

Pros and Cons 「術中尿量は0.5 ml/kg/h以上必要か？」 —「術中尿量は0.5 ml/kg/h以上必要だ」という立場から—

埼玉医科大学総合医療センター麻酔科 鈴木俊成

キーワード：術中乏尿，急性腎障害，輸液・循環管理

連絡先：埼玉医科大学総合医療センター麻酔科

〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981

Tel：048-228-3654

E-mail：tsuzuki@saitama-med.ac.jp

要 旨

周術期の臓器障害は、外科手術を受ける患者の疾病罹患率と死亡率の重要な原因の1つである。様々な周術期臓器障害の中で、急性腎障害（Acute kidney injury：AKI）は頻度も多く、周術期患者の回復と予後に重要な意味を持つ。現在、尿量減少と血清クレアチニン濃度増加が古典的なAKIの判断基準である。多くの臨床介入試験が行われているが、AKIを予防または改善するための信頼できる基準や手段はまだ確立されていない。AKIの周術期の原因に関しては、様々な要因が関与し複雑である。その中で潜在的な周術期AKIの発生率を低下させるために、術中乏尿の重要性を強調し、潜在的なAKIに対する予防戦略が重要視されている。適正な循環血液量の補充と低血圧を回避することは基本であり、血行動態と腎の灌流の改善の結果、尿量維持とAKIの発症を減らす可能性がある。近年の周術期におけるAKIおよび尿量に対する輸液管理の影響の調査において、0.5 ml/kg/h以下の術中尿量は術後AKIと関連するが、さらに0.3 ml/kg/h以下の乏尿がAKIのリスクをさらに増加させる事はなかったと報告されている。複雑な要因が関与するAKIを尿量だけの問題として捉える事には無理があり、どの程度以下の尿量が術後AKIやその他の有害事象の閾値になるかは不明である。現時点においては、古典的な0.5 ml/kg/hの尿量維持は周術期AKIの診断、治療目標として妥当であると考えられる。

【周術期の急性腎障害（Acute kidney injury：AKI）の疫学】

個々のアウトカムと医療システムに対する急性腎障害の影響は非常に大きい。先進国でのAKIに対する費用は推定10億ドルかかり、毎年30万の進行した慢性腎臓病の発症が確認され、さらに30万人の命を奪っている¹⁾。AKIは死亡率の上昇、入院期間の延長、治療費の増加などと相関しており、AKIの重症度は患者のアウトカムに直接関連してくる。様々なタイプの周術期臓器障害の中

でAKIは頻度も多く、術後経過に大きな影響を及ぼす。高齢化にともないAKIの発生率の増加が懸念されるが、最近の報告ではAKIの発生率は過去10年間大きな増加はないと報告されている²⁾。

【周術期急性腎障害の病態生理】

歴史的に急性腎障害は腎前性、腎性、腎後性の3つの原因に分類される。腎前性急性腎障害は腎低灌流に対する機能的反応である。循環血液量減少（食事摂取量減少、嘔吐、下痢、発汗過多）、

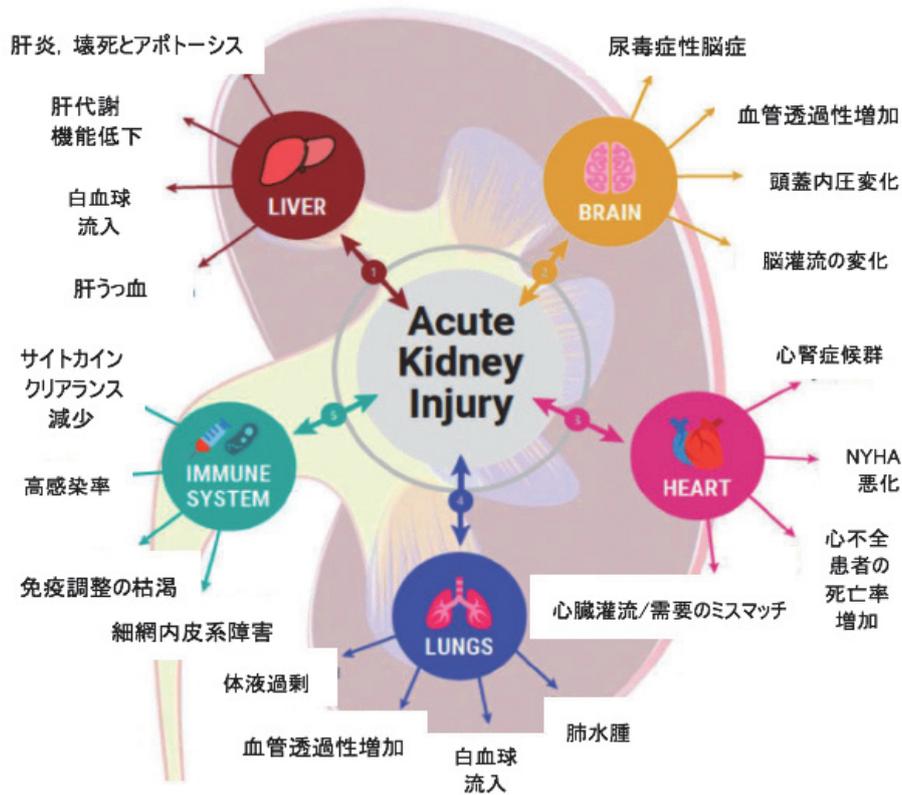


図1 遠隔臓器機能に対する急性腎障害の影響

〔文献1〕より引用・改変

低心拍出量状態（心筋梗塞，心筋炎，心タンポナーデなど），あるいは薬物（非ステロイド系抗炎症薬，アンギオテンシン変換酵素阻害薬など）による腎血流量減少により発症する．腎実質の障害による腎性急性腎障害には，糸球体病変（急性腎炎，急速進行性糸球体腎炎），急性間質性腎炎（薬物や感染症），虚血，シスプラチン，アミノグリコシド，造影剤などの腎毒性物質などによる尿細管壊死などがある．腎後性急性腎障害は尿の流出経路が閉塞することで発症し，著しい前立腺肥大，前立腺癌，左右両側の尿路結石，骨盤内腫瘍などによる尿管の圧迫などが原因となる³⁾．周術期の急性腎障害とその病態は多面的で複雑である．低灌流，炎症および手術に対する神経内分泌反応は，腎灌流に影響を与えることが多い要因の1つである．低血圧および腎低灌流は，周術期の血液量減少のほか，麻酔の血管拡張作用および心抑制作用の影響であることが多い．低灌流状態では腎臓は顕著な自己調節を示し，一定の腎血流を維持

し平均動脈圧と容積状態が変動しても糸球体濾過率を維持する．しかし周術期では自己調節範囲は麻酔などの影響を受け，自己調節範囲を下回る腎灌流圧の低下は糸球体濾過率を低下させる．AKIは単なる独立した臓器障害ではないという新たな理解もあり，肺，心臓，神経，免疫，肝臓および胃腸管の機能障害を含む遠隔臓器機能障害を引き起こす多面的な全身疾患プロセスとして認識される¹⁾ (図1)．

【周術期急性腎障害の診断】

急性腎障害を診断するための複数の定義が，過去30年間にわたって調査，研究されてきた．血清クレアチニン（Cr）と尿量の測定は容易で明確な腎由来を示し，急性腎障害診断の基礎に用いられている．初めての国際基準としてRIFLE（Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage Kidney Disease: ESKD）基準が提唱され，次いでRIFLE基準を修正し，診断基準に血

表 1 RIFLE, AKIN, KDIGO 診断基準・分類

	RIFLE	AKIN	KIDIGO
Risk	基礎血清Cr値の ≥ 1.5 倍増加 or GFR $>25\%$ 低下 OR 尿量 <0.5 ml/kg/時(6時間以上持続)	Stage 1 血清Cr ≥ 0.3 mg/dlの増加 or 1.5~2倍に増加 OR 尿量 <0.5 ml/kg/時(6時間以上持続)	Stage 1 血清Cr ≥ 0.3 mg/dlの増加 or 1.5~1.9倍に増加 OR 尿量 <0.5 ml/kg/時(6~12時間以上持続)
Injury	基礎血清Cr値の ≥ 2 倍増加 or GFR $>50\%$ 低下 OR 尿量 <0.5 ml/kg/時(12時間以上持続)	Stage 2 血清Cr 2~3倍増加 OR 尿量 <0.5 ml/kg/時(12時間以上持続)	Stage 2 血清Cr 2~2.9倍増加 OR 尿量 <0.5 ml/kg/時(12時間以上持続)
Failure	基礎血清Cr値の ≥ 3 倍増加 or GFR $>75\%$ 低下 or 血清Cr ≥ 4.0 mg/dlの増加(急激なCr 0.5 mg/dlの上昇) OR 尿量 <0.3 ml/kg/時(24時間持続) or 無尿(12時間持続)	Stage 3 基礎血清Cr値の ≥ 3 倍増加 or 血清Cr ≥ 4.0 mg/dlの増加(急激なCr 0.5 mg/dlの上昇) or 腎代替療法開始 OR 尿量 <0.3 ml/kg/時(24時間持続) or 無尿(12時間持続)	Stage 3 基礎血清Cr値の ≥ 3 倍増加 or 血清Cr ≥ 4.0 mg/dlの増加 or 腎代替療法開始 eGFR <35 ml/min/1.73 m ² の低下(18歳未満の患者) OR 尿量 <0.3 ml/kg/時(24時間持続) or 無尿(12時間持続)
Loss	持続性の急性腎不全: 4週間以上腎機能喪失 (腎代替療法を要する)		
ESKD	末期腎臓病: 3ヶ月以上腎機能喪失 (腎代替療法を要する)		

Cr: クレアチン, ESKD: End-stage Kidney Disease

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage Kidney Disease
(7日以内にAKIの診断とステージ決定を行う)

AKIN: Acute Kidney Injury Network
(AKIは、48時間以内に判断する。ステージは7日で分類する)

KIDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
(AKIは、血清Cr値が ≥ 0.3 mg/dl上昇は48時間以内に、基礎Crより ≥ 1.5 倍の増加は7日以内に判断する)
[文献1) 4) より引用・改変]

清Cr値の軽度の変化を導入したAKIN (Acute Kidney Injury Network) 基準が提唱された。さらに2012年にRIFLEとAKIN基準を組み合わせたKDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 基準が出された⁴⁾。いずれの診断基準も「血清Cr基準」と「尿量基準」より成る(表1)。しかし乏尿と周術期AKIとの関連性に関し否定的な報告も存在する。Crと尿量による分類は限界があり、血清Crは糸球体ろ過率が50%低下すると上昇し始めるが、その上昇も腎障害発生から遅れて生じることに注意する必要がある。尿量に関してHahnらは、ストレス、血液量減少、または麻酔薬の影響によるアルドステロンおよびバソプレッシンの放出のために、術中および術後に尿量が減少することを示し、尿量低下と術後急性腎障害との相関を見つけることができなかったと結論し、尿量は周術期の急性腎障害を診断するための有用性は低く、他の診断方法の確立が必要であるとした⁵⁾。近年、急性腎障害の早期診断と治療のための急性腎障害バイオマーカーに関する研

究が進行中である。NGAL, KIM-1, Cystatin-C, TIMP-2, IGFBP7などの新規バイオマーカーは急性腎障害の早期診断と予後を改善するためのトランスレーショナル・リサーチの焦点となっている¹⁾(図2)。しかしそれらの特異性および上昇のタイミングなどの課題があり、診断に広く使用されるまでには至っていない。RIFLE, AKIN, KDIGOのいずれの診断基準においても尿量0.5 ml/kg/h以下が6時間以上持続する場合をAKIのリスク群として定義しており、Zarbockらは⁶⁾周術期急性腎障害の診断・予防戦略における術中乏尿の重要性を強調しており、乏尿は未だ無視できない基準である。

【周術期乏尿とAKI】

術中の尿量とAKIに相関関係があるかについて長年議論されているが結論が出ていないのが現状である。輸液療法と術中尿量との関係、および術後AKIとの相関関係を検討しているいくつかの報告がある。術中乏尿を重要視する報告では、

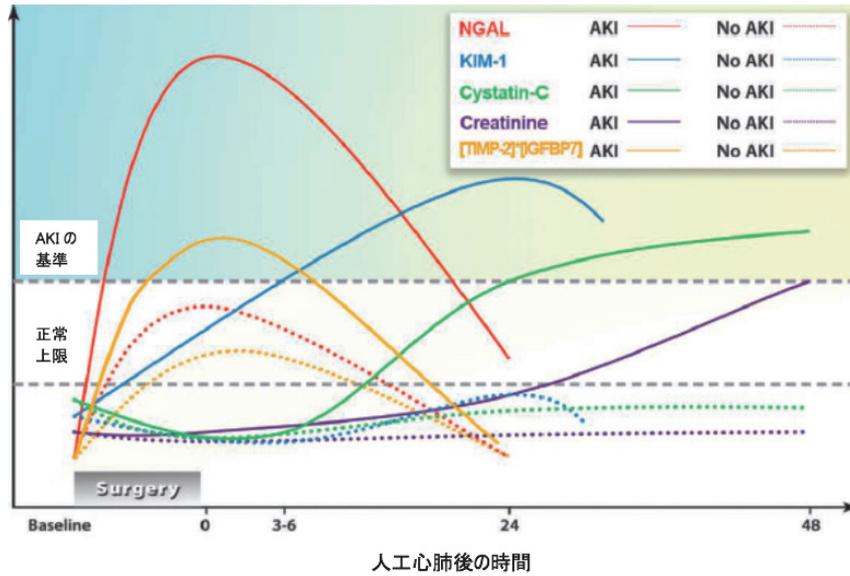


図2 急性腎障害後の各種バイオマーカーの経時的変化

血清クレアチニンは、腎損傷の診断に必要な上昇が遅延する。

有望な新規バイオマーカーは急性腎障害のタイムリーな検出と予後改善に期待。但し、新規バイオマーカーは、急性腎障害に対する感度と特異度のレベルが異なり、時間経過が大きく異なるなど課題が残る。

[文献1)より引用・改変]

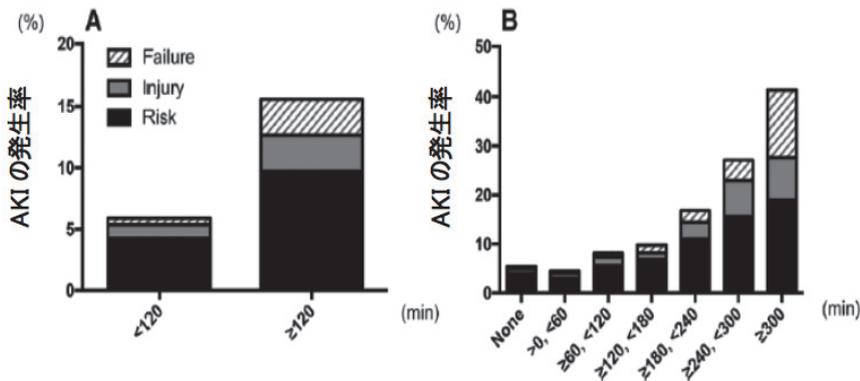


図3 術後急性腎障害 (AKI) の発生率と乏尿期間の関係

A: 乏尿期間に従い2つのグループ (120分未満または120分以上の乏尿) に分類。

B: 乏尿期間に従い7つのグループに分類。

[文献9)より引用・改変]

Mizotaらは⁷⁾ 320人の肝移植ドナーの後方視的単一施設研究において12%が血漿CrベースのAKI, 22%が尿量のベースのAKI, 28%が両方の基準でAKIを示したとしている。尿量ベースのAKI分類群は血清CrベースのAKI分類群と比較して、ICU滞在と入院期間が有意に長く、Cr増加を伴わなくても乏尿は有害事象と関連することを強調した。O'Connorらは⁸⁾ 系統的レビューとメタ解析において、大規模な腹部手術後の周術

期AKIの発生率を調査した。尿量ベースのAKIと血清CrベースのAKIを区別しなかったが、AKIが患者の13.4%で発生し、乏尿は12.6倍(95% CI, 6.8-23.4)の短期周術期死亡率の相対リスク増加と関連していると報告した。またShibaらは⁹⁾ 非心臓手術を受けた5894人の後方視的単一施設研究において、乏尿を120分以上で尿量が0.5 ml/kg/h未満と定義し、血清Crを用いRIFLE分類で術後AKIを評価した。120分以上の乏尿は術後

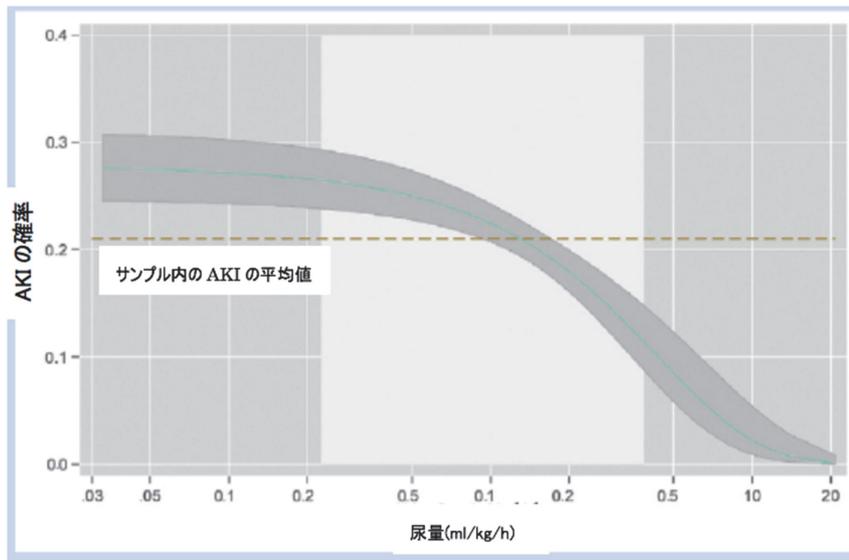


図4 ロジスティック回帰分析を用いた AKI と尿量との関係

術中乏尿は術後 AKI と関連していた。極端な乏尿（尿量 <0.3 ml/kg/h）は、AKI のリスク増加と関連せず、0.5 ml/kg/h 未満の尿量で明らかだった。

〔文献 17）より引用・改変〕

AKI 増加（OR = 2.104, 95% CI 1.59-2.78, $p < 0.001$ ）と関連し、術中乏尿は AKI 発症の有用なマーカーとなると結論した（図3）。一方で、術中乏尿に否定的な報告では、ストレス、循環血液量減少、アルドステロンやバソプレッシン放出に対する麻酔薬の影響などの影響があるため、術中尿量測定自体が正確でないことを指摘している⁵⁾。術中尿量の信頼を疑問視する報告や尿量と AKI の関係に関して他にも否定的な意見が存在する。Goren らは¹⁰⁾、尿量自体は周術期の AKI に関与しない、輸液は乏尿を回避する目的で投与するのではない、術中・術後の乏尿は許容されるべきであると述べている。Matot らは¹²⁾ 無作為化前向き研究で、高用量または低用量の乳酸加リンゲル液が投与された肥満手術を受けた 102 人の患者を調べた。術中の乏尿と術後 AKI との相関はなく、尿量は周術期 AKI を診断するための有用性は低く、他の診断方法の確立が必要だと結論づけた。とは言え周術期の乏尿は血管内容量減少または全身性低灌流への生体反応に相当し、これらの患者では適切な晶質液または膠質液を使用した容積拡張と血圧維持により乏尿の状態は改善に向かう。乏尿の根底にある原因を特定することでポリユー

ムステータスが改善され、最終的に腎機能が改善される可能性もある。近年の輸液戦略に関する大規模な前向き多施設国際共同試験（The Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery : RELIEF trial）において、腹部手術を受ける合併症のリスクが高い 3000 人の患者を対象に、制限的輸液群と非制限的輸液群の 2 群に分けた検討が行われた¹³⁾。制限的輸液群の輸液量は中央値 3.7 L（1490 人）、非制限的輸液群は中央値 6.1 L（1493 人）であった。AKI の割合は制限的輸液群で 8.6%、非制限的輸液群で 5.0%（ $p < 0.001$ ）、腎代替療法の施行率は制限的輸液群で 0.9%、非制限的輸液群は 0.3%（ $p = 0.048$ ）、尿量は制限的輸液群で 250 [144-440] ml、非制限的輸液群は 350 [200-600] ml であった（ $p < 0.001$ ）。制限的輸液群では尿量が少なく急性腎障害と関連したと結論付けた。血圧維持に関して、非心臓手術を受けた 5127 人の患者についてレトロスペクティブに調査した報告がある。術中の平均動脈圧 60 mm Hg 未満（20 分間）と 55 mm Hg 未満（10 分間）は AKI と強い関連性を示した（調整 OR 2.34, 95% CI 1.35-4.05）¹⁴⁾。術中 AKI 対策として低血圧の期間をできるだけ短く

する事が重要であると結論づけられているが、この研究では残念ながら尿量に関する評価はされていない。尿量の基準に関してはAKIの6時間の尿排出基準0.5 ml/kg/hを前向きに検討した論文はない。2013年にRalibらは¹⁵⁾ ICUの前向き単施設コホート研究で、死亡率と透析導入との関係があるのは0.5 ml/kg/hではなく、0.3 ml/kg/hであると報告した。Mizotaらは¹⁶⁾ 単一施設の後ろ向きコホート研究で、腹部手術3560人の患者での乏尿とAKIとの関係を調べた。0.3～0.5 ml/kg/hの乏尿は術後AKIのリスクの増加はなく(調整OR 1.37, 95% CI 0.88-2.13, p = 0.16), 0.3 ml/kg/hの乏尿は術後AKIの2.65倍(1.77 - 3.97, p <0.001) 増加と関連したと報告した。前者は術中ではなくICUでの報告であり、後者は母集団全体におけるAKIの発生率が6.3%と、リスクコホートが低い、乏尿の程度が低い事から十分なリスクが見逃されている可能性が指摘されている。一方、前述したRELIEF trialにおいて術中乏尿は術後AKIの独立した予測因子であるか更に検証された¹⁷⁾。AKIに対する乏尿の陽性適中率は25%、乏尿症の患者のほとんどは急性腎障害を発症しなかったが、0.5 ml/kg/h未満の術中乏尿は術後AKIの相対リスク増加と関連した(RR 1.38, 95% CI 1.14～1.44, p <0.001)。術中乏尿のない患者は腎代替療法の必要性はなかった。さらに極端な乏尿症の患者(0.3 ml/kg/h未満)ではAKIのリスク増加との関連を特定できなかった(図4)。このようにどのような術中尿量の基準(0.3 ml/kg/hか、0.5 ml/kg/hか)が術後AKIおよびその他の有害事象の予測となるかは未だ明確でない。将来的には症例ごとの病態に応じた尿量の基準を設定すべきであると考えられる。術後乏尿およびAKIを防ぐための戦略では、適正な麻酔深度の維持、低血圧の回避、適切な輸液管理が肝要であると考えられる。

【まとめ】

急性腎障害の発生は患者の予後に直接関連する。周術期のAKIを予防する事は重要であるが、AKIを尿量維持だけで予防していく事は不可能

であり、適正な麻酔深度、血圧、輸液管理を含めた総合的な全身管理が要求される。尿量の明確な基準は存在しないが、AKIの診断基準にあるRIFLE, AKIN, KIDIGOでの古典的な0.5 ml/kg/hはいまだに潜在的に有用であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Sam DG, Felix K, Maisie LJ, et al: Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology* 132 : 180-204, 2020
- 2) Kashani K, Shao M, Li G, et al: No increase in the incidence of acute kidney injury in a population-based annual temporal trends epidemiology study. *Kidney Int* 92 : 721-8, 2017
- 3) 菱田明：急性腎不全. *日腎会誌* 44 : 94-101, 2002
- 4) 藤垣 嘉秀：診断基準 (RIFLE, AKIN, KDIGO分類の概要). *日内会誌*103 : 1061-67, 2014
- 5) Hahn RG: Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology* 113 : 470-81, 2010
- 6) Zarbock A, Koyner JL, MD, Hoste EAJ, et al: Update on Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesth Analg* 127 : 1236-45, 2018
- 7) Mizota T, Yamamoto Y, Hamada M, et al: Intraoperative oliguria predicts acute kidney injury after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 119 : 1127-34, 2017
- 8) O' Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, et al: Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 42 : 521-30, 2016
- 9) Shiba A, Uchino S, Fujii T, et al: Association Between Intraoperative Oliguria and Acute Kidney Injury After Major Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 127 : 1229-35, 2018
- 10) Goren O, Matot I, et al: Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth* 115 (Suppl 2) : ii3-14, 2015

- 11) McLean DJ, Shaw AD: Intravenous fluid: effects on renal outcomes. *Br J Anaesth* 120 : 397-402, 2018
- 12) Matot I, Paskaleva R, Eid L, et al: Effect of the volume of fluids administered on intraoperative oliguria in laparoscopic bariatric surgery: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 147 : 228-34, 2012
- 13) Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al: Australian and New Zealand College of Anaesthetists Clinical Trials Network and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. *N Engl J Med* 378 : 2263-74, 2018
- 14) Sun LY, Wijesundera DN, Tait GA, et al: Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective non-cardiac surgery. *Anesthesiology* 123 : 515-23, 2015
- 15) Md Ralib A, Pickering JW, Shaw GM, et al: The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. *Crit Care* 17 : R112, 2013
- 16) Mizota T, Yamamoto Y, Hamada M, Intraoperative oliguria predicts acute kidney injury after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 119 : 1127-34, 2017
- 17) Myles PS, McIlroy DR, Bellomo R, et al: Importance of intraoperative oliguria during major abdominal surgery: findings of the Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery trial. *Br J Anaesth* 122 : 707-710, 2019