

2. 麻酔と心機能

すみ かわ こう じ
澄川 耕 二

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生科学分野

最近の動向

一回拍出量変動 (SVV) の血管内容量指標としての意義が、急性血液希釈患者で定量的に評価され、高い信頼性が示された。難治性心室性不整脈に対して、胸部硬膜外麻酔が新しい治療法に加わる可能性が示された。手術の予後予測因子の探索が盛んになっている。非心臓手術では、重度の大動脈弁狭窄は症状の無いものは予後を悪化させないが、心不全は症状が無い軽度のもので予後を悪化させるという。心臓手術では血糖、BIS 値、CRP、hFABP が予後予測因子となる。心臓手術における麻酔薬の心保護効果について、イソフルランとプロポフォールで差が無く、特定グループのいう揮発性麻酔薬の優位性は疑わしいとする報告がなされており、今後の動向が注目される。

心ポンプ機能の病態

肺高血圧症は麻酔管理における重要なリスク因子であるが、適切な麻酔法についての研究は乏しい。硬膜外麻酔は末梢血管拡張を生じ静脈還流を減少させるため、右室の機能に悪影響を及ぼす恐れがある。ブタ肺動脈にバルーンを留置した肺高血圧モデルで、硬膜外麻酔の影響を検討した¹⁾。無麻酔と腰部硬膜外麻酔では、肺高血圧に対し、心収縮力と心拍数の増加反応が生じ、ポンプ機能が維持された。一方、胸部硬膜外麻酔ではこのような反応は生じず心拍出量が低下した。胸部硬膜外麻酔による心臓交感神経の遮断は、本疾患には危険性が高いことを示している。

心不全の70%は拡張機能の障害によるものであり、これには心線維化が関与している。心臓を構成する細胞には心筋細胞のみでなく線維芽細胞も含まれ、線維芽細胞が増殖すると線維化が進行する。培養したラット心線維芽細胞をアンギオテンシンII刺激により増殖させる実験系において、プロポフォールは有意な増殖抑制作用を現した²⁾。その機序としては、活性酸素産生抑制と蛋白キナーゼB-NO合成経路活性化が有力視される。心不全患者にプロポフォールを長期投与するような状況では、本作用の臨床的意義が現れると考えられる。

敗血症性ショックの循環系病態は複雑で、心臓と末梢循環両方の機能異常が

1) Missant C, Claus P, Rex S et al : Differential effects of lumbar and thoracic epidural anaesthesia on the haemodynamic response to acute right ventricular pressure overload. Br J Anaesth 104 : 143-149, 2010

2) Cheng TH, Leung YM, Cheung CW et al : Propofol depresses angiotensin II-induced cell proliferation in rat cardiac fibroblasts. Anesthesiology 112 : 108-118, 2010

関与している。合成心房 Na 利尿性ペプチドであるカルペリチドの循環作用をブタで検討した³⁾。エンドトキシンショックモデルで、カルペリチドは心拍出量、上腸間膜動脈血流、小腸粘膜血流をいずれも改善し、肺酸素化能も改善した。これにはレニン-アンジオテンシン系抑制作用が関与するとみられ、本ショックに対する有望な治療法となる可能性がある。

帝王切開術のための脊髄くも膜下麻酔に伴う低血圧は臨床的に重要な問題である。3種類の輸液方法、1.5 L ハルトマン液、0.5 L ヒドロキシエチル澱粉 (HES)、1.0 LHES の麻酔前投与の有効性について比較検討した⁴⁾。心拍出量と血管内容量は3種類の輸液法で増加し、特に1.0 LHES で最も大きかった。しかし麻酔後の低血圧の発生頻度に差は無く、エフェドリン投与量にも差がなかった。晶質液でも膠質液でも麻酔前投与により心拍出量は増えるが低血圧を予防することはできないことを示している。

FloTrac/Vigileo™ システムから得られる一回拍出量変動 (SVV) は、血管内容量の最適化のガイドとして用いられる。その有用性を、急性等容量性血液希釈を受ける患者で検討した⁵⁾。脱血は循環血液量の15%まで段階的に行い、膠質液で段階的に等容量まで補充した。SVV はベースラインの9.2%から脱血後の20.3%まで増加し、補充により7.2%に戻った。この間の変化は3D 経食道エコーの左心室容量とよく相関し、SVV の信頼性は高いとみられる。

不整脈と心電気整理

QT 延長症候群患者やカテコラミン誘発性心室頻拍の患者では心臓交感神経の遮断が有効であることが示されている。構造的な疾患を有する患者で心室性不整脈のマネジメントに胸部硬膜外麻酔が有効かどうか検討した⁶⁾。薬物治療やカテーテルアブレーションに反応しない難治性心室頻拍に対し、胸部硬膜外麻酔は8名中6名(75%)で発生を抑制した。難治性心室性不整脈の従来の治療法に加えて、胸部硬膜外麻酔は新しい治療法になると期待される。

高齢ではQT 間隔が延長するとともに、薬剤誘発性のQT 延長のリスクも高くなることが知られている。セボフルランのQT 延長作用を高齢者と若年者で比較したところ、高齢者のほうが延長の程度が大きかった⁷⁾。高齢者のセボフルラン麻酔ではQT 延長に伴う不整脈の発生により注意を払う必要がある。また他の臨床研究で、ランジオロールは気管挿管時の持続投与によりQT 間隔とQT dispersion (12誘導における最長QT 間隔と最短QT 間隔の差)を短縮させた⁸⁾。ランジオロールはQT 延長リスクのある患者で気管挿管時の不整脈予防に有効であろう。

ブピバカインが静脈内に大量投与されると致死的不整脈が誘発されるが、これに対して脂肪乳剤が治療効果をもつことが知られている。ブタで2種類の脂肪乳剤、すなわち長鎖トリグリセライド (LCT) と長・中鎖混合トリグリセラ

3) Sekino M, Makita T, Ureshino H et al : Synthetic atrial natriuretic peptide improves systemic and splanchnic circulation and has a lung-protective effect during endotoxemia in pigs. *Anesth Analg* 110 : 141-147, 2010

4) Tamilselvan P, Fernando R, Bray J et al : The effects of crystalloid and colloid preload on cardiac output in the parturient undergoing planned cesarean delivery under spinal anesthesia : a randomized trial. *Anesth Analg* 109 : 1916-1921, 2009

5) Kungys G, Rose DD, Fleming NW et al : Stroke volume variation during acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 109 : 1823-1830, 2009

6) Bourke T, Vaseghi M, Michowitz Y et al : Neuraxial modulation for refractory ventricular arrhythmias : value of thoracic epidural anesthesia and surgical left cardiac sympathetic denervation. *Circulation* 121 : 2255-2262, 2010

7) Nakao S, Hatano K, Sumi C et al : Sevoflurane causes greater QTc interval prolongation in elderly patients than in younger patients. *Anesth Analg* 110 : 775-779, 2010

8) Kaneko M, Yamaguchi S, Hamaguchi S et al : Effects of landiolol on QT interval and QT dispersion during induction of anesthesia using computerized measurement. *J Clin Anesth* 21 : 555-561, 2009

イド (LCT/MCT) の作用を検討した⁹⁾。4 mg/kg のブピバカインを静注すると His-心室間隔, QRS 時間, 心房-His 間隔, PQ 間隔が延長したが, LCT および LCT/MCT 乳剤はいずれも, この延長をリバースした。これらの電気生理学的作用が脂肪乳剤の有効性の機序であろう。一方, アドレナリンの是非については未だ明確でない。ブピバカイン不整脈に対する脂肪乳剤の治療効果はアドレナリンで促進されるかをラットモデルで検討したところ, 10 μ g/kg 以上のアドレナリンは高乳酸血症を生じ, 脂肪乳剤の蘇生効果を減じた¹⁰⁾。アドレナリンは一般に蘇生薬として推奨されるが, 脂肪乳剤との同時投与は逆効果になるとみられる。

▶ 非心臓手術の麻酔と予後予測

重度の大動脈弁狭窄症 (AS) は非心臓手術における心リスク因子である。しかし, 症状の無い AS 患者では, 非心臓手術の前に大動脈弁手術を行うべきか否かは明らかでない。弁口面積が平均 0.77cm², 圧較差が平均 50 mmHg の重度 AS でありながら症状の無い患者の心リスクを, 軽度 AS の患者と比較した¹¹⁾。重度 AS では低血圧の発生頻度が有意に高かったが, 周術期心筋梗塞の発生率は両群とも 3% で死亡例は無かった。症状の無い重度 AS 患者の非心臓手術は比較的安全に行うとみられる。同じく, 症状を有する心不全は非心臓手術のリスク因子であることが知られている。症状の無い心不全について血管手術患者で調べた¹²⁾。心エコー検査で駆出率 50% 以下で症状の無い患者は, 正常心患者に比べ, 術後 30 日以内の心イベント発生率が 2 倍で, 長期死亡率が 4 倍であった。血管手術患者では術前の心エコー評価は予後予測に有用であることを示している。

麻酔導入時の低血圧は, 術後の脳卒中や腎不全の予測因子になることが知られている。高齢者の動脈硬化は麻酔導入時低血圧に関係するであろうか。60~80 歳の患者で, 動脈硬化の指標として頸動脈-大腿動脈脈波速度 (c-fPWV) を術前に測定した¹³⁾。動脈硬化の強い患者群は軽い患者群に比べ, 血圧低下の程度が 25% 大きかった。動脈硬化検査は麻酔導入時低血圧の予測に有用と考えられる。また周術期の低体温は心血管系合併症の発生を増やすことが報告されている。脳動脈瘤手術を受ける患者を低体温群と正常体温群に分けて検討したところ, 死亡率は両群とも 6% で, 心イベントの発生率にも差がなかった¹⁴⁾。脳動脈瘤手術における低体温法は心イベントのリスクにはならないといえる。

▶ 心臓手術の麻酔と予後予測

高血糖は心臓手術後の合併症を増加させることが知られているが, 術中と術後の高血糖のどちらが重要かはわかっていない。心臓手術を受ける 4000 名以

9) Candela D, Louart G, Bouspuet PJ et al : Reversal of bupivacain-induced cardiac electrophysiologic changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesth Analg* 110 : 1473-1479, 2010

10) Hiller DB, Gregorio GD, Ripper R et al : Epinephrine impairs lipid resuscitation from bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 111 : 498-505, 2009

11) Calleja AM, Dommaraju S, Gaddam R et al : Cardiac risk in patients aged > 75 years with asymptomatic, severe aortic stenosis undergoing noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 105 : 1159-1163, 2010

12) Flu WJ, van Kuijk JP, Hoeks SE et al : Prognostic implications of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 112 : 1316-1324, 2010

13) Alecu C, Cuignet-Royer E, Mertes PM et al : Pre-existing arterial stiffness can predict hypotension during induction of anaesthesia in the elderly. *Br J Anaesth* 105 : 583-588, 2010

14) Nguyen HP, Zaroff JG, Bayman EO et al : Perioperative hypothermia (33 degrees C) does not increase the occurrence of cardiovascular events in patients undergoing cerebral aneurysm surgery : findings from the Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial. *Anesthesiology* 113 : 327-342, 2010

上の患者で検討したところ、術中、術後のいずれも 200 mg/dL 以上の高血糖は術後合併症と死亡率を増加させ、これは糖尿病の有無にかかわらずにわかった¹⁵⁾。さらに、術中 140 mg/dL 以下の正常血糖も高血糖と同様の悪い結果をもたらした。周術期血糖値は 140 ~ 200 mg/dL の範囲で変動を少なくするのが良いようである。非心臓手術の患者では、術中 bispectral index (BIS) が 45 未満の持続が術後中期の死亡率増加に関係することが知られている。心臓手術患者で調べたところ、低い BIS 値の持続は術後中期の死亡率増加に関係し、これは麻酔薬投与量とは無関係であることがわかった¹⁶⁾。すなわち、麻酔薬の過量投与が原因というわけではない。

心筋虚血が進行している患者の心臓手術において、術前の C 反応性蛋白 (CRP) が 10 mg/L 以上の場合は術後死亡率増加の予測因子になることが知られている。虚血の安定した患者ではどうであろうか。冠動脈バイパス (CABG) 手術患者で調べたところ、CRP 値が 3 mg/L 程度であっても術後入院期間の延長と 5 年生存率低下に関連していることがわかった¹⁷⁾。心型脂肪酸結合蛋白 (hFABP) は心筋に存在する小さな細胞質蛋白であり、心筋傷害の早期に血中に遊離することが知られている。CABG 手術において検討したところ、hFABP はトロポニンや CK-MB よりも術後早くピークを示し、術後死亡率と心不全の予測因子となることがわかった¹⁸⁾。

麻酔薬プレコンディショニング

オピオイドは δ レセプターを介して心保護を發揮することが、動物モデルで示されている。CABG 手術患者でレミフェンタニルの効果を調べた¹⁹⁾。心筋傷害はクレアチンキナーゼ (CK-MB)、トロポニン I、心型脂肪酸結合蛋白 (hFABP) などを指標とした。胸骨切開までの 30 分間、レミフェンタニルを投与した群では有意に心筋傷害が軽減した。すなわち臨床的にも有効であることを示している。

イソフルランとプロポフォール的心保護作用を CABG 手術患者で比較した²⁰⁾。トロポニン I の変化、ICU 滞在期間、術後合併症、1 年生存率など、イソフルラン麻酔とプロポフォール麻酔で差が無かった。著者らは、揮発性麻酔薬の優位性は特定の研究グループの仕事であり、臨床的意義は疑わしいと主張している。今後も多様な研究者による評価が必要であろう。

イソフルランはポストコンディショニング作用を有するが、その機序をマウスモデルで検討した。イソフルランは内皮型 NO 合成酵素を活性化することにより、ミトコンドリア膜透過性遷移孔の開口を阻止することがわかった²¹⁾。NO はイソフルランの心保護作用において、トリガーとしてもメディエーターとしてもはたらくとみられる。形質膜にはカベオラとよばれるフラスコ状の窪みがある。その中にあるカベオリンという構造蛋白は情報伝達の基盤的役割を

- 15) Duncan AE, Abd-Elsayed A, Maheshwari A et al : Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery. *Anesthesiology* 112 : 860-871, 2010
- 16) Kertai MD, Pal N, Palanca BJ et al : Association of perioperative risk factors and cumulative duration of low bispectral index with intermediate-term mortality after cardiac surgery in the B-Unaware Trial. *Anesthesiology* 112 : 1116-1127, 2010
- 17) Perry TE, Muehlschlegel JD, Liu KY et al : Preoperative C-reactive protein predicts long-term mortality and hospital length of stay after primary, nonemergent coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 112 : 607-613, 2010
- 18) Muehlschlegel JD, Perry TE, Liu KY et al : Heart-type fatty acid binding protein is an independent predictor of death and ventricular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 111 : 1101-1109, 2010
- 19) Wong GT, Huang Z, Ji S et al : Remifentanyl reduces the release of biochemical markers of myocardial damage after coronary artery bypass surgery : a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 24 : 790-796, 2010
- 20) Flier S, Post J, Concepcion AN et al : Influence of propofol-opioid vs isoflurane-opioid anaesthesia on postoperative troponin release in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Br J Anaesth* 105 : 122-130, 2010
- 21) Ge ZD, Pravdic D, Bienengraeber M et al : Isoflurane postconditioning protects against reperfusion injury by preventing mitochondrial permeability transition by an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Anesthesiology* 112 : 73-85, 2010

演じる。カベオリンノックアウトマウスの心筋梗塞モデルを用いて検討したところ、イソフルランの遅発性プレコンディショニングは、カベオリン-3とグルコーストランスポーター-4のカベオラへの移動を必要とすることがわかった²²⁾。5'AMP活性化蛋白キナーゼ (AMPK) は細胞エネルギー状態の調節物質であり、虚血プレコンディショニングに関与している。ラット摘出心の梗塞モデルでの検討で、セボフルランプレコンディショニングには活性酸素の生成と、ひき続く AMPK 活性化が重要な役割を演じることがわかった²³⁾。

β遮断薬の心保護作用

β遮断薬継続の意義を股・膝関節手術患者で検討した²⁴⁾。術前にβ遮断薬を服用していた患者の術後心筋梗塞発生率は、術後1週間以上継続投与した患者で3%、術後1週間以内に中断した患者で7.9%であった。これはβ遮断薬内服中の患者は術後早期に中断すると心筋梗塞のリスクが高まることを示しており、長期継続が推奨される。

周術期のβ遮断薬使用は心筋梗塞のリスクを減らす。一方では大量出血患者で脳卒中リスクを増し、死亡率を上げる可能性もある。非心臓手術患者の後方視的研究で、出血によりヘモグロビン濃度がベースラインから35%以上低下した患者では、β遮断薬は重大心合併症または死亡率の増加をもたらすことがわかった²⁵⁾。β遮断薬投与患者は貧血に耐える力が弱くなるからであろう。

- 22) Tsutsumi YM, Kawaraguchi Y, Horikawa YT et al : Role of caveolin-3 and glucose transporter-4 in isoflurane-induced delayed cardiac protection. *Anesthesiology* 112 : 1136-1145, 2010
- 23) Lamberts RR, Onderwater G, Hamdani N et al : Reactive oxygen species-induced stimulation of 5'AMP-activated protein kinase mediates sevoflurane-induced cardioprotection. *Circulation* 120 : S10-15, 2009
- 24) van Klei WA, Bryson GL, Yang H et al : Effect of beta-blocker prescription on the incidence of postoperative myocardial infarction after hip and knee arthroplasty. *Anesthesiology* 111 : 717-724, 2009
- 25) Beattie WS, Wijesundera DN, Karkouti K et al : Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade : a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 112 : 25-33, 2010

第16章

周術期の血液凝固・線溶系と止血系の管理

A 周術期の止血凝固機能管理の意義

外科手術は多かれ少なかれ創部からの出血を伴うため、正常な止血凝固機能を維持することが安全な手術の前提条件となる。術前診察と検査により周術期出血のリスクの増した患者を確認し対処するのはもちろんのこと、手術中に大量出血やヘパリン投与により止血機能が変化する患者に対しても、ポイント・オブ・ケア検査で評価し、血液成分や止血薬を特異的に使用することが求められる。

B 止血凝固機能の生理

1 止血の過程

血管損傷部位が、血管の収縮と血小板凝集により機械的に閉塞される過程を一次止血という。二次止血は一次止血に続いて局所に血液凝固が起こり、フィブリンが析出して一次止血栓を強固にする過程である。

2 血小板の機能

血管内皮細胞が損傷を受けると血小板は内皮下組織の構造物であるコラーゲン線維に粘着する。血小板の粘着にはフォン・ヴィレブランド因子(von Willebrand factor: vWF)が必要である。粘着した血小板は活性化をを起こし、フィブリノゲンを結合し血小板の凝集を生じ一次止血栓を形成す

る。血小板表面のリン脂質にⅨ因子やⅩ因子を結合し活性化することで血液凝固を促進する。血小板は常時、毛細血管内皮細胞に融合し血管内皮を補強している。したがって、血小板が極端に減少すると、毛細血管透過性が亢進し、内皮細胞間を通して赤血球が血管外に漏出し、点状出血を生じる。

3 血液凝固

A 内皮細胞の抗凝固機能

正常な血管内においては血液の流動性を維持するために、積極的な抗凝固機序が働いている。内皮細胞は常時一酸化窒素(NO)を放出しており、これは血管平滑筋を弛緩させるが、血小板に対しては凝集抑制に働いている。内皮細胞はまた分泌したヘパラン硫酸プロテオグリカンで膜表面を被う。ヘパラン硫酸はヘパリン様作用をもち、アンチトロンビンⅢを活性化し、血管壁の抗凝固性を創出する。

内皮細胞はさらにプロスタサイクリンを分泌し、血管壁に近寄ってくる血小板の機能を抑制する。内皮細胞は血液凝固の進行に対しても調節能をもつ。すなわち、内皮細胞がトロンビンに曝されるとトロンボモジュリンを結合し、プロテインCを活性化させる。プロテインCは補助因子プロテインSの存在下でⅤ因子とⅧ因子を失活させるため、凝固反応の進行は抑制される。このように、血液と内皮細胞の相互作用によって、血液の流動性が維持されており、内皮細胞の破綻は血液凝固を促進することになる。

3 ● 抗血小板薬投与患者

脳や心臓における虚血性疾患の予防のため抗血小板薬のアスピリンやチクロピジンなどが使用される。これらの薬剤の内服を手術直前まで続けると、術中・術後の出血のコントロールが困難になる可能性があるため、術前にはこれらの薬剤を中止する。アスピリンとジピリダモールは 4 日前、チクロピジンは 10 日前に中止する。内服中止後虚血症状が出現した場合、もしくは症状出現予防のためヘパリン 5,000~10,000 単位/24 時間の持続静注を術前まで併用する場合もある。

B 凝固因子の異常

先天性凝固異常をきたす疾患のなかで比較的頻度の高いものとして血友病と von Willebrand 病があげられる。これらの疾患では皮下出血をきたす血小板異常と比較して関節内、骨格筋内などの深部出血をきたす。

1 ● 血友病

VIII または IX 因子の活性が先天的に欠乏しており内因系凝固が遅延する。通常男子にのみみられる。VIII 因子活性の欠乏しているものを血友病 A、IX 因子活性の欠乏しているものを血友病 B といい、発生頻度は 5:1 である。VIII および IX 因子の活性値の低下度と出血の重症度はほぼ相関する。治療法としては VIII 因子または IX 因子製剤を輸注する。目標とする活性値は、小外科手術で正常の 50%、大外科手術では 100% である。

2 ● von Willebrand 病

男女両性に現れる遺伝性疾患で、フォン・ヴィレブランド因子(vWF)活性の欠乏が原因である。vWF は血小板が傷害血管壁へ粘着するための“のり”として必要であり、さらに、血中では VIII 因子と複合体を作って存在し、VIII 因子を安定化する働きをもつ。したがって vWF 低下に伴って VIII 因子活性も低下する。本症の患者は粘膜や皮下の軽度の出血を起こすが、手術や外傷を受けるまで出血傾向に気づかないことが多く、血小板数が正常にもかかわらず出血時間が延長している患者では本症も考慮すべきである。手術に際しては、VIII 因

子/vWF 製剤または新鮮凍結血漿やクリオプリシペテートを投与する。

3 ● 肝疾患

ほとんどすべての凝固因子は肝臓で産生されるので、肝疾患によりタンパク合成能が低下すると、フィブリノゲンをはじめとする凝固因子の血中濃度が減少し、出血傾向を生じる。肝硬変では凝固因子低下とともに血小板減少や線溶亢進も起こる。治療として、新鮮凍結血漿の投与や血小板輸血を行う。

4 ● 抗凝固薬内服患者

使用頻度の高い抗凝固薬として、ワルファリンがあげられる。ワルファリンはビタミン K と拮抗してビタミン K 依存性凝固因子の II, VII, IX, X 因子蛋白を肝臓で合成阻害することで抗凝固作用を発揮する。深部静脈血栓症や心房細動では INR1.5~2.5 を、抗リン脂質症候群や心臓弁置換術後では INR2.0~3.0 を目標に管理される。ワルファリン投与中の術前患者においては、4 日程度の休薬が必要となってくる。緊急手術等で凝固能が正常化する前に手術が必要となる患者ではまずビタミン K の投与を行い、それでも出血がコントロールできない場合には新鮮凍結血漿によるワルファリンの拮抗も必要となる。

C 播種性血管内凝固(DIC)

DIC は、重症感染症、悪性腫瘍、急性溶血、劇症肝炎、熱傷などの重篤な基礎疾患を背景として、凝固機能の亢進により全身の微小血管内に持続的かつ多発性に血栓を生じる病態である。重症化すると血栓による微小循環障害のため臓器障害をきたす一方、凝固亢進に伴う血小板や凝固因子の消費により出血傾向を生じる。

1 ● 病態

a 凝固優位型 DIC

敗血症に伴う DIC では凝固は促進されるが、線溶は抑制されるため、凝固優位型 DIC となりやすい。エンドトキシンや炎症性サイトカインにより、マクロファージや血管内皮の表面に「組織

因子」とよばれる糖蛋白が発現し、これにより凝固過程が活性化される。一方ではこれらのメディエータにより血管内皮細胞でプラスミノゲン活性化因子・インヒビター 1 (PAI-1) の産生が刺激され、血中 PAI-1 が増加する結果、線容が抑制され血栓の溶解は妨げられる。したがって、この型の DIC では微小循環が障害され、高頻度に臓器障害を合併する。

b 線溶優位型 DIC

急性白血病や産科疾患に伴う DIC では、白血球細胞の崩壊や組織障害により、組織因子が血中に放出され凝固亢進を生じるとともに、組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA) が放出され、線溶活性も亢進する。このため臓器障害の頻度は低いが著しい出血傾向を生じる。

2 ● 診断

5 日以内の短期間に FDP の著増と血小板数の著減をみるときは DIC の疑いが強い。測定値の変動の程度を考慮して総合的に判定することが必要である。

- 1) FDP の増加：線溶亢進の指標となる。正常値は $10 \mu\text{g/mL}$ 以下であるが、DIC では通常 $20 \mu\text{g/mL}$ 以上になる。
- 2) 血小板数の減少：血栓形成による消費のため通常 8 万以下になる。
- 3) 血漿フィブリノゲン濃度の低下：凝固亢進による消費のため、通常 100mg/dL 以下になる。
- 4) プロトロンビン時間の延長：凝固障害を反映し、正常対照値に対する時間比 1.67 以上になることが多い。

3 ● 治療

- 1) 原因疾患の治療：原因となっている感染や腫瘍などの治療を行う。
- 2) 抗凝固療法：ヘパリンを 5,000~10,000 単位/日で点滴静注する。アンチトロンビン III (AT III) の活性低下がある場合、1,500 単位/日を 3 日間投与する。その投与は DIC 患者の死亡率を低下させる。
- 3) 凝固因子の補充：出血症状がみられる場合

には、凝固因子の補充のため新鮮凍結血漿を投与する。さらに、血小板数が 2 万以下のときは濃縮血小板を投与する。

2 血栓傾向をきたす疾患

A 急性肺塞栓症

本症の原因の 80~90% は下肢深部静脈血栓に由来する。下肢深部静脈血栓は、①凝固能亢進、②静脈うっ滞、③静脈壁損傷、が誘因となって形成される。基礎疾患としては、肥満、うっ血性心不全、大手術後の長期臥床などでリスクが高い。治療は全身的な呼吸循環管理を優先する。血栓溶解療法として、ウロキナーゼや tPA が試みられる。

B 先天性血栓傾向

生体内には凝固を制御する機構があり、抗凝固因子が重要な役割を担う。先天性に抗凝固因子が欠乏することによって血栓傾向が生じる疾患として、①アンチトロンビン III 欠乏症、②プロテイン C 欠損症、③プロテイン S 欠損症などがある。いずれも静脈系の血栓を生じやすく、予防に経口抗凝固薬が用いられる。

C 後天性血栓傾向

40 歳以下で動脈あるいは静脈血栓症を呈した症例では、抗リン脂質抗体症候群が疑われる。動脈血栓では、脳血管障害や心筋梗塞などを生じ、静脈血栓では深部静脈血栓とこれに伴う肺塞栓などをみる。APTT の延長があり、リン脂質の添加によって正常化する。凝固時間の延長にもかかわらず出血傾向はみられない。予防的に抗凝固薬が用いられる。

3 体外循環における抗凝固療法

開心術における人工心肺では、抗凝固療法のためヘパリンを初期量 $150\sim 300$ 単位/kg 投与し、以後 1 時間ごとに 100 単位/kg 程度を追加し、ACT を 400 秒以上に保つ。人工心肺終了時には、

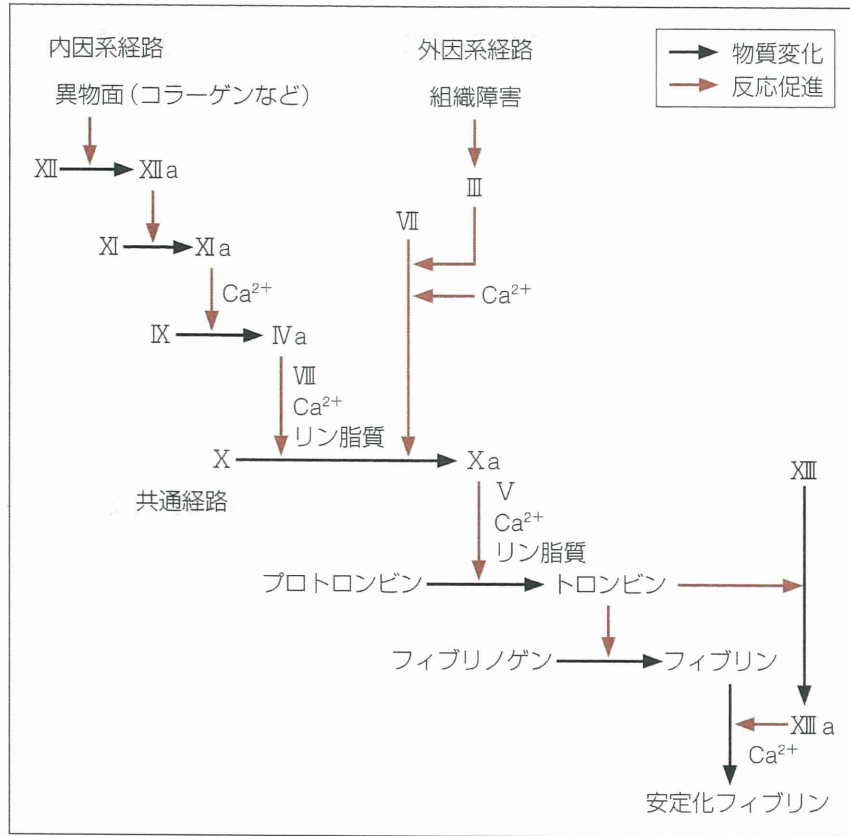


図 16-1 血液凝固カスケード

ローマ数字は凝固因子. これに a を付したものは活性型を示す (→ Advanced studies).

表 16-1 血液凝固因子

因子	名前	血漿濃度	必要濃度*	産生
I	フィブリノゲン	250 mg/dL	50~100%	肝
II	プロトロンビン	10 μg/mL	40%	肝
III	組織トロンボプラスチン	0		血管外細胞
V	AC-グロブリン	5~12 μg/mL	5~10%	肝
VII	プロコンバーチン	1 μg/mL	5~10%	肝
VIII	抗血友病因子	7 μg/mL	30%	内皮細胞, 巨核球
IX	Christmas 因子	4 μg/mL	30%	肝
X	Stuart 因子	5 μg/mL	10%	肝
XI	PTA	4 μg/mL	25%	肝
XII	Hageman 因子	29 μg/mL		肝
XIII	フィブリン安定化因子	10 μg/mL	1%	肝, 血小板

* 必要濃度：正常凝固能を維持するのに必要な最低濃度(%)

B 凝固機序(図 16-1, 表 16-1)

Advanced Studies

凝固因子の表記法(国際符号)

凝固因子の国際符号として, Factor の F とローマ数字を組み合わせて, FIX, FX のように表す. さらに活性化された凝固因子は FXa のようにローマ数字の後に a を付けて表現する.

血液凝固とは, 結局はフィブリン塊が形成されて血液が流動性を失うことである. 凝固機序には内因系と外因系の2つの経路がある. 内因系は組織因子が関与せず, 異物面に接触することによって始動する機序であり, 外因系は組織因子によって始動する機序である.

凝固機序に関与する因子を凝固因子とよび、これには13のタンパクとカルシウムイオン(Ca^{2+})およびリン脂質が知られている。血液凝固は活性化された凝固因子の多くが蛋白分解酵素として働く一連の連鎖反応である。

1 ● 内因系機序

血液が血管内皮以外の異物面、例えばガラス面やコラーゲン線維などに接触すると、Ⅻ因子が異物表面に吸着され活性化される。引き続き連鎖反応によりⅩ因子が活性化され、プロトロンビンからトロンビンを生成する。トロンビンはフィブリノゲンに作用してフィブリンを形成する。

2 ● 外因系機序

外因系機序はⅩ因子の活性化が内因系機序と異なるが、それ以降の段階は内因系機序と同じである。外因系凝固機序の引き金となるのは組織トロンボプラスチン(Ⅲ因子)である。組織トロンボプラスチンはⅦ因子、 Ca^{2+} と複合体を形成してⅩ因子を活性化する。外因系機序による血液凝固は通常血管外で起こるものであるが、組織因子が血液中に流入すると血管内でも起こりうる。

4 線維素溶解(線溶)(図16-2)

血液凝固の結果生成されたフィブリン塊は、いつまでもそのまま存在するわけではない。損傷された血管内皮が再生され血管が修復されると、フィブリンは溶かされ吸収される。これが線維素溶解(線溶)であり、フィブリンの分解によりフィブリン分解物(fibrin degradation product: FDP)が生じる。したがってFDPは臨床的に線溶の指標となる。

線溶は主としてプラスミンによって行われる反応である。プラスミンは血中ではプラスミノゲンとして存在し、プラスミノゲンアクチベータによって活性化されプラスミンになる。プラスミノゲンアクチベータは種々存在するが、生理的に重要なのは血管内皮細胞で産生され、血中に分泌される組織型プラスミノゲンアクチベータ(tPA)である。その他、尿中にあるウロキナーゼもプラス

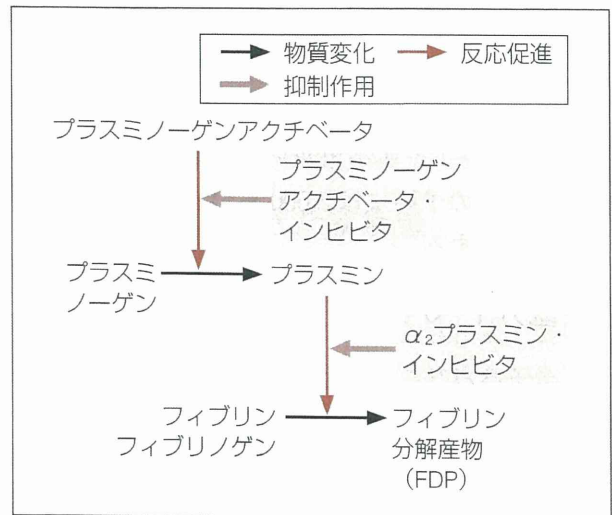


図16-2 線溶系カスケード

ミノゲンアクチベータの一種である。細菌から分離されたストレプトキナーゼは血中のプラスミノゲンプロアクチベータをアクチベータに変える作用をもつ。製剤としてのtPA、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼなどは、脳梗塞や心筋梗塞などの血栓溶解を目的に使用される。

C 血液凝固能の管理に用いる薬物

1 ヘパリン

A 未分画ヘパリン

未分画ヘパリンは体内では肥満細胞に含まれる分子量5,000~30,000(平均12,000)のムコ多糖類で、単一な分子ではない。製剤としてヘパリンナトリウムとヘパリンカルシウムがあるが、作用にはほとんど差がない。ヘパリンは血漿中のアンチトロンビンⅢを活性化して、トロンビン、Ⅹa、Ⅸaの作用を阻害することにより抗凝固作用を現す。100単位/kgを静脈内投与した場合の血中半減期は約60分である。

人工心肺に使用する際は150~300単位/kgを初回投与し、活性凝固時間(activated clotting time: ACT)を400秒以上に維持するよう追加する。終了後にヘパリンの作用を中和するにはプロ

タミンを投与する。播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) の治療に用いる場合は、5~10 単位/kg/h で持続投与し、効果は FDP 減少や血小板数増加で評価する。深部静脈血栓症の予防には 5,000 単位を 8~12 時間ごとに皮下注する。

B 低分子ヘパリン

低分子ヘパリンは未分画ヘパリンを化学的に分解したもので、分子量は 1,000~10,000 (平均 4,500) である。未分画ヘパリンと比べ、血中半減期が 2~4 倍長い。また抗 Xa 作用に比し抗トロンビン作用が弱いので出血の副作用が少ないとされる。適応は血液透析での使用が主である。DIC は病態の主役がトロンビンであるため、本薬は適さない。

C 副作用

ヘパリンの副作用として重大なのは、出血とヘパリン誘発性血小板減少症 (HIT) である。HIT は血小板第 4 因子とヘパリンの複合体を抗原とする自己抗体の出現が主な病態で、頻度は 0.5~5% とされる。血小板凝集とトロンビン過剰産生により DIC と似た凝固亢進状態が起こり、動静脈に血栓を生じる。治療はヘパリンの中止と抗トロンビン薬 (アルガトロバン) の投与である。

2 プロタミン

平均分子量 5,000~6,000 のポリペプチドである。ヘパリンと結合して安定した複合体を形成することでヘパリンの抗凝固作用を消失させる。人工心肺や血液透析の終了時にヘパリンを中和するのに用いる。ヘパリン総投与量 100 単位あたり 0.5~1 mg のプロタミンを投与する。副作用として、急速投与による低血圧、アナフィラキシー反応、急激な肺血管収縮による肺高血圧などがある。これらの予防にはプロタミンを 50 mL に希釈して、10~15 分以上かけて静注することが奨められる。

3 ワルファリン

クマリン誘導体で経口投与で用いる。抗凝固作用はビタミン K に拮抗して肝臓におけるビタミン K 依存性凝固因子 (II, VII, IX, X) の合成を阻害することによる。投与量の調節はプロトロンビン時間を測定して、30~40% に維持する。その作用はビタミン K で拮抗できる。適応としては、脳血管障害、冠動脈疾患、人工弁置換術後などにおける血栓塞栓症の予防と治療である。

4 抗線溶薬

プラスミンに対する阻害作用を有するもので、線溶亢進が関与すると考えられる出血傾向および異常出血に対して用いる。トラネキサム酸、アプロチニンなどがある。

D 止血凝固機能の評価法

1 止血能のスクリーニング検査

術前に止血能を総合的に評価する方法に、耳垂を穿刺する Duke 法による出血時間の測定がある。毛細血管機能、血小板機能、vWF を反映し、凝固時間とは並行しない。正常値は 1~5 分で、延長する場合は原因を特定し対処する。

2 凝固機能の評価

A プロトロンビン時間

プロトロンビン時間 (prothrombin time : PT) は、トロンボプラスチンの十分量を加えて凝固を促進させる検査で、主に VII と II 因子の欠乏を検出する。肝疾患やワルファリン投与 (ビタミン K 阻害) で延長する。正常 PT は 10~12 秒であるが、施設間で差があるため国際標準化比 (international normalized ratio : INR = 患者 PT / 標準 PT) を用いる。基準値は 1.0 で PT が延長するにつれて値が大きくなる。

B 活性化部分トロンボプラスチン時間

活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time : APTT)は、トロンボプラスチンを希釈して加える検査で、主にⅧ、Ⅸ因子の欠乏(血友病 A, B)を検出する。

C 活性凝固時間(ACT)

全血を接触活性物質の入ったガラス試験管に入れ凝固時間を測定するもので、Ⅻ因子から始まる凝固能を観察している。心臓手術における大量のヘパリンによる抗凝固作用を、手術室で簡単にモニターできるため広く普及している。ただし、低濃度ヘパリンに対しては感受性が低く、血液希釈による凝固因子の不足や低体温などヘパリン以外の原因でも ACT は延長するなどの限界がある。Hemochron[®]の正常値は 90~120 秒である。

D ヘパリンに対するプロタミン滴定

心臓手術に使用したヘパリンを中和するにはプロタミンを用いる。過不足のないプロタミン量を決定するため、Hepcon[®]が有用である。

3 凝固の粘弾性評価

血液の中にセンサーを挿入し、凝固に伴う機械的抵抗の変化を検知して特有の図を作成する。本法の特徴は、フィブリン鎖生成から凝血塊消失および最終的なフィブリン溶解までの、凝血形成・溶解の全過程を測定できることである。

A トロンボエラストグラフ

少量の血液をキュベット内に入れ、ゆっくり回転することで凝血過程をピストンを介して記録する。凝固の低下と亢進、血小板機能、線溶現象の全過程を観察する。

B ソノクロット[®]

急速に振動するプローブを血液の中に入れ、凝血を検知して曲線を描く。凝固過程と血小板機能を評価する。

E 止血凝固機能の異常と管理

1 出血傾向をきたす疾患

出血傾向を発見する評価法は、身体所見では、血小板数と機能の異常を示唆する点状出血、凝固因子不足を示唆する斑状の皮下出血の有無がある。

A 血小板の異常

1 ● 血小板減少症

血小板数が 15 万以下のとき血小板減少症と定義される。出血時間検査は正常では 5 分以下である。7 万以下で手術中の出血量が増える。5 万前後では打撲によって皮下出血を生じ、2~3 万以下では皮下や粘膜下に自然出血を呈する。血小板減少の原因には産生の障害によるものと破壊亢進によるものがある。

手術を行うには血小板数 5 万以上が望ましい。硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔、伝達麻酔は血小板数 10 万以下では血腫発生のおそれがあるため禁忌である。血小板輸血は白血病、薬剤、放射線などによる骨髄抑制に起因する血小板減少症患者の術前において、5 万以上の血小板数を維持するために適応となる。しかし、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)などの免疫系の異常による血小板減少に対しては血小板輸血は無効であり、ステロイド投与などを優先する。

血小板輸血の合併症として輸血後移植片対宿主病(GVHD)、アナフィラキシーなどがあり注意が必要である。もっとも確実な予防法は 15~30 Gy の放射線照射である。

2 ● 血小板機能低下

先天性および後天性の原因がある。血小板数は正常にもかかわらず出血時間の延長を示す。血小板無力症は先天性の稀な疾患であり、血小板膜のフィブリノゲン受容体である GP IIb/IIIa 複合体が欠損し、凝集反応が障害される。尿毒症においては毒素により血小板の粘着と凝集が抑制され、出血症状を呈する。

ヘパリンを中和するためプロタミンをヘパリン総投与量 100 単位当たり 0.5~1 mg 投与し, ACT を正常化させる。

プロタミン投与後も oozing の形で出血が持続することがある。出血傾向の原因は血小板減少, フィブリノゲン減少, 第Ⅱ, V, Ⅶ~Ⅹ因子の減少, 線溶活性の亢進などである。凝固因子の減少は DIC がその主因とみられている。異物面との接触により内因性凝固機序が活性化されるとともに, 傷害組織より組織因子が血中に流入し外因性凝固機序も活性化される。ヘパリン投与中は凝固は抑制されているが, その中和により DIC が起こるのであろうと考えられる。

●参考文献

- 1) Slaughter TF : Coagulation. *In* Miller RD (ed) : Miller's Anesthesia (7th ed), pp1767-1779. Churchill Livingstone, 2010
- 2) Guyton AC, Hall JE (著), 早川弘一 (監訳) : ガイトン臨床生理学. pp465-476, 医学書院, 2005
- 3) 澄川耕二 : 止血凝固能の管理. 土肥修司, 澄川耕二 (編), TEXT 麻酔・蘇生学 (第3版), pp97-104, 南山堂, 2008

5

腎循環

はじめに

周術期循環管理では、循環血液量や血管収縮力の調節など、腎臓に依存している部分が大きいため、腎機能が障害されると適切な管理ができなくなってしまう。ここでは周術期に腎機能を保護する管理を行うために必要な腎循環の構造・機能を理解し、さらに腎循環の病態と制御についてまとめた。また、現在解明されている薬物療法を麻酔薬の腎保護作用も含めて述べる。

腎循環の構造

腎臓は脊椎の左右後腹膜にあり、右が第11胸椎～第3腰椎間、左が第10胸椎～第2腰椎間と左がやや高い位置にある。成人での大きさは $10 \sim 12 \times 5 \sim 6 \times 3 \sim 4$ cmで、1個の重量はおよそ150 gである。機能単位はネフロンと呼ばれ、糸球体、近位尿細管、ヘンレ係蹄、遠位尿細管、集合管から構成される。ネフロンは左右の腎臓合わせて2百万個ほど存在する。糸球体はボーマン嚢の中に毛細血管が嵌入したもので、血液が輸入細動脈から入り輸出細動脈から出て、尿細管周囲の毛細血管になる。ボーマン嚢から続く尿細管を近位尿細管と呼び腎皮質にある。近位尿細管は腎髄質に向かって伸び（下行脚）、ヘアピン状に方向を変えて皮質に伸びるヘンレ係蹄となる。その上行脚は皮質に近づくと太くなり遠位尿細管となる。遠位尿細管が集まって集合管となり腎盂に開口する（図）。

腎臓の血管は腎動脈が腎門から入って腹側と背側に分かれる。それから腎皮質と腎髄質の境界を走る弓状動脈となり、腎皮質に入って小葉間動脈となり、分かれて輸入細動脈となり、毛細血管に枝分かれして糸球体の血管網となる。次いで毛細血管は集合し、輸出細動脈となり糸球体を出たあと再び毛細血管に分かれて尿細管周囲の血管網として尿細管を灌流した後、小葉間静脈に注ぐ。糸球体への血流は輸出細動脈による。糸球体から出た血管は皮質部では相互に毛細血管の吻合を形成し（糸球体毛細血管）、腎髄質部に向かって深く入った血管は普通の毛細血管より太い直脈管となって相互に毛細血管の吻合を形成する。これはさらに髄質に深く伸びてヘアピン様の直脈管を作る。髄質の

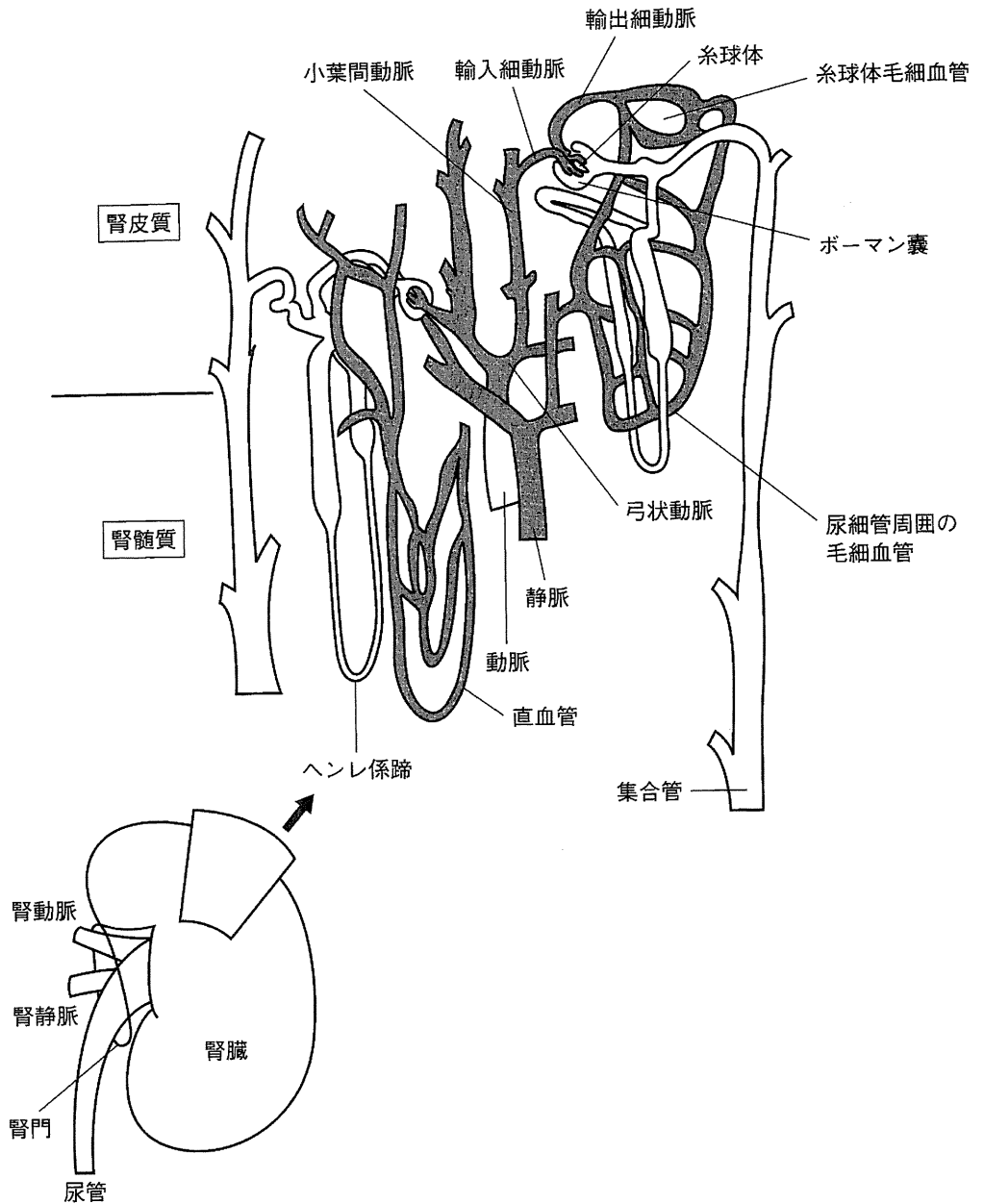


図 ネフロンの血管

腎循環の構造は、腎動脈が腎門から入って腹側と背側に分かれる。それから、腎皮質と腎髄質の境界を走る弓状動脈となり、腎皮質に入って小葉間動脈となり、分かれて輸入細動脈となり、毛細血管に枝分かれた後集合し、輸出細動脈となり糸球体を出た後、再び毛細血管に分かれて尿細管周囲の毛細血管として尿細管を灌流した後、静脈に注ぐ。

血流は輸出細動脈からの下行直血管による。静脈は腎皮質に集合し、小葉間静脈、弓状静脈となる。また、深部の毛細血管は深部皮質静脈となって小葉間動脈と併走する小葉間静脈となり、それぞれ腎静脈に至る (図)。

腎循環の機能

1 腎血流

腎臓の重さは体重のわずか0.5%にすぎないが、心拍出量の20%の供給を受け、成人で1,000～1,200 ml/min (約400 ml/100 g組織)の血液を受け取っている。そのうち、皮質に腎血流の90%以上が流れる。酸素消費量は18 ml/min (6 ml/100 g)で全酸素消費量に占める腎酸素消費量の割合は7%と他臓器よりも多く、単位重量あたりの血流量は全臓器中最も大きい。腎血流は自己調節により、動脈圧が収縮期圧で80～180 (平均動脈圧60～150) mmHgの範囲ではほぼ一定に保たれる。これは、少なくとも一部は輸入細動脈平滑筋のトーンが変化することによる調節である。ほかに、NOやアンギオテンシンIIによる輸出細動脈の収縮もかかわっている。動脈圧が自己調節の範囲を逸脱すると、腎血流量は血圧に依存して変化する。ただし、髄質は血流量が血圧に応じて直線的に変化するため、皮質血流が一定でも血圧によってはすでに髄質の血流低下が生じる可能性がある。

腎血流量は、フィックの原理から、腎臓で排泄され生体内代謝を受けない非毒性物質を用いて [腎血漿流量 = $UV/(A - RV)$] のように算出される。ここで、Uは尿中濃度、Vは尿流出速度、Aは動脈血漿濃度、そしてRVは腎静脈血漿濃度を表す。ここから、腎血流量は [腎血流量 = 腎血漿流量 / (1 - ヘマトクリット)] の公式で算出される。腎血流測定に用いる物質では、パラアミノ馬尿酸が、1回通過で約90%が腎抽出を受けることからほぼ理想的であるが、腎皮質の抽出率が100%ではないことから正確性に疑問がもたれている。

ほかの腎血流測定法には、電磁流量計やドプラー超音波流量計を用いた侵襲的な方法 [血流量 (ml/min) = 流速 (cm/min) × 血管断面積 (cm²)]、試薬希釈法、腎皮質組織酸素分圧測定法、放射線トレーサー法、超音波検査法、外因性ガス洗い出し検査法 (クリプトン85とキセノン133) などがあるが、いずれの検査法にも危険性と限界があり、その有用性には制限がある。

2 尿の生成

糸球体でタンパクを除く成分がボーマン嚢で濾過されて原尿となる。したがって、原尿はタンパクを含まないことを除けば、血漿とほぼ同じである。1分間に糸球体から濾過される血漿の容積を糸球体濾過率 (glomerular filtration rate : GFR) と呼び、成人でおよそ125 ml/minである。原尿の80%が近位尿細管で、残りのほとんどが遠位尿細管と集合管で再吸収される。Na⁺およびCl⁻が能動輸送されて浸透圧が上昇し、水がそれに伴って受動輸送される。

3 水・電解質の代謝

遠位尿細管と集合管では抗利尿ホルモン（antidiuretic hormone : ADH）およびアルドステロンの支配を受ける。アルドステロンは K^+ と H^+ の分泌と Na^+ の吸収を促進する。ADHは集合管で水分の再吸収とヘンレ係蹄で尿の濃縮を促進する。ADHは手術侵襲で分泌が増加する。

4 内分泌機能

交感神経の活動亢進や腎灌流圧の低下が刺激となり、レニンが傍糸球体装置から分泌される。レニンは血中のアンギオテンシノーゲンに作用し、アンギオテンシン I を生成する。これが肺において、アンギオテンシン変換酵素でアンギオテンシン II になる。アンギオテンシン II は、強力な腎血管収縮作用を有する。アンギオテンシン II は輸出細動脈での収縮作用が輸入細動脈より強いいため、GFR は上昇する。

5 腎機能と血管作動性物質

腎の機能は、血管収縮により GFR を低下させ塩類保持に作用する系、すなわち交感神経活動、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン（renin-angiotensin-aldosterone : RAA）、バソプレシン、エンドセリン、トロンボキササン A_2 と、血管拡張により GFR を増加させて、塩類排泄に作用する系、すなわちプロスタサイクリン、ブラジキニン、NO、ドパミンの両者のバランスの上に成り立っている。アドレノメジュリンは強力な降圧作用を有し、ナトリウム利尿ペプチド（心房性、脳性、C型の各ナトリウム利尿ペプチド）とともに後者に関与している。エンドセリンは腎血管内皮細胞以外でも産生されるが、腎動脈はこれに対する感受性が高く、輸出入細動脈とも収縮させる。バソプレシンは血管収縮、血小板凝集、抗利尿作用などを示す。腎においては cAMP を介して水の再吸収を促す。過剰状態で ADH 不適合分泌症候群（SIADH）を来すが、その治療にバソプレシン受容体拮抗薬が有効である。欠乏状態では中枢性尿崩症を来し、高ナトリウム血症を伴いやすい。

腎循環の病態と制御

1 GFR の低下

GFR が大きく低下しないと明らかな臨床症状を示さないが、体内のナトリウムと水分含量が増加する。体重増加は通常水分容量の増加によるものであり、ループ系利尿薬

の投与が行われる。

2 腎灌流圧低下

麻酔中の著しい動脈圧低下のために腎血流量が低下するおそれがある場合は、腎の灌流圧を正常化すれば腎血流が回復するので、輸液負荷のほかに血管収縮薬による灌流圧上昇も有効である。

3 腎不全に伴う高カリウム血症

慢性腎不全に伴う最も重篤な電解質異常である。周術期にはタンパク異化、溶血、保存血輸血、 K^+ の細胞内流入抑制と遠位尿細管からの K^+ 排泄を抑制する薬物投与など、種々の要因により、高カリウム血症を起こしやすい。緊急を要する高カリウム血症に対しては、過換気により動脈血二酸化炭素分圧を低下させるグルコース・インスリン療法により、 K^+ の細胞内移動を促進し、 K^+ 値を低下させる。高カリウム血症による心伝導異常に対しては、カルシウム製剤の静注を行う。

4 腎不全に伴う高血圧

慢性腎不全では、通常過剰な循環血液量増加に伴い高血圧が見られることが多い。したがって、利尿薬投与か血液透析により血圧が改善される。高レニン血症などを伴う場合は治療に反応が悪く、血管拡張薬が使用される。腎不全に伴う心血管系変化としては、左室肥大と動脈硬化、さらには虚血性心疾患や心外膜炎を合併することが多い。

5 虚血再灌流性腎障害

糸球体のほとんどは腎皮質に存在し、その活動は酸化的エネルギー代謝に依存しているため、虚血性低酸素症は、腎皮質構造、特に近位尿細管を損傷する。30～60分以上の腎血流途絶は、不可逆的な腎細胞損傷をもたらす。ただし、細胞内小器官、特にミトコンドリアの膨張のようなごく早期の細胞性変化は可逆性である。さらに虚血が進行すると、ATPの欠乏が生じてナトリウムポンプ機構が破綻し、尿細管細胞内の小胞体に水とナトリウムの蓄積が生じ、細胞の膨張が始まる。次に尿細管上皮細胞の膨張によって囊胞形成が生じ、これが尿細管腔へと突出する。ついで、尿細管細胞の壊死により膜透過性異常が生じる。さらに、糸球体上皮細胞の構造変化により糸球体濾過が減少する。そして腎内動脈および細動脈の収縮により、さらなる糸球体血流の減少を生じて不可逆性の急性腎不全となる¹⁾。

また、虚血後再灌流した組織で細胞死や尿細管障害が報告されており、腎機能の回復を遷延させる原因となっていると考えられている。再灌流性腎障害の原因には急性尿細管壊死のほかにアポトーシスの関与が報告されている。

6 腎循環保護のための薬物療法 (表)**a. カルシウム拮抗薬**

ベラパミルは、腎血流と GFR を増加させることで腎移植後の急性尿細管壊死の発生頻度を減少させる。

b. RAA 系阻害薬：アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬)、アンギオテンシン II タイプ 1 受容体遮断薬 (ARB)

ACE 阻害薬はアンギオテンシン II の産生を低下させ、ARB はアンギオテンシン II の昇圧作用を受容体の場で抑制する。どちらの RAA 系阻害薬も輸出細動脈を拡張させ、尿細管周囲毛細管の血流を増加させる。さらに糸球体内圧を低下させ、タンパク尿や糸球体の障害を減少させる。こうした点で、RAA 系阻害薬には腎保護作用があるとされる。

c. ドパミン

ドパミンは腎臓で生成され、腎動脈の拡張とナトリウム利尿を起こす。ドパミンは 1970 ~ 1980 年代にかけて、急性腎不全の予防と治療における標準薬として使用されていたが、ここ数年、腎用量ドパミン (1 ~ 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) の腎保護効果を否定する報告が続いている。8 名の集中治療患者にドパミンを 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 48 時間投与すると時間尿やクレアチニンクリアランスは投与 8 時間後に最も増加するが、投与 48 時間後にはその効果は消失し、耐性が生じている。早期腎不全患者にドパミンを 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で投与しても、クレアチニンのピーク値や透析導入率、死亡率に差はない、つまりドパミンは急性腎不全の予後を改善しないとする報告がなされるようになった²⁾。さらに合併症として、人工心肺を用いた冠動脈バイパス術後に投与した腎用量ドパミンが 1.74 倍の危険度で心房細動を引き起こしやすいという報告もなされた³⁾。この原因としては、心筋の DA₂ 受容体の賦活化や β 受容体の賦活化が想定されている。

表 腎循環保護効果を有する薬物

- a. カルシウム拮抗薬
- b. レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系阻害薬 (アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン II タイプ 1 受容体遮断薬)
- c. ドパミン
- d. ノルアドレナリン
- e. プロスタグランジン E₁
- f. ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド
- g. フェノルドパム
- h. 麻酔薬 (吸入麻酔薬、静脈麻酔薬) ほか

d. ノルアドレナリン

ノルアドレナリンは腎動脈を収縮させる。特に、葉間動脈と輸入細動脈を最も強く収縮させることから、腎血流が低下して腎機能障害を生じ危険であるとの考えがあった。しかし、ノルアドレナリンの過量投与による腎虚血のほか、腸管虚血や多臓器不全の報告はほとんど見られない。ショック時は早急に、腎循環の自己調節が働く血圧の値に達するまでノルアドレナリン投与を行ってよいと思われる。

e. プロスタグランジン E₁ (PGE₁)

プロスタグランジンは腎皮質の血流量を増加し、髄質の血流量を減少させる。PGE₂, PGE₁には腎血管拡張作用、尿細管でのナトリウム再吸収抑制作用、レニン分泌刺激を介したカリウム排泄促進作用が知られている。PGE₁には腎血管拡張作用がある。術前腎機能障害者にPGE₁を造影剤投与1時間前から投与6時間後まで持続投与するとクレアチニンの上昇を抑制できる⁴⁾。

f. ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide : ANP)

ANPは輸入細動脈の拡張作用と輸出細動脈の収縮作用によるGFRの増加、腎髄質血流量の増加、アルドステロン、抗利尿ホルモンによる水、ナトリウム再吸収抑制作用などにより利尿作用を呈する。術後の腎機能に対しては、心臓手術後の心不全患者の腎障害に対して0.05 μg/kg/minの持続投与で、尿量、GFR、腎血流量が増加するとの報告がある⁵⁾。ANP受容体は近位尿細管から髄質内層集合管まで広く見られる。ANPの利尿作用はナトリウム排泄の増加が大きく、カリウムの排泄作用は弱い。水・ナトリウムの再吸収の抑制の結果、利尿作用が見られるが、部位別の作用点は明らかではない。ANPの特徴として、ドパミンと違って長期投与による耐性が生じないと報告されている。2004年、ANPが腎障害症例短期予後を改善するとの報告⁶⁾があり、今後その治療効果が期待される。ただし、ANPは0.1～0.2 μg/kg/minの濃度で投与するとその血管拡張作用が強くて血圧低下が生じるので、腎機能改善目的では0.05 μg/kg/min以下の濃度で使用する必要がある。

g. フェノルドパム

フェノルドパムはDA₁選択性アゴニストで、DA₂, α, β受容体には効果を示さない。0.03～0.3 μg/kg/minで用量依存的に腎血流とナトリウム排泄を増加させる。このフェノルドパムの、ドパミンに対する優位性が報告⁷⁾されている。ICUで軽度腎障害のときから投与した0.1 μg/kg/minのフェノルドパムが2 μg/kg/minのドパミンよりも、血清クレアチニン値を有意に低下させたという。

h. 麻酔薬

1) 吸入麻酔薬

動物実験であるが、吸入麻酔薬をラット腎45分虚血から再灌流3時間まで投与する