

一般口演

一般口演3

医療データ分析 1（臨床データ解析）

2018年11月23日(金) 10:15 ～ 11:45 G会場 (5F 504+505)

[2-G-1-6] 敗血症における持続的腎代替療法データベースを用いた浄化量の分析：単施設後方視記述研究

○森 信洋^{1,2}, 川原 靖弘², 土屋 智一¹, 関根 広介¹, 原 隆雄¹, 高倉 照彦¹ (1. 亀田総合病院 ME室, 2. 放送大学大学院 博士後期課程)

【背景】 敗血症において持続的腎代替療法(CRRT)の浄化量の差異による患者の疫学的調査は十分にされていない。我々の目的は、集中治療室における CRRTデータベースの開発をおこなうことで、CRRTを施行した敗血症患者の併存疾患と死亡率を明らかにするとともに CRRTの施行条件を分析することである。【方法】 対象は、2014年1月1日から2017年12月31日までの敗血症と敗血症性ショックで CRRTを施行した28人の患者であった。浄化量800mL/hを標準群、浄化量801mL/h以上を大量群と定義して群間比較をおこなった。主要評価項目は90日死亡率とし、副次的評価項目は28日死亡率とした。 $p < 0.05$ を有意とした。【結果】 敗血症と敗血症性ショックを呈し CRRTを施行した患者は0.9%(2837人中28人)で浄化量の標準群は18人、大量群は10人であった。標準群の年齢の中央値[IQR]は68[61-75]歳であった。90日死亡率を従属変数とし Cox比例ハザード解析で分析した結果、維持透析の患者において有意な差を認めなかった (HR, 2.79; 95% CI, 0.48-16.29; $p=0.25$)。主要評価項目である90日死亡率は有意な差はなく (56% vs. 80%, $p=0.38$)、副次的評価項目である28日死亡率にも差はなかった (44% vs. 60%, $p=0.69$)。【結語】 本研究において敗血症での CRRTの浄化量は標準量より多く設定したときに、死亡率や併存疾患に有意な差が生じないことが示され、保険報酬上限で浄化量を施行することで医療費の増加を抑制できる可能性がある。このことは敗血症における CRRTの施行条件の設定に有効であることも示している。

敗血症における持続的腎代替療法データベースを用いた浄化量の分析 -単施設後方視記述研究-

森 信洋^{*1, *2}, 川原 靖弘^{*2}, 土屋 智一^{*1}, 関根 広介^{*1}, 原 隆雄^{*1}, 高倉 照彦^{*1}

^{*1} 亀田総合病院 ME 室,

^{*2} 放送大学大学院 博士後期課程

Analysis of dialysate flow rate of continuous renal replacement therapy database in sepsis -A single-center retrospective observational study-

Nobuhiro Mori^{*1, *2}, Yasuhiro Kawahara^{*2}, Tomokazu Tsuchiya^{*1}, Kosuke Sekine^{*1}, Takao Hara^{*1}, Teruhiko Takakura^{*1}

^{*1} Department of Clinical Engineering, Kameda Medical Center,

^{*2} Graduate School of Arts and Sciences, the Open University of Japan

Background:

Several studies on AKI have shown that increasing the amount of flow rate of CRRT does not contribute to a decrease in mortality. The upper limit of the Insurance medical of CRRT in Japan is 15-20L/day(800mL/h). The definition of the amount of flow rate of CRRT of this study was 800mL/h in the Standard-volume group and over 801mL/h in the High-volume group. The purpose of this study was to develop an CRRT database, analyze the mortality rate of sepsis, and analyze the dialysis practice of CRRT.

Method:

We retrospectively identified 31 patients, who underwent total sepsis, using the CRRT data from January 1, 2014 to December 31, 2017. We extracted data on sex, age, BMI, and comorbidity of patients affecting the prevalence of sepsis. The primary end-point was 90-days mortality. The secondary end-point was 28-days mortality, ICU mortality, stay in ICU days and achievement rate of CRRT. Data are presented as percentages and numbers, or median and IQR. The chi-square test was performed to compare proportions in the different groups. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS version 25.0(IBM Ins.) and R version 3.4.1.

Result:

Among 2837 patients admitted to participating ICUs between January 1, 2014 and December 31, 2017, 31 (1.1%) patients were presented as the inclusion criteria for CRRT-requiring sepsis. The median[IQR] age of High-volume group ranged from 72[64-80] years and 44% was male. The chi-square test showed no significant difference in 90-days mortality, between Standard-volume group and High-volume group (59% vs. 89%, p=0.24). The highest HR in the Cox proportional hazards regression analysis was dialysis patients(HR; 3.48, 95%CI; 0.60-20.16; p = 0.16). The High-volume group a significantly lower achievement rate than Standard-volume group(45% vs. 21%, p=0.018). CRRT used unfractionated heparin therapy using polysulfone (PS) membrane filters.

Conclusion:

There was no significant difference in the mortality rate of Standard-volume group and High-volume group who underwent CRRT in ICU. CRRT used unfractionated heparin therapy. The present study provides information about the current status of CRRT-requiring sepsis use in ICU; further studies are needed to investigate the effects of CRRT-requiring sepsis.

Keywords: CRRT, Sepsis, Database, System, Clinical Engineering

1. 緒論

持続的腎代替療法(continuous renal replacement therapy: CRRT)は緩徐に腎臓の機能を代行する支持療法である。不安定な循環動態を有する急性腎障害(acute kidney injury: AKI)はCRRTの適応となり¹⁾, このAKIの院内死亡率は最大で65.5%と報告されている²⁻⁹⁾。AKIに対するいくつかの研究がCRRTの浄化量を増加させても死亡率の減少に寄与しないことを示している¹⁰⁻¹⁸⁾。大規模な無作為化比較対照試験(randomized controlled trial: RCT)では標準浄化量; 20~25mL/kg/hと大量浄化量; 40mL/kg/hが比較され, 大量浄化量で治療しても死亡率を低下しないことを示している¹⁹⁾。本邦でのCRRTの浄化量における診療報酬の上限は15~20L/日であることから, 多くの医療機関では約

16mL/kg/h(800mL/h)の浄化量で治療をしている。これは諸外国の浄化量と比較すると低量な浄化量であるが, 本邦での保険料上限に対するCRRTの浄化量を比較した死亡率の報告はない。また, AKIは敗血症を呈していることが多く, この敗血症は高い死亡率を報告しているため, 集中治療室で敗血症に着目したCRRTの浄化量に対する死亡率の報告が待たれている²⁰⁻²³⁾。

CRRTの施行にはモダリティの選択, 膜の種類および抗凝固剤の種類と投与量を設定する必要がある。敗血症の死亡率を減少させるために膜の種類に対する研究が報告されている。腎代替療法の特種な膜にはサイトカインの吸着能が高いAN69ST膜²⁴⁻²⁸⁾やグラム陰性桿菌の外膜上の主成分の一つであるエンドトキシンを特異的に吸着するPMXがある²⁹⁻³²⁾。

しかし、AN69ST 膜や PMX は膜の頻回交換や高額の問題もあり、医療資源に大きな影響を与えている³³⁾。敗血症では腎代替療法の施行法を変更することで救命率を向上させる研究がおこなわれているが、CRRT は標準化された施行条件もなく、明らかにしなければならない項目も多い。また、CRRT は24時間以上を運用することが求められているが、患者要因、脱血不良、血液回路および浄化量の設定などの要因で回路交換を必要とする³⁴⁻³⁸⁾。特に血液と透析回路を長時間も接触させる CRRT は血小板減少の副作用と抗凝固剤の使用に伴う出血傾向があるため³⁹⁻⁴²⁾、無抗凝固療法の研究が報告されている⁴³⁻⁴⁵⁾。また、抗凝固剤は一般的に膜寿命によって評価されることが多く、患者の出血傾向や抗凝固剤の投与量さらには Vascular Access(VA)が重要な因子である⁴⁶⁻⁵⁰⁾。いくつかの研究が CRRT の施行条件を報告しているものの⁵¹⁾、CRRT の症例集積研究が多く敗血症に着目した CRRT の施行条件の報告もない。また、CRRT における保険料の上限以上の浄化量や特殊な膜の使用は医療費の増大を惹起する。

敗血症の死亡率や CRRT の施行条件を明らかにすること、限られた医療財源を合理的に使用するためには、集中治療室における CRRT のデータベースを開発する必要があると考えた。CRRT のデータベースを開発することで敗血症の死亡率と併存疾患および CRRT の施行条件に対する回路状態と運用時間を明らかにすることができ、より安全で効果的な CRRT の運用と敗血症の実態を把握できる。

2.目的

本研究で集中治療室における CRRT データベースの開発をおこない、敗血症における死亡率と併存疾患との関係を明らかにするとともに CRRT の施行条件について考察をおこなった。

3.方法

この研究は臨床研究審査委員会の承認を受けており、データの匿名性のため患者の同意を得たという情報の要求は免除された(承認番号: 18-009)。

本研究の調査期間は2014年1月1日から2017年12月31日である。敗血症の定義は Sepsis-3[3-4]に基づいて分類し、CRRT の浄化量は800mL/hを標準群、浄化量は801mL/h以上を大量群と定義して群間比較をおこなった。

1)システム開発

本システムのプログラムは .NET4.51(Microsoft Inc.)で Wi-Fi から Open Database Connectivity: ODBC を介してデータベースに接続した。データベースは mySQL5.7(Oracle Inc.)を採用した。サーバーは Think Centre(Lenovo Inc.)、型式: 10FG-0017JP、OS: Windows 10Pro、CPU: Core i5 3.2GHz、Memory: 32GB、HD: 120GBを採用した。患者台帳は年齢、性別、身長、体重、ICU 入室時の併存疾患、ICU 在日数、施行回数、敗血症の有無および敗血症を分類できる入力画面とした。血液浄化台帳のサブ1は CRRT の開始時刻、終了時刻、透析時間(分)、モダリティ、膜、抗凝固剤および使用後の回路の凝固状態を入力した。血液浄化台帳のサブ2は CRRT 開始時と終了時の動脈血液ガスと生化学および循環作動薬の情報を入力した。患者台帳と血液浄化台帳は患者 ID で接続させた。また、CRRT 台帳は RRT 導入条件台帳と VA 台帳を関連させた。CRRT 導入条件台帳の項目は A: アシドーシスの是正、I: 中毒、U: 尿毒症、E: 電解質の調整、O: 除水である。VA 台帳の項目は VA の挿入日と挿入部位(内頸、大腿、鎖骨下)である。

2)患者の選択

組み入れ基準は集中治療室に入室し CRRT を施行した敗血症で再入室は1回目を基準とした。除外基準は24時間以内に死亡した患者と18歳未満の患者である。CRRT 施行条件の組み入れ基準は集中治療室で施行した CRRT である。

3)変数と結果

変数は年齢、性別および体格指数(BMI)を含めた。年齢は19~39歳、40~59歳、60~79歳および80歳以上の4つの年齢群に分類した。BMI は世界保健機関(WHO)を基準とし、体重不足(BMI<18.5kg/m²)、正常体重(18.5~24.9kg/m²)、または過体重(≥25.0kg/m²)に分類した。我々は心房細動、AKI、ARDS、慢性腎臓病、維持透析および糖尿病の併存疾患を抽出した。CRRT の変数はモダリティ、膜、抗凝固剤投与条件、抗凝固剤の種類、生化学、回路状態とした。CRRT の達成率の定義は24時間(1440分)以上とした。

結果の主要評価項目は90日死亡率とした。副次的評価項目は28日死亡率、ICU 死亡率、施行回数、ICU 在日数、CRRT の達成率と透析時間(分)、モダリティ、膜、抗凝固剤、無抗凝固率、動静脈カテーテル逆接続(AV 逆接続)、カテーテル抵抗の有無とした。

4)統計分析

質的変数は数と割合にて表記しカイ二乗検定を実施して異なる群の比率を比較した。量的変数は中央値(四分位範囲)で表記し、群間比較には Mann-Whitney U 検定を用いた。各死亡率と透析時間(分)は Kaplan-Meier 曲線を作成し log rank 検定をおこなった。死亡の Hazard rate(HR)を計算するために90日死亡率を従属変数とし Cox 比例ハザードを使用した。各死亡率の分析のために敗血症からのデータを死亡時または28日間と90日間で打ち切った。CRRT の達成率における要因の分析には Spearman の順位相関係数を用いて関連性を分析した。p 値<0.05は統計的に有意であると考えられた。すべての統計解析は、IBM SPSS バージョン 25.0(IBM Inc, NY, USA)と R バージョン 3.4.1 を用いた。

4.結果

研究期間中に敗血症を有し CRRT を施行した患者は1.1%(2837人中31人)であり、CRRT における浄化量の標準群は22人、大量群は9人の敗血症を同定した。また、CRRT の施行条件における標準群は78件、大量群は39件を同定した。

大量群の年齢は75[66-82]歳で44%が男性であった。両群間の施行回数と ICU 在日数に有意な差を認めなかった(p=0.23, p=0.50)。主要評価項目である90日死亡率は両群間で有意な差を認めなかった(59% vs. 89%, p=0.24)。28日死亡率と90日死亡率の log rank 検定からも有意な差を認めなかった(p=0.69; p=0.15)。各併存疾患の中で最も高い HR は維持透析の3.48であった(95% CI, 0.60-20.16; p=0.16)。

標準群のモダリティは持続的血液透析(Continuous Hemodialysis: CHD) (n=62, 80%)、大量群では持続的血液濾過透析(Continuous Hemodiafiltration: CHDF) (n=24, 61%)が最も多かった(p<0.001)。両群間で最も多く使用していた膜はポリスルホン(PS)膜であった(97% vs. 95%, p=0.86)。両群間で最も多く使用していた抗凝固剤は未分画ヘパリンであった(63% vs. 80%, p=0.005)。抗凝固剤の投与条件におけるボーラス(初回量)と持続量の中央値は、大量群で1000u と500mL/h であり大量群は標準群と比すると有意に増量されていた(p<0.001, p=0.005)。無抗凝固率は標準群でも23%と低値であり、大量群においては無抗凝固療法を施行していなか

った(23% vs. 0.0%, $p=0.003$). 大量群の達成率は21%と低値であるとともに($p=0.018$, 表 3), 大量群の透析時間からも約700分から減少傾向を示した($p=0.008$). 無抗凝固率と達成率の関係を分析した結果, 無抗凝固率と達成率は $r=-0.03$ で無相関を示した($p=0.75$). また, VA と達成率との関連を分析した結果, 達成率とカテーテル抵抗の有無および達成率と AV 逆接続の有無においても無相関を示した($r=-0.04$, $p=0.68$; $r=0.16$, $p=0.08$). CRRT の終了時のヘモフィルターと静脈チャンバーの凝固状態は, 標準群で凝固塊を多く発生していた(40% vs. 15%, $p=0.01$; 44% vs. 10%, $p=0.001$).

大量群における血小板と活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: aPTT)の中央値は $7.2 \times 10^4 \mu\text{L}$ で 54 s で有意な差を認めなかったが($p=0.51$, $p=0.60$), 大量群におけるプロトロンビン時間国際標準比(prothrombin time-international normalized ratio: PT-INR)の中央値は1.6で延長傾向を示した($p=0.001$). CRRT 開始時の心拍数, 収縮期圧, 拡張期圧は有意な差を認めなかった($p=0.83$, $p=0.66$, $p=0.16$).

5.考察

本研究は敗血症を呈し CRRT を施行した患者を対象にデータベースを開発して, CRRT の浄化量における敗血症の死亡率と CRRT の施行条件の実態について解析した. CRRT の浄化量を分析した結果, CRRT の大量浄化量は標準浄化量と比較して死亡率を減少させなかった. また, 両群間の施行回数と ICU 在日数においても有意な差を認めなかった. CRRT の施行条件を分析した結果, PS 膜が 95.0%も使用していた. VA と達成率に関連はないものの, 大量群の CRRT の運用は達成率の低下と透析時間曲線の減少から抗凝固剤は未分画ヘパリンの必要性を示唆した.

425 人を対象とした先行研究において CRRT の浄化量を 25mL/kg/h から 35mL/kg/h さらには 45mL/kg/h と増加することで死亡率を 59%から 43%に減少したとの報告がある⁵²⁾. また, 206 人の患者を対象とした先行研究でも 25mL/kg/h から 43mL/kg/h に増加することで 90 日死亡率が減少すると報告した¹⁷⁾. いずれに研究においても CRRT の浄化量の増加によって死亡率の減少に寄与している. しかし, 本研究の結果は CRRT の浄化量の増加は死亡率の減少しないことを示した. CRRT の浄化量に差異における RCT では, 106 人の患者を対象とした 20mL/kg/h と 48mL/kg/h を比較して患者の死亡率を減少させなかった¹⁸⁾. また, 同様の先行研究において 200 人の患者を対象とした 20mL/kg/h と 35mL/kg/h の浄化量の治療でも死亡率を減少させないことを報告している¹¹⁾. 本研究における標準群の浄化量は診療報酬上限の 800mL/h (16mL/kg/h)であり, 先行研究の浄化量の定義である 20mL/kg/h と同量の浄化量と類似していた. 本研究の主要評価項目である 90 日死亡率は有意な差はなく, 副次的評価項目である 28 日死亡率と ICU 死亡率においても有意な差を認めなかった. これは医療費の増大が問題視される中, CRRT の診療報酬の上限以上の浄化量の増量は死亡率を低下させないことを示唆した. Cox 比例ハザード回帰による分析結果からは併存疾患に有意な差はないものの, 維持透析の HR が 3.48 と高値を示しており, CRRT の適応時は死亡率に影響を及ぼす可能性を示唆した.

敗血症における腎代替療法の膜はサイトカインの除去を目的とした AN69ST 膜²⁰⁻²⁴⁾やグラム陰性桿菌の外膜のエンドトキシンを特異的に吸着する PMX に関する研究を報告している²⁴⁻²⁷⁾. この non-renal indication がいくつかの疾患の治療に

有効であるとの研究を報告している^{26,27)}. しかし, AN69ST 膜と PMX は高額と頻回な回路交換も問題とされており, 医療費の増大に影響を与えている. 本研究で最も多く使用された膜は除水能に優れている PS 膜⁵³⁾であった. このため CRRT で使用している膜は過剰な体液分布の調整を目的としており, サイトカイン除去に寄与しない膜で CRRT を施行していた. PS 膜は AN69ST 膜と PMX と比較すると安価である. これは限られた医療財源を合理的に使用することにつながり, 医療費の増大を抑制すると考える.

敗血症は重症化に伴い凝固・線溶異常が認められ, 播種性血管内凝固症候群(Disseminated Intravascular Coagulation: DIC)を合併すると, 多臓器障害による死亡のリスクを増加する⁵⁴⁻⁵⁶⁾. CRRT は血液と透析回路が接触し血小板減少に伴う出血の副作用がある. 本研究における大量群の血小板の中央値は $7.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と低値を認め, 敗血症の合併症を示唆した. CRRT の抗凝固剤の種類と投与量は膜寿命によって決定されることが多い³⁴⁻³⁸⁾. 本研究では血小板と aPTT に有意差はないものの, 大量群は PT-INR の延長を認めたため, CRRT の抗凝固剤は多くの検査データから選択する必要性を示唆した. また, CRRT は 24 時間以上の運用を求められるが, 大量群において CRRT の達成率は 21%と低値を認めた. 敗血症の合併症である血小板減少症を認めるものの, 大量群における未分画ヘパリンの抗凝固剤のボーラスと持続量は有意に増量を示唆していた. 浄化量を増加させる大量群は回路内凝固が亢進しており, 血小板が減少していても無抗凝固療法は困難であった. また, VA と AV 逆接続に関連性はなく CRRT の運用する際には回路内凝固を注意深く観察する必要性を示唆した.

腎代替療法の以前の研究は症例集積研究や前後比較研究で炎症性メディエータの除去・制御を目的とした特殊な膜を使用しており, 敗血症を対照群としていなかった. したがって本研究の主要な知見は敗血症に着目し, 特殊な膜を使用せずに診療報酬の上限以上の浄化量を増加させても死亡率を減少させないことを実証する最初のものであった.

この研究はいつかの限界を認めなければならない. 第 1 に本研究は診療報酬上限に対する CRRT の浄化量を比較したが, 敗血症と CRRT の施行条件のサンプル数が少なく, 特に CRRT の施行条件においては多くの有意差を認めた. 第 2 に本研究は CRRT を施行した開始基準(Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury: AKIKI)⁵⁷⁾, カテーテルの位置, 敗血症の病原体および抗菌薬を考慮していない. 当院は千葉県南房総を医療圏とした Closed ICU を有する市中三次型病院であるが, 単施設での後方視記述研究にはサンプル数と精度に限界がある. よって本システムをクラウドで運用し多施設での RCT をおこなうことで敗血症の疫学の精度を向上できる.

6.結論

この研究は敗血症で CRRT を施行した集団群を対象にデータベースを開発することで CRRT の浄化量に対する患者の死亡率と併存疾患および CRRT の施行条件を分析した.

結論は CRRT の診療報酬の上限以上の浄化量を増加させても患者の死亡率は低下しないことを明らかにした. CRRT の施行条件の結果から透析時間曲線の減少と達成率の低下を認めたため, 抗凝固剤は未分画ヘパリン療法の必要性を示唆した. CRRT の達成率は VA と AV 逆接続に関連性はないものの, CRRT の運用中は回路凝固を注意深く観察する必要性を示唆した.

本研究において申告すべき利益相反(COI)はない。

参考文献

- 1)Uchino S1, Bellomo R, Kellum JA,et al.Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury.Int J Artif Organs. 2007 Apr;30(4):281-92. PMID: 17520564.
- 2)Uchino S1, Bellomo R, Morimatsu H, et al.Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. Intensive Care Med. 2007 Sep;33(9):1563-70.PMID: 17594074.
- 3)Vesconi S1, Cruz DN, Fumagalli R, et al.Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury.Crit Care. 2009;13(2):R57. PMID: 19368724.
- 4)Silvester W1, Bellomo R, Cole L.Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. Crit Care Med. 2001 Oct;29(10):1910-5.PMID: 11588450.
- 5)Brivet FG1, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ.Acute renal failure in intensive care units--causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure.Crit Care Med. 1996 Feb;24(2):192-8. PMID: 8605788.
- 6)Am J Respir Crit Care Med. 2000 Mar;161(3 Pt 1):872-9.Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhone-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure.Guerin C1, Girard R, Selli JM, et al.PMID: 10712336.
- 7)Metnitz PG1, Krenn CG, Steltzer H.Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients.Crit Care Med. 2002 Sep;30(9):2051-8.PMID: 12352040.
- 8)Ostermann ME1, Chang RW; Riyadh ICU Program Users Group.Prognosis of acute renal failure: an evaluation of proposed consensus criteria. Intensive Care Med. 2005 Feb;31(2):250-6.PMID: 15678317.
- 9)Bagshaw SM1, Laupland KB, Doig CJ, et al.Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study.Crit Care. 2005;9(6):R700-9. PMID: 16280066.
- 10)Cornejo R, Downey P, Castro R et al (2006) .High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock.Intensive Care Med. 2006 May;32(5):713-22.PMID: 16550372.
- 11) VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ,et al.Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury.N Engl J Med. 2008 Jul 3;359(1):7-20.PMID: 18492867.
- 12) RENAL Replacement Therapy Study Investigators,Bellomo R, Cass A, Cole L,et al.Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients.N Engl J Med. 2009 Oct 22;361(17):1627-38.PMID: 19846848.
- 13)Van Wert R1, Friedrich JO, Scales DC,et al.High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis.Crit Care Med. 2010 May;38(5):1360-9.PMID: 20308884.
- 14)Payen D1, Mateo J, Cavaillon JM,et al.Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. Crit Care Med. 2009 Mar;37(3):803-10. PMID: 19237881.
- 15)Cole L1, Bellomo R, Journois D,et al.High-volume haemofiltration in human septic shock.Intensive Care Med. 2001 Jun;27(6):978-86. PMID: 11497156.
- 16)Ronco C1, Bellomo R, Homel P, et al.Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial.Lancet. 2000 Jul 1;356(9223):26-30. PMID: 10892761.
- 17)Saudan P1, Niederberger M, De Seigneux S, et al.Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure.Kidney Int. 2006 Oct;70(7):1312-7. PMID: 16850022.
- 18)Tolwani AJ1, Campbell RC, Stofan BS, et al.Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. J Am Soc Nephrol 2008 Jun;19(6):1233-8. PMID: 18337480.
- 19)Kaukonen KM1, Bailey M2, Suzuki S3, et al.Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA. 2014 Apr 2;311(13):1308-16.PMID: 24638143.
20. Rhee C1,2, Dantes R3,4, Epstein L3, et al.Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. JAMA. 2017 Oct 3;318(13):1241-1249.PMID: 28903154.
- 21)Quenot JP, Binquet C, Kara F.The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study.Crit Care. 2013 Apr 25;17(2):R65.PMID: 23561510 .
- 22)Leligdowicz A1, Dodek PM, Norena M,et al.Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. Am J Respir Crit Care Med. 2014 May 15;189(10):1204-13.PMID: 24635548.
- 23)Singer M1, Deutschman CS2, Seymour CW3 et al.The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.PMID: 26903338.
- 24)千野有紀子, 中ノ内孝恒如, 岡崎哲也, et al.AN69ST 膜へモフィルターのサイトカイン吸着性能の経時的変化の検討.日本急性血液浄化学会雑誌 8(1): 43-47, 2017.

25)栗本恭好, 原嘉孝, 川治崇泰, et al.Nafamostat mesilate 投与方法の違いにより AN69ST 膜へモフィルターを用いた持続血液濾過のライフタイムは異なるか.日本急性血液浄化学会雑誌 8(1): 48-53, 2017.

26)芝田正道, 小川哲也, 小林利道, et al.AN69ST 膜による CHDF 実施時の lifetime 延長を目的とした技術的検討. 日本急性血液浄化学会雑誌 8(1): 106-110, 2017.

27)千野有紀子, 中ノ内孝恒如, 岡崎哲也, et al.AN69ST 膜へモフィルターの膜面積における吸着性能の比較.日本急性血液浄化学会雑誌 8(2): 132-136, 2017.

28)Hirayama T, Nosaka N, Okawa Y, et al. AN69ST membranes adsorb nafamostat mesilate and affect the management of anticoagulant therapy: a retrospective study. J Intensive Care. 2017 Jul 18; 5: 46.PMID: 28729905.

29)Vincent JL, Laterre PF, Cohen J, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. Shock 2005; 23: 400-5.PMID: 15834304.

30)Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. JAMA 2009; 301: 2445-52.PMID: 19531784.

31)Payen DM, Guilhot J, Launey Y, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. Intensive Care Med 2015; 41: 975-84.PMID: 25862039.

32)Klein DJ, Foster D, Schorr CA, et al. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. Trials; 2014; 15: 218.PMID: 24916483.

33) Cardigan RA1, McGloin H, Mackie IJ,et al.Activation of the tissue factor pathway occurs during continuous venovenous hemofiltration.Kidney Int. 1999 Apr;55(4):1568-74. PMID: 10201024.

34)Martin PY1, Chevrolet JC, Suter P,et al.Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration: a retrospective study.Am J Kidney Dis. 1994 Nov;24(5):806-12. PMID: 7977323.

35)de Pont AC1, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal KJ,et al.Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study.Crit Care Med. 2000 Feb;28(2):421-5. PMID: 10708177.

36)Cutts MW1, Thomas AN, Kishen R.Transfusion requirements during continuous veno-venous haemofiltration: -the importance of filter life.Intensive Care Med. 2000 Nov;26(11):1694-7. PMID: 11193279.

37)Uchino S1, Fealy N, Baldwin I,et al.Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control.Nephron Clin Pract. 2003;94(4):c94-8. PMID: 12972719.

38)Stefanidis I1, Hägel J, Frank D,et al.Hemostatic alterations during continuous venovenous hemofiltration in acute renal failure.Clin Nephrol. 1996 Sep;46(3):199-205. PMID: 8879856.

39)Cardigan RA1, McGloin H, Mackie IJ,et al.Activation of the tissue factor pathway occurs during continuous venovenous hemofiltration.Kidney Int. 1999 Apr;55(4):1568-74. PMID: 10201024.

40)Davenport A1.The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit.Am J Kidney Dis. 1997 Nov;30(5 Suppl 4):S20-7.PMID: 9372975.

41)van de Wetering J1, Westendorp RG, van der Hoeven JG, et al.Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage.J Am Soc Nephrol. 1996 Jan;7(1):145-50. PMID: 8808122.

42)Hirsh J1, Warkentin TE, Shaughnessy SG,et al.Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety.Chest. 2001 Jan;119(1 Suppl):64S-94S. PMID: 11157643.

43)Tan HK1, Baldwin I, Bellomo R.Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients.Intensive Care Med. 2000 Nov;26(11):1652-7. PMID: 11193272.

44)Morabito S1, Guzzo I, Solazzo A,et al.Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding.J Nephrol. 2003 Jul-Aug;16(4):566-71.PMID: 14696760.

45)Stefanidis I1, Hägel J, Kierdorf H,et al.Influencing hemostasis during continuous venovenous hemofiltration after acute renal failure: comparison with intermittent hemodialysis.Contrib Nephrol. 1995;116:140-4. PMID: 8529367.

46)Ramesh Prasad GV1, Palevsky PM, Burr R,et al.Factors affecting system clotting in continuous renal replacement therapy: results of a randomized, controlled trial.Clin Nephrol. 2000 Jan;53(1):55-60. PMID: 10661483.

47)Webb AR1, Mythen MG, Jacobson D.Maintaining blood flow in the extracorporeal circuit: haemostasis and anticoagulation.Intensive Care Med. 1995 Jan;21(1):84-93. PMID: 7560483.

48)Schetz M1.Anticoagulation in continuous renal replacement therapy.Contrib Nephrol. 2001;(132):283-303.PMID: 11395897.

49)Davenport A1, Mehta S.The Acute Dialysis Quality Initiative--part VI: access and anticoagulation in CRRT.Adv Ren Replace Ther. 2002 Oct;9(4):273-81.PMID: 12382231.

50)Oudemans-van Straaten HM1, Wester JPJ2, de Pont ACJM3, et al.Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy:

can the choice be evidence based?. *Intensive Care Med.* 2006 Feb;32(2):188-202. PMID: 16453140.

51) 森實 雅司, 讃井 将満, 岩谷 理恵子, et al. 持続的腎代替療法関連業務の発生時間と施設の体制に関する多施設実態調査. *日本集中治療医学会雑誌*. 24 巻 (2017) 4 号 p. 423-425.

52) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *EDTNA ERCA J.* 2002; Suppl 2:7-12. Ronco C1, Belomo R, Homel P, PMID: 12371727.

53) 塚本 功, 土屋 陽平, 松田 真太郎, et al. 持続的血液浄化療法施行時のポリスルホン膜 hemofilter における凝固要因の検討. *日本急性血液浄化学会雑誌* 2011; 2: 110-7.

54) Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al. Japanese Association for Acute Medicine Disseminated Intravascular Coagulation (JAAM DIC) Study Group. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med.* 2006; 34: 625- 31. PMID: 16521260.

55) Ogura H, Gando S, Saitoh D, et al. Epidemiology of severe sepsis in Japanese intensive care units: a prospective multicenter study. *J Infect Chemother* 2014, 20: 157-162. PMID: 24530102.

56) Levi M, van der Poll T. A short contemporary history of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2014, 40: 874-880. PMID: 25377321.

57) Stéphane Gaudry 1,2, David Hajage 3,4,5, Frédérique Schortgen, et al. Timing of Renal Support and Outcome of Septic Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome. A Post Hoc Analysis of the AKIKI Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jul 1;198(1):58-66. PMID: 29351007.