

## 輸液は腎臓を保護するか？

東邦大学医療センター大橋病院麻酔科，坂本安優，小竹良文

キーワード：急性腎傷害，KDIGOバンドル，体液，灌流圧

連絡先：坂本安優

〒153-8515 東京都目黒区大橋2-22-36

東邦大学医療センター大橋病院麻酔科

Tel：03-3468-1251

Fax：03-3481-7336

E-mail：ysakamoto.toho.u@gmail.com

### 要 旨

本稿は第35回日本体液代謝管理研究会における日本光電工業株式会社による共催セミナーの発表内容に会場での質疑応答の内容を加筆したものである。同セミナーでは、腎機能正常患者が高リスク手術を受ける際に急性腎傷害を回避するために輸液は有効か？という命題に関して比較的最近のエビデンスを紹介することを目的とした。

急性腎傷害を予防する為の手段はKDIGOバンドルにまとめられており、具体的には血清クレアチニン濃度と尿量の監視、機能的血行動態モニタの使用、体液状態と灌流圧の最適化、腎傷害性を有する薬剤の回避、高血糖の回避、造影剤を用いない画像診断の使用、で構成されている。血清クレアチニン濃度と尿量は糸球体機能の指標であるが、最近では糸球体機能の低下に先行して生じる尿細管細胞のストレス、傷害を反映するバイオマーカーを用いて急性腎傷害高リスク症例すなわちバンドル適用の対象症例を抽出するのがトレンドである。機能的血行動態モニタの使用と体液状態の適正化に関する具体的手段としては一回心拍出量呼吸性変動、心係数の絶対値、下肢拳上テストまたはエンピリカルな輸液負荷に対する心係数の反応などを指標としながら、体液欠乏状態および体液過剰状態、いずれにも該当しない状態に維持することと平均血圧を概ね65mmHg以上に維持することがしばしば用いられている。また輸液製剤の種類によって腎傷害性に差があることが注目されており、最近の傾向としては生理的な塩素イオン濃度組成の細胞外液が安全であると見なされている。KDIGOバンドル適用によって心臓外科手術後、腹部拡大手術後のstageの進行した急性腎傷害が有意に減少することが示されている。

### はじめに

本稿は第35回日本体液代謝管理研究会における日本光電工業株式会社による共催セミナーの発表内容に会場での質疑応答を加筆したものである。

本稿のタイトルである「輸液は腎臓を保護するか？」はかなり漠然としたclinical questionである。焦点を絞るために「腎機能正常患者が高リス

ク手術を受ける際に急性腎傷害を回避するために輸液は有効か？」と言い換えて議論を進めるとして、透析患者を含む慢性腎臓病患者において麻酔、手術による腎機能のさらなる悪化を回避する方策に関しては近日刊行される拙著<sup>1)</sup>をご参照頂きたい。Clinical questionの吟味に入る前に基本的な事項をまとめておきたい。

## アウトカムとしての急性腎傷害 (acute kidney injury, AKI)

現在KDIGOによるAKIのstage分類が広く用いられている(図1)<sup>2)</sup>。この分類で用いられている血清クレアチニン濃度 (serum creatinine concentration, sCr), 尿量いずれも糸球体濾過量 (GFR) の指標であり, 現時点でのAKIは糸球体機能の低下の程度で診断されていると見なされる。一方, 最近では糸球体の機能低下に先行して尿細管のストレス, 損傷が生じるとする考え方が主流であり, 尿細管のストレス, 損傷を反映するバイオマーカーが注目されている<sup>3)</sup>。またstage 1のAKIは多くの場合, 回復が期待できることから, 最近の研究ではアウトカムとしてstage 2以上のAKIに注目して解析が行われていることが多い。さらにAKIを含む複合アウトカムとして主要腎イベント (major adverse kidney event, MAKE) という評価指標も最近しばしば用いられている。現時点では定義が確定していない印象をうけるが, 退院時のsCrが術前sCrの1.5倍以上, 退院時透析依存, 院内死亡をMAKEとしている報告が多いようである。

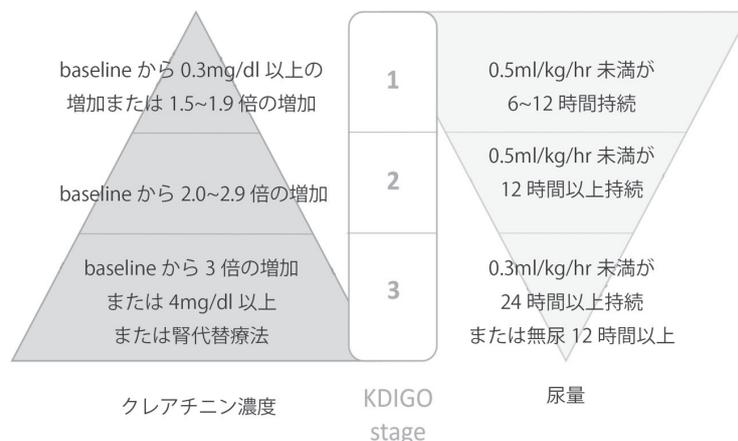
### AKIの発生頻度とリスク因子

正常腎機能患者における術後AKI発症頻度は概ね1%程度とされている。また我が国におけるDPCデータを用いた論文のデータを再集計する

と, 2014年から2016年の我が国における術前透析治療依存症例を除いた術後AKI発症頻度は3.8%となる<sup>4)</sup>。術後AKIのリスク因子としては年齢59歳超, BMI>32kg/m<sup>2</sup>, 高リスク手術, 緊急手術, 末梢動脈疾患, 肝疾患, 慢性閉塞性肺疾患が挙げられている<sup>5)</sup>。同じ研究グループによる術前腎機能低下患者を含んだ解析では年齢56歳超, 男性, うっ血性心不全, 腹水貯留, 緊急手術, 開腹手術, 投薬を必要とする糖尿病がリスク因子として抽出されている<sup>6)</sup>。また胸部外科手術に限った報告では, 術前アンギオテンシン転換酵素阻害薬/アンギオテンシン受容体拮抗薬 (ACEI/ARB) 服用, アルブミン濃度<4.3g/dl, 糖尿病, 脳血管障害, sCr>1.2mg/dlまたはeGFR<60ml/min/m<sup>2</sup>が術前リスク因子であることが示されている<sup>7)</sup>。既報では取り上げられていないが, 貧血および輸血も周術期AKIのリスク因子と見なされている<sup>8)</sup>。最新の総説で示されている周術期AKIリスク因子を表1に示した。

### AKIの病態生理

従来は腎前性, 腎性, 腎後性という枠組みが用いられてきたが, 最近では肝心症候群由来のAKI, 心腎症候群由来のAKI, 腎毒性物質に由来するAKI, 敗血症性AKI, 尿路閉塞型AKIなどの分類がしばしば用いられている<sup>9, 10)</sup>。周術期に限定すると, 血行動態由来のAKI, 腎毒性物質に由



参考文献 2) より引用。

図 1 KDIGO 基準による急性腎傷害の stage 分類

表1 術後急性腎傷害のリスク因子

術前リスク因子	術中リスク因子
高齢	長時間手術
女性	腹腔内手術
BMI 高値	腹部大動脈瘤手術
高血圧	術中低血圧
慢性腎臓病	腎臓以外の臓器移植
インスリン治療を必要とする糖尿病	赤血球製剤投与
慢性閉塞性肺疾患	腹腔内圧上昇
末梢動脈疾患	心臓手術における長時間体外循環
脳血管障害	心臓手術における長時間大動脈遮断
うっ血性心不全	心臓手術における血液希釈
敗血症	大動脈バルーンポンピング使用
腹水貯留	心臓手術の手技
	腎毒性薬剤の投与

文献2)より引用.

来するAKI, DAMPs関連炎症性AKI, 閉塞型AKIという概念も提唱されている<sup>9, 10)</sup>. いずれの概念においてもAKIの病態として糸球体におけるGFR調節機構の破綻と尿細管における炎症反応が重視されている. GFRは灌流圧, 腎血流の変動に対して自動的に調節されており, 特に交感神経系, 抗利尿ホルモン, アンギオテンシンによる糸球体の輸入細動脈の収縮拡張, 輸出細動脈の収縮拡張が大きな役割を果たしている<sup>11, 12)</sup>. また腎血管は糸球体を通過した血流が尿細管を灌流する構造となっており, 輸出細動脈の収縮は尿細管の血流低下の原因となり得る.

#### AKIのバイオマーカー

前述したようにAKIでは様々な侵襲が原因と

なって生じる尿細管細胞のストレス, 損傷が糸球体の障害に先行すると考えられている<sup>13, 14)</sup>. 従ってAKIのリスク症例を特定するために尿細管細胞のストレス, 損傷を反映するバイオマーカーが注目されている. 尿細管の損傷を反映するバイオマーカーとしては尿中L型脂肪酸結合タンパク(L-FABP), 好中球セラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL), シスタチンCなどが用いられている. さらに米国では尿細管細胞がストレスを受けた際に細胞分裂が停止するプロセス(cell cycle arrest)のマーカーである尿中インスリン様成長因子結合タンパク-7(IGFBP-7)濃度と尿中メタロタンパク分解酵素-2組織阻害因子(TIMP-2)濃度を乗じた指標(NephroCheck, Astute Medical, CA, USA)が尿細管細胞のストレスの

バイオマーカーとして臨床使用されており<sup>15)</sup>、後述するKDIGOバンドルを応用したランダム化比較試験でもAKI高リスク症例の抽出手段として用いられている。

### KDIGOバンドル

KDIGOはAKIのstage分類以外にもさまざまなガイドラインを作成しており、その一つがAKIに対する診療ガイドラインである。このなかに高リスク症例におけるAKI発症予防策をまとめたものが存在し、KDIGOバンドルと呼ばれている<sup>16, 17)</sup> (表2)。本稿の主題である「輸液は腎臓を保護するか?」というclinical questionは「KDIGOバンドルにかなった輸液戦略はどのようなものか?」と言い換えることができよう。

### 体液状態の適正化

輸液はKDIGOバンドルの中の体液状態と灌流圧の適正化と密接な関係がある。体液状態と臓器障害のリスクに関しては図2のようなU字型の関係性で理解されている<sup>18, 19)</sup>。従来、腎臓に関してはいわゆる腎前性腎不全として体液欠乏状態に起因するAKIリスクが重視され、体液過剰状態でのリスクは注目されてこなかった。しかし、最近では体液欠乏、体液過剰は同程度のAKIのリスク

表2 KDIGOバンドルの要旨

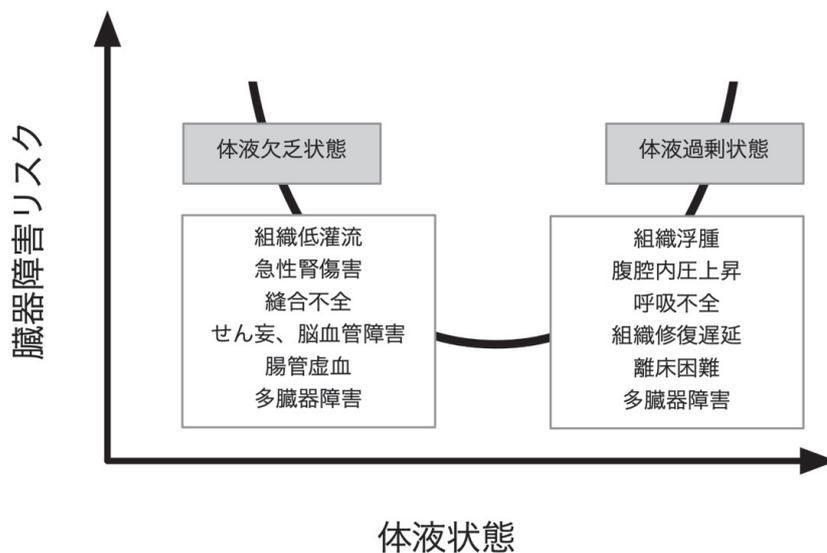
可能な限り腎傷害性を有する薬剤を回避
体液状態と灌流圧の最適化
機能的血行動態モニタの使用
sCrと尿量の監視
高血糖の回避
造影剤を用いない画像診断の使用

文献16)より引用。

因子と見なされており、無制限な体液量増加、輸液負荷は腎保護的に作用しないと考えられている。体液欠乏状態においては血管作動薬による介入は根本的な治療とはなり得ず、輸液負荷による体液量の回復が最善かつほぼ唯一の治療である。この点から「体液欠乏状態では輸液は腎臓を守る」と結論しうる。

### 輸液剤と腎傷害性

最近の知見によると体液欠乏の補充に用いる輸液剤が腎機能に及ぼす影響に差があることが示さ



文献18)より引用。

図2 体液状態と臓器機能の関係

表3 輸液反応性と輸液蘇生に関する6原則

---

輸液蘇生の基本は前負荷反応性の評価にある。
臨床症状、胸部 X 線、中心静脈圧および超音波検査によって前負荷反応性を評価する事は困難である。
下肢挙上テストまたはリアルタイム一回心拍出量モニタ下のエンピリック輸液負荷のみが前負荷反応性を正確に判断する手段である
輸液負荷による血行動態の改善は通常小規模かつ短時間で消失する。
前負荷反応性があることが必ずしも輸液負荷の必要(適応)があることを意味しない。
中心静脈圧の上昇は臓器灌流を損なう主要な要因である。

---

文献 21)より引用.

れている。この点で輸液剤の一部がKDIGOガイドラインで回避することが推奨されている腎傷害性を有する薬剤に該当する可能性を示唆している。KDIGOのガイドラインでは「出血性ショック以外の病態でAKIのリスクが増加している患者、AKIを生じた患者では初期の血管内容量の補充としてアルブミン、デンプンなどの膠質液よりも等張晶質液の使用を推奨する」と述べられている。さらに最近の話題として等張晶質液の中で生理食塩水と緩衝細胞外液とでAKI発症リスクに差があるかどうか注目を集めている。2018年に発表されたICU患者約1万6千症例を対象としたランダム化比較試験では生理食塩水群で有意に主要腎イベントの発生率が高いことが示されている<sup>20)</sup>。この結果をふまえてAnesth Analgに掲載された総説でも緩衝細胞外液の使用を推奨しており<sup>10)</sup>、同総説が掲載された号のinfographicsには「周術期には生理食塩水と腎傷害性薬剤を避けよ」と記載されている。

#### 機能的血行動態モニタの使用

体液欠乏状態、すなわち図2の左側の状況では細胞外液負荷によってリスクの軽減を図るが、

いったん体液欠乏状態から離脱し得た後は図2中央のリスクが低いゾーンを維持する必要が生じる。この時点では体液過剰を予防しつつ、灌流状態を安定化させることが重要である。このためには輸液反応性の評価が不可欠であり、KDIGOバンドルにおける機能的血行動態モニタの使用という記載はおそらく「輸液反応性評価による体液量と灌流状態の適正化」と言い換えることが可能である。Malikが提唱する輸液反応性を評価する際の6つの要点を表3に示した<sup>21)</sup>。

#### 灌流圧の適正化

低血圧とAKIには統計学的に有意な関連が認められており、この点からAKIを予防するためには適正な灌流圧を維持することの意義が認められる。Wesselinkらのシステマティックレビューでは手術中の低血圧とAKIの関連に関するエビデンスがまとめられている<sup>22)</sup>。非心臓手術患者における2017年3月までの臓器別に平均血圧許容範囲および許容範囲以下となる持続時間と臓器障害のリスクを層別化して解析した結果、MAP<55mmHgが10分以上持続した場合あるいはMAP<60mmHgが20分以上持続した場合に術後AKIの

リスクが2倍以上となる事が示されている。術後に関しても平均血圧の中央値が87 mmHgであった術後患者群において、平均血圧が78mmHgまで低下した場合、平均血圧87mmHgの患者と比較してAKIの発生リスクが23%増加することが示されている<sup>23)</sup>。

**血行動態モニタの使用，体液状態，灌流圧の適正化がAKIに及ぼす影響**

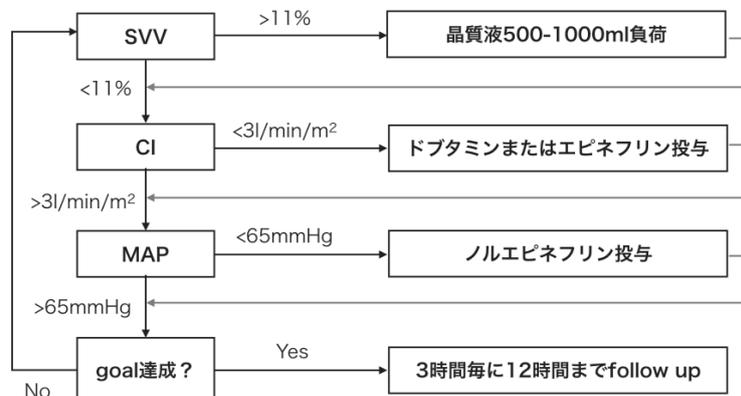
KDIGOガイドラインに準拠して血行動態モニタを使用し，輸液，血管作動薬によって体液状態，灌流圧の適正化を行った場合にAKI発生率が実際に低下することを示した報告2編を紹介する。いずれの報告も高リスク症例を抽出する手段として前述したNephroCheckが用いられている。

Meerschらが行ったprevAKI trialでは，心臓外科手術術後にNephroCheckが高値を示した276症例をKDIGOバンドル適用群，通常治療群の2群にランダム化し，予後を比較している<sup>24)</sup>。KDIGOバンドル適用群では血行動態モニタとしてPiCCO (Getinge, Sweden) を用いて，図3に示したプロトコールに従って体液状態と灌流圧の適正化が行われている。72時間経過時点でのAKI発生率を比較した結果，すべてのgradeのAKI, stage 2以上のAKIいずれのアウトカムについてもKDIGOバンドル適用群で有意に減少することが示されている。Goczeらが行ったbigpAK study

では，拡大手術患者術後にNephroCheckが高値を示した121症例を対象として，KDIGOバンドル適用群，通常治療群の2群にランダム化し，予後を比較している<sup>25)</sup>。KDIGOバンドル適用群では3時間毎にCVPを指標として輸液量を調節しており，一見機能的血行動態モニタが活用されているとは言いがたい印象を受ける(図4)。しかし，体液過剰状態を除外する為の手段としてSVVおよび下肢挙上テスト，エンピリックな輸液負荷に対する心係数の増加の有無が観察されており，本報告でも機能的血行動態モニタが活用されていると見なしてよい。結果としてすべてのstageのAKI発生率には有意差を認めなかったものの，KDIGOバンドルの適用群ではstage 2以上のAKI発生率，退院時のsCr25%上昇例数の低下，ICU在室期間，入院期間の短縮を認めている。これらの結果からは「AKI発症リスクの高い症例では体液過剰を回避しつつ体液状態および灌流圧の適正化を図る循環・輸液管理は腎臓を守る」事が示唆される。

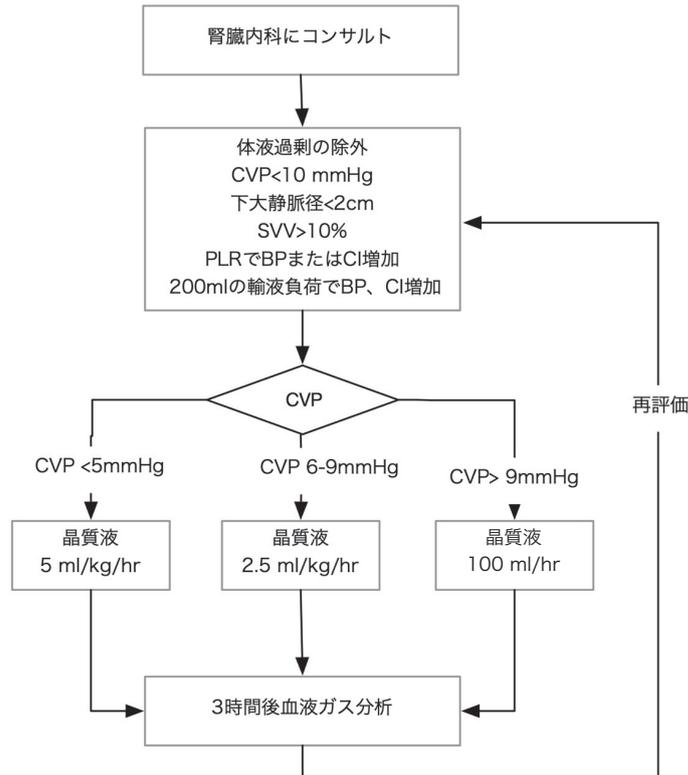
**まとめ**

手術侵襲から腎臓を保護するための要点はKDIGOバンドルとしてまとめられており，同バンドルの適用によって実際にAKIの発生頻度が有意に低下することが示されている。KDIGOバンドルの項目のうち輸液と関連する事項としては



文献 24) より引用。

図3 Pre-renal AKI trial のプロトコール



文献 25) の supplement を参考に作成。PLR：下肢挙上テスト，BP：血圧。

図 4 BigpAK study のプロトコール

機能的血行動態モニタを用いた体液状態と灌流圧の適正化である。腎傷害性の少ない輸液剤を用いることも AKI を回避する上で有用である。これらの条件下では「輸液は腎臓を保護する」。

#### 参考文献

- 1) 坂本安優, 下井晶子, 小竹良文: 術前合併症 update, 腎疾患. LiSA別冊秋号 メディカルサイエンスインターナショナル 東京 2020(印刷中)
- 2) Meersch M, Schmidt C, Zarbock A: Perioperative Acute Kidney Injury: An Under-Recognized Problem. *Anesth Analg* 125: 1223-32, 2017;
- 3) McIlroy DR, Wagener G, Lee HT: Biomarkers of acute kidney injury: an evolving domain. *Anesthesiology* 112: 998-1004, 2010
- 4) Miyao H, Kotake Y: Renal Morbidity of 6% Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in 9000 Pro-
- 5) Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, et al.: Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 107: 892-902, 2007
- 6) Kheterpal S, Tremper KK, Heung M, et al.: Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set. *Anesthesiology* 110: 505-15, 2009
- 7) Ahn HJ, Kim JA, Lee AR, et al.: The Risk of Acute Kidney Injury from Fluid Restriction and Hydroxyethyl Starch in Thoracic Surgery. *Anesth Analg* 122: 186-93, 2016
- 8) Goren O, Matot I: Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth* 115 Suppl 2: ii3-14,

- 2015
- 9) Kellum JA, Prowle JR: Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol* 14: 217-30, 2018;
  - 10) Zarbock A, Koyner JL, Hoste EAJ, et al.: Update on Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesth Analg* 127: 1236-45, 2018
  - 11) Abuelo JG: Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 357: 797-805, 2007
  - 12) Gumbert SD, Kork F, Jackson ML, et al.: Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology* 132: 180-204, 2020;
  - 13) Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C: Lung-Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *Am J Respir Crit Care Med* 194: 402-14, 2016
  - 14) Katz NM, Kellum JA, Ronco C: Acute Kidney Stress and Prevention of Acute Kidney Injury. *Crit Care Med* 47: 993-6, 2019
  - 15) Finge T, Bertran S, Roger C, et al.: Interest of Urinary [TIMP-2] x [IGFBP-7] for Predicting the Occurrence of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Gray Zone Approach. *Anesth Analg* 125: 762-9, 2017
  - 16) KDIGO Aw: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1-138
  - 17) Section 3: Prevention and Treatment of AKI. *Kidney Int Suppl* 2: 37-68, 2012
  - 18) Vincent JL: Fluid management in the critically ill. *Kidney Int* 96: 52-7, 2019
  - 19) Ostermann M, Liu K, Kashani K: Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Chest* 156: 594-603, 2019
  - 20) Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al.: Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 378: 829-39, 2018
  - 21) Marik PE: Fluid Responsiveness and the Six Guiding Principles of Fluid Resuscitation. *Crit Care Med* 44: 1920-2, 2016
  - 22) Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, et al.: Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *Br J Anaesth* 121: 706-21, 2018
  - 23) Khanna AK, Maheshwari K, Mao G, et al.: Association Between Mean Arterial Pressure and Acute Kidney Injury and a Composite of Myocardial Injury and Mortality in Postoperative Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Crit Care Med* 47: 910-7, 2019
  - 24) Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, et al.: Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 43: 1551-61, 2017
  - 25) Gocze I, Jauch D, Gotz M, et al.: Biomarker-guided Intervention to Prevent Acute Kidney Injury After Major Surgery: The Prospective Randomized BigpAK Study. *Ann Surg* 267: 1013-20, 2018