

# 心臓血管外科手術における私的腎保護戦略 —輸液管理を中心に—

杏林大学医学部麻酔科学教室 中澤春政

キーワード：心臓血管外科手術，腎保護戦略，KDIGO bundle，HES，  
glycocalyx layer

連絡先：杏林大学医学部麻酔科学教室 中澤春政

〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

電話：0422-47-5511

Fax：0422-43-1504

E-mail：hal0413@ks.kyorin-u.ac.jp

## 要 旨

心臓血管外科手術において約3割の患者が術後AKI (acute kidney injury) を発症するとの報告があり，その予防が重要です．しかし，心臓手術による長時間の体外循環や大動脈遮断，血液希釈やダイナミックな循環変動は，それ自体が尿細管細胞へ損傷を与える因子となる点に加え，心臓手術を受ける患者の多くは，血管病変や糖尿病といったAKI発症の高リスク因子を持っており，その予防は難しいと言わざるを得ません．心臓手術におけるAKIは回避が困難な合併症ではありますが，だからこそ周術期の厳密な管理が重要となります．

AKIの予防戦略としてはKDIGO bundleが有名で，実際にKDIGOバンドルの適用は心臓手術術後のstageの進行したAKIが有意に減少したと報告されています．しかし，KDIGO bundleで提唱されている「体液状態と灌流圧の最適化」というのは，心臓手術の術中・術後では維持することが難しいのが現状です．その理由としては，心疾患の存在により体液の最適化の幅が狭い(体液欠乏や体液過剰に陥りやすい)点と，不整脈や大動脈コンプライアンスの異常の為，一回拍出量変化のような機能的血行動態モニターの信頼性が低い点が挙げられます．このように「体液状態と灌流圧の最適化」が難しい心臓血管外科周術期管理において，腎保護を行うには，循環パラメーターだけに頼った管理ではなく，経食道もしくは経胸壁心エコーを使用して，適宜，心機能評価を併用して管理することが必要であると考えます．

また，腎機能障害を惹起するとしてその使用を避けられてきたヒドロキシエチルスターチ(HES)製剤についても，近年はその安全性が指摘されてきています．HES製剤の血管内皮におけるglycocalyx layerに対する保護効果に関する報告も増えてきており，HESを使用することで腎臓に対して保護的に作用する可能性も示唆されています．

本項では，心臓血管外科手術の周術期管理において現在有効であるとされている腎保護戦略に加えて，私が個人的に有効ではないかと考えている私的な腎保護戦略について述べさせていただきます．

はじめに

心臓血管外科手術における術後AKI (acute kidney injury) の発症は患者予後を増悪させる独立因子として報告されており、その予防が重要となります。しかしながら、心臓血管外科手術を受けた患者の約3割が術後AKIを発症するとの報告もあり、回避するのが困難な合併症でもあります。AKI発症のメカニズムは、炎症等による尿細管へのストレス・損傷と糸球体におけるGFR調節機構の破綻がその本態ですが、心臓手術による長時間の体外循環や大動脈遮断、血液希釈やダイナミックな循環変動は、それ自身が尿細管細胞へ損傷を与える因子となります。さらに、心臓手術を受ける患者の多くは、血管病変や糖尿病といったAKI発症の高リスク因子を持っている点も問題となります。このように、心臓手術におけるAKIは回避が困難な合併症ではありますが、だからこそ周術期管理によって違いが顕著に現れる、いわば「麻酔科医の腕の見せ所」であると考えます。本稿では、心臓手術において現在有効であるとされている至適な腎保護戦略をふまえた上で、私が個人的に有効ではないかと考えている私的な腎保護戦略について述べさせていただきます。

Cardiac Surgery-Associated AKI(CSA-AKI)

AKI発症の誘因としては、腎血流の低下、輸入・輸出細動脈レベルでの微小循環の障害に伴う

糸球体濾過量の低下、酸素需要の低下や腎毒性物質などによる細胞障害など様々な要因が挙げられます(図1)。周術期では、手術侵襲や麻酔の影響、そして周術期に使用される様々な薬剤などにより、AKI発生の頻度は高くなることが予測されますが、特に心臓手術に関連したAKI(CSA-AKI)の発生頻度は、多いものでは30%とされており、非常に高率に発症する合併症であると言えます。心臓血管手術では、当然、血行動態の変動が大きくなりますし、人工心肺の使用や大動脈遮断などによる機械的な要因もAKI発症の誘因となります。また、これらの循環変動や機械的因子は、微小塞栓や炎症を惹起し、それに伴いAKIが誘発されることとなります。これらの様々な因子により、CSA-AKIの発症頻度は非常に高くなっているわけです(図1)。

さらに、CSA-AKIの合併は術後死亡率を有意に増加させるとの報告があり<sup>1)</sup>、患者予後に大きく影響することとなります。興味深いことに、AKIから回復せずに慢性腎不全に陥った患者だけでなく、術後経過でAKIから回復した患者においても、AKIを合併しなかった患者と比較して有意に死亡率が高かったと報告されています<sup>1)</sup>つまり、CSA-AKIは、発症後にどのような治療するかよりも、むしろその予防が重要であると言えます。

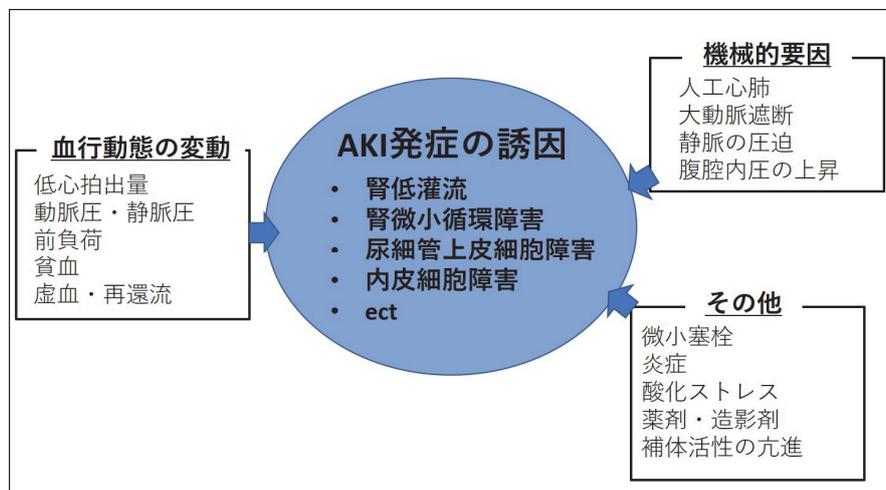


図1 心臓血管外科手術におけるAKI発症の誘因

### CSA-AKIに対する薬物療法

CSA-AKIに対する薬物療法ですが、前提としてCSA-AKIが発症してから施行する治療で有効性が示された介入は現在のところ存在しません。また、予防の面においても、これまでにスタチン、ドパミン、炭酸水素ナトリウムなど多くの薬物療法が研究されてきましたが、そのほとんどで良好な結果は得られておりません。

デクスメデトミジンは、先行研究や動物実験において、抗炎症作用や利尿作用を発揮していることから腎保護作用が期待され臨床研究がおこなわれています。人工心肺を使用した心臓手術を受ける患者を対象として、麻酔開始から術後24時間まで、デクスメデトミジンを0.4  $\mu$ gで投与した群と、生食を投与した群で術後のAKIの発症率を比較したところ、デクスメデトミジン投与群でAKI発生率が有意に少なかったと報告されています<sup>2)</sup>。

人工心肺の使用は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を亢進させ尿量を減少させることが知られており、心房性利尿ペプチドの投与はCPBを使用する心臓手術において腎保護効果が期待されます。その観点から、心臓手術におけるカルペリチドのAKI予防効果についても臨床研究がおこなわれています。この研究では、人工心肺を

使用したCABGを受ける患者を対象として、人工心肺開始から術後内服開始12時間後まで、ハンブを0.02  $\mu$ gで投与した群と、プラセボを投与した群で術後のクレアチニクリアランスを比較しています。プラセボを投与したコントロール群と比較して、ハンブを使用した群でクレアチニクリアランスが有意に高いことが示されています<sup>3)</sup>。

デクスメデトミジンやカリペプチドのように、CSA-AKI予防効果が報告されている薬剤はありますが、どれも短施設におけるRCTであり、その有用性を証明するにはより大規模の研究が必要であり今後の報告が期待されます。

### 心臓血管外科手術におけるKDIGO bundle

薬物療法以外のAKI予防対策として、KDIGO (Kidney Disease Improving Grovel Program) によってKDIGO bundleというものが提唱されています。KDIGO bundleの内容は、①AKIの予測マーカーである尿中[TIMP-2]\*[IGFBP7] (NephroCheck<sup>TM</sup>) によって高リスク患者を抽出し、②抽出されたAKI高リスク患者に対して、(図2) に示したような集学的なケアを行うというものです。

KDIGO bundleの使用は、非心臓手術においてAKIの予防効果があると報告されていますが、

**KDIGO bundle**

KDIGO (Kidney Disease Improving Grovel Program)が提唱しているAKIに対する診療ガイドラインで、AKI高リスク症例におけるAKI予防対策

- 1. 高リスク患者の予測**  
→ 尿中[TIMP-2]\*[IGFBP7] (NephroCheck<sup>TM</sup>)
- 2. 高リスク患者に以下の対応を行う**

- ①腎毒性のある薬剤を可能なかぎり避ける
  - ②体液状態と灌流圧の最適化
  - ③機能的血行動態モニタリングの使用
  - ④血清クレアチニンと尿量の監視
  - ⑤高血糖の回避
  - ⑥造影剤を使用しない画像診断の利用

図2 KDIGO bundle

心臓手術においてもPrevAKI trialというRCTでその有効性が検討されています。人工心肺を使用した心臓手術を受ける患者のうち、Nephro Check™でAKIのリスクが高いと判断された症例を対象として、KDIGOのAKI予防bundleを使用して管理した群と、体血圧と中心静脈圧を指標にして管理した標準ケア群とで、術後のAKI発症率を比較しています。KDIGO bundle群と標準ケア群、それぞれ138名で比較したところ、KDIGO bundle群で術後AKIの発症が有意に低かったと報告されました<sup>4)</sup>。この研究から、心臓手術においてもKDIGO bundleの使用はAKIの発症を予防に効果的であることが示唆されています。

### 心臓血管外科手術におけるKDIGO bundleの問題点

臨床研究においてその有効性が報告されているKDIGO bundleですが、実際に心臓外科手術に臨床応用する場合に遵守するのが難しい内容が存在しています。(図2)のBundleの内容を一つ一つ見ていくと、①の腎毒性のある薬剤、⑥の造影剤を極力使用しないというのはすぐにできます。また、⑤の高血糖に関しては血糖値を127-179 mg/dlに維持するmoderate glucose controlが有効であるとの報告<sup>5)</sup>があり、これを維持することは可能です。④の血清クレアチニンと尿量の監視については、血液検査や尿量を監視して

AKIの診断をし、腎代替療法の導入の判断に利用することは可能ですが、「目標とする尿量を幾つに設定するか？」や、「腎代替療法の導入の基準を幾つにするか？」などまだ明確な基準がないのが現状です。さらに、②と③の、機能的血行動態モニタリングを使用して体液状態と灌流圧を最適化するというのも遵守するのが難しいと思います。何をもって最適とするのかの指標が存在しない為です。

そこで次項から、心臓血管外科手術におけるCSA-AKI予防の為の体液状態と灌流圧の最適化について述べたいと思います。

### 心臓血管外科手術における体液状態と灌流圧の最適化

(図3)には、先ほどのPrevAKI trialで用いられた循環管理プロトコルと、筆者が考えるこのプロトコルの問題点を示しています。このプロトコルでは、まず、循環血液量の評価からスタートしていますが、心臓手術の術中・術後であれば、循環血液量の評価の前に心臓の機能を評価すべきです。例えば、僧帽弁形成術後であり容量負荷をかけたくない症例や、左室肥大が著明で僧帽弁の収縮期前方運動(SAM)のリスクが高い為、左室内容量を多く保ちたい症例など、元々の心機能や施行した術式によって、管理すべき体液状態というのは違いがあります。そのため、循

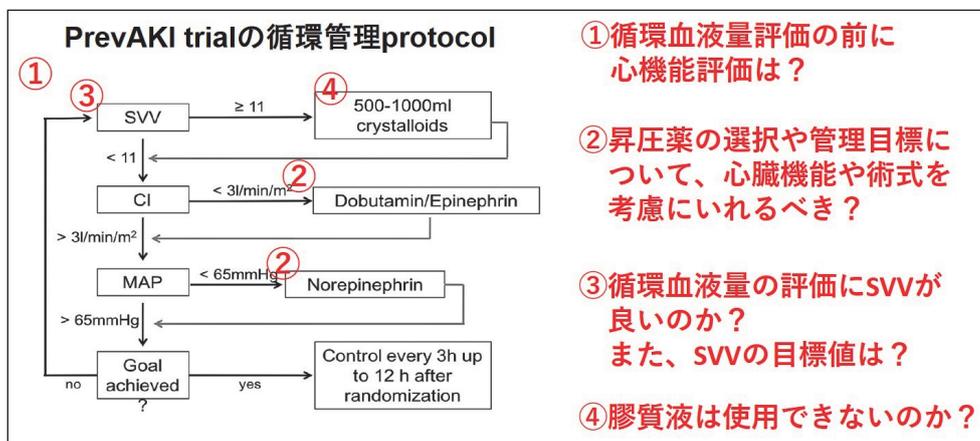


図3 心臓外科手術における循環管理プロトコルの問題点

環血液量の評価よりも先に、経食道心エコー、もしくは経胸壁心エコーで心臓の状態を把握しておくことが必要です。また、心拍出量や体血圧が低い場合の対応も個々の症例で使用すべきカテコラミンの種類や循環血液量の管理目標が異なるはずで、例えば、僧帽弁置換術後で左室破裂のリスクがある為、左室の過収縮は避けたいので、 $\beta$ 受容体刺激は最低限にすべきです。CABG後などで冠動脈血流を維持したい症例では、後負荷を高め維持したいので、 $\alpha$ 受容体刺激が必要となるかもしれません。このように、心臓血管外科手術術後の患者に対して統一した管理目標を定める事は難しいと思います。

次に、心臓血管外科手術の術中・術後において、循環血液量の評価に一回拍出量変化 (stroke volume variation: SVV) などの動的指標がどの程度正確なのか? という疑問が残っています。この点に関して、一つの動物実験を紹介すると、ブタの肺動脈に塞栓物質を入れて、人為的に右心不全を作成した時に、循環動態パラメーターがどのように変化するかを計測した研究があります。この研究では、右心不全によって、体血圧や心拍出量は減少し、SVVとPPVはどちらも増加すると報告されています<sup>6)</sup>。つまり、右心不全が起きている患者に対して、単純にSVVやPPVの上昇から循環血液量の不足と診断して輸液負荷をしてしまえば、右心不全を増悪させてしまう事になります。右心不全は高率とは言えませんが、心臓外科手術の術後には起こりうる合併症ですし、そのほかにも左室拡張能の障害や心タンポナーデなどによっても、SVV等の圧波形解析が循環血液量を正確に反映しにくい状況が、心臓外科手術の周術期には比較的高頻度で起こりうる事が予測されます。この点においても、SVVやPPV単独の評価ではなく、心エコーを使用して心臓の機能を評価しておくことが重要であると考えます。

### CSA-AKIの予防における膠質液の使用

さらに、循環血液量の減少に対して膠質液が使用できないか? という点も検討が必要です。CSA-AKIに関して、2018年のAHA/ASA合同

で行われたエキスパートミーティングでのCSA-AKI予防の項目では、「HESを避ける事」、「アルブミンや生理食塩水よりはbalanced crystalloidを使用する事」が推奨されています<sup>7)</sup>。この背景には、Chest study<sup>8)</sup>やCRISTMAS study<sup>9)</sup>の結果や、2012年のFDAのHESの使用に関する勧告の影響があると思われます。しかしながら、最近では第3世代HESの安全性や、周術期におけるHESの有効性が示されてきており、HESの周術期における使用は容認されつつあると感じます。実際に心臓手術を対象とした研究でも、CSA-AKIに対するHES製剤の安全性に関していくつかの報告がされています。心臓手術を受けた患者を対象として、アルブミン、ペントスターチ、HESの投与量とAKIの発生率を調べた研究があります。この研究では、アルブミンの投与量が多くなるにつれてAKIの発生率が有意に多くなると報告されています。一方で、ペントスターチとHESではその投与量が多くなってもAKIの発生率は増加しないことが示されています<sup>10)</sup>。スペインの23施設で行われた多施設共同コホート研究では、心臓手術を受けた1058例を対象として、HESを使用した患者と使用しなかった群で、Propensity score-matchedでリスクを揃えたのちに、AKIの発生頻度や挿管期間、ICU滞在日数、在院日数を比較しています。この研究によると、HESの使用の有無はそれらのいずれにも影響を与えなかったとしています。さらに、ロジステック回帰分析で、術後死亡率や腎代替療法の有無、AKIの頻度に関与するリスク因子を抽出してみても、HESの使用はそのリスクとはならないという結果が出ています<sup>11)</sup>。これらの報告から、心臓血管外科手術の周術期において、第3世代のHESの使用は、CSA-AKIのリスクとならないと考えられます。

HESの使用がCSA-AKIのリスクとならないとすると、心臓手術においてHESを使用する利点はあるのでしょうか? 筆者の私見として利点があると考えています。その理由は、心臓手術がglycocalyx layerやendothelial surface layerに与える影響、そして、HES製剤のglycocalyx layer

に対する保護効果のためです。

人工心肺の使用がglycocalyx layerに対してどのような影響を与えるかを調べた研究があります。この研究では、人工心肺を使用した心臓手術を受けた患者54名に対して、glycocalyxの構成成分であるSyndecan-1というプロテオグリカンの血中濃度を調べています。その結果、心臓手術の4～8時間後には血中syndecan1が有意に増加する、つまりglycocalyx layerの破壊が起きることが推察されます。更に、人工心肺時間が長い群と短い群で比較してみると、人工心肺時間が長い群で血中Syndecan-1濃度が有意に高いことが示されています<sup>12)</sup>。このことから、人工心肺を使用した心臓手術ではglycocalyx layerが破壊され、さらに人工心肺時間が長いほど、glycocalyx layerがより破壊される可能性が示唆されます。

人工心肺の使用によって破壊されたglycocalyx layerに対して、HES製剤が保護的に働くことが近年の研究で示唆されています。マウスの脱血モデルを使用して、生理食塩水のみで蘇生したマウスと、生理食塩水とアルブミン、生理食塩水とHESで蘇生したマウスで血中Syndecan-1の濃度を比較した研究では、脱血に対して生理食塩水のみで蘇生したマウスと比べて、HESを使用して蘇生したマウスでは蘇生後のSyndecan-1の増加が抑えられている事が示されています<sup>13)</sup>。つまり、HESの使用がglycocalyx layerが破壊に保護的に働いていることが示唆されています。

ラットの出血モデルを使用して、乳酸リンゲル液による蘇生とHESによる蘇生で、蘇生後の肺の血管透過性を観察した研究があります。この研究では、血管内に投与したエオジノブルーがどの程度肺の間質に染み出してくるかを定量的に測定しているのですが、HESを投与したラットで有意に肺血管からのエオジノブルーの漏出が少ないことが示されています<sup>14)</sup>。これによりHESの投与がglycocalyx layerを保護して血管透過性を保つ可能性が示唆されています。

HES製剤のglycocalyx layerへの保護効果は、まだ明らかになっていない点も多く、今後さらなる研究報告が必要ではありますが、少なくともCSA-AKIに対するリスクがなく、かつ効果を期待できることから、筆者は心臓血管外科手術の周術期管理において第3世代HES製剤の使用は推奨されるべきであると考えています。

## まとめ

最後に、私が実践している腎保護戦略を（図4）にまとめてみました。

CSA-AKIの予防は非常に難しい課題ですが、患者個々の病態に合わせた多面的な管理が重要であると考えます。

## 参考文献

- 1) Hobson CE, Yavas S, Segal MS, et al. Acute kidney injury is associated with increased

1. 薬物療法（デクスメトジソン、カルペリド）
2. 腎毒性のある薬剤を避ける（特にACE阻害薬、ARB）
3. Moderateな血糖管理（127-179 mg/dL）
4. 以下のような循環管理
  - ① TEE（もしくはTTE）で心機能評価を
  - ② 循環血液量の評価（SVVでもPPVでも良いが数値の評価には注意）
  - ③ 循環血液量の不足に対しては、HESの使用を！
  - ④ 心機能や術式に応じて、使用するカテコラミンや管理目標を設定
  - ⑤ 目標に到達しない場合は、再度TEEを施行

図4 心臓血管外科手術における私的腎保護戦略

- long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009;119:2444-53.
- 2) Cho JS, Shim JK, Soh S, Kim MK, Kwak YL. Perioperative dexmedetomidine reduces the incidence and severity of acute kidney injury following valvular heart surgery. *Kidney Int* 2016;89:693-700.
  - 3) Sezai A, Hata M, Niino T, et al. Influence of continuous infusion of low-dose human atrial natriuretic peptide on renal function during cardiac surgery: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1058-64.
  - 4) 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* 2017;43:1551-61.
  - 5) Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:543-51.
  - 6) Richter HP, Petersen C, Goetz AE, Reuter DA, Kubitz JC. Detection of right ventricular insufficiency and guidance of volume therapy are facilitated by simultaneous monitoring of static and functional preload parameters. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:1051-5.
  - 7) Nadim MK, Forni LG, Bihorac A, et al. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group. *J Am Heart Assoc* 2018;7.
  - 8) Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *The New England journal of medicine* 2012;367:1901-11.
  - 9) Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012;16:R94.
  - 10) Frenette AJ, Bouchard J, Bernier P, et al. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery: a propensity score analysis. *Crit Care* 2014;18:602.
  - 11) Vives M, Callejas R, Duque P, et al. Modern hydroxyethyl starch and acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective multicentre cohort. *Br J Anaesth* 2016;117:458-63.
  - 12) Robich M, Ryzhov S, Kacer D, et al. Prolonged Cardiopulmonary Bypass is Associated With Endothelial Glycocalyx Degradation. *The Journal of surgical research* 2020; 251:287-95.
  - 13) Uzawa K, Ushiyama A, Mitsuda S, et al. The protective effect of hydroxyethyl starch solution on the glycocalyx layer in an acute hemorrhage mouse model. *J Anesth* 2020;34:36-46.
  - 14) Zhao H, Zhu Y, Zhang J, et al. The Beneficial Effect of HES on Vascular Permeability and Its Relationship With Endothelial Glycocalyx and Intercellular Junction After Hemorrhagic Shock. *Front Pharmacol* 2020; 11:597.