

特集 : Critical Care Nephrology

# 小児 AKI と集中治療

Pediatric AKI in critical care nephrology

北山浩嗣 和田尚弘

Hirotsugu KITAYAMA and Naohiro WADA

## 要 旨

小児の AKI は現在は KDIGO の AKI ガイドライン(2012 年発表)の定義が小児も含んでいるため、これに基づいていくものと思われる。急性腎不全は、成人の定義に則って多くの定義があった。成人で RIFLE 分類, AKIN の AKI 定義が提唱されるなか、小児では 2007 年に RIFLE 分類を修正して pRIFLE 分類が提唱された。この分類は eGFR を計算して診断する方法をとっていた。

わが国では日本人小児の Cr 正常値が報告され、簡便で有用な eGFR 計算式も作成された。AKI 診療においては、どうしても Cr の値からステージ診断されるため AKI 診療と Cr は切っても切れない関係にあり、その理解は重要である。Cr 正常値の確立によって小児の AKI 診療は格段に容易になった。

以前は AKI で腎臓内科が診療する症例は腎疾患が多かった。しかし、近年では sepsis から AKI を呈した症例が増加した。早期に sepsis や AKI を認識して適確な対処で保存的療法を行えば、急性血液浄化療法を行わないで症例が増加すると推測される。

保存的加療を行っても、悪化傾向であれば急性血液浄化療法の適応となる可能性がある。基本的な診療(病歴, 理学所見, バイタルサインなど)とともに、臨床経過(治療反応性など), PELOD スコア, %FO, AKI に対するバイオマーカー(L-FABP)などを総合的に考えて、時期を逸せず急性血液浄化療法の適応を決定する。

小児に対する急性血液浄化療法は、わが国の精巧な装置やカテーテルの技術に支えられて、体重 1 kg の新生児でも安全に施行することが可能となった。症例数はかなり増加

して、2008 年、2012 年に全国調査のデータが出され方向性が示されている。

2005 年に米国から出された報告とあまり差のない救命率であった。しかし小児領域における急性血液浄化の課題は多く、それらがさらに改善され、元気にこども達が家に帰っていけることが期待される。

## はじめに

小児の急性腎不全は、成人の定義に則って多くの定義があった。成人で RIFLE 分類が発表<sup>1)</sup>され、小児では pediatric RIFLE (pRIFLE) が提唱<sup>1)</sup>され、一時期この pRIFLE に基づく報告が増加した。しかし 2012 年に小児も含めた概念として、KDIGO から AKI ガイドラインが発表<sup>2)</sup>された。

わが国では日本人小児の Cr 正常値が報告<sup>3)</sup>され、簡便で有用な eGFR 計算式も作成された。AKI 診療においては、どうしても Cr の値からステージ診断されるため AKI 診療と Cr は切っても切れない関係にあり、その理解は重要である。

小児に対する急性血液浄化療法は、2005 年に米国から多施設共同研究で論文<sup>4)</sup>が報告され、わが国でもそれに引き続くように 2008 年<sup>5)</sup>と 2012 年<sup>6)</sup>に全国調査データが報告され急性血液浄化療法と AKI 診療の方向性が示された。

## AKI の定義とその診断方法

小児科領域でも、成人と同様に AKI の定義が作成され、実際の臨床で使用され始めている。成人では、RIFLE 分類<sup>1)</sup>, AKIN の AKI 定義が報告され、2012 年に KDIGO が AKI を定義したものが主に使用されていると思われる。

小児科領域では、RIFLE 分類を受けて pRIFLE 分類が定

表 1 小児 Cr 正常値(日本人正常値)

年齢	男児	女児	2~12 歳の小児 Cr 正常値 =0.3×身長(m)
3~5 カ月	0.20	0.20	eGFR(日本人用) =k×身長(m)×100/Cr k=0.35(2~12 歳)
6~8 カ月	0.21	0.21	
9~11 カ月	0.23	0.23	
1 歳	0.23	0.23	
2 歳	0.24	0.24	
3 歳	0.27	0.27	
4 歳	0.30	0.30	
5 歳	0.34	0.34	
6 歳	0.34	0.34	
7 歳	0.37	0.37	
8 歳	0.40	0.40	
9 歳	0.41	0.41	
10 歳	0.40	0.40	
11 歳	0.45	0.45	
12 歳	0.53	0.52	
13 歳	0.59	0.53	
14 歳	0.65	0.58	
15 歳	0.68	0.56	

小児 CKD 委員会 2010 年

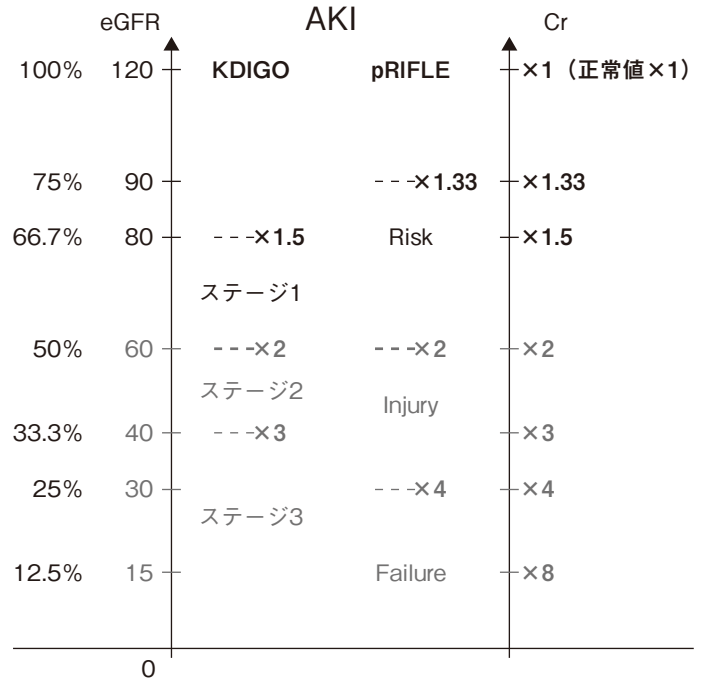


図 1 日本人小児正常 Cr, eGFR からみた AKI ステージ (KDIGO, pRIFLE)

正常値の絶対値を 120=100% とした場合(小児 CKD と同じ設定)

義され、それに基づく報告<sup>1)</sup>が散見される。2012 年の KDIGO による AKI 定義は小児も含めて定義されている。

いずれにしても Cr 値(尿からも決定可能)から AKI のステージが決定される。したがって Cr 値の理解が重要となり、この Cr 値が成人とは大きく異なる部分となる。幸い日本小児 CKD 研究グループから、日本人小児の Cr が標準化され、多くの報告<sup>3,7,8)</sup>がなされている。小児腎機能評価の手引きもダウンロードが可能であり参照されたい。

### 日本人小児の Cr 値(表 1)

Cr は筋肉から産生・代謝されるため、体格が大きくなると筋肉が増加して Cr 値は上昇する。2~12 歳は Cr=0.3×身長(m)というシンプルで利用しやすい式から算出される。また、2 歳以上 19 歳未満では、身長を変数とした五次式で Cr の正常値と eGFR を算出することが可能である(P-CKD のホームページ, <http://www.pckd.jpn.org/>から算出用エクセルファイルのダウンロードが可能)。

2 歳以上 12 歳未満の eGFR は、 $eGFR=0.35 \times \text{身長(m)} \times 100 / \text{Cr(mg/dL)}$  の簡易式からも算出可能である。この式はシンプルであるため利用価値が非常に高い。すなわち、AKI で汎用されている倍率で、(基準値から)Cr が 1.5 倍, 2 倍, 3 倍となると、(分母の Cr が 1.5 から 3 倍になるので) eGFR が正常(絶対値: 正常値を 100% とした%) = 約 120:

100%) の 2/3 倍(80: 66.7%), 1/2 倍(60: 50%), 1/3 倍(40: 33.3%)となる。この事実は、ベッドサイドで非常に利用しやすく有用である(図 1)。前述の手引きのなかでは、3 カ月以上 12 歳未満までこの簡易式で CKD ステージを確定している。

2 歳未満の Cr 基準値については、表 1 の Cr 基準値を参照して利用することとなる。2 歳以上の小児は身長がわかれば Cr の正常値が算出でき、その Cr 値を利用して eGFR も算出することができる。

7 日以内の Cr 値がなく、日本人の正常値を基準値として AKI 診断に使用する場合は、慢性腎臓病(CKD)が診断されている可能性があることにも留意すべきである。

### Cr による pRIFLE(表 2)と KDIGO の AKI 定義(表 3)の関係(図 1)

pRIFLE は eCrI(eGFR より算出)が、正常の 100% から、25% 減少を Risk, 50% 減少を Injury, 75% 減少を Failure と診断すると定義している。これは、前述の日本人小児の Cr 値と eGFR の式から考えると、基準 Cr 値の 4/3 倍, 2 倍, 4 倍となり成人の AKI 診断定義(1.5, 2, 3 倍)とはずれが生じることになる。(pRIFLE の定義は CKD のステージ

表 2 Pediatric-modified RIFLE (P-RIFLE) criteria

	推定 GFR による分類	尿量による分類
Risk	eCCI が 25 % 以上低下	<0.5 mL/kg/時が 8 時間以上継続
Injury	eCCI が 50 % 以上低下	<0.5 mL/kg/時が 16 時間以上継続
Failure	eCCL が 75 % 以上低下, もしくは eCCI が 35 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未滿	<0.3 mL/kg/時が 24 時間以上継続, または無尿が 12 時間以上継続

eCCI : estimated creatinine clearance, ESKD : end-stage kidney disease, RRT : renal replacement therapy, 尿量は十分な体液量管理がなされた状態での値

$eCCI = 0.48 \times \text{height (cm)} / Cr \times 1.73 / \text{体表面積}$

体表面積 = 体重<sup>0.425</sup> × 身長<sup>0.725</sup> × 71.84

表 3 KDIGO 小児・成人用 AKI ガイドラインの定義・病期

	sCr 基準	尿量(十分な体液量管理がなされた状態での値)による基準
ステージ 1	sCr 0.3 mg/dL 以上の上昇 または sCr > 1.5 倍	<0.5 mL/kg/時が 6 時間から 12 時間持続
ステージ 2	sCr > 2 倍	<0.5 mL/kg/時が 12 時間以上持続
ステージ 3	sCr > 3 倍か 18 歳以上では sCr ≥ 4 mg/dL への上昇か 腎代替療法を受けた場合か 18 歳未満では eGFR 35 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未滿へ低下	<0.3 mL/kg/時が 24 時間以上持続 または 無尿が 12 時間以上持続

1, 2, 3 と合致している。) )

pRIFLE は, KDIGO の定義のステージ 1(基準 Cr 値の 1.5 倍)よりも早期に Risk(1.33 倍=4/3 倍; pRIFLE)を診断できる。KDIGO のステージ 3(3 倍)については診断が遅くなるという特徴がある。(ステージ 2 については pRIFLE も KDIGO も同じ定義)

Risk: ステージ 1 の AKI をより早期に確認できることは, より早期に AKI を診断できて良い面もある可能性がある。しかし, 基準 Cr 値の 4/3 倍は, ちょうど 97.5 パーセントイルと合致していることになり早期過ぎる可能性もある。今後の検証が必要である。

Failure: ステージ 3 を KDIGO より遅く診断することの弊害はあまりないものと想像されるが, 早期に診断して良い管理をしようとしているにもかかわらず遅く診断することは, AKI の概念に反するように思われ今後の検証が必要である。

近年では新生児 AKI の報告も散見され, 新生児の AKI の評価は KDIGO の定義で行われている。小児では pRIFLE と

KDIGO の両方の定義による報告が散見されるが, 2012 年の KDIGO の AKI ガイドラインの発表以降は KDIGO の AKI 定義による報告が増加している。また pRIFLE は eGFR を算出せねばならず, 臨床ベッドサイドで使用するには煩雑である。一方, RIFLE, AKIN, KDIGO の AKI の定義は Cr 基準値の 1.5, 2, 3 倍となっており, 簡便で臨床で使用することが容易である。データ集積した研究に関しても, pRIFLE でも KDIGO でも大きな違いがなかった<sup>10)</sup>。eGFR が不要な KDIGO の定義が臨床で使用しやすいと考えられる。

#### 尿による P-RIFLE(表 2)と KDIGO の AKI 定義(表 3)の関係

尿による P-RIFLE(pediatric-modified RIFLE)と KDIGO についても多少の違いがみられる。KDIGO は, ステージ 1 は 0.5 mL/kg/時未滿が 6 時間から 12 時間持続, ステージ 2 が 0.5 mL/kg/時未滿が 12 時間以上持続, ステージ 3 が 0.3 mL/

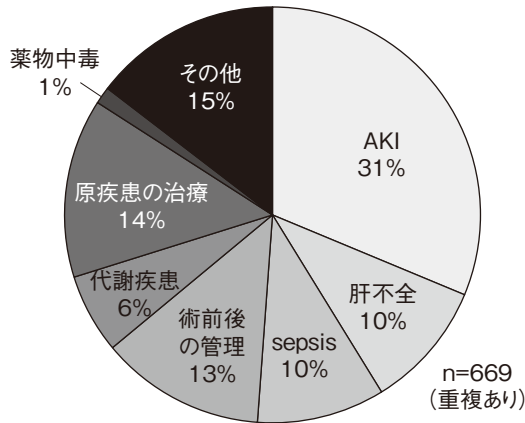


図 2 2011 年急性血液浄化全国統計(日本)  
n=669(重複あり)

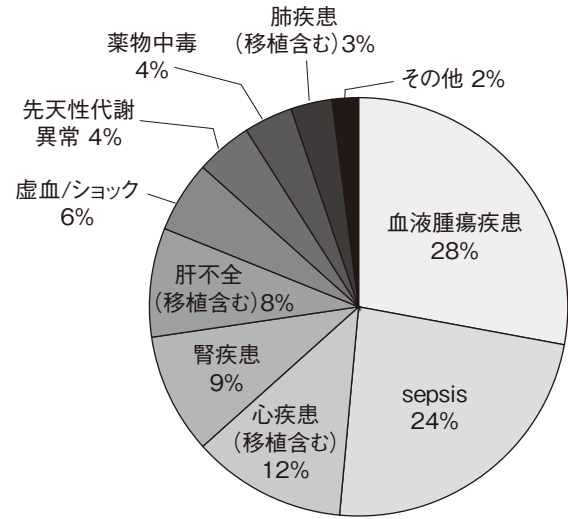


図 3 2001~2005 年 ppCRRT データ

kg/時未満が24時間以上持続または無尿が12時間以上持続とされている。

これに対して P-RIFLE では, Risk が 0.5 mL/kg/時未満が 8 時間以上持続, Injury が 0.5 mL/kg/時未満が 16 時間以上持続, Failure が 0.3 mL/kg/時未満が 24 時間以上持続または無尿が 12 時間以上持続とされている。

P-RIFLE と KDIGO の定義は, 尿量(mL/kg/時)は同じ 0.5 と 0.3 である。時間は多少の違いが認められ, KDIGO で 6, 12, 24 時間のところ, pRIFLE では 8, 16, 24 時間で判定することになっている。しかし時間についても大きな違いはなく, 実際に小児で急性血液浄化療法が施行された 24 症例において, 尿における P-RIFLE と RIFLE (KDIGO と同じ尿の定義)で比較すると Risk, Injury, Failure の数がそれぞれ全く同じであった。この報告<sup>9)</sup>では尿による評価と Cr での評価が比較されており, 成人の報告<sup>10)</sup>と同様に, 重症度は尿量よりも Cr による評価のほうが高かった。

小児の報告の考察では, 「in の量(補液量)が多ければ out が多くなりマスクされることが問題点である。またこれを解決するためには, out の尿だけでなく, in, out のバランスや Cr と合わせて評価する必要がある」と指摘している。in, out バランスに関しては, %FO がその指標として注目されており後述する。

### 小児 AKI 診断の目的

臨床においては, 小児でも成人と同様に AKI のステージが上がれば死亡率が上昇する。そのため, 早期に AKI を認識してその対処を行う。急性血液浄化療法を行う前に保存

的加療を行い, 急性血液浄化療法を回避できる症例も多くあると推測される。保存的加療を十分に行っても改善傾向とならずに適応となれば急性血液浄化療法を行う。

ここで問題となるのは, 小児に対する急性血液浄化療法はどこでもできるという体制にはないことである。適切なタイミングで急性血液浄化療法施行が可能な施設へ搬送することも大切な対処の一つとなる。KDIGO のガイドラインでは, ステージ 2 となったら搬送を考慮するとされている。実際に搬送するかどうかは AKI ステージとともに, 理学所見, PELOD スコア, 診断, %FO, 尿中バイオマーカー, その他臨床経過, 治療反応性を総合的に考えて, 搬送する側の病院と搬送される側の中核病院とが相談して搬送するかどうかを決定することになる。また, 各地域の社会的な状況によっても変わってくる。いずれにしても, 早期に AKI を認識してその対処を行い救命率を上げることが大きな目標の一つである。

研究においては, 以前は急性腎不全として多くの定義があり, 論文があっても定義が異なるため, 単純な比較すらできない状況であった。しかし定義が統一されれば, 施設間での比較が容易となり大きなデータでの研究が可能となる側面もある。今後は統一された AKI の定義から, 有用なデータが報告されることが期待される。

### AKI の原因診断

小児で急性血液浄化療法が行われた症例の原因診断に関しては, わが国では 2012 年にアンケート調査を行ってまと

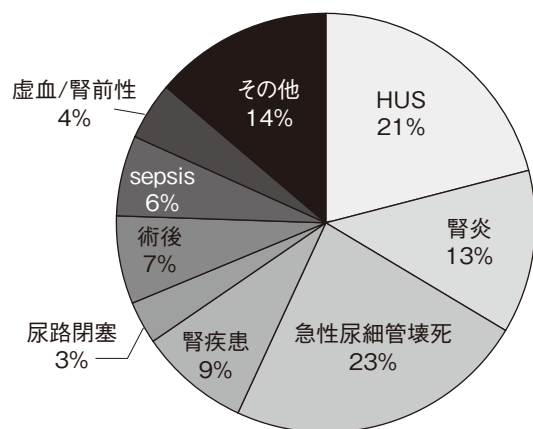


図 4 1990 年代の小児急性腎不全の主な原因  
HUS : hemolytic uremic syndrome 溶血性尿毒症症候群(文献 38 より引用, 一部改変)

められている。具体的な疾患名は多い順に AKI, 肝不全, sepsis などがあげられている(図 2)。

米国からの報告では, ppCRRT(prospective pediatric continuous renal replacement therapy)のグループが 2001~2005 年の 344 症例をまとめている。疾患名は多い順に血液腫瘍疾患, sepsis, 心疾患などがあげられており, 近年では移植に関連した急性血液浄化療法が増加していることを指摘している(図 3)。

1990 年代に Flynn らがまとめた報告では, HUS, 腎炎などの腎疾患による AKI に対する透析が行われていたとされている。腎疾患から, sepsis や移植医療でみられる AKI に対する急性血液浄化療法へと推移していることがわかる(図 4)。わが国でも同様の推移がみられる。

## 小児 AKI に対する管理

小児 AKI の原因疾患は多岐にわたるため, 画一的に治療を決定することは不可能である。しかし, 原疾患への加療と並行あるいは先行して AKI に対する管理を行うことは可能である。その根幹としては, 成人と同様に, 1)血管内ボリュームを適正に保つ(輸液療法), 2)腎臓血流量を適正に保つ(強心薬, 血管収縮・拡張薬の適正使用), 3)腎障害から生じる電解質異常, 酸塩基平衡異常, 溢水, 尿毒症に対する治療(保存的療法, 血液浄化療法), 4)腎障害を起こす薬剤を使用しないか(造影剤などの不使用), 適正な量に調整する(抗生物質などの減量調整), 5)AKI 特異的治療法はまだ研究段階(例えば活性酸素に対する治療など), 6)腎前性, 腎性, 腎後性腎不全に対する原疾患治療, 7)適正な栄

養管理, などが考えられる。

早期に AKI と診断し, 必要な治療(補液, 強心薬を含めた血管作動薬, 利尿薬の適正使用)を迅速に行いながら, 従来からいわれている腎前性, 腎性, 腎後性腎不全かの原因診断を併行して行い, 原因診断に対する治療を行うことも重要である。また急性血液浄化療法を行うタイミングを逸することなく, 適切なタイミングで導入することも重要である。

### 1. 保存的療法

急性血液浄化療法が必要となる最も多い疾患は, 以前は腎疾患(HUS など)であったが, 近年では sepsis が増加してきている。いわゆる septic AKI を念頭に置いた対処は重要である。特にショックを呈している場合は sepsis を念頭に置いた初期の加療が重要となる。

小児の sepsis の実際の臨床では, Pediatric Advanced Life Support(以下, PALS)の敗血症アルゴリズム, あるいは SSC2008 と SSC2012 の小児の敗血症性ショックの管理アルゴリズム(図 5)に完全には従わなくても, 参考あるいは近い方針で加療されているのではないと思われる(成人では EGDT や SSC になるとと思われる)。

### 2. 補液

ショックのある sepsis(septic shock)の場合は, 急速輸液療法(細胞外液製剤を 10~20 mL/kg を 5~10 分程度で投与すること)を 3~4 回繰り返すこともある。生理食塩水のみ場合はアシドーシスを呈することがあり, 酢酸リンゲル液も併用する。また過少・過剰にならないように適正量投与を目指す。ボラス投与しても循環の改善傾向がなければそれ以上の投与は不要な可能性があり, 適正に評価して過剰投与とならないようにする。

SAFE study でアルブミンの優位性は否定され, KDIGO の AKI ガイドラインでもアルブミンは投与しないとされている。しかし低アルブミン血症を伴う sepsis ではアルブミン投与[5% アルブミン 10~20 mL/kg(成人量 500 mL)を 5~10 分程度でボラス投与]が考慮されるとの報告<sup>11)</sup>もあり, 各施設での検討や新たな研究成果が必要である。

非 sepsis で下痢・嘔吐などの血管外への水の漏出(capillary leak なし)がない場合は sepsis(capillary leak あり)よりも少ない輸液量で回復可能である。sepsis で輸液量が増加する理由は, 血管外へ水が漏れて有効循環血液量を保つことができないためである。

ショックはないが有効循環血液量が少ない場合は, ボラス投与ではなく 1~2 時間で 10 mL/kg 程度投与し, 循環の反応性などを評価しつつ適正な量を投与する。

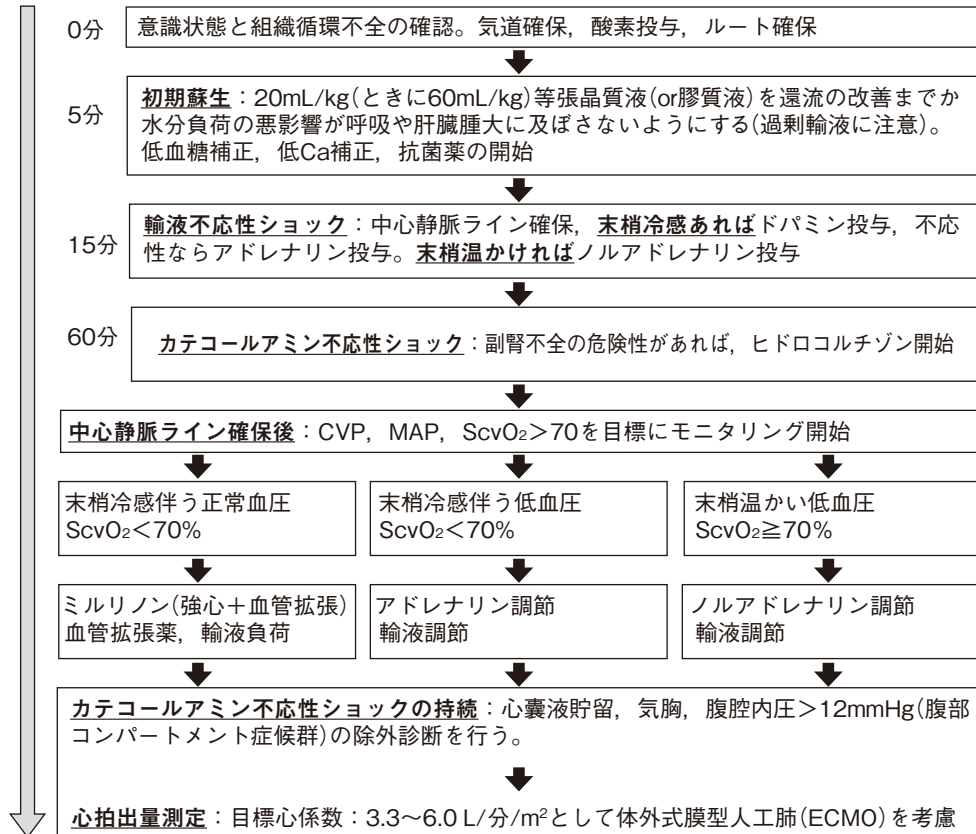


図 5 小児敗血症性ショックの管理

### 3. 強心薬，血管作動薬の投与

Sepsis や septic shock の場合は強心薬の投与を躊躇しない。概略としては(詳細は小児敗血症性ショックの管理のアルゴリズム<sup>12~14)</sup>, 図 5 参照), 軽症であればドパミン, 血管拡張性ではノルアドレナリン, 血管収縮性ではアドレナリンを投与する。血圧が正常で血管収縮性ではミルリノンを投与する。理想的には, 中心静脈ルートを確保して適正な評価を行いつつ上記血管作動薬を使用する。

小児の非 sepsis, 非循環器疾患で血管作動薬が必要となる症例は少ないが, 血管外へ水が漏れる病態の疾患群では血管作動薬が必要となる可能性がある。

ドパミンに関しては, 大規模研究で低用量ドパミンの AKI に対する効果は否定され, AKI ガイドラインでも否定されている。ドパミンは AKI に対してではなく, 循環(昇圧作用, 心拍出増大)に対する適応で使用する。

### 4. 溢水における利尿を促す薬剤の投与

#### 1) ループ利尿薬

補液, 強心薬と加療してきて, 乏尿性の AKI の場合は次第に有効循環血漿量が増加してくる。経過が良好な場合(原因疾患が改善傾向)は自然と排尿されてくる。しかし,

重症の場合や原因疾患が改善しないときは溢水傾向となり, 排尿による水バランスのコントロールが必要となる。KDIGO のガイドラインでは「AKI の予防目的で利尿薬を使用しない。」「溢水：体液過剰に対してのみ利尿薬を使用する。」とされている。また, 利尿薬の使用は腎毒性があるため短期間にすべきである。利尿薬の効果がなければ保存的加療の限界と考え, 急性血液浄化療法へのタイミングを逸しないようにすることが重要である。溢水に対しては, 輸液量が過剰にならないように適正に調整することも重要である。

実際には成人と同様に, ループ利尿薬(ラシックス)を使用することが多い。急性期は循環血漿量の変動を少なくして循環への負荷をより少なく管理したいところであるが, 単回投与の場合は血管内ボリュームの変動が大きく, 急性期の治療に適さないことがあるため, 持続投与も念頭に置くべきである。[小児の臨床の現場では, 小児のバイタルサインの正常値(表 4)とその患児にとって最も適正な脈拍がどのあたりかを意識しながら診療することは重要である。] また持続投与を考慮する理論的な理由としては, 単回投与では, 急激な循環血漿量の減少がレニン・アルドステロン

表4 小児のバイタルサインの正常値

年齢(歳)	呼吸数	心拍数	収縮期血圧 (mmHg)
<1	30~40	110~160	70~90
2~5	25~30	95~140	80~100
5~12	20~25	80~120	90~110
12<	15~20	60~100	100~120

患児のそれぞれの基礎となるバイタルサインの把握が重要

系などを介して腎血流が減少し AKI に対して悪影響があるとも推測されるためである。

## 2) $\alpha$ 型ヒト心房性利尿 Na ペプチド(human atrial natriuretic peptide : hANP)

hANP は、作用として利尿効果と血管拡張作用があることを理解しておくことが重要である。

Sepsis について考えると、循環血漿量減少、血管拡張が sepsis 病態にあり、そこで hANP を投与すると血圧が低下して悪影響(低血圧)となることがあるのは血管拡張作用が原因である。

実際には、septic shock の発症時を 0 時間として、補液、強心薬投与、感染巣の適正管理を行い、10~24 時間で循環が落ち着いているところで、低血圧とならないように hANP の投与を少量から開始する。その後循環、循環血漿量に注意しながら hANP を増量すると、48~72 時間程度で利尿期に入ることが多い(症例の循環動態の確認が重要である)。

## 小児の急性血液浄化療法の適応とその関連

小児においても、成人と同様に明確な適応基準は存在しない。renal indication と non renal indication に分けて考えると理解しやすい部分もある。しかし(sepsis などに対する) non renal indication が、病態が悪化していくと renal indication になる可能性があることを考えると、一部の non renal indication は early indication であり、一部の renal indication は late indication であることがわかる。

小児に対する急性血液浄化療法は、1990 年代から 2000 年代前半までは late indication(≒renal indication)の時代であった。その後、急性血液浄化療法の有用性が認識され、わが国の精巧な装置のおかげで安全に、安定してできるようになり(特に sepsis に対して)、成人に習って early indication(≒non renal indication)で導入する動きが出てきている状態である。いまだ小児において early が良いのか、late が

良いのかといった報告は見られない。いずれの indication で急性血液浄化療法を導入しても、確実な水分・電解質・酸塩基平衡管理、有害物質の除去、ショックの改善などのベネフィットが成人と同様に小児でも経験される。

小児の急性血液浄化療法はかなり確立されてきてはいるものの、まだ施設間の格差は大きい。また、急性血液浄化のリスクとして、抗凝固薬投与による出血、カテーテル関連合併症とその感染、医療スタッフへの負荷、コストなどがあげられる。特に小児では地域での病院間のコミュニケーションが重要で、場合によっては広域搬送も考慮した患児搬送システムの構築が重要となることがある。

### 1. Late indication(≒renal indication)

小児の急性血液浄化療法の適応としては、成人と同様にわれわれの施設でも下記のようにしている。内科的加療に反応しない、乏尿、尿毒症(高窒素血症、高クレアチニン血症)、電解質異常(緊急適応:高カリウム血症、非緊急適応:低ナトリウム血症、高ナトリウム血症)、酸塩基平衡異常(代謝性アシドーシス)、溢水[高血圧、肺水腫、in/out バランスの in の多い状態、腎機能低下で安全に水分投与(輸液、輸血、薬剤など)できない状態]としている。

2007 年の Symons らの ppCRRT からの報告<sup>4)</sup>では適応について、①輸液過負荷と電解質異常、②輸液過負荷のみ、③電解質異常のみ、④栄養や血液製剤などの輸液スペース作りのため、⑤その他、の 5 つの選択肢としてデータを集めている。その結果は、頻度の高い順に、輸液過負荷と電解質異常の両者が 46% で最も多く、救命率は 51% と最も低く、輸液過負荷のみが 29% で、救命率が 61%、電解質異常のみが 13%、輸液スペース作りの適応が 3%、その他が 9% であった。

### 2. Early indication(≒non renal indication)

純粹に non renal indication で、小児の急性血液浄化療法が必要となる病態は、薬物中毒(目標物質;バンコマイシンなど)、先天性代謝異常症(目標物質;アンモニア、乳酸、有機酸など)があげられる。

成人では non renal indication として、SIRS<sup>15)</sup>(sepsis)、急性心不全<sup>16)</sup>、肝不全<sup>17)</sup>、ARDS(acute respiratory distress syndrome)<sup>18)</sup>、重症急性膵炎<sup>19)</sup>などで、CRRT の報告があるがエビデンスレベルは高くなく議論のあるところである。

小児では血液腫瘍疾患での死亡率の高い ARDS については、2003 年に DiCarlo らが血液腫瘍疾患における ARDS 10 症例に対して早期に CRRT を行い、80% という高い救命率を得たとの報告<sup>20)</sup>をしている。その後 2008 年に Flores FX らが、骨髄移植後に CRRT を行われた小児の前向きを検

討<sup>21)</sup>(ppCRRT)を行っている。CRRT 導入の適応は輸液過多と電解質異常(49%)、輸液過多のみ(39%)、電解質異常のみ(8%)で96%がrenal indicationであった。72%は人工呼吸管理となり、その救命率は35%、非人工呼吸管理症例の救命率は71%で統計学的有意差が認められた。そして人口呼吸管理された非生存者の肺障害はnon-fluid injuryであり、早期に積極的にCRRTを行い水分管理をしても予防はできないと結んでいる。2003年のDiCarloらの報告では、CRRT導入を腎機能にかかわらず挿管して人工呼吸管理を開始すると同時にCRRTを開始(non renal indication/early indication)しているため、かなり早期に導入していることになる。2008年のFlores FXらの報告はいわゆるrenal indicationなので単純に比較はできない。

後述するがわが国では、成人において千葉大学のグループがIL-6について報告<sup>22)</sup>しており、それと同様な値で新生児急性血液浄化マニュアルのなかで「IL-6が1,000 pg/mL以上でPMX-DHP導入を考慮」としている。重症度スコア(PELOD, PRISM)、%FO、バイオマーカー(L-FABP)などが予後と相関するため、早期に急性血液浄化療法を開始したほうがよい、という流れで報告され始めている。

小児でのearly indication(≡non renal indication)でのCRRT導入の報告が始めているが、まだ確立されたものではなく、症例を積み重ねて適応を検討していく段階にあると考えられる。

### 3. 重症度スコア(PELOD, PRISM)

集中治療を必要とした小児(sepsisを含む)に対して急性血液浄化療法を行った報告<sup>23)</sup>のなかで、PELODスコアが20点以上となった症例の死亡率が有意に高かった。この結果を受けて「考察」でPELOD 20点未満の早期に急性血液浄化を行うことが望ましいと結論づけている。また、同じく「考察」でsepsisに対するPMX-DHPの有用性を指摘している。その後PMX-DHP開発以前のsepsis症例(PMX-DHP非施行症例)とPMX-DHP施行症例との両群間で救命率に有意差があったことを報告<sup>24)</sup>している。

ppCRRTのグループは、生存群と死亡群で年齢、体重、ICU入室時PRISMスコア、CRRT導入時のPRISMスコア、CVP、BUN、%FO、強心薬投与量で検討したところ、CRRT導入時のPRISMスコア、CVP、%FOで有意差が認められた。生存群と死亡群のPRISMスコアはそれぞれ13.9、18.6と死亡群が高く( $p<0.003$ )、有意差が認められた。%FOは体液過剰を定量化したもので、生存群と死亡群でそれぞれ14.2、25.4と死亡群が高く( $p<0.003$ )、有意差が認められた。生存群と死亡群のCVPはそれぞれ16.5、21.2と死亡群

が高く( $p<0.03$ )、有意差が認められた<sup>4)</sup>。

### 4. %fluid overload (%FO)

輸液の過負荷については、2001年にGoldsteinらが%fluid overload(以下、%FO;輸液過負荷)を[(輸液量-排液量(尿やその他))/(PICU入室時体重)] $\times 100$ と定義した。つまり、輸液の過負荷あるいは体液の過剰を数値化したものである。%FOが低いほど予後が改善されるなどの報告が散見される<sup>25~28)</sup>。

2005年にGoldsteinらは、ppCRRT、多施設共同での前向き研究では116例の患児を生存群と非生存群に分けてさまざまな因子について検討すると、CRRT導入直前の%FO(生存群;14.2 $\pm$ 15.9、非生存群;25.4 $\pm$ 32.9、 $p<0.03$ )は生存群と非生存群との間で有意差を認めており、%FOが独立した生存の予測因子となるとしている<sup>28)</sup>。

さらに2009年にはSutherland SMらが、小児297症例のppCRRTのデータで、CRRT導入直前までの%FOと死亡率との関係について検討している。%FOが10%以下の群、10~20%の群と20%以上の3群に分類し、各群の死亡率は29.4%、43.1%、65.6%と20%以上の過負荷がかかった群で有意差をもって死亡率が高い結果となった。したがって、CRRT導入の最適の過負荷の量を(%FO)正確に検討する研究が必要であると結んでいる<sup>29)</sup>。(ただし文献で、重症患者に対する真に必要な輸液量は議論のあるところであると述べている。)

### 5. IL-6

千葉大学のグループから多くの報告<sup>22)</sup>があり、IL-6のレベルが急性膵炎で400 pg/mL以上の場合、急性心不全で100 pg/mL以上の場合、血液・悪性腫瘍関連疾患では1,000 pg/mL以上の場合、tumor lysis syndromeが予想され、100 pg/mL以上の場合、血栓性微小血管症(TMA)で1,000 pg/mL以上の場合、高サイトカイン血症で1,000 pg/mL以上の場合PMMA膜による持続的血液濾過透析(CHDF)の適応としている。PMMA膜の浄化器はIL-6を吸着するとして推奨している。敗血症の場合は、IL-6値の具体的な記載はなく、いくつかの条件を満たせばCHDFを行うとしている。この報告は、IL-6がどの程度の値でCHDFを行うか数字で確認できるため、臨床で用いる場合明確でわかりやすい。ただし、IL-6をベッドサイドで測定することができない施設があることが問題点である。IL-6の簡易キット(STICKELISAキット)は販売されているため利用可能である。

小児領域では数値に言及している記載は確認できないが、新生児においては新生児急性血液浄化マニュアル<sup>30)</sup>



表 5 年齢別の SIRS 基準値

	頻脈 (/m)	徐脈 (/m)	多呼吸 (/m)	白血球数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	低血圧 (収縮期血圧)
日齢 0~1 週間	>180	<100	>50	>34	<65
日齢 8~4 週間	>180	<100	>40	>19.5 か <5	<75
月齢 1~1 歳	>180	<90	>34	>17.5 か <5	<100
2~5 歳	>140	なし	>22	>15.5 か <6	<94
6~12 歳	>130	なし	>18	>13.5 か <4.5	<105
13~18 歳	>110	なし	>14	>11 か <4.5	<117

体温については年齢にかかわらず 38.5 度以上、36 度未満

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では小児・新生児の SIRS 基準として上記の体温、脈拍、呼吸数、白血球数の 4 項目中 2 項目以上で SIRS と診断。ただし体温が白血球数のどちらかは必須としている。

に、STICKELISA キットの半定量で 1,000 pg/mL 以上の場合は PMX-DHP を積極的に検討するとされている。また、IL-6 定量の装置も開発中との記載がある。IL-6 が保健適用となって各病院で容易に測定できるようになり、症例が集積されていくことが望まれる。この新生児急性血液浄化マニュアル<sup>30)</sup>のなかで、IL-6 以外の因子に関して、小児 SIRS 基準(表 5)を利用して、重症敗血症では、クベース内で管理されるため体温と呼吸数は適用できない。そのため、頻脈 160 以上と未熟好中球 10 % 以上の項目が決め手となることが多いと述べられている。

#### 6. L-FABP バイオマーカー

わが国では、AKI バイオマーカーとして L-FABP (liver-fatty acid-binding protein) が保険収載され、臨床で利用できるようになった。海外では NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) が使用可能となっている。Cr よりも早期に L-FABP が上昇して、早期に AKI が診断可能とされている。

人工心肺下で心疾患術後症例の、術後 4 時間での尿中 L-FABP が AKI の早期診断 (Cr 上昇前) のカットオフ値として検討されている。ROC カーブ解析で、L-FABP のカットオフ値 486 で 48 時間後に AKI を呈している<sup>31)</sup>ことが確認された。

当院の小児症例(先天性心疾患患児および人工心肺患児を除く)で、AKI のために腎臓内科にコンサルトがあった 25 症例の、急性血液浄化開始直前あるいは腎臓内科コンサルト時の尿中 L-FABP; 500 以上と 500 未満、急性血液浄化施行症例と未施行症例の 2×2 の表を作成して検討すると、有意差 ( $p < 0.0003$ ) が認められた。L-FABP が 500 以上の症

例は急性血液浄化療法が必要となる可能性が高いことが示唆<sup>32)</sup>された。L-FABP は、小児 AKI の早期発見のマーカーとしても、小児の急性血液浄化療法導入予測因子としても有用であり、今後の研究により更なる報告が期待される。

### 小児に対する急性血液浄化療法の実際

#### 1. 情報源

わが国と海外では小児の急性血液浄化療法は大きく異なるため、海外の報告だけでなくわが国の報告を参考にする必要はある。多くの情報源があるが、なかでも小児急性血液浄化療法マニュアル<sup>33)</sup>、小児急性血液浄化療法ハンドブック<sup>34)</sup>がわかりやすくよくまとまっている。

欧米のものとしては、Pediatric nephrology in the ICU<sup>35)</sup>、Critical Care Nephrology<sup>36)</sup>の小児の部分もよくまとまっていて理解しやすい。欧米とわが国ではかなり方法が異なるため、それを理解して読む必要がある。

#### 2. 血液浄化療法の選択

小児における急性血液浄化療法の選択は国内でも海外でも施設によって格差があると思われる。近年は新生児でも体外循環による急性血液浄化が可能な装置やカテーテルなどが開発され、体外循環による急性血液浄化療法が増加している。しかし腹膜透析 (PD) も急性血液浄化療法として有用<sup>37,38)</sup>な方法である。患児の状況、各施設の状況に合わせて、最も適した血液浄化療法の選択をすることは重要<sup>39~41)</sup>である。

小児の集中治療領域における血液浄化療法の選択肢としては、持続腎代替療法 (CRRT=CHDF, CHF, CHD), PD

表 6 小児 CRRT, PD, IHD, SLED の長所(X)・短所(O)・中間(O/X)

	CRRT	PD	IHD	SLED
持続療法	O; Yes	O	X; No	X
循環動態不安定な患者	O; 可	O	X; 不可	O/X
循環への好影響	O; 有	X; 無	X	O/X
呼吸への好影響	O; 有	X; 無	X	O/X
出血傾向のある患児	X; 不適	O; 適当	O/X	O/X
腹水が多く出る患児	O/X	O; 有用	O/X	O/X
水分バランスの管理	O; 良	X; 悪	O/X	O/X
簡便さ	X; No	O; Yes	O/X	O/X
代謝管理	O; 良	O/X	O/X	O/X
栄養管理	O; 良	X	O/X	O/X
抗凝固	O; 要	X; 不要	O/X	O/X
高カリウム, 薬物中毒/高効率	O/X	X; 悪	O; 良	O/X
頭蓋内圧	O; 良	O/X	X; 悪	O/X
マンパワーの重要性	OO; 特に要	O; 要	O	O
外科依頼	X; 不要	O; 要	X; 不要	X; 不要
ICU 看護師	OO; 特に要	O; 要	O	O
臨床工学技師の存在	O; 有	X	O	O/X
透析看護師の存在	X; 無	X	O	X
患児の移動	X; 不可	X	O; 可	O
患児の時間制約	24 時間	24 時間	4 時間前後	8 時間前後
価格	X; 高価	O; 安価	O/X	O/X
中心静脈ルート	O; 要	X; 不要	O	O
腹腔内へのルート	X; 不要	O; 要	X	X
腹腔内感染, 術後	O; 可	X; 不可	O	O
VP シェント	O; 可	O/X	O; 可	O; 可
カテーテル感染	O; 有	O; 有(腹膜炎)	O; 有	O; 有
新生児高血糖	X; 無	O; 有	X; 無	X; 無
先天性代謝異常症	O; 有用	O/X	O; 有用	O/X
先天性心疾患	O; 適	O; 適	X; 不適	O/X

[1 時間サイクルの手動 PD, CFPD(持続注入腹膜透析)など], IHD(間欠的血液透析), SLED(持続低効率血液透析)があげられる。小児は呼吸, 循環の予備能が少なく体外循環の導入時や終了時にバイタルサインが変動しやすいため, CRRT あるいは PD が良い選択肢<sup>39,40,42)</sup>と考えられる。また, 循環血漿量の急激な変動が少ないことも 24 時間 PD や CRRT が選択される理由の一つである。患児の状態が, 腎不全が主で呼吸, 循環に大きな問題がない場合や, 施設の状態として夜間のマンパワーに問題がある場合には IHD や SLED が適応となることがある。また, IHD や SLED の場合には ICU でなく一般病棟で行う場合もある。しかし施設によっては, 小児に対して体外循環を行うために鎮静, 挿管して呼吸管理を行う場合もあり, ICU 入室も検討される。急性血液浄化の方法を選択する際には各血液浄化の長所, 短所を考慮する(表 6)。

1999 年に Warady らは, ヨーロッパと北米の 123 例の小

児腎臓内科医(123 の異なる小児腎臓施設)が小児の AKI に対してどのように管理しているか報告<sup>43)</sup>している。現在(1999 年), 過去(1995 年)に, 血液浄化(PD, CRRT, HD)をどのように選択していたか, 未来(2003 年まで)にどのように計画しているかについてアンケート調査をしている。その結果, 過去, 現在, 未来には CRRT が 18 %, 36 %, 53 % と増加し, PD は 45 %, 31 %, 20 % と減少していた。HD も同様に減少していた。

2007 年の Symons らの ppCRRT からの報告<sup>4)</sup>で, CRRT は低体重の症例に対しても安定してできるようになり, 2009 年には sepsis, 心臓移植, 新生児, 骨髄移植後, 臓器移植周術期(肝, 腎, 肺その他)のような集中治療の必要な患児に対する腎代替療法は, PD から CRRT へ移行したとしている<sup>44)</sup>。

European Guideline<sup>39)</sup>では血液浄化療法の選択には, 技術的複雑さ(PD; 単純, CRRT, IHD; より複雑), 低血圧で

表 7 新生児・小児用カテーテル

目標体重	商品名	製造元	太さ	長さ (cm)	材質	カテーテルタイプ
～1 kg	EXCV	日本シャーウッド	17 G ; 4.4 Fr	13	ポリウレタン	サイドホール/ ダブルアクシャル
1～2 kg	マイクロニードル	日本シャーウッド	15 G ; 5.5 Fr	13	ポリウレタン	サイドホール/ ダブルアクシャル
2～3 kg	ベビーフロー	ユニチカ	6 Fr	10	ポリウレタン	サイドホール/ ダブルアクシャル
3～5 kg	トルネードフロー	日本シャーウッド	7 Fr	10	ポリウレタン	エンドホール/ ダブルアクシャル
5～9 kg	ツインエンド	ユニチカ	8 Fr	15	ポリウレタン	エンドホール/ ダブルアクシャル
10～19 kg						

の施行(PD, CRRT; 可能, IHD; 不可), 効果(IHD, CHDF; 高効率, PD, CHF; 中等度効率), 水分管理<sup>45)</sup>(CHDF, CHF; 良い管理, PD, IHD; より煩雑な管理), 抗凝固薬の使用(PD; 非使用, CHDF, CHF, IHD; 使用)における利点, 欠点を考慮するとしている。

わが国では, 2012年に全国アンケート調査を行い, 年齢の中央値 2.1 歳, 体重の中央値 10.9 kg の 669 例の集団では, 多い順に CHDF が 44 %, CHD が 27 % 選択されていた。また日本全国の 133 施設で CRRT は可能で, そのうち約 80 施設が 5 kg 以下の患児に対して CRRT が可能との結果であった(このアンケート調査は PD については対象外としている)。

ここ 2, 3 年では小児の集中治療にかかわる PD の報告は減少してきている。しかし PD が不可能で CRRT が可能な状況(腹腔内の小児外科疾患でしばらく PD ができない症例), 逆に CRRT が不可能で PD が可能な場合もあるため, どちらの技術も進歩していかなくてはならない。また開発途上国では急性血液浄化療法としての PD 療法<sup>46)</sup>が注目されている。

わが国と海外からの報告によると, 1 kg 台の患児から体外循環の血液浄化を行っている現状であった。ただ 2 kg 以下の症例は CRRT を行うか PD を行うかはさまざまな患児の状況と施設の状況を合わせて選択すべきと考えられる。

CRRT のなかでどの療法(CHF, CHD, CHDF)が良いかはまだ結論が出ていない<sup>28,47)</sup>。

### 3. ブラッドアクセスカテーテル

小児の急性血液浄化療法において, ブラッドアクセスカテーテルは装置とともに大きく進歩した。エンドホールタイプのカテーテルの出現で今までのブラッドアクセス異常あるいは脱血不良アラームはかなり減少した。また, 8 Fr

ツインエンド, 7 Fr トルネードフローが発売されてからは, 従来よりも細いブラッドアクセスでも十分な血流が確保できることがわかり, カテーテルの太さはより細かいカテーテルへ下げることができた。これは大きな転換点であり, 臨床の現場では患児も脱血不良のストレスから解放され, 医療スタッフも脱血不良の回避に苦勞することが減少した。

これらカテーテル(表 7)の充実から目標とするカテーテルの太さは, 1 kg-17 G, 2 kg-15 G, 3～5 kg-6 Fr, 5～9 kg-7 Fr, 10～19 kg-8 Fr, 20 kg-9 Fr と大幅に変わった。エンドホールカテーテルのおかげで十分な血流がとれるようになり, 無理に太いカテーテルを入れないようになってきている。6 Fr, 15 G, 17 G はまだエンドホールタイプではないため今後の開発が期待される。カテーテル挿入部位については, わが国では全体の 72.9 % が内頸静脈を選択していた。

2007 年 Hackbarth らの ppCRRT のデータからの報告<sup>48)</sup>でも 5～12.5 Fr のカテーテルを使用していた。穿刺部位は全 349 症例中 74.5 % が大腿静脈を選択していた。回路の耐用期間は, 穿刺部位としては内頸静脈が鎖骨下静脈や大腿静脈よりも長かった。また, CRRT のなかでは CVVHD が最も長い耐用期間であった。以上の結果から, 回路の耐用期間に対しては内頸静脈により太いカテーテルを挿入し, CVVHD で CRRT を施行することが重要と結論している。

また近年, 新生児を含めた低体重の小児に対しても急性血液浄化療法が可能となり, さらに医療システムが整備されてきているため, 以前は救命されなかったと思われる症例が奇跡的に救命されるようなことが経験される。このような症例では, AKI 後にそのまま CKD5D の状態で透析が継続して必要となる症例があり, テンポラリー(一時的)カテーテルの選択だけでなく, パーマネント(長期留置用)カ

表 8 血液浄化膜種：持続緩徐式血液濾過器

膜種	膜面積	PV	メーカー	製品名
PMMA	0.3 m <sup>2</sup>	22	東レ	ヘモフィール CH-0.3SL
PS	0.3 m <sup>2</sup>	26	旭メディ	Excellflo AEF-03
CTA	0.3 m <sup>2</sup>	20	ニプロ	UT フィルタ UT-300
PS	0.4 m <sup>2</sup>	35	クラレ	PS フィルター CF
PS	0.09 m <sup>2</sup>	9	Minntech	HF ジュニア
PS	0.26 m <sup>2</sup>	38	Minntech	ダイアフィルター

新生児は 0.1 m<sup>2</sup>, PS 膜

新生児以上は 0.3 m<sup>2</sup>膜から選択が可能

テーテルの選択も考慮しながら対処していく必要がある。生後 1 週間以内に sepsis を呈した症例, ショックになった症例, 造影剤検査を行った症例, バンコマイシンなどの薬剤を投与された症例, 先天性腎尿路奇形のある症例は特に長期的な視野にたったカテーテル選択が必要となることがある。

#### 4. 持続血液浄化装置

小児では東レメディカル/ウベ循研の JUN505 (当院で使用)以降の機種(55X), 旭化成クラレメディカルの ACHS, Plasauto IQ 21 と川澄化学工業の KM9000 が使用可能<sup>9,31)</sup>である。それぞれ血液ポンプ(Qb)がすべて 1 mL/分から可能で新生児でも使用可能である。また, 血液回路のプライミングボリューム(PV)もそれぞれ 30 mL, 43 mL, 44.7 mL, 60 mL と小児用の回路<sup>31)</sup>が開発されている。

わが国の装置はポンプの精度(理論誤差)はそれぞれ 0.2 %, 0.2 %, 2 g, 5 g 以内<sup>31)</sup>となっている。特に先天性代謝異常症, 薬物中毒, 高カリウム血症で IHD を行いたいのがやむなく CRRT で加療する際に問題が出てくる。体重 5 kg 以下の症例では注意を要すると考えている。具体的には, 理論誤差 0.2 % とすると濾過ポンプ(Qd+Qs) 2,000 mL/時で 1 時間 4 mL となり, 24 時間では 96 mL となる。3,000 mL では約 150 mL, 4,000 mL では約 300 mL と低体重児では無視できない量が除水される(あるいは輸液される)可能性を秘めている。(小児急性血液浄化 WG の CRRT 処方標準化案によると, 5 kg の先天性代謝異常に対して Qb; 50 mL/分, Qd; 3,000 mL+Qs; 150 mL=3,150 mL/時となる。)濾過ポンプ量が体重に比して多い場合は血管内ボリュームの評価(脈拍, 血圧, 皮膚の turgor, 口唇, 口腔粘膜, クリットラインの使用<sup>49)</sup>, 血液ガス検査による Hb, Ht, 体重, CTR の評価, 心超音波検査など)を確実に行う必要がある。

#### 5. 血液浄化器

病態に合わせた膜選択は重要であるが, 小児の血液浄化器(膜, モジュール)の選択(表 8, 9)における特徴は, 体格

表 9 日本小児急性血液浄化 WG モジュール選択標準化案

体重	モジュールの膜面積
~5 kg	0.1 m <sup>2</sup>
3~20 kg	0.3 m <sup>2</sup>
15 kg~	0.6 m <sup>2</sup>

に合わせて選択しなければならないことである。体表面積の 75 %<sup>33)</sup>から 90 %<sup>44)</sup>程度を目安に膜を選択する。また initial drop などの合併症を回避するために, 患児の全血液量の 10 % 以下<sup>52,45)</sup>となるような PV(回路と浄化器の容量)の膜を選択する。小児の場合プライミングと膜種との選択は密接な関係がある。

その他の膜種に関しては(抗血栓性)耐用期間が重要である。小児では各臓器の予備能力が少ないため, 耐用期間が短いとその都度バイタルサインが変動し強心薬増量やボリューム負荷を行わなければならない, バイタルサインの安定化がなかなか得られにくくなる。逆に 24~72 時間安定して回るとバイタルサインの安定化が得られやすい。その他の選択のポイントとしては成人と同様で, 生体適合性, 疎水性, 溶質除去が必要である。

小児急性血液浄化検討会による 2007 年から 2008 年の全国調査<sup>5)</sup>では, 0.1 m<sup>2</sup>の PAN 膜 6 例(平均体重 2.9 kg; 2.0~5.1 kg) (1 本目耐用時間 25.1 時間), 5 kg 未満で 0.3 m<sup>2</sup>の PAN 膜を使用した 15 例(5 kg 未満の症例の平均体重 3.1 kg) (ECMO なし: 7 例) (ECMO あり: 8 例) (1 本目耐用時間 40.0 時間)との結果がある。この結果より, 理論的には 0.1 m<sup>2</sup>が推奨されるが, 臨床の現場では 0.3 m<sup>2</sup>の膜のほうが使用されているという事実が明らかとなった。理由としては, 耐用期間が長くバイタルサインの変動の回数を減らすことができると考えられていることが推測される。

2008 年の小児急性血液浄化 WG の標準化案は, 各体重に合わせて各膜面積の浄化器を推奨している(表 9)。

#### 6. プライミングについて

成人ではプライミングに生理食塩水(以下, 生食)を用いているが, 小児では initial drop を回避するために混合血(血液+アルブミン)<sup>5)</sup>, アルブミン, 生食を体重やバイタルサインの変動している状態の悪い患児に合わせて使い分けられている。理論的には全血液量の 10 % 以下の PV であれば生食で可能と考えられている。具体的には, 3 kg の体格であれば全血液量は 240 mL (80~85 mL/kg) となる。この 10 % は 24 mL。したがって 24 mL の PV の膜と回路はないため混合血でプライミングしたほうがよいと考える。10 kg になる

表 10 日本小児急性血液浄化 WG プライミング溶液標準化案

体重	プライミング用の溶液
～10 kg	血液 and/or アルブミン
10～15 kg	血液 and/or アルブミン or 生理食塩水
15 kg～	生理食塩水

と全血液量は 800 mL となる。全血液量の 10% は 80 mL である。小児用の回路と膜の PV は概ね 80 m 以下であり、理論的には生食プライミングが可能となる。しかし PV が全血液量の 10% 以下で理論的には安全に回せそうでも、低血圧、頻脈、血管内ボリュームが少ない、貧血、capillary leak、低蛋白血症などで状態が悪ければ 10 kg 前後の症例に対しても混合血でプライミングを行うことがある(表 10)。

当院では血液回路を、三方活栓を使って閉鎖回路にしてプライミングを行っている。濾過ポンプを開放にして、閉鎖回路に混合血を注入するとプライミングした生食は、膜を通して濾過ラインを通して排液される。最終的に血液回路内にはプライミングで注入した混合血だけが残るような方法でプライミングを行っている。PV が 62 mL のところへ 70 mL 程度入れると Ht が 35～40 程度となっていることが多い。実際に時々血液ガスを測定しながら、Ht, Ca,  $\text{HCO}_3^-$ , K,  $\text{CO}_2$ , pH を測定する。最後にプライミング血を透析して Ht, Ca,  $\text{HCO}_3^-$ , K, pH, クエン酸の除去を行い、調整した後に患児に接続している。

プライミング血の透析には大きく二つの意味がある。一つは initial drop の予防としてプライミング血の低カルシウム血症の補正、高カリウム血症の補正、アシドーシスの補正、Ht の調整(RCC を追加して目標値へ調整)、RCC に入っているクエン酸の除去などを行う。ただし  $\text{HCO}_3^-$  の補正はできるが、pH については  $\text{CO}_2$  の調整ができないため限界がある。このプライミング血の透析を行わないと initial drop を起こしてしまう可能性がある。もう一つは、患児に直接装着する前の試運転の意味がある。JUN505 では監視 on というボタンを on の状態にして回すと、問題があればアラームで教えてくれる。医師、看護師、臨床工学技師などのマンパワーが少ないような施設では行ったほうがよいと考える。

当院では体重が 1～10 kg の症例に対しては混合血(血液：5% アルブミン=3：1)、10～15 kg の症例に対しては 5% アルブミン、15～20 kg の症例に対しては生食か 5% アルブミン、20 kg 以上ある症例は生食で行っている。はざまの体重の場合は患児の状態に合わせて変化させている。

2008 年の小児急性血液浄化 WG の報告<sup>5)</sup>でも同様の結果で、3 kg 以下は 18 例中 18 例で混合血を使用、3～10 kg では 37 例中 35 例が混合血、1 例がアルブミン、もう 1 例は生食、10 kg 以上の 18 例では 10 例が混合血、3 例がアルブミン、5 例が生食を使用していた。日本小児急性血液浄化 WG-標準化案(表 10)では患児の体重に合わせてプライミング溶液が提言されている。プライミングに使用する混合血は RCC-LR：25% アルブミン=3：2 で作製すると Ht 30～40%，アルブミン 10% (蛋白濃度 10 g/dL) 程度になるというデータも提示している。

プライミング溶液の混合血は 5% アルブミンで行っている施設と 25% アルブミンで行っている施設の両方がある (FFP で行っている施設もある)。当院では以前より 5% アルブミンで行っていたが、25% のほうが生理的な条件に近い (25% アルブミンと RCC を 3：1 で混合すると蛋白濃度 6.25 g/dL。5% アルブミンでは蛋白濃度 1.25 g/dL)、25% アルブミンへ変更したことがある。プライミング血を透析して(濾過をかけずに)電解質補正している際に 3 回続けて TMP 上昇を認め、1 回はできたが 2 回は施行できず 5% アルブミンに戻した経緯がある。25% アルブミン混合血の場合プライミング血を透析すると膜に負荷がかかり TMP が上昇した可能性を疑っている。プライミング血を透析しなければ施行可能ではないかと推測している。しかしこの点に関しては、各施設の方針に任せられるところと思われる。(血漿膠質浸透圧：COP の測定を行うとより理論的な混合血の作製につながる。)

pCRRT のホームページの PDF ファイル<sup>5)</sup>で、混合血 (RCC 75 mL, 炭酸水素 Na 75 mL, グルコン酸 Ca 300 mg)<sup>51)</sup> を紹介していて、この混合血で AN-69 膜との反応はないとしている。また混合血(The Jenkins formula)として RCC 80 mL, 5% アルブミン 55 mL, ヘパリン 150 u, 炭酸水素 Na 12 mEq, 10% グルコン酸 Ca 2 mL, CRRT 接続の前に pH が 7.3～7.5 であることと、イオン化 Ca が 1.0 以上であることを確認するようにと記している<sup>54)</sup>。

## 7. 抗凝固薬

小児における抗凝固薬は成人と同様に、主にヘパリン、メシル酸ナファモスタット(以下、NM)を使用していて、投与量も体重換算でほとんど同量である。

当院では腎不全が主で出血傾向がない場合には、ヘパリンを抗凝固薬として投与している。初期投与量は 10～20 u/kg をボラスで投与し、その後は ACT を 180～250 となるように 5～30 u/kg/時程度の量で投与している。ヘパリン 20 u/kg/時以上で回路の耐用期間が長くなるとの報告<sup>41)</sup>

表 11 日本小児急性血液浄化 WG CRRT 処方標準化案

	血液流量	透析液流量	濾過率
急性腎不全	2~5	0.2~0.5	0~5
SIRS/敗血症	2~5	0.3~1.0	0~20
肝不全	2~5	0.5~1.0	5~20
先天性代謝異常	3~10	1~2	0~5

血液流量：体重×表の数値

透析液流量：血液流量×表の数値

濾過率：血液流量×表の数値/100

10 kg；急性腎不全：最小

血液流量 2：20 mL/分

透析液流量 0.2：240 mL/時

濾過流量 0：0 mL/時

10 kg；急性腎不全(最大)

血液流量 5：50 mL/分

透析液流量 0.5：1,500 mL/時

濾過流量；5：150 mL/時

もある。多臓器不全や出血傾向がある場合には NM 0.5 mg/kg/時から使用し ACT 180~250 程度を目標に増減(0.1~1.0 mg/kg/時)している。ACT 測定にはヘモクロン Jr-II (平和物産)は採血量がごくわずか(50  $\mu$ L)で小児、新生児にも有用である。

症例によっては NM だけでは血液浄化器や静脈チャンバーが詰まりやすいことがある。そのような場合にはヘパリンを 5 u/kg/時から追加<sup>53)</sup>している。血液浄化器が詰まりやすい場合には動脈チャンバーから、静脈チャンバーが詰まりやすいときは静脈チャンバーからヘパリンを投与している。

実際の使用頻度は、2002 年 1 月から 2005 年 9 月までに CRRT を行った 34 症例で、NM が 27 例、ヘパリンが 2 例、NM とヘパリン併用が 4 例、不使用が 1 例とほとんどの症例が NM であった。

2008 年の小児急性血液浄化 WG の報告では、73 例中 NM が 62 例、ヘパリンが 11 例であった。NM の投与量については、開始時 0.8 $\pm$ 0.4 mg/kg/時で 12 時間後には 0.6 mg/kg/時となっていた。ヘパリンの投与量は 22 $\pm$ 16 u/kg/時で 12 時間後には 20 $\pm$ 12 u/kg/時となっていた。小児急性血液浄化 WG の標準化案では NM を 0.5~1.0 mg/kg/時投与と提言<sup>5)</sup>している。

2004 年の Strazdins らが発表した European Guideline ではヘパリンを第一選択<sup>39)</sup>としている。1991 年のクエン酸の報告<sup>54)</sup>を例に出しながら、高ナトリウム血症、低カルシウム血症、アルカローシスなどの合併症が指摘されている。

pCRRT のホームページにある PDF ファイルにヘパリン

とクエン酸投与のプロトコール<sup>50)</sup>が公開されている。2007 年には Symons らの ppCRRT registry からの報告<sup>4)</sup>で、344 症例中 56% がクエン酸、37% がヘパリン、7% が不使用でクエン酸が最も多くなっている。米国では小児でもクエン酸による抗凝固が最も多く施行されている結果であった。低カルシウム血症に対しては CaCl<sub>2</sub> の投与で回避でき、薬理作用からも抗凝固薬として理想的で、ヘパリンよりも出血が減少<sup>55)</sup>し小児の CRRT に適している<sup>56~58)</sup>としている。

## 8. CRRT 処方

Renal indication に対する必要な透析量は、理論値として維持透析患者に必要な量が Kt/V で 1.2~1.8 (Kt/V：標準化透析量，K；浄化器の尿素クリアランス，t；必要な透析時間，V；尿素の分布スペース＝総体液量)である。これを 24 時間の CRRT で必要な Qd あるいは尿素クリアランスで換算すると 12.9~19.3 mL/kg/時(理論値)となる。成人 50 kg では 645~965 mL/時となり、10 kg では 129~193 mL/時となる。また、わが国の保険では Qd+Qf は 1 日 16~20 L まで認められており、成人 50 kg として 13.3~16.7 mL/kg/時とほぼ理論値と同量である。

わが国では 2008 年に小児急性血液浄化 WG から疾患別態別に CRRT 処方の標準化案<sup>5)</sup>が出されている(表 11)。肝不全に対しては、分子量の大きいものもターゲットとしているため濾過率も高くなっていることが特徴である。これに対して先天性代謝異常<sup>59~61)</sup>は、アンモニアなどの分子量の小さい物質をターゲットとしているため透析量が多くなっていることが特徴である。また、透析効率を上げるために血流量が多くなっていることも特徴である。

pCRRT (主に米国)のホームページにある PDF ファイル<sup>50)</sup>には、返血圧が 200 mmHg 以下となるように 4~6 mL/kg/分で血流量を設定している。浄化量(透析量と濾過量；Qd+Qf)については、以前から成人に対しては 2,000 mL/1.73 m<sup>2</sup>/時；約 35 mL/kg/時；48 L/日の透析液流量もしくは補充流量で設定していた。(日本の保険適用上限は約 800 mL/時；約 14 mL/kg/時；20 L/日で、欧米から比べると 1/2 以下となる。)小児に対しては成人量と体表面積の比率から算出する。例えば、10 kg では Qd+Qf=約 700 mL/時(70 mL/kg/時)となる。

European guideline<sup>39)</sup>では、Qf を 8.5 kg 以下の症例には 250 mL/時、8.5~20 kg は 500 mL/時、20 kg 以上は 2,000 mL/時で CRRT 処方を勧告している。例えば 10 kg では Qf=500 mL/時(50 mL/kg/時)となる。しかし患児が異化状態にある場合は Qd を Qb の 2~3 倍にするとしている。

小児急性血液浄化 WG<sup>5)</sup>で後ろ向きに研究された人工肺

体外循環(ECMO)なしの50症例ではCHD 40%, CHDF 60%であった。CRRT処方ではQbの平均3.6 mL/kg/分, Qd+Qf=180 mL/kg/時(10 kgで1,800 mL/時)で加療されていた。すなわち、わが国では高流量で加療されている実態が確認された。全体の生存率は74%, 10 kg以下では81%であった。また、死亡例の平均PELOD 35±13, 生存例の平均PELOD 20±12という重症度のなか、良好な生存率であった<sup>注)</sup>。また考察でhigh flow CHDの有用性<sup>50~53)</sup>について言及している。ただし、成人では2000年のRoncoの効率を上げた高流量が良いとする報告<sup>56)</sup>以来、低流量か高流量かの論争が続いている。米国からはAcute Renal Failure Trial Network studyで前向きランダム化多施設協同研究を行い、生存率に対して低流量と高流量との間に有意差なしの結果<sup>57)</sup>が報告されている。そのほかにもRoncoの報告に対するnegative論文<sup>56,57)</sup>が出てきていて、高流量から、高流量と低流量の間へと、流量は減量方向へと変化している。2012年に報告されたわが国の全国調査ではCRRT処方については言及されていないが、生存率については60.3%であった。小児に対する高流量CHDが真に有用かどうかは今後の検討課題である。

2005年のGoldsteinの報告<sup>28)</sup>では、116症例でCHD 59.5%, CHF 30.2%, CHDF 10.3%, 浄化量(Qd+Qf)は、生存群の平均1,680 mL/時/1.73 m<sup>2</sup>(10 kgで588 mL/時), 非生存群の平均1,774 mL/時/1.73 m<sup>2</sup>(10 kgで620 mL/時)で加療されていた。生存群と非生存群の間に有意差は認められなかった。また、35 mL/kg/時以上と未満でも生存率に対する有意差は認められなかったとしている。2004年のGillespieらの報告<sup>26)</sup>では、25.6 mL/kg/時以上と未満でも生存率に有意差は認められなかった。

### 小児の急性血液浄化の合併症からみた留意点

小児の急性血液浄化における三大合併症は、低血圧、低体温、出血である。

小児の急性血液浄化を開始する際は、バイタルサイン、回路内の空気や回路の走行その他の状態、initial drop(血圧低下)、出血、低体温などに十分に注意を払う必要がある。特に循環の状態が悪いときは、開始前準備として、強心薬を1.2~1.5倍量へ上げる、血管拡張薬を25~100%減量~中止する、ボラス投与用の生食、アルブミン、RCCの準

備をしておく、ジャクソンリースによるbaggingの準備をしておくことは重要である。また前述のように、回路内の血液に対して十分に透析をかけて調整(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, K, Ca, Na)しておくことも重要である。

自験例では、低血圧の頻度は全74症例中22例で認められ、そのなかで頻度が高い疾患は先天性心疾患術後症例で、75%を占めていた<sup>62)</sup>。またseptic shock後で、ボスミン不応性の状態があり、ボスミンが0.5 μg/kg/分前後以上必要な場合も特に注意が必要である。

低体温に対しては、加温器を使用して透析液と補液を温める。加温器の回路の構造がフワフワでボリュームの移動が容易に起こる構造の場合は、開始時、施行中のアラーム対処時、施行中、終了時に、加温回路へのボリュームシフトが起こることがあるので注意が必要である。この問題への対処としては、一方向弁を使用して患児側からのボリュームシフトが起こらないようにするか、備え付けの加温回路を使用せず、ボリュームの移動しにくい医療用で市販されている加温回路を利用することである。それ以外にも、室温を暖房で調節、患児に対して電気毛布などで加温(新生児であればオープンクベース用の加温器を使用)、回路を銀紙でくるむ、“Hotline”という回路の血液を加温する市販の回路を使用するなどに対応する。低体温症は、自験例では急性脳症に対する低体温治療を除外すると、74症例中9例の約13%に確認された。

海外からの合併症にかかわる小児の報告はあまり多くなく、二つのテーマについて散見される程度である。一つは低血圧にかかわる問題で、AN69(わが国では販売されていないPAN膜に似た膜)の使用によるブラディキニン放出症候群への対処方法にかかわる報告である。対処方法は、プライミングの項で記載した方法で回路内血液を透析した後に実際に患児に対して使用する<sup>51)</sup>。

二つ目は、抗凝固薬として投与しているクエン酸にかかわる低カルシウム血症やcitrate lockといわれている代謝性アシドーシスについて報告されている。対処方法は、クエン酸の投与量減量と排泄の増加により血中濃度を減少させることとされている<sup>63)</sup>。

出血の合併症は、体外循環による急性血液浄化では抗凝固薬が必要となり、それが原因となる。これを防ぐためには、状態によって目標(160~200程度)を設定して、ACTを適宜測定して抗凝固の量を調節する。適正な全身管理とともに、原疾患、血小板、凝固系に対する管理を行うことで出血の予防を行う。しかし過少であれば出血が、過多であれば血液浄化膜が詰まる可能性があり適度なレベルを保つ

注)PELOD: pediatric logistic organ dysfunction scoreの略で小児重症度スコア

ことが難しい。当院の74症例のまとめでは、気道の吸引で起こる微小な出血も含めて29症例、40.3%に認められた。脳室内出血などの重篤な出血はなかった。また、三大合併症が起こっても、急性血液浄化施行不能となった症例はなかった。

症例数が増えていけば、ある一定の割合で合併症が生じる可能性がある。重篤な合併症が起こる可能性もある。合併症に対しての適切な取り組みが必要である。また、この過程で無用な萎縮が起こらないように、前向きに取り組むことが必要である。小児の急性血液浄化療法は、さまざまな場で、重篤な小児に対して、特殊な技術によって行われるものであるため、1人ではできず、必要な専門家が集まり、良好なコミュニケーションの下で協力していかなくてはならない。その過程で、必要で良いものが構築されていくことが期待される。

成人の領域では上記してきたことは、安全管理あるいは医療安全という用語で取り組まれている。小児の症例数は少ないため、小児だけでなく成人領域で行われている学会活動や病院外でのさまざまな活動を通じて、経験、知識、技術を共有し、より良いものを作っていく必要がある。

## おわりに

小児のAKIは、KDIGOの定義に従って運用が可能である。今後はこの定義に従ってデータ収集され、新たな知見が多く生み出されてくるものと思われる。日本発のバイオマーカーL-FABPは、小児のAKI診療において有用であり、重要な役割を果たすようになることが期待される。一方でAKI診療においては、バイタルサイン、病歴、理学所見などの基本的な診療が重要であることも再認識される。

小児のなかでも新生児領域のAKIについて、欧米から多く発表され始めており、大きく前進していく気配があり目が離せない。それらの報告では、新生児の定義もKDIGOとほぼ同様の定義で検討されている。

小児の急性血液浄化療法に関しては、多くの論文やマニュアルが発表され、日本全国で133施設において可能な医療となっている。今後もさらに症例数が増えていくものと思われる。小児の知見を蓄積してintact survivalが達成されることが期待される。海外では、新生児用の装置が開発されたところであり、これから多くの知見が報告されてくるものと思われ、こちらも目の離せないところである。わが国からも発信していける分野である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007 ; 71 (10) : 1028-1035.
2. Kellum JA et al. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012 ; 2 : 1-138.
3. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K ; Japanese Society for Pediatric Nephrology, the Committee of Measures for Pediatric CKD. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? *Eur J Pediatr* 2012 ; 171 (9) : 1401-1404.
4. Symons JM, Chua AN, Somers MJ, Baum MA, Bunchman TE, Benfield MR, Brophy PD, Blowey D, Fortenberry JD, Chand D, Flores FX, Hackbarth R, Alexander SR, Mahan J, McBryde KD, Goldstein SL. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy : a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 (4) : 732-738.
5. 和田尚弘, 永淵弘之. 急性血液浄化で子供たちを救うために～小児急性血液浄化WGの取組みより～「小児における治療標準化の背景と取り組み」, 「小児における治療標準化に向けた実践」. 第19回日本急性血液浄化学会, 2008年9月20日発表.
6. 伊藤秀一, 佐古まゆみ, 斉藤真梨, 佐藤舞, 藤丸拓也, 小椋雅夫, 亀井宏一. 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.
7. Nagai T, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013 ; 17 (6) : 877-881.
8. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children : a multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 (5) : 694-699.
9. 北山浩嗣, 和田尚弘, 山田昌由, 堀江昭好, 上原正嗣, 伊藤雄伍, 松本麻里花, 鶴野裕一. 重症小児に対する急性血液浄化のRIFLE分類による臨床的検討. *日小児腎不全会誌* 2010 ; 30 : 307-308.
10. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, Gonçalves S, Alvarez A, Costa e Silva Z, França C, Prata MM. Acute kidney injury in intensive care unit patients : a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008 ; 12 (4) : R110.
11. SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared



- to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011 ; 37(1) : 86-96.
12. Phillip Dellinger R, et al. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 17-60.
  13. Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 165-228.
  14. 織田成人, 志馬信朗, 他. Surviving Sepsis Campaign Guideline 重症敗血症の理解のために. 別冊:医学の歩み, 東京:医歯薬出版, 2009 : 931-936.
  15. Nakada TA, Hirasawa H, Oda S, et al. Blood purification for hypercytokinemia. *Transfus Apher Sci* 2006 ; 35(3) : 253-264.
  16. Bart BA, Boyle A, Goldsmith SR, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure : the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46(11) : 2043-2046.
  17. 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* 2001 ; 29(7) : 1386-1392.
  18. Ronco C, Bonello M, Bordon V. Extracorporeal therapies in non-renal disease : treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis. *Blood Purif* 2004 ; 22(1) : 164-174.
  19. 日本腎臓学会. エビデンスに基づいた急性腎炎の診療ガイドライン 2010 改訂第 3 版.
  20. DiCarlo JV, Alexander SR, Schiffman JD. Continuous venovenous hemofiltration may improve survival from acute respiratory distress syndrome after bone marrow transplantation or chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 ; 25(10) : 801-805.
  21. Flores FX, Brophy PD, Goldstein SL. Continuous renal replacement therapy (CRRT) after stem cell transplantation. A report from the prospective pediatric CRRT Registry Group. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23(4) : 625-630.
  22. 織田成人, 他. 急性血液浄化療法のすべて—SIRS と CARS, 腎と透析 2005 ; 58 : 683-688.
  23. 北山浩嗣, 和田尚弘, 川崎達也, 他. 重症小児に対する急性血液浄化法の臨床的検討 救命率の向上を目指して. *日小児腎臓病会誌* 2007 ; 20 : 143-146.
  24. 北山浩嗣, 和田尚弘, 山田昌由, 他. 敗血症小児に対する PMX-DHP の臨床的検討. *日小児腎不全会誌* 2007 ; 27 : 98-100.
  25. Goldstein SL, Currier H, Graf Cd, et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001 ; 107(6) : 1309-1312.
  26. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM, et al. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19(12) : 1394-1399.
  27. Foland JA, Fortenberry JD, Warsaw BL, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children : a retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004 ; 32(8) : 1771-1776.
  28. Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005 ; 67(2) : 653-658.
  29. Sutherland SM, Zappitelli M, Goldstein SL. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy : the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55(2) : 316-325.
  30. 茨 聡, 和田尚弘, 他. PMX 療法—体外循環による新生児急性血液浄化マニュアル. 北海道:メディカ出版, 2014 : 77-91.
  31. Portilla D, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery *Kidney Int* 2008 ; 73 : 465-472.
  32. 北山浩嗣, 和田尚弘, 山田昌由, 他. AKI 症例における急性血液浄化療法の適応に関わるバイオマーカー(L-FABP 等)に関わる臨床的検討. 第 36 回日本小児腎不全学会抄録集.
  33. 伊藤克己, 他. 小児急性血液浄化療法マニュアル. 東京:医学図書出版, 2002.
  34. 伊藤秀一, 和田尚弘, 他. 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 東京:東京医学社, 2013.
  35. Kiessling SG, et al. *Pediatric nephrology in the ICU*, Berlin : Springer, 2009.
  36. Ronco C, et al. *Critical Care Nephrology, Canada* : ELSEVIER, 2009.
  37. Wong W, McCall E, Anderson B. Acute renal failure in the paediatric intensive care unit. *N Z Med J* 1996 ; 109(1035) : 459-461.
  38. Flynn JT, Kershaw DB, Smoyer WE. Peritoneal dialysis for management of pediatric acute renal failure. *Perit Dial Int* 2001 ; 21(4) : 390-394.
  39. Strazdins V, Watson AR, Harvey B ; European Pediatric Peritoneal Sialysis Working Group. Renal replacement therapy for acute renal failure in children : European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19(2) : 199-207.
  40. Flynn JT. Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17(1) : 61-69.
  41. Walters S, Porter C, Brophy PD. Dialysis and pediatric acute kidney injury : choice of renal support modality. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24(1) : 37-48.
  42. Ronco C, Bonello M, Bordon V. Extracorporeal therapies in non-renal disease : treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis. *Blood Purif* 2004 ; 22(1) : 164-174.
  43. Warady BA, Bunchman T. Dialysis therapy for children with acute renal failure : survey results. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 15(1-2) : 11-13.
  44. Goldstein SL. Overview of pediatric renal replacement therapy in acute kidney injury. *Semin Dial* 2009 ; 22(2) : 180-184.
  45. Lowrie LH. Renal replacement therapies in pediatric multiorgan dysfunction syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 14(1) : 6-12.
  46. Phadke KD, Dinakar C. The challenges of treating children with renal failure in a developing country. *Perit Dial Int* 2001 ; 21

- (Suppl 3) : S326.
47. Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE, et al. Pediatric acute renal failure : outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16(12) : 1067-1071.
  48. Hackbarth R, Bunchman TE, Goldstein SL, et al. The effect of vascular access location and size on circuit survival in pediatric continuous renal replacement therapy : a report from the PPCRRT registry. *Int J Artif Organs* 2007 ; 30(12) : 1116-1121.
  49. 中倉兵庫, 服部元史, 相馬 泉. 急性血液浄化療法の展開—小児領域における血液浄化療法は成人とはどこが違うのか. *臨牀透析* 2004 ; 20 : 427-434.
  50. Bunchman TE, et al. Pediatric CRRT の HP (<http://www.pcrtr.com>). References and overview for hemofiltration in pediatric and adolescents.
  51. Brophy PD, Mottes TA, Kudelka TL, et al. AN-69 membrane reactions are pH-dependent and preventable. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38(1) : 173-178.
  52. Jenkins R, Harrison H, Chen B. Accuracy of intravenous infusion pumps in continuous renal replacement therapies. *ASAIO J* 1992 ; 38(4) : 808-810.
  53. 池田昌弘. 血液透析 ; 適応と導入・準備と手技. *小児内科* 2002 ; 34 : 1197-1205.
  54. Mehta RL, McDonald BR, Ward DM. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis. An update after 12 months. *Contrib Nephrol* 1991 ; 93 : 210-214.
  55. Brophy PD, Somers MJ, Goldstein SL. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20(7) : 1416-1421.
  56. Chadha V, Garg U, Warady BA, et al. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy. *Pediatr Nephrol* 2002 ; 17(10) : 819-824.
  57. Elhanan N, Skippen P, Nuthall G, et al. Citrate anticoagulation in pediatric continuous venovenous hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19(2) : 208-212.
  58. Bunchman TE, Maxvold NJ, Brophy PD, et al. Pediatric convective hemofiltration : Normocarb replacement fluid and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42(6) : 1248-1252.
  59. 和田尚弘, 伊藤克己, 他. 小児急性血液浄化療法マニュアル. 東京 : 医学図書出版, 2002 : 165-169.
  60. Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D, et al. Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia : modalities and prognostic indicators. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16(11) : 862-867.
  61. McBryde KD, Kershaw DB, Bunchman TE, et al. Renal replacement therapy in the treatment of confirmed or suspected inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 2006 ; 148(6) : 770-778.
  62. 稲垣徹史, 関根裕司, 柳澤敦広, 北山浩嗣, 和田尚弘, 高橋昌里. 重症小児に対する急性血液浄化法 当院における 74 例のまとめ. *日本小児腎不全会誌* 2003 ; 23 : 159-161.
  63. Maxvold NJ, Bunchman TE. Renal failure and renal replacement therapy. *Crit Care Clin* 2003 ; 19(3) : 563-575.