

急性腎障害に対する血液浄化療法

山下徹志*1 野入英世*2

*1 東京大学医学部腎臓・内分泌内科 *2 東京大学医学部附属病院血液浄化療法部

key words : 腎代替療法, 血液透析, 血液濾過, 血漿交換, エンドトキシン吸着

要旨

これまで急性腎不全と呼ばれていた、急激に進行する腎機能低下を呈する病態は、細胞・組織レベルでの早期の腎臓障害を含む急性腎障害として新たに認識されるようになった。急性腎障害に対する確立した薬物療法は現状では存在しないため、腎代替療法による支持療法が治療の中心となっている。しかし、腎代替療法に関しても不明な点は多く存在したままである。急性腎障害の定義の統一により今後のさらなる研究の発展が期待される。一方、個々の疾患に限れば、血液浄化療法が治療法として確立されている疾患もある。それらの疾患においては、早期に診断し、早期に治療を施行することが重要である。

1 はじめに

これまで急激に進行する腎機能低下を呈する病態は急性腎不全 (acute renal failure; ARF) と呼ばれていたが、確立した定義は存在していなかった。早期の細胞・組織レベルでの腎臓障害ですら予後に重大な影響をもつことが認識されるにつれ、軽度の腎障害も包含する RIFLE criteria が急性腎不全の定義として 2004 年に提唱された¹⁾。その後、急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) と呼称を変え、2012 年には KDIGO (Kidney Disease : Improving Global Outcomes) により予防・治療についても記載されたガイドラインが作

成されたが、現在に至るまで急性腎障害全般に対する確立した治療薬は存在しない²⁾。

このような現状において、血液浄化療法は急性腎障害に対する治療の主体となっている。血液浄化療法は、腎不全 (もしくは腎機能低下) に対する腎代替療法 (もしくは腎支持療法) と、病因物質の除去を目的とした血液浄化療法に分類できる。ここでは、前半は急性腎障害に対する腎代替療法について述べ、後半は病因物質の除去を目的とした血液浄化療法について述べる。

2 腎代替療法の開始時期

急性腎障害に腎代替療法を開始すべき絶対適応として、致死的な合併症である高カリウム血症、重度のアシデミア、肺水腫、尿毒症 (心外膜炎、出血、精神症状) は確立しているものの (表 1)²⁾、これらを伴わない AKI における腎代替療法の適切な開始時期は明らかになっていない。

ICU の重症患者に対する腎代替療法の早期開始が予後を改善させるかについて検討した研究が複数報告されており、Karvellas らは、二つの無作為化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) を含む 15 の研究のメタ解析を行った³⁾。その結果は、早期開始により 28 日生存率が改善するというものであったが、研究デザインに起因すると考えられる大きな heterogeneity (異質性) が研究間に存在し、また出版バイア

Blood purification therapy for acute kidney injury

Division of Nephrology and Endocrinology, Graduate school of Medicine, The University of Tokyo

Tetsushi Yamashita

Department of Hemodialysis and Apheresis, The University of Tokyo Hospital

Eisei Noiri

表 1 腎代替療法の適応

絶対的適応	相対的適応
高カリウム血症 重度アシデミア 肺水腫 尿毒症 (心外膜炎, 出血, 精神症状)	BUN/Cre 高値 体液貯留 (fluid overload) 軽度アシデミア 栄養・薬剤投与に伴う輸液スペースの確保 低一回換気量呼吸に伴う呼吸性アシドーシスに対する補正 腫瘍崩壊症候群 敗血症

文献1のTable 17より作成.

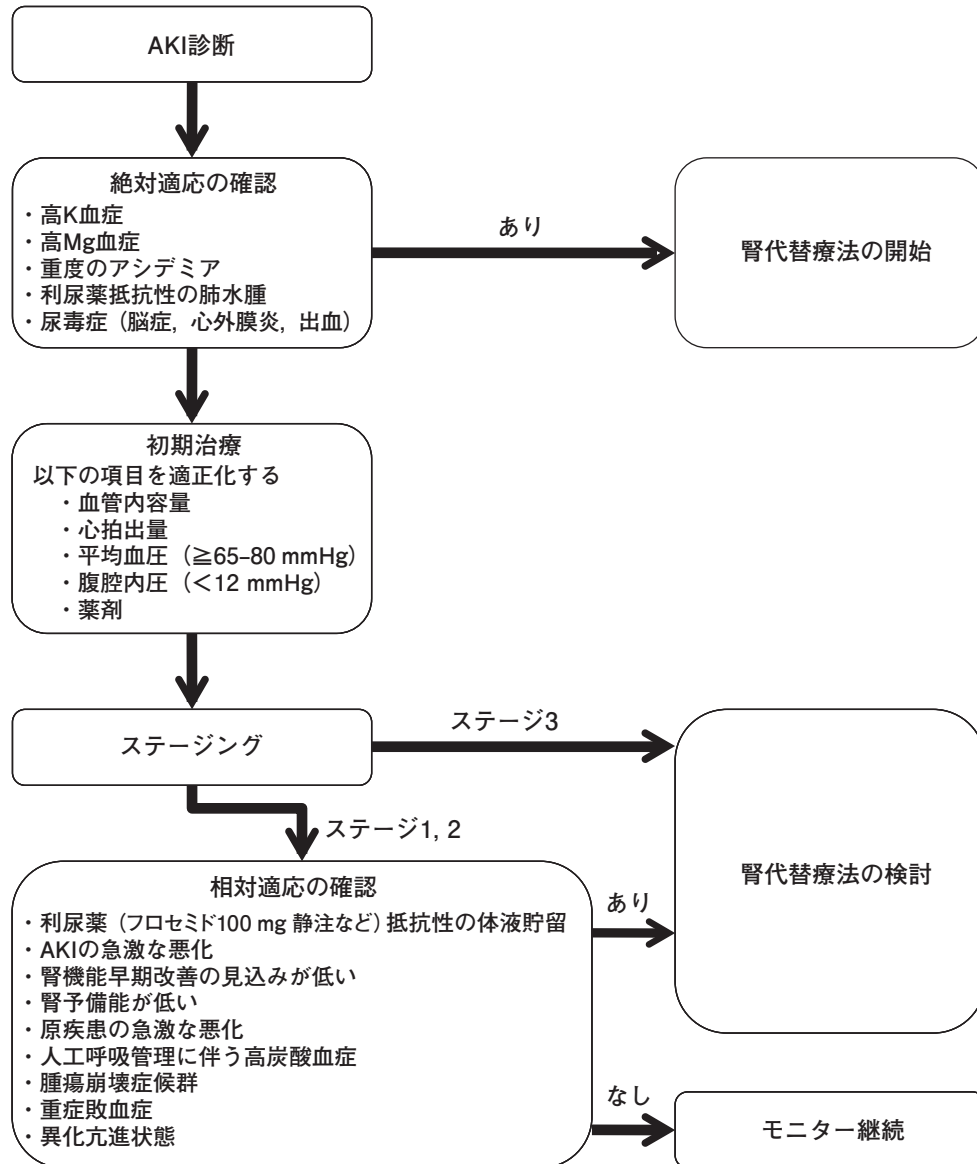


図 1 急性腎障害に対する治療アルゴリズム

スの存在も示唆されたため、早期開始を推奨する根拠にはならないという結論であった。解析された研究のうち、六つの研究で開始時 BUN<60~100 mg/dl であることが早期開始の定義として用いられており最も多かったが、尿量や AKI のステージ、入室後の時間、

カリウムの値を使用しているものもあり、研究により早期の定義は様々であった。

2013年に報告されたインドで行われた RCT (n=208) では、市中発症の AKI に対し BUN>70 mg/dl もしくは Cre>7 mg/dl で血液透析を開始した群 (早

期開始群)は、治療抵抗性の合併症の発症で開始した群(晩期開始群)に対し、有意ではないものの院内死亡率が高い傾向にあり、有意に腎機能回復に要する日数が長いことが示された⁴⁾。

一方、観察研究ではあるものの、Bouchardらは、腎代替療法開始時のfluid overload(体液過剰)の存在が予後悪化因子であることを報告しており⁵⁾、一概に晩期の開始が有利とは言えないことが示唆される。

Bagshawらは、多施設観察研究(n=1,238)において、“早期”をBUN<68.2 mg/dlと定義した場合には死亡率に有意差はなく、Cre<3.5 mg/dlと定義した場合には早期開始群で死亡率が有意に高く、ICU入室後2日以内と定義した場合には入室後6日以降の開始と比較して死亡率が有意に低いことを報告している⁶⁾。

以上より、腎代替療法の早期開始による予後改善の可能性は否定はできないものの、“早期”の適切な定義は不明であり、現時点では少なくともBUN/Creを閾値とした腎代替療法の開始は推奨されない。BUN、Creは腎機能低下の結果、排泄低下により上昇する検査値であるため、これらを基準に早期開始した場合、不必要な腎代替療法が施行されることが指摘されている。したがって、より腎障害の程度を反映しているとされる新規AKIバイオマーカーを、腎代替療法の開始基準に用いることの有用性が期待されている。

現状では、[図1](#)に示すように、複数の検査値、患者背景を考慮し、腎代替療法の開始を検討することが提唱されている⁷⁾。

3 腎代替療法の浄化量

高浄化量の腎代替療法による予後改善が期待され、2件の多施設大規模RCTが行われた。

ARFTN study(n=1,124)は、血行動態が不安定なときは持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration; CHDF)、もしくは持続低効率血液透析(sustained low-efficiency dialysis; SLED)を施行し、血行動態が安定したら間歇的血液透析を施行するという条件下で、高浄化量群(透析濾過液流量(effluent flow)35 ml/kg/hもしくは週6回)と通常浄化量群(透析濾過液流量20 ml/kg/hもしくは週3回)を比較した⁸⁾。RENAL study(n=1,508)は、CHDFの透析濾過液流量40 ml/kg/hと25 ml/kg/hを比較した⁹⁾。両studyとも両群の生命予後、腎予後に有意差はなく、高浄化

量群で有意に低リン血症を合併しやすいという結果であった。

ただ、連日の間歇的透析(週あたりのKt/V5.8)と隔日の間歇的透析(週あたりのKt/V3.0)を比較したSchiffらの研究では、連日群で有意な生命予後、腎予後の改善が報告されている¹⁰⁾。このことを考慮し、KDIGOのガイドラインでは、間歇的腎代替療法の際はARFTN studyの通常群と同量の週あたりKt/V3.9を推奨し、持続的腎代替療法の際は透析濾過液流量20~25 ml/kg/hを推奨している²⁾。実際の浄化量は処方量より少なくなるため、多めに処方し定期的に浄化量を確認することが望まれる。

本邦では、保険適応上、置換液が20 L/dayに制限されており、持続腎代替療法施行時に上記推奨量を達成することは困難である。そのため、本邦で通常施行されている浄化量が予後に与える影響が懸念されていたが、Uchinoらは、本邦のICUで施行された持続的腎代替療法(平均14.3 ml/kg/h)はヒストリカルコントロール(平均20.4 ml/kg/h)と比較し、予後を悪化させないことを報告している¹¹⁾。ただ低浄化量群は2010年に治療された患者であるのに対し、コントロール群は主に2001年に治療された患者であるなどの制限があるため、真に低浄化量が予後を悪化させないかは依然として不明のままである。本邦の現状に即したさらなる研究が望まれる。

4 腎代替療法のモダリティ

腎代替療法を施行するにあたっては、持続的か間歇的か、あるいは血液濾過か血液透析かといったモダリティを選択する必要がある。

持続的な腎代替療法は、血行動態が安定しやすく、1日除水量を多くでき、また余分な体液のシフト(浮腫など)を引き起こさない一方、抗凝固薬の持続的な投与が必要であり、患者の移動は困難になり、また高カリウム血症の是正や毒物の除去も緩徐にしか行えない。

Cochraneによる持続的腎代替療法と間歇的腎代替療法を比較した15のRCTのメタ解析では、持続的腎代替療法群で平均血圧は高かったものの、予後には影響を与えないことが報告された¹²⁾。したがって、血行動態が不安定な症例、急性脳損傷、脳圧亢進、脳浮腫の症例、不均衡症候群のリスクのある症例では持続的

腎代替療法が推奨されるが²⁾、これらの症例以外では、体液のコントロールが可能であれば、出血のリスク、患者の移動のしやすさ、コストなどを考慮すると、間歇的腎代替療法が適切である状況が多いと考えられる。持続的腎代替療法施行中は薬物の血中濃度の症例間差が特に大きくなることが報告されており¹³⁾、抗菌薬などの投与量が不十分となる可能性についても注意が必要である。

血液濾過は、血液透析と比較し中分子量の物質まで除去することができる。多くのサイトカインが中分子量であり、血液濾過によって除去できるため、“peak concentration hypothesis”が提唱され、予後改善が期待された。“peak concentration hypothesis”とは、特定のサイトカインに対する介入による治療がすべて失敗に終わっている現状で、その原因は敗血症などの全身性炎症性症候群（systemic inflammatory response syndrome; SIRS）では、様々な炎症性サイトカインおよび抗炎症性サイトカインが複雑な時系列でピークをむかえていることに起因すると推測し、それ故、長時間にわたる血液濾過により多種のサイトカインのピーク濃度を減少させることが有効な治療法になりうるという仮説である¹⁴⁾。

しかし、Friedrichが報告したメタ解析によると、血液濾過は血液透析と比較して予後を改善せず、その一方でフィルター寿命は短くなるという結果であった¹⁵⁾。通常量の血液濾過ではサイトカインの除去能が比較的小さいため、高用量（濾過液流量 50 ml/kg/h 以上）の血液濾過の予後改善効果も検討された。多施設 RCT である IVOIRE 試験（n=140）では、開始後 96 時間の腎代替療法を濾過液流量 70 ml/kg/h と 35 ml/kg/h に割り付け比較したが、死亡率に有意な差を認めなかった¹⁶⁾。IVOIRE 試験を含む Cochrane によるメタ解析（n=470）でも、28 日死亡のリスク比 0.76（95% 信頼区間 0.45~1.29; p=0.31）と有意な改善を示せていない¹⁷⁾。

現状では多くの臨床医がなにかしらの効果を期待して、血液濾過もしくは血液濾過透析を選択しているが、その根拠は薄弱であると言わざるをえない。

5 腎代替療法施行時の抗凝固薬

KDIGO ガイドラインでは、出血リスク、凝固異常がなく、他に抗凝固薬が全身投与されていなければ、腎代替療法時の抗凝固薬の投与を推奨しており、抗凝

固薬としては持続的腎代替療法の際には禁忌（重度の肝障害、低灌流を伴うショック）がなければクエン酸を、間歇的腎代替療法の際には未分画ヘパリンもしくは低分子量ヘパリンを推奨している²⁾。クエン酸は、合併症として高頻度に低カルシウム血症を発症するため、投与にあたってはカルシウム補充速度も含めた厳格なプロトコールが必要となる。したがって、KDIGO ガイドラインにおいても、クエン酸はプロトコールの確立した施設においてのみ推奨されており、その点では本邦で推奨される施設は少ないと思われる。

本邦では、維持透析患者にて有効性が報告されているナファモスタットが AKI に対する腎代替療法施行時にも用いられることが多い。ナファモスタット使用に際しては、アナフィラキシー、高カリウム血症、骨髄抑制といった副作用に注意が必要である。また間歇的血液透析に使用する際には回路内に限局的な抗凝固薬と理解されているが、持続的腎代替療法の際に投与すると全身作用を有することにも留意する。

6 腎代替療法施行中の輸液・栄養・薬剤投与量

腎代替療法施行中であっても、患者は体液量欠乏（volume depletion）、体液量過剰（volume overload）の両方の状態になりうるため、適宜体液量を評価し、輸液量、除水量を調整する必要がある。体液量欠乏であれば、欠乏量に相当する量の輸液の投与かつ除水停止が望まれ、体液量過剰であれば、可能な限り最低量の輸液と循環動態の許す範囲の除水が望まれる。ただ、適切に輸液を構成することができるのであれば、輸液と除水を同時に行うことにより腎代替療法の浄化量は増大する。

腎機能低下のため内因性のカリウム、リン、カルシウム、マグネシウムといった電解質の排泄は低下しているが、特に高浄化量の持続的腎代替療法を施行すると低カリウム血症、低リン血症、低マグネシウム血症を高頻度で合併する。したがって、腎代替療法開始時の値によっては投与を制限する必要があるが、以降はむしろ補充の必要性を検討しなければならない。リンを含有した透析液は低リン血症の頻度を減少させることが報告されている¹⁸⁾。

栄養に関する研究は結果が様々で、確立したプラクティスがないのが現状である。KDIGO ガイドラインでは、目標として蛋白質 1.0~1.5 g/kg/day、非蛋白

エネルギー 20~30 kcal/kg/day を推奨している。CKD では蛋白制限することが多い一方、AKI では蛋白制限は不要であり、腎代替療法施行中は腎代替療法によりアミノ酸が除去されるため、多めの蛋白投与が推奨されている。特に持続的腎代替療法施行中は必要量が最大 1.7 g/kg/day に達することもある。非蛋白エネルギーとしては 20~30 kcal/kg/day が推奨されているが、最近、過剰栄養 (overfeeding) の危険性が懸念されている。投与経路としては禁忌がなければ、腸の萎縮予防と消化管潰瘍予防のために経腸が推奨されており、経腸のみで目標投与量に達しなくとも、羸瘦がなければ 1 週間は経静脈での補充は予後を改善せず¹⁹⁾、ARDS 患者での研究で経腸で投与可能であっても 400 kcal/day と 1,300 kcal/day では予後は同等であったという報告もある²⁰⁾ため、1 週間かけて緩徐に目標量への到達を目指すこと (permissive underfeeding) を考慮してよい。

薬剤を投与する際には、腎機能の変化、体液量の変化、腎代替療法の浄化量に応じて投与量を調整する必要がある^{21, 22)}。ただ先述したように、持続的腎代替療法施行中の薬物の血中濃度は症例間による差が大きいため、治療域の狭い薬では薬物血中濃度の測定が必要となる。適切に薬剤を投与するという点からは不確定要素である持続的腎代替療法の早期中止の検討が望まれる。

7 腎代替療法からの離脱

原因が解除され腎機能が回復すれば、腎代替療法からの離脱が可能となる。腎代替療法施行中は内因性の腎機能の推定は困難であり、したがって離脱の可否の判断も困難となっている。ただ尿中クレアチンクリアランスは尿細管によるクレアチンの分泌という欠点は存在するものの、この状況でも比較的正確に内因性の腎機能を推定することができ、15 ml/min 以上が腎代替療法からの離脱の成功と関連しているとの報告がある。また Uchino らは、血清クレアチニン値と尿量を離脱成功の予測因子として報告した。血清クレアチニン値の予測能はよくない (AUROC : 0.635) 一方、利尿薬非使用下の尿量の予測能は高く (AUROC : 0.845)、利尿薬非使用下の尿量 >400 ml/day の症例の 8 割が離脱に成功している²³⁾。

フロセミドの使用は尿量を増やすものの腎機能の回

復を促進せず²⁴⁾、また腎代替療法からの離脱も早めなため、これらの目的での使用は推奨されていない。ただ体液管理のみが問題で、腎代替療法を離脱できない症例においては、利尿薬が有用である可能性がある。

8 腎代替療法に伴う合併症

腎代替療法に伴う合併症として、すでに述べた薬物の過少投与、抗凝固薬投与による出血リスク、低カリウム血症、低リン血症、低マグネシウム血症、アミノ酸の除去のほかに、血圧低下、不整脈、低体温、カテーテル挿入に伴う合併症、カテーテル関連感染症などの合併症が起こりうる。自己調節能が重度に障害されている症例が多いため、注意深い観察および早期の対処が重要である。

9 腎代替療法以外の血液浄化療法

AKI は症候群であるため、AKI と診断した後はその原疾患を可能な限り診断すべきであり、特に疾患特異的な治療法を有す原疾患は注意深く検討する必要がある。

疾患特異的な血液浄化療法としては、抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane; GBM) 抗体型急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN) に対する血漿交換、血栓性血小板減少性紫斑病に対する血漿交換といった有効性が報告されているものがある。さらに多発性骨髄腫に対する血漿交換、ANCA 関連血管炎に対する血漿交換、敗血症に対するエンドトキシン吸着といった有効性が検討されているものもある。

10 抗 GBM 抗体型 RPGN に対する血液浄化療法

抗 GBM 抗体型 RPGN が AKI を呈することがある。主に症例集積に基づいているものの、抗 GBM 抗体型 RPGN に対する血漿交換の有効性が報告されており、本邦の治療指針でも標準治療として推奨されている。血漿交換は抗 GBM 抗体の除去を目的として、50 ml/kg/回 (最大 4 L/回) の血漿交換を連日ないしは隔日で、2 週間ないしは血清抗 GBM 抗体価が正常化するまで施行する。

11 血栓性血小板減少性紫斑病に対する血液浄化療法

血栓性血小板減少性紫斑病は腎症状として AKI を

呈しうる。特発性の血栓性血小板減少性紫斑病は ADAMTS13 に対する自己抗体が病因と考えられており、自己抗体の除去および ADAMTS13 の補充を目的に、新鮮凍結血漿を置換液とした血漿交換が施行される。その有効性は RCT にて報告されている²⁵⁾。ADAMTS13 に対する自己抗体が関与していない先天性の血栓性血小板減少性紫斑病では、新鮮凍結血漿の投与だけで十分であり血漿交換は必要ない。

12 多発性骨髄腫に対する血液浄化療法

多発性骨髄腫は様々な原因で腎障害を引き起こすが、骨髄腫腎 (myeloma kidney) とも呼ばれる myeloma cast nephropathy は AKI の発症形式をとることが多い。軽鎖が遠位尿細管以降で円柱 (cast) を形成することが病因であるため、多発性骨髄腫に対する化学療法による軽鎖の産生抑制が治療法の主体であるが、補助療法として軽鎖の急速な除去を目的とした血漿交換の有効性も検討されている。

RCT では相反する結果が報告されており、アメリカアフェレーシス学会のガイドラインでは、Grade 2B (中等度のエビデンスに基づいた弱い推奨) に留まっている²⁶⁾。施行を検討するにあたっては、cast nephropathy の蓋然性が高いことが必要であり、腎生検の施行、もしくは少なくとも軽鎖が高値であることが望まれる。

13 ANCA 関連血管炎に対する血液浄化療法

ANCA 関連血管炎に合併する RPGN が AKI を呈することもある。重度の腎機能障害を合併している症例に対し、免疫抑制療法に血漿交換の追加もしくはステロイドパルスの追加の効果を比較した MEPEX 試験 (n=137) により、血漿交換群において透析非依存率が有意に良好であることが報告された²⁷⁾ため、欧米では重度の腎機能障害を合併している症例には血漿交換が推奨される。また根拠は弱いものの肺胞出血を合併している症例にも推奨されている。

本邦では「急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版」においては推奨していないものの、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」において重篤な腎機能障害 (Cre \geq 5.66 mg/dl) を認める場合 (推奨度 A)、肺胞出血などの生命に関わる重篤な臓器障害を合併する場合 (推奨度 D) に血漿交換の併用を推奨している。

14 敗血症に対する血液浄化療法

ICU における重症 AKI の約半数に敗血症が合併していると報告されている。グラム陰性桿菌による敗血症では、エンドトキシンがサイトカインストームのトリガーの一つと考えられており、ポリミキシンカラムによる吸着療法が特に本邦において広く施行されている。

緊急手術を要した腹腔内感染による敗血症患者を対象にした EUPHAS 試験 (n=64) は、28 日死亡率の改善、平均動脈圧の上昇、酸素化の改善を報告したが、一次評価項目や 60 日死亡率では有意差がなかったこと、試験が途中中止となったことなどで批判もあり、有効性を確立するに至っていない²⁸⁾。本邦の DPC に基づいた後ろ向き研究では、重症度を調整した後もエンドトキシン吸着の有効性を認めていないことが報告されている²⁹⁾。現在複数の RCT が行われており、その結果が待ち望まれている。

15 おわりに

以上、急性腎障害に関連する血液浄化療法について概説した。現在標準的とされている治療においても確立したエビデンスは少ない。急性腎障害が提唱される以前は急性腎不全の定義が統一されていなかったことが一因と考えられる。急性腎障害の定義は確立しつつあるため、今後のさらなる研究が期待される。

文 献

- 1) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group : Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs. *Crit Care*, 8; R204-212, 2004.
- 2) Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. : KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012. *Kidney International Supplements*, 2; 1-138, 2012.
- 3) Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. : A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 15; R72, 2011.
- 4) Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, et al. : Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury : a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 62; 1116-1121, 2013.
- 5) Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. : Fluid accumu-

- lation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*, 76; 422-427, 2009.
- 6) Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. : Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care*, 24; 129-140, 2009.
- 7) Bagshaw SM, Cruz DN, Gibney RT, et al. : A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients. *Crit Care*, 13; 317, 2009.
- 8) Network VNARFT, Palevsky PM, Zhang JH, et al. : Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*, 359; 7-20, 2008.
- 9) Investigators RRTS, Bellomo R, Cass A, et al. : Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, 361; 1627-1638, 2009.
- 10) Schiffl H, Lang SM, Fischer R : Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*, 346; 305-310, 2002.
- 11) Uchino S, Toki N, Takeda K, et al. : Validity of low-intensity continuous renal replacement therapy*. *Crit Care Med*, 41; 2584-2591, 2013.
- 12) Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, et al. : Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*; CD003773, 2007.
- 13) Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, et al. : Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy : a multicentre pharmacokinetic study. *Crit Care Med*, 40; 1523-1528, 2012.
- 14) Ronco C, Bonello M, Bordon V, et al. : Extracorporeal therapies in non-renal disease : treatment of sepsis and the peak concentration hypothesis. *Blood Purif*, 22; 164-174, 2004.
- 15) Friedrich JO, Wald R, Bagshaw SM, et al. : Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury : systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 16; R146, 2012.
- 16) Joannes-Boyau O, Honore PM, Perez P, et al. : High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study) : a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med*, 39; 1535-1546, 2013.
- 17) Borthwick EM, Hill CJ, Rabindranath KS, et al. : High-volume haemofiltration for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*, 1; CD008075, 2013.
- 18) Broman M, Carlsson O, Friberg H, et al. : Phosphate-containing dialysis solution prevents hypophosphatemia during continuous renal replacement therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 55; 39-45, 2011.
- 19) Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. : Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*, 365; 506-517, 2011.
- 20) National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Rice TW, et al. : Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury : the EDEN randomized trial. *JAMA*, 307; 795-803, 2012.
- 21) Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, et al. : Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 80; 1122-1137, 2011.
- 22) Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, et al. : Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother*, 55; 5804-5812, 2011.
- 23) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. : Discontinuation of continuous renal replacement therapy : a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med*, 37; 2576-2582, 2009.
- 24) van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, et al. : Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients : a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med*, 37; 533-538, 2009.
- 25) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. ; Canadian Apheresis Study Group : Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*, 325; 393-397, 1991.
- 26) Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. : Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis : the sixth special issue. *J Clin Apher*, 28; 145-284, 2013.
- 27) Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. : Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*, 18; 2180-2188, 2007.
- 28) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al. : Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock : the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*, 301; 2445-2452, 2009.
- 29) Iwagami M, Yasunaga H, Doi K, et al. : Postoperative polymyxin B hemoperfusion and mortality in patients with abdominal septic shock : a propensity-matched analysis*. *Crit Care Med*, 42; 1187-1193, 2014.