

Critical care における血漿交換療法の適応と実際

山梨大学医学部救急集中治療医学講座

阪田 宏樹, 森口 武史

Hiroki SAKATA, Takeshi MORIGUCHI



1. はじめに

本稿ではcritical care領域で施行されるアフェレシスのうち、当院で最も多く施行している血漿交換 (plasma exchange, PE) について、「①高ビリルビン (bilirubin, Bil) 血症」, 「②川崎病」, 「③新型コロナウイルス感染症に伴う血液凝固異常」を対象とした適応についての考え方と実績を紹介する。

2. 高Bil血症に対するPE

1) PEの位置付けと施行時の工夫

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) scoreは、意識、呼吸、循環、肝、腎、凝固の6つの臓器障害を点数化して患者の重症度を把握するためのcritical care領域でよく用いられる指標であり、患者の重症度をよく反映し、治療が必要な重症患者の評価に広く利用されている。このSOFA scoreでは、肝機能の評価として総Bil (total Bil, T-Bil) 6.0 mg/dl以上を肝不全としており、多臓器不全患者で認められる高Bil血症は予後不良の兆候と認識されている。急性肝不全においては、タンパク合成能と解毒能の障害により出血傾向や易感染性、肝性脳症、腎不全などの合併症が引き起こされる。Critical care領域での肝不全の治療の軸は、肝臓の再生または肝移植を待つ間、肝臓の2大機能であるこの合成能と解毒能を補助・代替する目的で行う急性血液浄化療法を用いた人工肝補助療法 (artificial liver support, ALS) である。具体的には合成能障害に対しては、新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, FFP) を補充し、

解毒能の障害に対しては、持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration, CHDF) や血液濾過透析 (hemodiafiltration, HDF) を行い、大分子量物質を含む肝臓で処理できない老廃物を洗い出す。本邦では肝不全に対してPEが選択されることが多いが、PEは主に小分子量物質が中心であると考えられる肝性昏睡起因物質などのクリアランスが小さく、ALSとしては効果が不十分である。肝不全に対するALSの主役はCHDFやHDFなど小分子量物質の除去効率が高いアフェレシスであり、PEは凝固因子などのturn overの早いタンパク質を補充するFFP投与に伴う総タンパク濃度の上昇対策、すなわちタンパクスペースの確保を目的として施行する¹⁾。

PEの合併症には、代謝性アルカローシス、高ナトリウム血症、膠質浸透圧の低下などがある。2時間程度で施行する通常のPEはこれらの合併症の頻度が高く、重症患者に施行すると、循環動態への影響や脳浮腫の進行など問題点が生じることが多い。これらの合併症を軽減する目的と、Bilなどの分子量が大きく血管外プールの大きな物質の除去効率を上げる目的で、当院では、PEを6~8時間かけて施行するslow PE (SPE) を施行している²⁾。また、図1のようにCHDFをSPEの下流に配置することで小・中分子量物質の高効率持続的除去と、前述したPEの副作用軽減を可能にしている。

2) 当院におけるSPE + CHDF施行例

これまで無作為化比較試験で有効性が証明されたALSはなく、高Bil血症に対するSPEの有効性は明らかではない。しかし、上昇を続けていたり高値が遷延する高Bil血症にSPEを施行すると、それを契機に高Bil血症が改善する症例を経験することがある。そこで、当院における2006年12月~2017年9月のICU患者のうち、SPEを施行した高Bil血症の患者14人を対象とし、SPE施行前後のT-Bilの変

■ 著者連絡先

山梨大学医学部救急集中治療医学講座
(〒409-3898 山梨県中央市下河東1110)
E-mail: hsakata@yamanashi.ac.jp

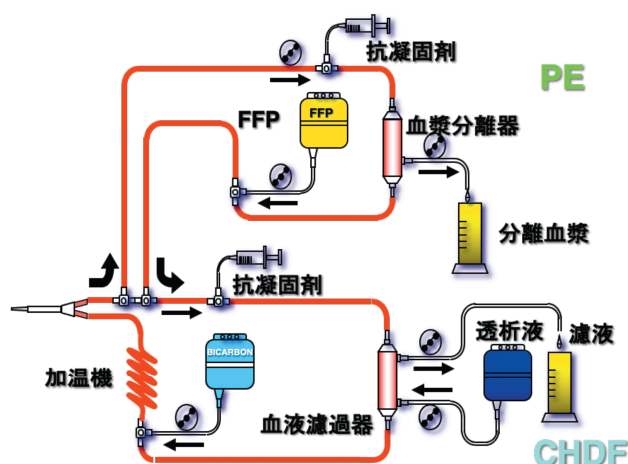


図1 SPE + CHDFの回路図

CHDF, continuous hemodiafiltration; FFP, fresh frozen plasma; SPE, slow plasma exchange.

化と翌日の再上昇、および予後の関係性を検討した。

対象患者の平均年齢は 63.5 ± 19.1 歳、高Bil血症の原因は14人中11人が敗血症性肝不全、2人がショック肝、1人が劇症肝炎であった。治療前のAPACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II scoreの平均は 24.4 ± 5.8 点、SOFA scoreの平均は 10.6 ± 3.2 点で、対象患者の28日死亡率は57.1%であった。

これらの患者に対し、血漿処理量60 ml/kg、血漿処理速度10 ml/kg/hr、FFP補充速度12 ml/kg/hrとしたSPE + CHDFを施行した。

対象患者を生存群と死亡群の2群に分け検討した結果を表1に示す。治療前のAPACHE II scoreとSOFA scoreは両群間に有意差を認めなかった。また、SPE前のT-Bilと24時間での上昇率および1回の施行におけるT-Bil除去率は両群間に有意差を認めなかった。一方でSPE翌日のT-Bilの再上昇率は、生存群22.9%に対して死亡群38.3%であり、死亡群において有意に高かった。このことから、SPE後のT-Bilの再上昇率が低い症例はSPEによる肝臓の解毒能の改善が得られた症例であると考えられ、SPEの施行が肝機能の改善に寄与する症例が存在する可能性が示唆された。

ALSとしてのSPEの効果は未だ不明であるが、前述のように臨床的にはSPE施行を契機に高Bil血症が改善する症例が一定数存在する。今後はどのような症例がSPEが有効な肝不全症例であるかを事前に判定できるか否かなど、さらに検討が必要であると考えられる。

3. 川崎病に対するPE

1) PEの適応と施行時の工夫

川崎病は乳幼児に発症する原因不明の疾患である。全身

性の血管炎から特徴的な症状を呈するが、特に冠動脈の炎症が冠動脈の拡張や瘤形成の原因となり、急性期の死亡や後遺症の原因となる。川崎病の急性期においては、大量 γ グロブリン療法 (IVIG) やインフリキシマブ投与など内科的治療に抵抗性の場合には、PEが推奨されている³⁾。

小児に対してアフレスシスを施行する際には、成人に施行する場合に留意すべき点に加え、主に体格が小さいことにより生じる問題が2つある。第一の問題は、priming volumeが循環血液量に比べて相対的に大きいことである。そのため、アフレスシス開始時の血圧低下や返血時の容量負荷をきたしやすい。

そこで当院では、アフレスシスを緩徐に開始するとともに小児専用血液回路などを用い、priming volumeを減少させている。また、体重30 kg以下の場合や30 kg以上であっても心機能が低下している場合には、回路を5%アルブミン液でprimingしている。体重20 kg以下の場合には、濃厚赤血球液とFFPの混合液でprimingし、血液製剤中のカリウム濃度とヘモグロビン値を調整するためにpre-dialyzationを施行することで、体重1 kg未満の超未熟児にも安全にアフレスシスを施行できるように対策している。第二の問題は、体格が小さいため体の熱容量が少なく、低体温を来しやすいことである。小児に体外循環を施行する場合、priming volumeが循環血液量に比べて相対的に大きいことから、回路の熱量損失が大きな問題となる。以前は血液回路を脱脂綿とアルミホイルで包み加温していたが、この方法では完全に低体温を回避できずinfant warmerを併用せざるを得なかった。現在では前述のpre-dialyzationなどの方法でpriming volumeを極端に減らす必要が薄れたことから、返血直前部分の血液回路にwarmer coilを接続し、38℃の恒温槽で血液を加温した後に返血することで、回路の保温やinfant warmerは不要になった。

2) 当院における川崎病に対するSPE + CHDF施行例

当院では、2016年2月～2021年2月の過去5年間で、19例の川崎病症例に対しSPE + CHDFを施行した。いずれの症例もIVIGやインフリキシマブ不応の重症例であったが、SPE + CHDF施行後に解熱傾向となりICU退室となった。以下に代表的な症例を提示する。

年齢は5歳の男児で、発熱4日目に頸部リンパ節の腫脹があり、近医に入院した。第5病日から眼球結膜充血、硬性浮腫、体幹の発疹が出現し、川崎病の診断でIVIGを開始された。第6病日に血圧低下および多呼吸が出現し、心エコー上心嚢液貯留と左室駆出率 (ejection fraction, EF) は25%と低下した。川崎病に急性心筋炎を合併したものと診断され当院小児科に紹介となり、同日ICU入室とした。入

表1 生存群と死亡群の比較

		生存群	死亡群	<i>P</i>
APACHE II score		24.8 ± 6.5	24.1 ± 5.6	0.415
SOFA score		12.2 ± 2.8	9.40 ± 3.1	0.053
SPE 前の T-Bil	[mg/dL]	24.3 ± 3.8	19.6 ± 11.1	0.170
SPE 前24時間のT-Bil上昇率	[%]	3.90 ± 6.8	6.10 ± 5.4	0.207
SPE 前後のT-Bil除去率	[%]	- 32.0 ± 7.4	- 35.0 ± 14.5	0.120
SPE 翌日のT-Bil再上昇率	[%]	22.9 ± 10.2	38.3 ± 16.4	0.0005 *

* : significant.

APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SPE, slow plasma exchange; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; T-Bil, total bilirubin.

室後、さらにEFが低下したため劇症型心筋炎に進行したと判断し、veno arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO)を導入しつつIVIGを続行した。しかし、VA-ECMO導入後も心機能の改善が得られず、治療抵抗性重症川崎病と診断し、第8病日から計3回SPE + CHDFを施行した。1回目のSPE + CHDF施行後、直ちに炎症反応の低下と解熱が得られ、EFも改善し第13病日には十分な余力を持ってVA-ECMOを離脱した。心機能が極端に低下している症例に対しても、SPE + CHDFを施行することで治療効果が望めることを示唆する症例である。

4. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するPE

1) PEの位置付け

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の感染によって引き起こされるCOVID-19の世界的な流行が続いている (2021年10月現在)。重症例のCOVID-19は、サイトカインストームによる全身性の過炎症状態、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、血栓塞栓症、および多臓器不全、稀に髄膜炎や乳児の心肺停止をきたすなど、多彩な症状が特徴である^{4)~6)}。また、小児においては複数臓器に炎症を認める小児多系統炎症性症候群 (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C) が発症し、その中に川崎病と類似した症例がみられるとの報告もある⁷⁾。これまでに、重症COVID-19にPEを施行することにより、炎症性サイトカイン、ウイルス、抗線溶系mediatorやフィブリン分解産物などを除去することで、ARDSや血栓塞栓症および多臓器不全の治療につながる可能性が示唆されてきた^{7)~10)}。しかし、COVID-19に対するPEの有効性を検討した大規模研究はなく、PEによって抗炎症性mediatorや血漿タンパク質、治療のための薬剤も非選択的に除去されてしまうといった批判的な意見も散見される^{11),12)}。

また、COVID-19症例にみられる炎症性mediatorは一般的な敗血症などに比べて活性が低く、いわゆるnon-renal indicationとしてのアフェレシスの有用性には疑問が残る。PEの高サイトカイン対策としての有用性はCHDFなどに比べて非常に低いため、サイトカイン対策としてのCOVID-19に対するPEの適応については慎重な判断が求められる。一方で、COVID-19に特徴的な凝固異常は重症化するとFFP投与など一般的な敗血症性の凝固異常対策では制御が難しく、血栓症などから組織壊死をきたし管理に難渋する症例も多く報告されている^{13),14)}。PEはこのCOVID-19に特徴的な難治性の凝固異常に対し有効であると考えられる症例を経験したため、以下に提示する。

2) 当院におけるCOVID-19に起因する凝固異常に対してPEを施行した1例

ECMO管理を要したCOVID-19症例8例のうち、凝固異常の改善にPEが有効であった1例を提示する。

症例は66歳の男性、喫煙歴と慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) の既往あり。倦怠感で発症し、第4病日に近医のCOVID-19 PCR (polymerase chain reaction) 検査で陽性と判明した。第5病日に当院に入院となり、抗菌薬、ファビピラビル、デキサメタゾンの投与を開始した。入院当初は酸素2 lで酸素化は維持されていたが、徐々に酸素需要は増大し、第11病日にICU入室、人工呼吸器管理とした。ICU入室後、レムデシビルの投与を追加し、PaO₂/F_IO₂ ratioは150程度で推移していたが、第13病日FDP (fibrinogen/fibrin degradation products) 24.8 μg/ml、第18病日にはFDP 180.9 μg/mlと急速に上昇を認めたのち、同日突然の心肺停止状態となり、veno arterial venous (VAV)-ECMO導入とした。急変後に心エコーで著明な右心負荷所見を認めたことから、肺血栓塞栓症による心肺停止と判断した。ECMO導入後より、recombinant thrombomodulin (rTM)、antithrombin III

(AT3), ヘパリンの投与を開始した。しかし, 第21病日に突然再度の心停止と同時にECMO回路の完全閉塞をきたし, 蘇生を行いながらECMOカテーテルの入れ替えと回路交換を行い, 自己心拍の再開を得た。蘇生後の造影CTでは, 両側肺動脈の血栓閉塞と縦隔内出血を認めた。FFP投与にもかかわらずプロテインC活性は36%と低値であり, 通常の抗凝固療法では肺塞栓症の改善は得られないと判断した。T-Bil 7.2 mg/dlと肝不全も認められたことから, 過凝固状態を解除する目的とあわせてPEを導入した。3日間のPEにより血圧の上昇が得られ, VAV-ECMOからVV-ECMOへの切り替えを行った。PE施行前の血小板数は, 連日20単位の輸血にもかかわらず1.5万/ μ lと低値であったが, PE施行後は血小板20単位の単回投与で血小板7.9万/ μ lまで改善した。

本症例の血液凝固異常について考察する。肺塞栓症で発症した血栓傾向に対しrTM, AT3, ヘパリンを投与したが, 再度肺塞栓症による心停止をきたした。凝固抑制系と線溶系の改善のためAPC(activated protein C)やtissue plasminogen activator (tPA)の補充を検討したが, 致死的な出血性合併症が予想されたためPEを選択した。PE後にはプロテインC活性は36%から71%へと上昇し, Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)は70 ng/ml以上から18 ng/mlへと低下した。凝固亢進を示すthrombin-antithrombin complex (TAT)は17 ng/mlから9 ng/mlへと改善し, 線溶系亢進を示すplasmin- α_2 plasmin inhibitor complex (PIC)は0.8 μ g/mlから1.4 μ g/mlへと改善した。このことから, PEにより, 凝固線溶系のバランスの改善が得られたと判断した。

COVID-19において, 血液凝固異常の合併例は感染初期からDダイマーやFDPの上昇がみられることが報告されており¹⁵⁾, そのような症例には早期からの血栓症対策が必要である。しかし, 本症例のようにCOVID-19にみられる一般的な凝固異常対策に抵抗性を示す場合には, PEが有効である可能性が示唆された。

5. まとめ

高Bil血症, 川崎病, COVID-19に対するPEに関する大規模研究はなく, 有効性や適応については今後も検討が必要であるが, 本稿の症例で示したようにPEを契機にそれまでの重篤な病態が寛解に向かうことをしばしば経験している。特に, 当院で施行しているSPE+CHDFは, ICU管理を要する循環動態が不安定な患者や小児にも安全に施行

できる優れた手法であり, PEによって病態の改善が期待できる各種疾患に広く適応可能であると考えている。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) 日本アフェレシス学会: アフェレシスマニュアル改訂第3版. 学研メディカル秀潤社, 東京, 2010, 200-8
- 2) Sadahiro T, Hirasawa H, Oda S, et al: Usefulness of plasma exchange plus continuous hemodiafiltration to reduce adverse effects associated with plasma exchange in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* **29**: 1386-92, 2001
- 3) 三浦 大, 鮎沢 衛, 伊藤秀一, 他: 日本小児循環器学会川崎病急性期治療のガイドライン(2020年改訂版). *Ped Cardiol Card Surg* **36**: S1.1-S1.29, 2020
- 4) Kim JS, Lee JY, Yang JW, et al: Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics* **11**: 316-29, 2021
- 5) Merrill JT, Erkan D, Winakur J, et al: Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. *Nat Rev Rheumatol* **16**: 581-9, 2020
- 6) Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al: A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* **94**: 55-8, 2020
- 7) Emeksiz S, Çelikel Acar B, Kibar AE, et al: Algorithm for the diagnosis and management of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Int J Clin Pract* **75**: e14471, 2021
- 8) Tabibi S, Tabibi T, Conic RRZ, et al: Therapeutic Plasma Exchange: A potential Management Strategy for Critically Ill COVID-19 Patients. *J Intensive Care Med* **35**: 827-35, 2020
- 9) Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S, et al: Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* **99**: 214-8, 2020
- 10) Faqih F, Alharthy A, Abdulaziz S, et al: Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomised controlled clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* **57**: 106334, 2021
- 11) Lu W, Kelley W, Fang DC, et al: The use of therapeutic plasma exchange as adjunctive therapy in the treatment of coronavirus disease 2019: A critical appraisal of the current evidence. *J Clin Apher* **36**: 483-91, 2021
- 12) Shokouhi S, Barati S, Kazemini N, et al: Evaluating the elimination status of medications used for COVID-19 during hemoperfusion and therapeutic plasma exchange: A review. *Int Immunopharmacol* **97**: 107707, 2021
- 13) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* **383**: 120-8, 2020
- 14) Levi M, Thachil J, Iba T, et al: Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* **7**: e438-40, 2020
- 15) Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al: Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* **383**: 120-8, 2020