離脱することになる。閉胸に伴う物理的負荷が加わることで、その後も十分な利尿が継続的に得られるかの判断が難しく、現段階ではこの点を考慮してやや長めCHD-RA法を行ってから離脱するようにしており、経験を積み重ねることにより離脱時期のタイミングが明らかになると考えられる。<sup>15</sup> また、今回の症例群では専用の回路や透析器機が存在しないため、既存の点滴用延長管を組み合わせた自作の回路と既存のポンプを用いて行わなければならない、回路内の抗凝固コーティングがなされていないため血栓形成の問題、体外循環に伴う血液保温の問題などが存在する。回路内圧のモニタリングラインも増えるので、セッティングがやや煩雑な印象がある。さらに、自作回路であるがゆえ回路全体の適正な保温が難しく、体温管理は患児自体の保温も含めて十分注意する必要があると考えられた。<sup>16-18</sup>

我々は抗凝固に関してはナファモスタットメシル酸塩を用いてACTモニタリングを行うことにより、回路内凝固を防止することができた。また、自作回路にギプス用下巻き包帯を巻いて室温暴露を避け、透析用カラムに温風を当てるなどして保温に努め、体温低下を防止することができた。しかしながら、より適応範囲が拡大するためにはヘパリンやワーファリンコーティングを付した既製の専用回路や圧モニターを備えた専用ポンプが開発される必要があると思われた。<sup>6)</sup>

今後の研究課題として、閉胸状態でも施行できるようにカテーテル挿入部の縫合法や縫合糸を工夫することを考えており、抜去しても右心房から出血しないようにできれば、CHD-RA法を段階的に離脱できるようになるため応用範囲が広がるものと考えられる。また、IL-6をはじめとする腎機能障害に関連するサイトカインの動向に注目しており、これらの値が離脱の指標になり得るかなどを調査していく予定である。<sup>19,20</sup>

## 結 論

5 kg未満の開心術後急性腎不全において、右心房留置ブラッドアクセスカテーテルを用いた持続的血液浄化療法は安全に行うことができ、新生児・乳児早期の重症先天性心疾患開心術後の循環管理に有用であり、重症先天性心疾患の救命率向上に寄与できる。

右心房留置ブラッドアクセスカテーテルを用いた持続的血液浄化療法を、計画的に5 kg未満の重症先天性心疾患開心術後管理に応用した報告は、我々の調べうる限り、国内外を含めこれまでに認めていない。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご高閲いただきました心臓血管外科学教室の佐賀俊彦教授に深く謝意を表します。また、本研究にご協力いただきました近畿大学医学部奈良病院心臓血管外科の諸氏に深く感謝いたします。

## 利益相反

本論文に関して利益相反はありません。

## 参考文献

1. 徳富友紀ら (2001) 小児における血液浄化療法. 日児腎誌 14: 139-144
2. 吉村仁志 (2004) 小児に対する CHDF. 救急医学 28: 1243-1246
3. 永渕弘之、和田尚弘、吉村仁志 (2009) 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- ICU と CCU 別冊 33: 149-150
4. Hirasawa H (2008) Introduction: Why is CHDF the first-line blood purification for pediatric patients? Jpn. J. Pediatr. Surg., 40: 253-256
5. 矢崎順二ら (2009) 新生児に対し緩徐血液透析を安全に施行し得た 3 症例. 透析会誌 42: 515-520
6. Ronco C, et al. (2014) Continuous renal replacement therapy in neonates and small infants: development and first-in-human use of a miniaturised machine (CARPEDIEM). Lancet 383: 1807-1813
7. 和田尚弘 (2014) 我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～大河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 27: 91-95
8. Giuffre RM, Tam KH, Williams WW, Freedom RM (1992) Acute renal failure complicating pediatric cardiac surgery: A comparison of survivors and nonsurvivors following acute peritoneal dialysis. Pediatr Cardiol 13: 208-213
9. Pedersen KR, et al. (2008) Clinical outcome in children with acute renal failure treated with peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease. Kidney International 73: 581-586
10. Sadowski RH, Harmon WE, Jabs K (1994) Acute hemodialysis of infants weighting less than five kilograms. Kidney International 45: 903-906
11. Soma I, Hattori M (2008) Vascular access for children on continuous hemodiafiltration (CHDF). Jpn. J. Pediatr. Surg., 40: 257-262
12. Yamauchi S, et al. (2008) Interrupted aortic arch type B survived after single stage repair and continuous hemodiafiltration; report a case. Jpn. J. Thorac. Surg., 63: 1161-1164
13. Journois D, et al. (1996) High-volume, Zero-balanced hemofiltration to reduced delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in child. Anesthesiology 85: 965-976
14. Hackbarth RM, et al. (2005) Zero-barance ultrafiltration (Z-BUF) in blood-primed CRRT circuits achives electrolyte and acid-base hemeostasis prior to patient connection. Pediatr Nephrol., 20: 1328-1333
15. Matsuda K, Moriguchi T, Goto J, Tanagisawa M (2008) Optimal operational conditions of continuous hemodiafiltration for pediatric patients. Jpn. J. Pediatr. Surg., 40: 286-291
16. Takahashi Y, Ohama K, Kanno Y, Suzuki H (2008) Bedside console system for continuous hemodiafiltration in pediatrics. Jpn. J. Pediatr. Surg., 40: 275-280
17. Ishikawa K (2008) Extracorporeal circuits for continuous hemodiafiltration in critically ill children. Jpn. J. Pediatr. Surg., 40: 281-285

18. Kamei K, Shimizu N (2008) Pediatric monitoring blood purification (CHDF). *Jpn. J. Pediatr. Surg.*, 40: 293–298
19. Herskowitz A, Mangano DT (1996) Inflammatory cascade: A final common pathway for perioperative injury? *Anesthesiology* 85: 957–960
20. Kouchi K, et al. (2008) Severe cytokinemia and its treatment with continuous hemodiafiltration in children. *Jpn. J. Pediatr. Surg.*, 40: 341–346