

周術期における腎移植患者の体液管理

所属：大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

著者名：内田潤次

Key word：腎移植、周術期、急性尿細管壊死

連絡先 内田潤次

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

Tel：06-6645-3857

Fax：06-6647-4426

E-mail：m9492120@msic.med.osaka-cu.ac.jp

和文抄録

末期慢性腎不全の治療として血液浄化療法（血液透析、腹膜透析）と腎移植がある。医学的条件、ライフスタイルなどを考慮し、これらのうちから治療法を選択する必要がある。慢性腎臓病（Chronic renal disease; CKD）は2002年National Kidney Foundationがはじめて概念を提唱した。CKDは末期腎不全の予備群である。報告によるとわが国の成人人口の12.9%、つまり成人の8人に1人がCKD患者である。このような状況下、今後も末期腎不全患者は増加する可能性が示唆される。近年、我が国における腎移植件数は年々増加傾向である。腎移植には生体腎移植、脳死下に提供される献腎移植、心停止下に提供される献腎移植がある。長期移植腎生着のためには腎移植周術期の循環管理、体液管理は重要である。生体腎移植と献腎移植の移植後経過は大きく異なるため、それぞれの周術期を把握し、体液循環管理することが必要である。生体腎移植の場合は総阻血時間が短いため移植腎虚血再灌流障害は軽度であり、血流再開後直ちに利尿が得られることが多い。阻血による近位尿細管障害によりNa、水の再吸収が低下し、時間尿量が500-1000 mlとなることがある。一方、献腎移植の場

合、特に心停止下での腎提供の場合は死戦期で低血圧を経ること、また、総阻血時間が長くなることより、急性尿細管壊死（Acute tubular necrosis:ATN）に至る場合が大部分である。ATNにより無尿、乏尿となり、通常、移植後透析療法が必要となる。

本稿の主テーマは「周術期における腎移植の体液循環管理」であるが、まず総論的に腎移植の現状について腎移植の最近の成績、腎移植の臨床的意義について詳述した後に生体腎移植、献腎移植のそれぞれの実際の臨床経過を示し、移植医の立場から腎移植周術期の体液管理、循環管理について紹介する。

本文

腎移植の実際

腎移植の実際として腎移植の種類、最近の腎移植成績、動向について述べる。

腎移植の種類

腎移植には、健全な生体から腎臓の提供を受ける「生体腎移植」と、亡くなられた方から腎臓の提供を受ける「献腎移植」の2種類がある。生体腎移植のドナーは日本移植学会倫理指針では提供者は親族に限定されている。親族とは6親等内の血族、3親等内の姻

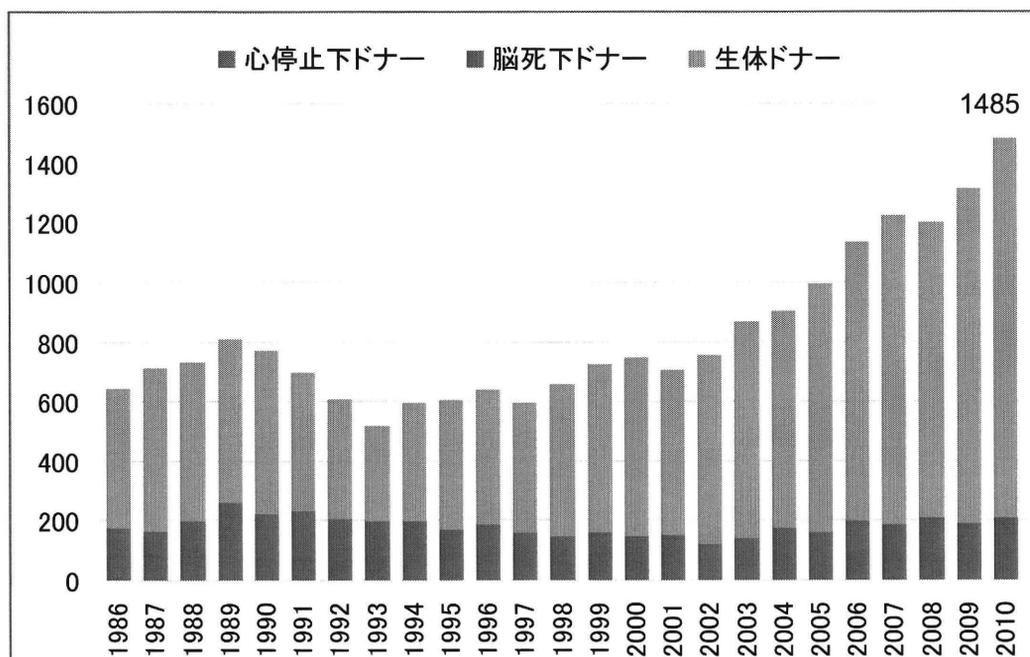
族、配偶者である。親子、兄弟姉妹、祖父母などから提供を受ける場合は「血縁者間腎移植」であり、配偶者などから提供を受ける場合は「非血縁者間腎移植」となる。献腎移植には、心停止前に脳死と判定されたドナーから摘出された腎臓を移植する「脳死腎移植」と、心臓停止後に摘出された腎臓を移植する「心臓死腎移植」がある。2010年の腎移植件数は日本全体で1485例であった。内訳であるが生体腎移植は1276例、献腎移植は209例（心停止147例、脳死62例（脳死移植は前年より+48例））であった¹⁾。我が国における腎移植件数の推移を図1に示す。2010年7月に臓器移植法が改正され、家族の同意により脳死臓器提供が可能となった。また、臓器提供に関する年齢制限が撤廃された。結果として脳死下での臓器提供は著明に増加したが、従来心停止下での腎提供が認められていた献腎移植症例数はほとんど増加していない。つまり、提供総数に関してはほとんど増加していないのが現状である。今後、献腎移植症例数の増加が課題と考える。一方、生体腎移植症例は年々増加傾向であるが、これは腎移植の適応

拡大、つまり、ABO式血液型不適合腎移植、夫婦間腎移植が積極的に行われるようになったことが挙げられる。血液型不適合腎移植が占める割合は全移植数の20.3%を占めている。また、夫婦間生体腎移植の占める割合は全体の37.1%である。さらに最近、ドナー手術に侵襲の少ない鏡視下手術が行われるようになったことが一因であると考えられる。現在、ドナー手術のうち鏡視下手術が占める割合は86%である²⁾。

腎移植の成績と動向

生体腎移植、献腎移植の年代別成績を図2に示す。20年以上前の腎移植では急性拒絶反応、移植後重症感染症などにより移植腎成績は極めて不良であったが、1980年代にカルシニューリン阻害剤が登場して以来、移植腎成績は向上した。図2に示すように2001年以降の最近の腎移植成績は著しく改善している³⁾。腎移植成績の向上の理由として新規免疫抑制剤の使用が可能になり、拒絶反応の頻度が低下したこと、拒絶反応の診断法、治療法が発達したこと、移植後合併症に関する

図1. 日本における腎移植数の推移



JST HP および腎移植臨床登録集計報告2009,2010,2011より引用 改変

予防、早期診断、治療法などが確立したこと、移植後の患者管理が進歩したことなどが挙げられる。最近の我が国の移植腎成績は5年生着率が生体腎移植で90.7%、献腎移植で77.8%である³⁾。

腎移植の意義

1) 腎移植後の生活

腎機能には血液から不要な老廃物、水分を除去し、体液の恒常性を維持する機能と造血、血圧維持、Ca調節機能などの内分泌代謝機能がある。透析療法ではこれらの一部の機能を担っているだけに過ぎないが腎移植はすべての機能を代償することが可能である。腎移植患者の生活については長期生着への管理、合併症対策は必要であるが、健常人と比較してもほとんど差が無い。当然、免疫抑制療法を受けているため感染対策などの副作用への対応は必要である。女性の場合は妊娠、出産が可能となる。

2) 腎移植と透析療法の生命予後の比較

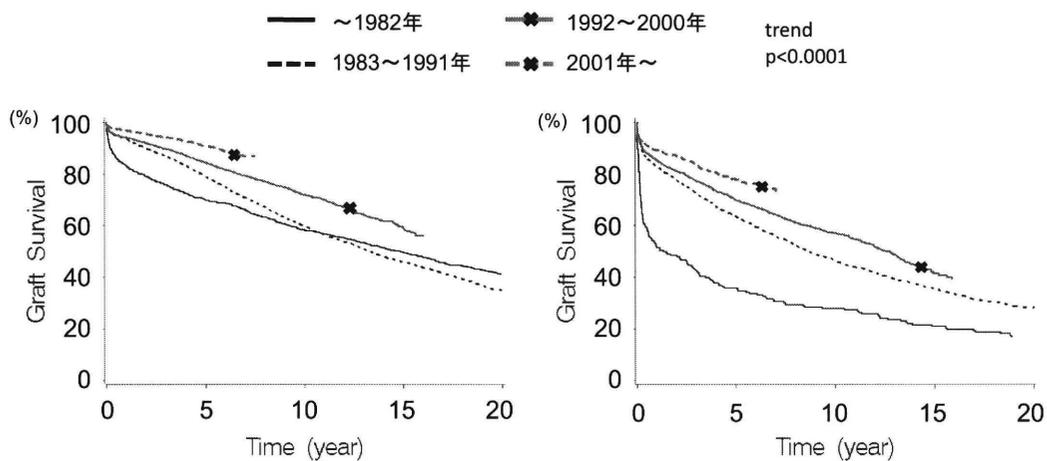
腎移植患者と透析患者の生命予後比較には

選択バイアスがかかるため困難である。通常、腎移植患者と透析患者の生命予後を比較した場合、腎移植患者には末期腎不全患者のうち全身麻酔、手術、免疫抑制療法に耐えうる状態の良い患者が選択されるので透析療法より生命予後が良くなるのは当然と考えられる。1999年に献腎移植レシピエント症例と献腎移植待機リスト透析患者症例の生命予後に関して縦断的な比較が報告された。献腎移植症例は待機リスト症例、つまり腎移植可能な比較的状态のよい透析患者に比べ、移植後短期の死亡リスクは高いが、長期的には腎移植での死亡リスクは透析患者より低くなり、腎移植には生命予後改善効果があることを明らかにした⁴⁾。これは透析療法に伴う心血管系死亡率を腎移植が速やかに低下させるためである。

阻血時間と虚血再灌流障害

腎移植の場合、ドナー腎採取から移植腎への血流再開までには阻血が生じる。阻血により腎細胞への酸素供給が止まり、虚血障害が始まる。細胞内のミトコンドリアによる高エ

図2. 年代別の移植腎生着率



| | 症例数 | 1年 | 3年 | 5年 | 10年 |
|------------|------|-------|-------|-------|-------|
| 1982年以前 | 988 | 83.1% | 75.7% | 69.9% | 58.2% |
| 1983~1991年 | 3424 | 93.5% | 86.9% | 78.8% | 59.7% |
| 1992~2000年 | 3665 | 94.2% | 89.7% | 84.4% | 72.0% |
| 2001~2007年 | 4730 | 97.0% | 94.2% | 90.7% | - |

生体腎

| | 症例数 | 1年 | 3年 | 5年 | 10年 |
|------------|------|-------|-------|-------|-------|
| 1982年以前 | 192 | 51.9% | 42.4% | 35.6% | 27.7% |
| 1983~1991年 | 1404 | 82.5% | 72.3% | 63.6% | 46.4% |
| 1992~2000年 | 1397 | 85.4% | 77.2% | 69.8% | 57.0% |
| 2001~2007年 | 919 | 89.2% | 83.7% | 77.8% | - |

献腎

腎移植臨床登録集計報告(2010)-3 2009年経過追跡調査結果 移植2010;45:608-620より改変

エネルギーリン酸化合物の合成が行われなくなり、細胞の機能が停止し、阻血時間が長くなれば細胞死に至る。腎を急速に冷却し、4℃まで冷却することにより、細胞の代謝が5-10%まで減少するので阻血による細胞傷害の進行を抑えることができる。しかしながら腎細胞は低酸素状態になり、細胞内ATPが減少し、結果としてNa-K ATPase活性が低下し、細胞外のNaが蓄積し、細胞の膨化が進行する。同様にCa-ATPaseの活性も低下し、細胞内Ca濃度が上昇し、細胞膜傷害を引き起こす。また、ブドウ糖は嫌気性代謝により乳酸に転換し、細胞内がアシドーシスとなり、リソゾーム膜が障害される。更にATPはAMPに変化し、最終的にhypoxanthineとなり、血流再開時にフリーラジカルを発生し、再灌流障害をもたらす。この様な機序により阻血は移植腎に虚血再灌流障害を引き起こす。

ドナーの血流遮断から保存液による灌流冷却までの時間を温阻血時間 (Warm ischemic time:WIT) という。WITの開始は生体腎移植の場合、腎動脈を遮断した時間であり、心停止ドナーの場合は心停止の時間である。脳死移植の場合はクロスクランプ (大動脈遮断) の時間となる。WITは30分を越えると

primary non function (PNF) となる頻度が約20%であり、60分を越えると高率にPNFに至るとされており、腎移植に使用するのは回避すべきであると考えられている。心停止ドナーの場合、「脳死とされる状態」つまり、①深昏睡、②瞳孔固定、瞳孔径が両側4mm以上、③脳幹反射消失、④平坦脳波 (以前の臨床的脳死状態) でドナー家族及び主治医の承諾があれば腎体内灌流用カテーテルを挿入することができる。これにより心停止後速やかに体内灌流できるため温阻血時間は短縮される。しかしながら心停止ドナーでは死戦期に低血圧により長期間の腎血流低下があり、実際の温阻血時間より長くなっていると考えなければならない。

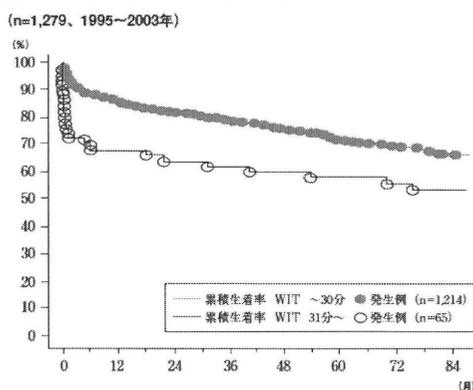
保存液による灌流から移植腎血流再開までの時間を冷阻血時間 (cold ischemic time:CIT) と呼ぶ。温阻血と比較して腎傷害は軽減されるが、JOTニュースレター Vol.8 2004献腎移植統計からも移植腎長期生着のために、総阻血時間 (WIT+CIT) は12時間以内が理想である (図4)⁵⁾。

腎移植後の経過 (生体腎移植の場合)

生体腎移植の場合には通常、温阻血時間は10分以下であり、直ちに移植手術を行うため冷

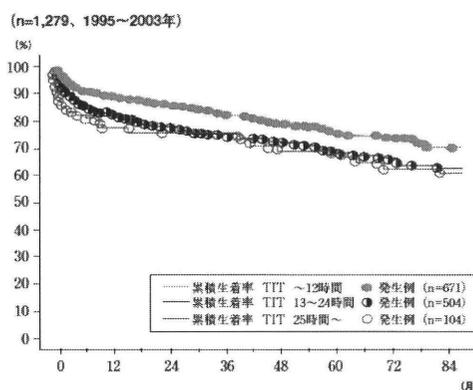
図3. 阻血時間による移植腎生着率

■温阻血時間 (WIT) と生着率



WIT 30分以上で移植腎生着率低下

■全阻血時間 (TIT) と生着率



TIT 12時間以上で移植腎生着率低下

JOTニュースレターVol.8 2004 献腎移植統計より抜粋引用

阻血時間も通常短く、移植腎の虚血再灌流障害は軽度となる。通常、血流再開後数分で初尿を認める。生体腎移植の場合、近位尿管機能障害つまりNa、水の再吸収障害を引き起こすのみで術後多尿となる。生体腎移植後経過を図4に示す。移植当日は1時間尿量が500mlを超えることも多い。CVP、血圧、体重をモニターしながら補液は細胞外液を用い、補液量は前の1時間と同量とする(追いかけて輸液)。

腎移植の臨床経過 (献腎移植の場合)

脳死下の献腎移植の場合、WITは短くなり、CITは搬送距離に比例する。WITが短いので移植腎における虚血再灌流障害は軽度のことが多く、移植後直ちに利尿がつく場合が大部分である。脳死下献腎移植の70-80%は移植直後から利尿が得られる。

心停止下献腎移植の場合は前述の如く、実際のWITが長くなり、移植腎が虚血再灌流障害にて急性尿管壊死 (Acute tubular necrosis:ATN) となる場合が多い。ATNにて移植腎が急性腎不全となり、乏尿期を経て利尿期になる。つまり、移植後透析療法を要する場合が大部分である。心停止ドナーの場

合、移植後すぐに利尿がつくのは全体の20%程度である。心停止下献腎移植の経過を図5に示す。2週間程度の透析療法を経て徐々に利尿がつき、一日尿量1000ml越えを目安に血液透析離脱となる。この様に腎移植後透析療法が必要となる状態をdelayed graft functionとよぶ。

この様に生体腎移植、献腎移植(脳死下、心停止下)では術後経過が異なるため周術期の体液循環管理についても大きく異なる。

腎移植における体液循環管理

Delayed graft functionを来す原因として、ATN、超急性拒絶反応、薬剤性腎障害、腎動脈狭窄などの血管系合併症が挙げられる。ATNは献腎移植、特に心停止下での場合は前述の如く虚血再灌流障害により80%程度で惹起される。しかしながら、生体腎移植の場合も不適切な輸液管理にて血管内脱水を来し、腎血流が低下した結果、ATNが引き起こされる場合がある。時としてdelayed graft functionになりうるのである。生体腎移植、献腎移植に分けて体液循環管理を述べる。

生体腎移植における体液循環管理

図4. 生体腎移植における周術期の経過

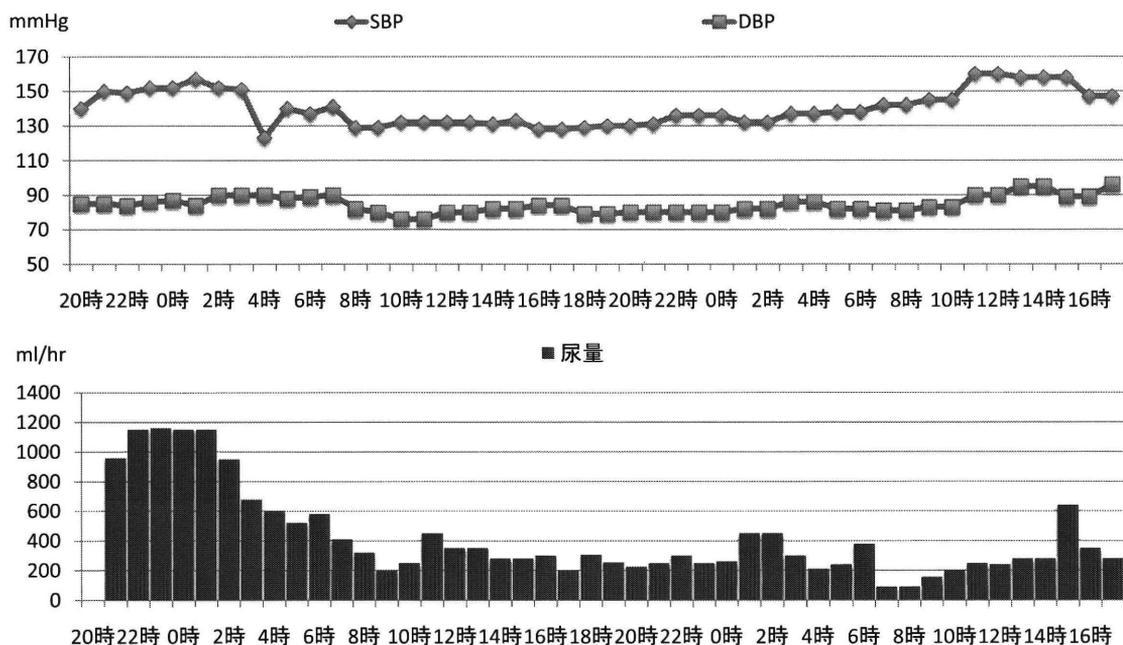
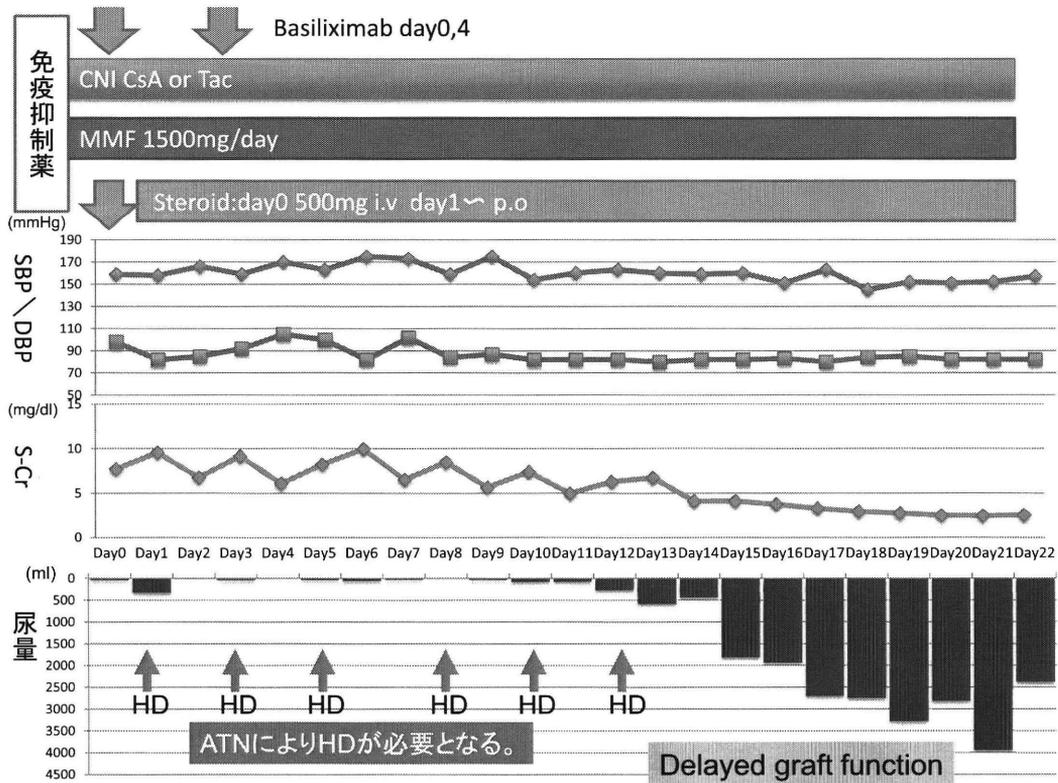


図5. 心停止下献腎移植の経過



生体腎移植後については血管内脱水による Delayed Graft Function を引き起こしたり、逆に輸液過剰負荷にて肺水腫から緊急透析を要するような体液循環管理は避けなければならない。

1) 生体腎移植術前の循環管理

生体腎移植は輸液負荷を行うため移植前の心機能の評価が重要である。原疾患が糖尿病性腎症の場合は虚血性心疾患の除外が必須であり、心US、心筋シンチなどを行う。さらに循環器内科の判断で冠動脈造影を行う場合もある。

透析療法は手術前日もしくは手術直前まで行い、術前はBUN<50 mg/dl、S-Cr<6.0 mg/dl、K 4.0mEq/lを目標値とする。また、エリスロポイエチン製剤を使用し、ヘマトクリットは最低でも30%以上に維持することが必要である。移植前に貧血を改善することは重要であり、周術期には輸液負荷のため血液は通常希釈される。術前に貧血が改善されていなければ術中、術後、輸血を要する頻度が高くなる。移植直前の体重はドライウエイト

+800-1000gに設定している。これは血流再開時、移植腎血流を維持するために水分は適度な負荷状態が良いと考えられるからである。

2) 生体腎移植の術中、術後体液循環管理

腎血流再開直前にCVP 10-15 cmH₂Oとなるように輸液負荷を行う。腎血流再開時には腎血流を維持するために血圧は140-160 mmHg くらいを目標に設定する。移植腎の場合、血圧と腎血流量が比例する。低血圧は腎血流低下をもたらし、結果としてATNを引き起こしうるので注意を要する。また、CVP、血圧をモニターリングしながら利尿目的、腎血流確保、腎保護目的にラシックス、HANP、dopamin、prostaglandin E1を使用する場合がある。当施設では利尿を確認してから免疫抑制剤で腎血管攣縮作用のあるカルシニューリン阻害剤の投与を行う。輸液量は移植腎血流の維持、尿量確保のため通常ドライウエイトの5-8%の体重が増加する程度の輸液負荷が必要である。Maximum hydrationにて移植腎機能回復が早いなど腎移植周術期は過剰容量負荷すべきとの報告が

多いが、一方、腎移植患者では輸液負荷だけではCVPが維持できず、術後のATNが予防できない場合がある。輸液法の工夫として、Othmanらは生体腎移植時に一定速度で生理食塩水を輸液した群と腎血管吻合開始前からCVP15mmHgを目標に急速に輸液を行った群を比較すると総輸液量には差がないにもかかわらず、急速に輸液を行った群の方が術後の利尿が良好で、移植腎機能も早期に改善したと報告している⁶⁾。また、third spaceへの外液の移行の為、有効循環血漿量が維持できないと判断した場合はアルブミン製剤、マンニトールを適宜使用すべきである。この様に移植腎の早期機能発現のためには様々な工夫が必要である。

また、最近、急性心不全における腎機能低下について興味深い報告がある。以前は急性心不全時の腎機能低下は心拍出量低下に伴う腎血流量低下が主因と考えられていたが、最近では心拍出量の低下よりもむしろ腎うっ血が腎機能低下の主原因であると報告されている⁷⁾。腎移植の場合も輸液負荷にて心不全傾向になり、CVPが増加すれば逆に移植腎障害を引き起こす可能性があると考えられる。心機能を考慮した輸液管理が重要である。

2) 献腎移植における周術期の体液循環管理

献腎移植の場合でも immediate function となった場合は生体腎移植に準じた管理でよいと考えられるが、現在の我が国における献腎移植のレシピエント選択基準は待機期間、HLA 適合度、搬送時間などにより選択されるが待機期間が長い患者が選択される場合が多い。長期透析症例は動脈硬化が進展しており当然、心血管系疾患を合併する頻度が高い。そのため、周術期の多量輸液負荷により容易に心不全、肺水腫を併発する可能性があり、注意が必要である。心停止下での献腎移植の場合は前述の如く、大部分がATNにより急性腎不全に至り、透析療法が必要となる。このため、輸液量はCVP、体重をモニターリングしながら輸液過剰にならないように管理する必要がある。循環動態が安定しない場合はCHDFを施行する場合がある。

おわりに

生体腎移植、献腎移植(脳死下、心停止下)の現状、および体液循環管理について概説した。我が国における腎移植医療の問題点は献腎移植件数の伸び悩みである。臓器提供意思表示カードなどによる普及啓発活動も不可欠であるが、ドナー候補者やその家族に対する「提供する権利」「提供しない権利」を尊重するオプション提示を行うことが将来の移植医療の発展に重要であると考ええる。

参考文献

- [1] 腎移植臨床登録集計報告(2011) 2010年実施症例の集計報告(2) 移植 2010;46:506-523.
- [2] Yuzawa K, Fukao K. National survey of laparoscopic live donor nephrectomy in Japan from 2002 to 2008. *Transplant Proc.* 2010;42:685-8.
- [3] 腎移植臨床登録集計報告(2010)-3 2009年経過追跡調査結果 移植 2010;45:608-620.
- [4] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999 2;341:1725-1730.
- [5] 献腎移植統計. 温阻血時間(WIT)・全阻血時間(TIT)と生着率ほかJOT ニュースレター Vol. 8 2004
- [6] Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WH. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:589-96.
- [7] Othman MM, Ismael AZ, Hammouda GE. The impact of timing of maximal crystalloid hydration on early graft function during kidney transplantation. *Anesth Analg.* 2010;110:1440-6.