

生体同種腎移植における術後早期の補液管理

名古屋保健衛生大学医学部泌尿器科学教室（主任：名出頼男教授）

藤田 民夫・浅野 晴好・名出 頼男

社会保険中京病院泌尿器科（主任：大島伸一）

大 島 伸 一

名古屋大学医学部泌尿器科学教室（主任：三矢英輔教授）

三 矢 英 輔

EARLY POSTOPERATIVE FLUID MANAGEMENT
IN LIVING RELATED RENAL TRANSPLANTATION

Tamio FUJITA, Haruyoshi ASANO and Yorio NAIDE

*From the Department of Urology, Fujita-Gakuen University, School of Medicine**(Director: Prof. Y. Naide)*

Shinichi OHSHIMA

*From the Department of Urology, Social Insurance Chukyo Hospital**(Director: S. Ohshima)*

Hideo MITSUYA

*From the Department of Urology, Nagoya University, School of Medicine**(Director: H. Mitsuya)*

A major concern during the early post-transplantation period is fluid management. This study analyzes the difference between two approaches to fluid management in 49 subjects who had had renal transplants plus one subject who had had two renal transplants because of chronic rejection. All patients were divided into two groups. In group 1 (LD1-22), the urine lost each hour was replaced with an equal volume of half normal saline and 5% glucose in water, and in group 2 (LD23-51), massive fluid management with half or quarter saline was undertaken, cardiac parameters were checked and the administration of fluids was controlled by a Swan-Ganz catheter to avoid cardiac failure, additional fluids being administered when the Swan-Ganz catheter reading was lower than normal.

The cases in which serum creatinine after one postoperative week remained above 2.5 mg/dl were classified as acute tubular necrosis (ATN), and those with lower values as non-ATN.

The average volume of infusion during operation (1146 ± 490 vs 2698 ± 939 ml/m²BSA) and on transplant day (2262 ± 892 vs 2897 ± 855 ml/m²BSA) was significantly smaller in Group 1 ($P < 0.005$). The average urine output during operation (187 ± 135 vs 524 ± 306 ml/m²BSA) and on the transplant day (2125 ± 1399 vs 3548 ± 1435 ml/m²BSA) was also significantly smaller in Group 1 ($P < 0.005$). Postoperative serum creatinine reduction in Group 1 was somewhat delayed, but the delay was not statistically significant. FENa during the first postoperative day was higher in Group 1 (4.38 ± 3.20 vs $2.75 \pm 1.75\%$). The CVP monitored for 20 hours

after declamping in the cases without ATN was significantly lower in Group 1 than in Group 2, but, in the cases with ATN, the difference between Group 1 and 2 was not statistically significant. The incidence of cases with ATN was significantly higher in Group 1 (36.3 vs 10.3%) ($P<0.01$). The actuarial one-year graft survival was 72.4% in group 1 and 75.9% in Group 2 and the difference was not statistically significant. The actuarial one-year patient survival rate was lower in Group 1 (77.3 vs 96.6%) ($P<0.05$).

From the data described above, it might be tentatively concluded that checking the cardiac parameters to avoid cardiac failure and massive fluid management through the use of the Swan-Ganz catheter might be useful in preventing postoperative ATN in living related renal allograft recipients.

Key words: Renal transplantation, Fluid management

緒 言

生体同種腎移植後1週間以内の早期にみられる腎機能障害発生の諸原因のなかでも、血管系や尿路系合併症などの技術的問題に起因するもの、あるいは超急性拒絶反応や、促進型急性拒絶反応などと称される特殊な免疫学的機序による拒絶反応以外のものは、原因のいかんにかかわらず、一般に移植後急性尿細管壊死と総称して記載される。

この移植後急性尿細管壊死の発生に関与する因子として、供腎者の腎摘除前後の血行動態、腎摘除術、摘除腎の灌流保存の方法、受腎者の腎移植前後の血行動態、受腎者の術前術後管理などを挙げることができるが、急性尿細管壊死発生の病態は複雑であり、かならずしもその原因の追求は容易ではない。

いっぽう、いったん腎移植直後に急性尿細管壊死が起きれば、血液透析を必要とするばかりでなく、無尿の時期に発生する拒絶反応の診断を困難ならしめ、移植患者の予後をも左右すると思われる¹⁻⁷⁾。この意味からも、腎移植後の急性尿細管壊死発生を予防すべくさまざまな対策を講ずることは、同種腎移植患者の術

後管理を容易にし、移植腎、さらには移植患者の予後の向上のためにきわめて重要であると同時に、移植後早期に発生する腎機能障害発生の原因の究明にも寄与できるものと考えられる。

本論文の目的は、同種腎移植患者の手術後早期の移植腎機能障害発生について、血行動態的分析を試みるとともに、急性尿細管壊死発生を防止すべき補液管理の方法を考案し、もって同種腎移植成績向上の一助とするものである。

対象および方法 (Table 1)

1973年9月から1979年11月22日までに社会保険中京病院泌尿器科および、名古屋保健衛生大学付属病院泌尿器科でおこなった、51回の生体同種腎移植症例を対象とした。その内訳は男性40名(再移植症例1名を含む)、女性10名で、平均年齢は 26.8 ± 8.2 歳(10歳~43歳)であり、原疾患は49名が慢性糸球体腎炎、1名が慢性腎盂腎炎であった。供腎者の続柄は母親23例、父親16例、兄弟姉妹12例であった。供腎者の平均年齢は 49.3 ± 10.5 歳(26~69歳)であった。腎提供者の腎摘除術式は、経腰的到達法で以下に

Table 1. Material

Number of patients	50 cases
Number of transplants (LD 7 and LD 45 is same patient)	51
Sex	male 40 cases female 10 cases
Average age	26.8 ± 8.2 (10-43) years
Average donor age	49.3 ± 10.5 (26-69) years
Average warm ischemic time	33.2 ± 9.5 (23-62) minutes

示すごとくの原則を守りおこなった。それは1) 十分な腎の露出に努め、2) 腎血管の攣縮をきたす無用な剝離操作を避け、3) 腎門部、尿管周囲の血管の保存に努め、4) 腎摘手術中の摘除腎の利尿を維持することである。なお、これらの摘除腎のなかで、移植を不可能ならしめるような病的所見を有するものは1例もなかった。摘除腎は摘出後ただちに0~4℃に冷却したヘパリン、メイロン、キシロカインを添加したラクテック・リンゲル液を用い約100 cmの落下圧で腎動脈より灌流し、腎静脈からの灌流液が十分に清澄になったところで受腎者の腸骨窩に移植した。虚血時間(warm ischemic time, 以下 WIT)は平均 33.2 ± 9.5 分(23~62分)であった。

受腎者の術中術後の補液方法の相違により以上の2つのグループに大別した。

グループ1 (LD1~LD22)：中心静脈圧 (CVP) を観察し、移植後1時間毎に尿量を測定し、その同量を補液するという補液方法を採用したグループである。

グループ2 (LD23~LD51)：心不全、肺うっ血が起らない限り、尿量とは無関係に可及的大量の補液をおこなうという方法を採用したグループである。これらの一部の症例にスワンガンツカテーテルを内頸静脈より挿入し、肺動脈圧 (PAP)、肺動脈楔入圧 (PCWP)、CVP を測定し、さらに一部の症例では温度希釈法による心拍出量 (CO) を測定し、血行動態の把握に努めた。なお、補液量および尿量の比較に際し、Du Bois の公式⁸⁾：体表面積 (m²) = 身長 (cm) $^{0.725} \times$ 体重 (kg) $^{0.425} \times 7.184 \times 10^{-3}$ で体表面積を算出し、体表面積 1 m² 当りの補液量、尿量を算出し各症例を比較検討した。

また、クレアチニンクリアランスは24時間内因性クレアチニンクリアランス、すなわち24時間クレアチニンクリアランス (ml/min) = $\frac{U}{P} \times 24$ 時間尿量 (ml) $\times$

$$\frac{1.48}{\text{体表面積 (m}^2\text{)}} \times 1440$$

U：全尿中クレアチニン濃度 (mg/dl)

P：血清中クレアチニン濃度 (mg/dl)

の式より算出し、比較検討した。

また、腎移植後1週間以内に血清クレアチニンが2.5 mg/dl 以下に低下しない症例を移植後急性尿細管壊死発症症例 (以下虚血性障害発症群) と定義したが、これらの症例中には超急性拒絶反応症例、血管系合併症例はなかったと判断されたためである。これに対し2.5 mg/dl 以下に低下した症例は、以下機能良好群として述べる。これらグループ1とグループ2、あるいは虚血性障害発症群と機能良好群との間で、術中術後の補液量および尿量、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、チオ硫酸クリアランス、馬尿酸クリアランス、Hong ら (1979⁹⁾) の提唱した Fractional excretion of filtered sodium (FENa) の値について比較検討した。また、グループ1とグループ2の移植後急性尿細管壊死の発生頻度と、グループ1、グループ2、虚血性障害発症群、機能良好群の移植腎実測生着率および患者実測生存率を、Peto ら¹⁰⁾の方法により算出し比較検討した。なお、各群間での腎提供者の平均年齢、受腎者の平均年齢ならびに虚血時間を Table 2 に示したが、有意差はみられなかった。

成 績

1. 術中、術後の補液量と尿量

1) グループ1とグループ2の比較 (Fig. 1)

グループ1の術中補液量は平均 1146 ± 490 ml/m²、術当日の補液量は平均 2262 ± 892 ml/m²、術後第1病日の補液量は平均 2346 ± 957 ml/m²、術後第2病日の補液量は平均 1448 ± 822 ml/m² で、グループ2のそれぞれ平均 2698 ± 939 ml/m²、平均 2897 ± 855 ml/m²、平均 2998 ± 1129 ml/m²、平均 2026 ± 1175 ml/m² に比

Table 2. Average age, donor age and WIT in each group

	age (years)	donor age	WIT* (minutes)
Group 1	26.6±8.2	48.7± 8.9	32.2± 8.6
Group 2	27.0±8.4	49.7±11.7	34.0±10.2
with ATN	23.7±5.7	48.4± 8.8	33.5±10.2
without ATN	27.4±8.8	49.5±11.0	33.1± 9.4

* warm ischemic time

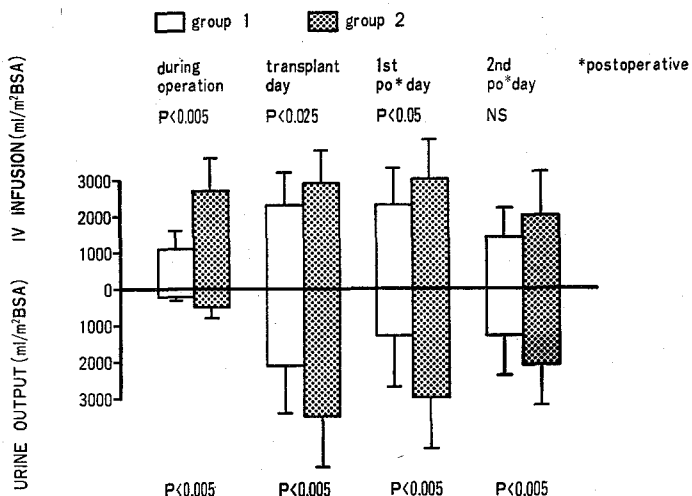


Fig. 1. The difference between Group 1 and Group 2 in infusion volume and urine output

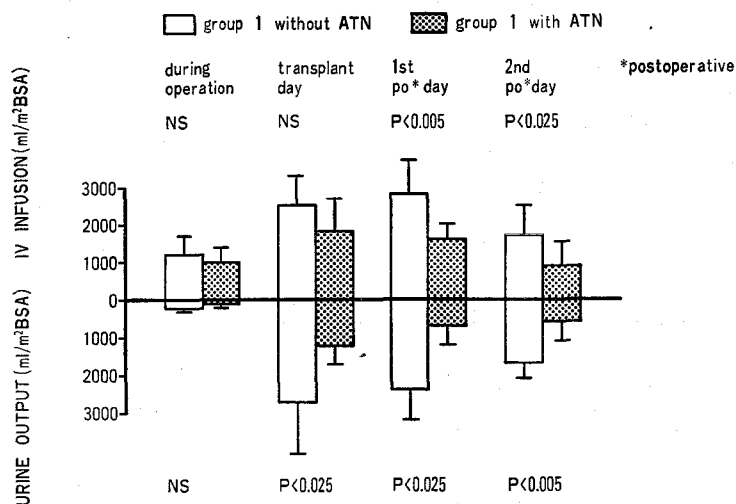


Fig. 2. The difference between cases without ATN and with ATN in Group 1 in infusion volume and urine output

べ、あきらかに少なかった。

グループ1の術中尿量は平均 187 ± 135 ml/m²、術当日の尿量は平均 2125 ± 1339 ml/m²、術後第1病日の尿量は平均 1751 ± 1091 ml/m²、術後第2病日の尿量は平均 1300 ± 699 ml/m²で、グループ2のそれぞれ、平均 524 ± 306 ml/m²、平均 3548 ± 1435 ml/m²、平均 3027 ± 1432 ml/m²、平均 2119 ± 1122 ml/m²に比べ、あきらかに少なかった。

2) グループ1の機能良好群と虚血性障害発生群との比較 (Fig. 2)

機能良好群の術中補液量は平均 1220 ± 521 ml/m²、術当日の補液量は平均 2458 ± 764 ml/m²、術後第1病

日の補液量は平均 2782 ± 906 ml/m²、術後第2病日の補液量は平均 1738 ± 807 ml/m²で、虚血性障害発生群のそれぞれ、平均 1017 ± 431 ml/m²、平均 1793 ± 928 ml/m²、平均 1582 ± 416 ml/m²、平均 942 ± 596 ml/m²に比べ、多い傾向がみられた。

機能良好群の術中尿量は平均 216 ± 141 ml/m²、術当日の尿量は平均 2654 ± 1395 ml/m²、術後第1病日の尿量は平均 2382 ± 800 ml/m²、術後第2病日の尿量は平均 1695 ± 444 ml/m²で、虚血性障害発生群のそれぞれ平均 136 ± 118 ml/m²、平均 1201 ± 480 ml/m²、平均 657 ± 478 ml/m²、平均 610 ± 495 ml/m²に比べ、あきらかに多かった。

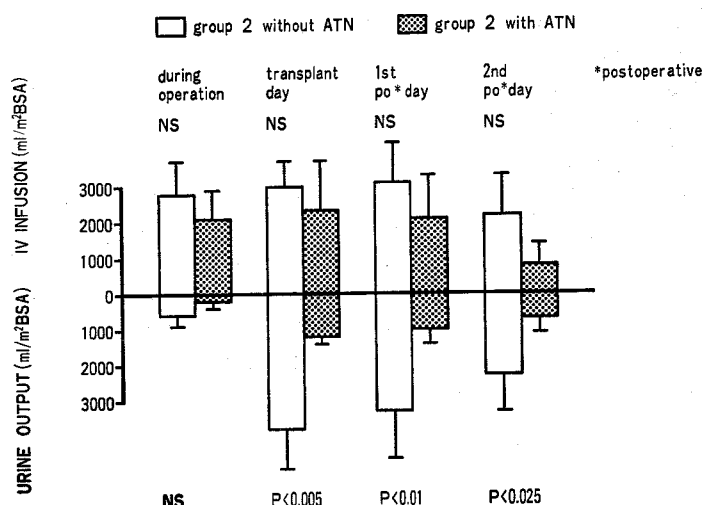


Fig. 3. The difference between cases without ATN and with ATN in Group 2 in infusion volume and urine output

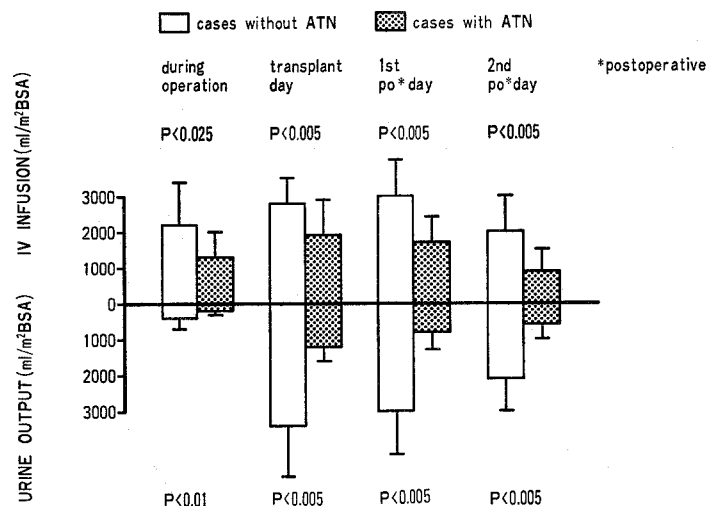


Fig. 4. The difference between cases without ATN in infusion volume and urine output

3) グループ2の機能良好群と虚血性障害発生群との比較 (Fig. 3)

機能良好群の術中補液量は平均 2766 ± 945 ml/m², 術当日の補液量は平均 3046 ± 658 ml/m², 術後第1病日の補液量は平均 3114 ± 1094 ml/m², 術後第2病日の補液量は平均 2180 ± 1142 ml/m² で, 虚血性障害発生群のそれぞれ, 平均 2131 ± 803 ml/m², 平均 2327 ± 1371 ml/m², 平均 2071 ± 1173 ml/m², 平均 790 ± 622 ml/m² に比べ若干多い傾向がみられたが, 有意差はなかった。

機能良好群の術中尿量は平均 562 ± 298 ml/m², 術当日の尿量は平均 3826 ± 1250 ml/m², 術後第1病日の

尿量は平均 3268 ± 1318 ml/m², 術後第2病日の尿量は平均 2287 ± 1060 ml/m² で, 虚血性障害発生群のそれぞれ, 平均 213 ± 186 ml/m², 平均 1232 ± 182 ml/m², 平均 1026 ± 369 ml/m², 平均 705 ± 371 ml/m² に比べ, あきらかに多かった。

4) 機能良好群と虚血性障害発生群との比較 (Fig. 4)

機能良好群の術中補液量は平均 2211 ± 1105 ml/m², 術当日の補液量は平均 2835 ± 744 ml/m², 術後第1病日の補液量は平均 2992 ± 1029 ml/m², 術後第2病日の補液量は平均 2017 ± 1042 ml/m² で, 虚血性障害発生群のそれぞれ平均 1320 ± 728 ml/m², 平均 1939

$\pm 1020 \text{ ml/m}^2$ 平均 $1715 \pm 670 \text{ ml/m}^2$, 平均 $900 \pm 575 \text{ ml/m}^2$ に比べ, あきらかに多かった。

機能良好群の術中尿量は平均 $438 \pm 302 \text{ ml/m}^2$, 術当日の尿量は平均 $3406 \pm 1406 \text{ ml/m}^2$, 術後第1病日の尿量は平均 $2950 \pm 1225 \text{ ml/m}^2$, 術後第2病日の尿量は平均 $2075 \pm 928 \text{ ml/m}^2$ で, 虚血性障害発生群のそれぞれ平均 $157 \pm 135 \text{ ml/m}^2$, 平均 $1209 \pm 410 \text{ ml/m}^2$, 平均 $757 \pm 466 \text{ ml/m}^2$, 平均 $636 \pm 448 \text{ ml/m}^2$ に比べ, あきらかに多かった。

5) 術直後の補液量と尿量の相関

術中補液量と術当日の補液量を加算したものを術直後の補液量とし, 術中尿量と術当日の尿量を加算したものを, 術直後の尿量として両者の相関を検討した。この結果, 相関係数 (r) はグループ1では, $r=0.74$ (Fig. 5), グループ2では $r=0.61$ (Fig. 6), 全症例では $r=0.75$ (Fig. 7) と有意な正の相関を認めた。

これらをさらに機能良好群, 虚血性障害発生群とに分けてみると, 前者では $r=0.73$ (Fig. 8) と有意な正の相関がみられるのに対し, 後者ではまったく相関関係が認められなかった (Fig. 9)。

2. 血清クレアチニン値

1) グループ1とグループ2の比較 (Fig. 10)

グループ2の術後第1病日, 第2病日, 第3病日, 第7病日の平均血清クレアチニンはそれぞれ $3.49 \pm 2.08 \text{ mg/dl}$, $2.48 \pm 2.25 \text{ mg/dl}$, $2.33 \pm 2.56 \text{ mg/dl}$, $1.77 \pm 2.10 \text{ mg/dl}$ でグループ1の $4.38 \pm 1.93 \text{ mg/dl}$, $3.54 \pm 2.47 \text{ mg/dl}$, $3.39 \pm 2.89 \text{ mg/dl}$, $3.16 \pm 3.41 \text{ mg/dl}$

dl に比べ, 術後の低下が早い傾向を示したが, 有意差は認めなかった。

2) 機能良好群と虚血性障害発生群との比較 (Fig. 11)

機能良好群の術後第1病日, 第2病日, 第3病日, 第7病日の平均血清クレアチニンはそれぞれ, $3.13 \pm 1.42 \text{ mg/dl}$, $1.84 \pm 0.90 \text{ mg/dl}$, $1.58 \pm 0.69 \text{ mg/dl}$, $1.21 \pm 0.44 \text{ mg/dl}$ で, 虚血性障害発生群のそれぞれ $6.59 \pm 1.64 \text{ mg/dl}$, $6.77 \pm 1.96 \text{ mg/dl}$, $7.36 \pm 2.18 \text{ mg/dl}$, $6.57 \pm 1.70 \text{ mg/dl}$ に比べ, あきらかに移植後の低下傾向が早かった ($P < 0.005$)。

3. クレアチンクリアランス値

1) グループ1とグループ2の比較 (Fig. 10)

グループ2の術当日, 術後第1病日, 第2病日の平均クレアチンクリアランス値はそれぞれ, $54.9 \pm 31.6 \text{ ml/min}$, $58.3 \pm 31.1 \text{ ml/min}$, $50.3 \pm 26.5 \text{ ml/min}$ で, グループ1のそれぞれ, $35.3 \pm 25.7 \text{ ml/min}$, $44.7 \pm 28.8 \text{ ml/min}$, $33.3 \pm 22.9 \text{ ml/min}$ に比べ, 術当日のクレアチンクリアランスが良好である傾向を示した ($P < 0.025$)。

2) 機能良好群と虚血性障害発生群との比較 (Fig. 11)

機能良好群の術当日, 術後第1病日, 第2病日の平均クレアチンクリアランス値はそれぞれ, $55.6 \pm 27.9 \text{ ml/min}$, $63.1 \pm 24.6 \text{ ml/min}$, $52.9 \pm 20.8 \text{ ml/min}$ で, 虚血性障害発生群のそれぞれ, $13.1 \pm 7.3 \text{ ml/min}$, $11.1 \pm 10.8 \text{ ml/min}$, $8.4 \pm 7.4 \text{ ml/min}$ に

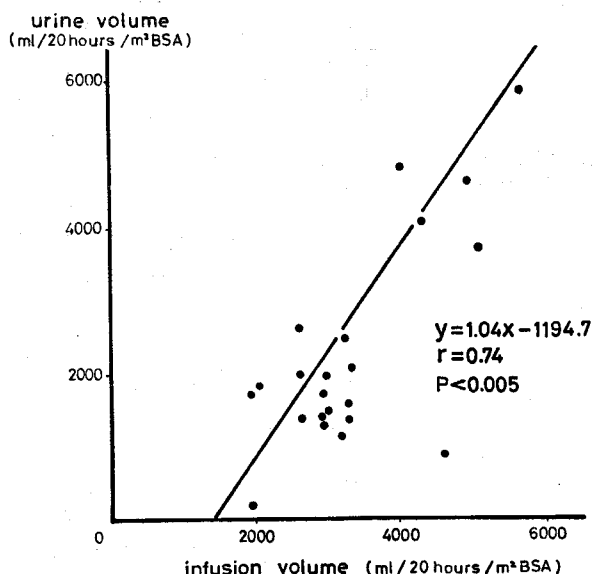


Fig. 5. The correlation between infusion volume and urine output on transplant day in Group 1

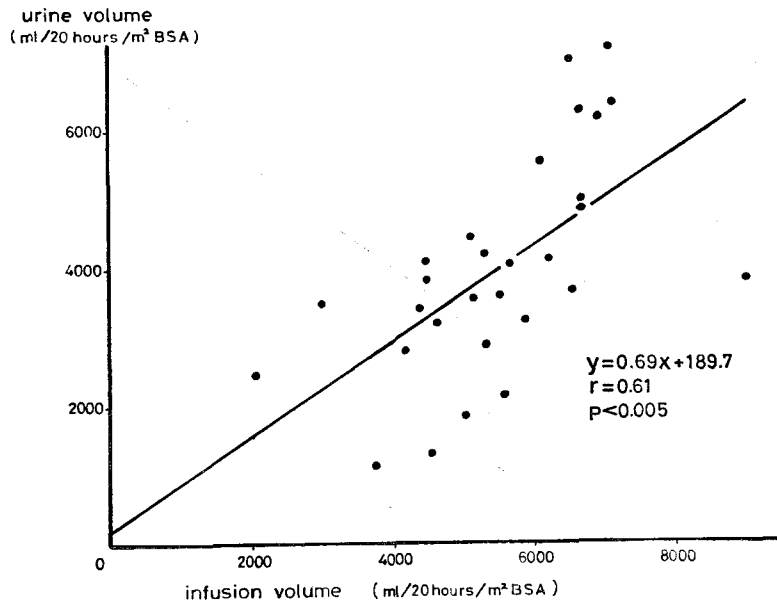


Fig. 6. The correlation between infusion volume and urine output on transplant day in Group 2

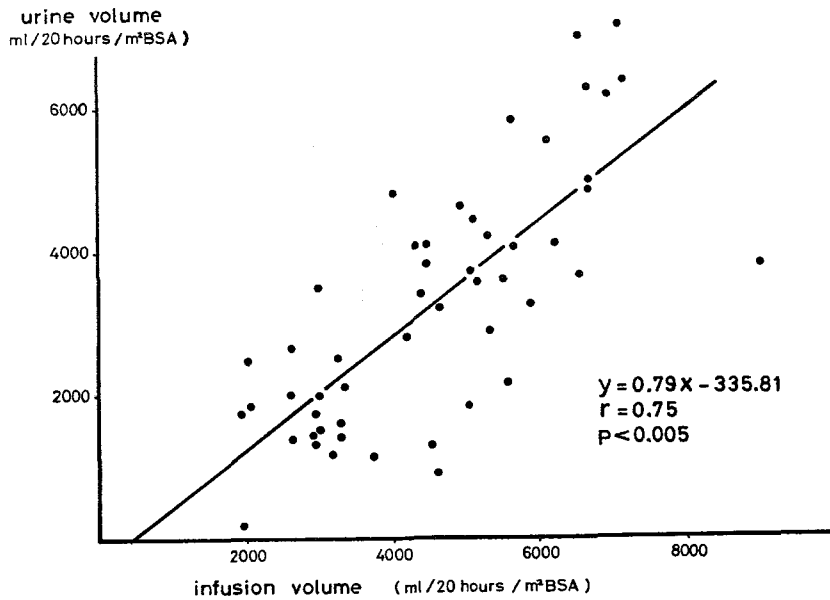


Fig. 7. The correlation between infusion volume and urine output on transplant day in all cases

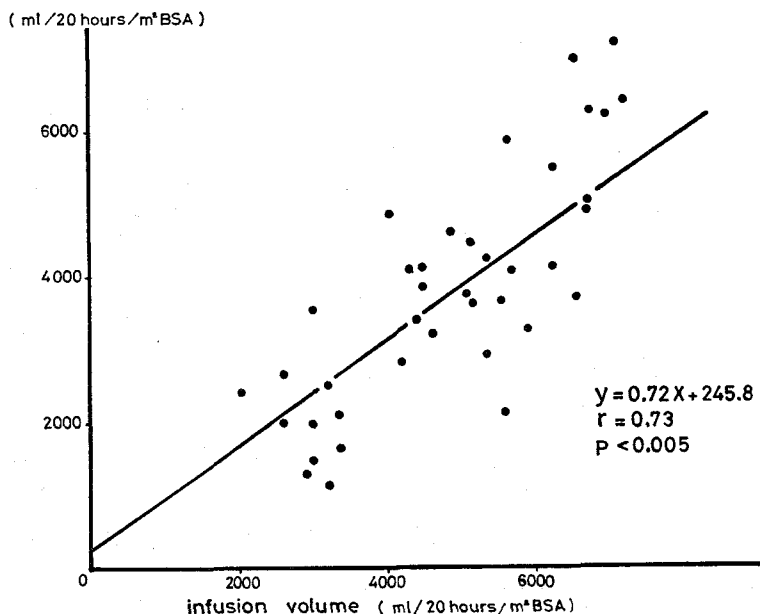


Fig. 8. The correlation between infusion volume and urine output on transplant day in cases without ATN

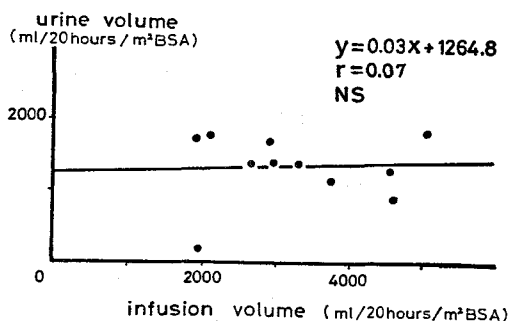


Fig. 9. The correlation between infusion volume and urine output on transplant day in cases with ATN

比べ、あきらかに高かった ($P < 0.005$).

3) 術直後の補液量と術当日のクレアチニンクリアランス値の相関

グループ1, グループ2あるいは機能良好群では、この両者間の相関係数(r)はそれぞれ0.56 (Fig. 12), 0.54 (Fig. 13), 0.55 (Fig. 14)と正の相関を認めたが、虚血性障害発生群では両者間に相関を認めなかった (Fig. 15).

4. fractional excretion of filtered sodium 値 (以下 FENa と略す)

1) グループ1とグループ2の比較 (Fig. 10)

グループ2の術当日, 術後第1病日, 第2病日の平均 FENa はそれぞれ $2.75 \pm 1.75\%$, 2.16 ± 1.43

$\%$, $2.41 \pm 2.04\%$ で, グループ1の $4.38 \pm 3.20\%$, $3.50 \pm 3.98\%$, $4.63 \pm 4.99\%$ より低い傾向を示した.

2) 機能良好群と虚血性障害発生群との比較 (Fig. 11)

機能良好群の術当日, 術後第1病日, 第2病日の平均 FENa はそれぞれ, $2.56 \pm 1.16\%$, $1.91 \pm 1.17\%$, $1.85 \pm 0.93\%$ で虚血性障害発生群の $6.50 \pm 3.69\%$, $5.86 \pm 4.77\%$, $7.08 \pm 5.39\%$ よりあきらかに低かった ($P < 0.005$).

術後補正補液量と FENa との相関を検討したところ, 各群において有意な相関はまったく認められなかった.

5. CVP の動態

1) グループ1とグループ2の比較 (Fig. 16)

グループ2の機能良好群の血流再開5時間後, 10時間後, 15時間後, 20時間後の CVP はおおよそ平均 4.02 ± 2.95 , 2.36 ± 2.72 , 3.45 ± 3.40 , 4.09 ± 2.99 cm H₂O と, グループ1の機能良好群の平均 0.77 ± 0.81 , 0.73 ± 1.09 , 1.08 ± 1.88 , 1.69 ± 3.09 cm H₂O よりあきらかに高かった. グループ1とグループ2の虚血性障害発生群との間には差を認めなかった.

2) 機能良好群と虚血性障害発生群の比較

グループ1における機能良好群の血流再開5時間後, 10時間後, 15時間後の CVP は, おおよそ平均 0.77 ± 0.81 , 0.73 ± 1.09 , 1.08 ± 1.40 cm H₂O であり, 虚血性障害発生群の平均 3.86 ± 1.65 , 4.38 ± 2.46 , 3.69

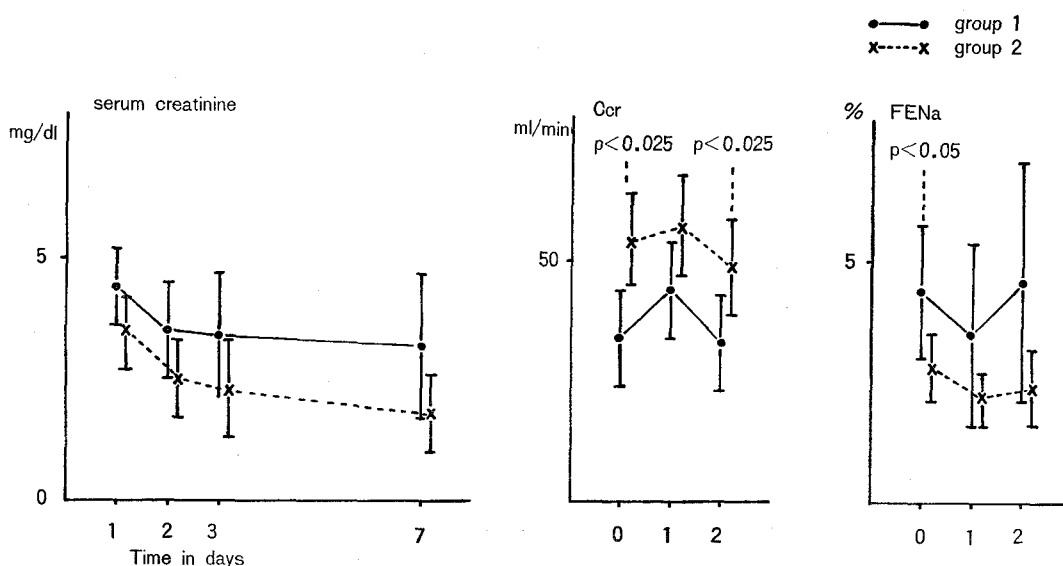


Fig. 10. The changes of postoperative serum creatinine, creatinine clearance (Ccr) and FENa in Group 1 and Group 2

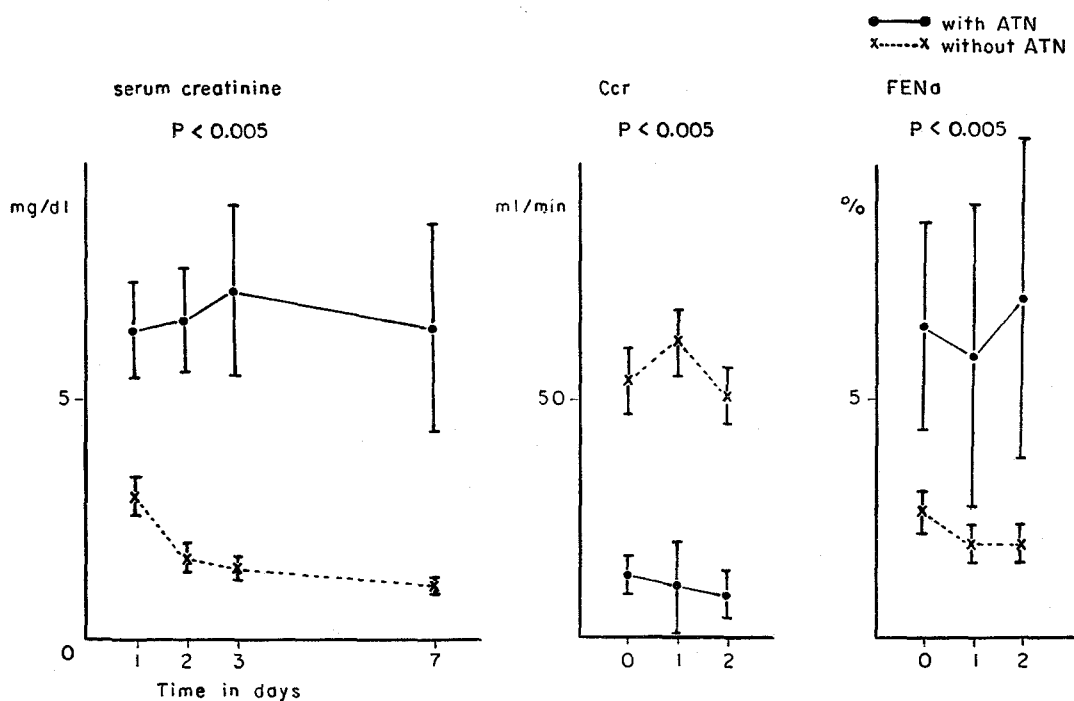


Fig. 11. The changes of postoperative serum creatinine, creatinine clearance (Ccr) and FENa in cases without ATN and cases with ATN

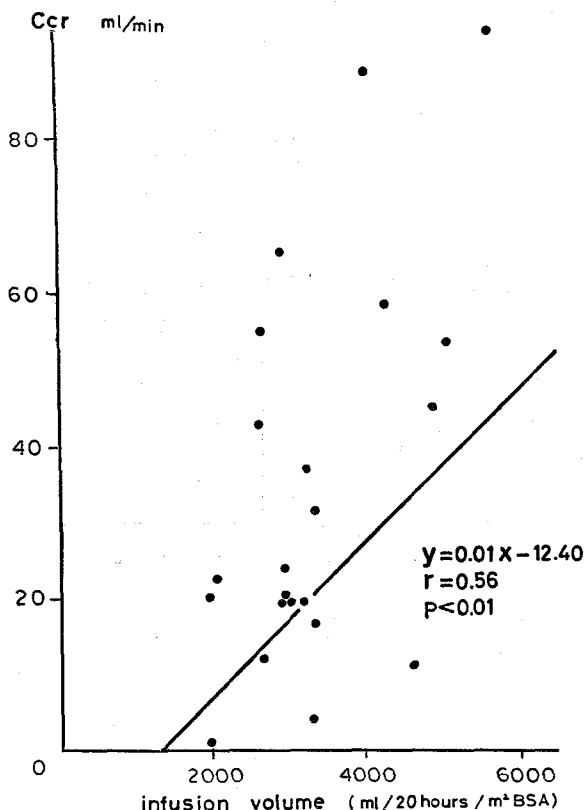


Fig. 12. The correlation between infusion volume and creatinine clearance (Ccr) on transplant days in Group 1

±3.00 cmH₂O よりあきらかに低かったが17時間以降の CVP は両者間に有意差を認めなかった。

グループ2では、機能良好群、虚血性障害発生群間で、CVP の動態に差を認めなかった。

6. PAP, PCWP (グループ2)

グループ2の PAP, PCWP の動態は2型に分類可能であった。すなわち

1) 血流再開4時間以内に PAP, PCWP が血流再開前値に回復した群 (Fig. 17)

多くの症例は補液状況がきわめて良好なことから、著明な利尿がみられた (LD37, 機能良好群) が、1例ではすでになんらかの腎障害が存在したため、大量の補液により早期に PAP, PCWP が上昇するも利尿がみられなかった (LD42, 虚血性障害発生群)。

2) 血流再開後、PAP, PCWP が血流再開前値に回復するのに4時間以上かかった群 (Fig. 18)

これらの型を示す症例には、PAP, PCWP が低値にもかかわらず利尿がみられた症例 (LD36, 機能良好群) と、大量の補液あるいは強心剤投与、血漿増量

剤投与などにより心拍出量が増え PAP, PCWP が上昇するとともに利尿がみられた症例 (LD39, 機能良好群) があった。

7. グループ2の術後第1病日の馬尿酸及びチオ硫酸クリアランス (Table 3)

1) 馬尿酸クリアランスは平均 310.6 ± 246.5 (115~878) ml/min と低く、チオ硫酸クリアランスは平均 48.5 ± 23.7 (18~100) ml/min であり、濾過分画は平均 0.202 ± 0.136 (0.114~0.496) であった。なお、馬尿酸クリアランスが 878 ml/min と高値を示した症例は、一次移植腎の生検後に著明な腎動静脈瘻を形成し、その一次移植腎をつけたまま二次腎移植をおこなった患者であった。

8. 急性尿細管壊死の発生頻度 (Fig. 19)

グループ1では、22例中8例 (うち4例が血液透析を要す) の 36.4%、グループ2では、29例中3例 (うち1例が血液透析を要す) の 10.3% とあきらかにグループ2の発生頻度が低かった ($P < 0.01$)。

9. 1年移植腎実測生着率

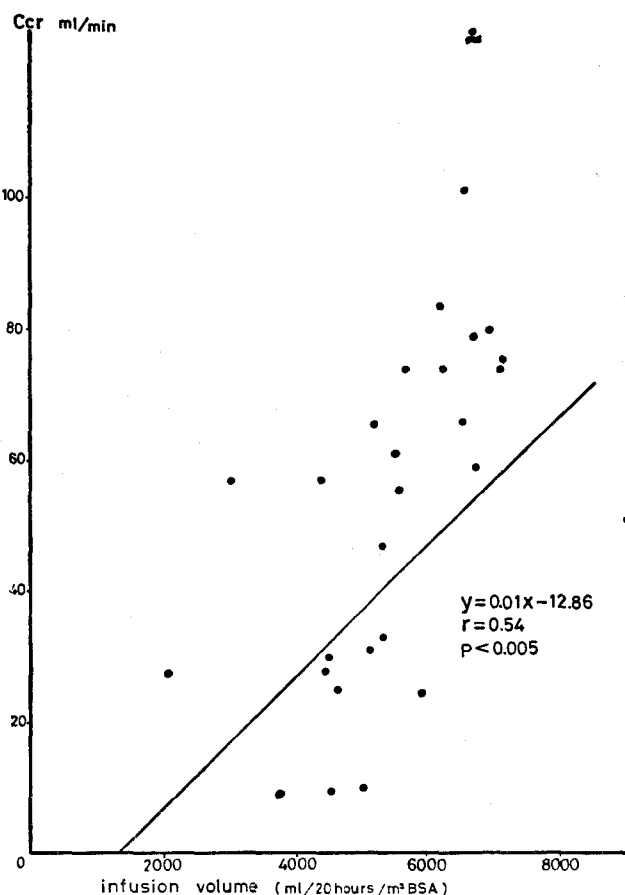


Fig. 13. The correlation between infusion volume and creatinine clearance on transplant day in Group 2

1) グループ1とグループ2の比較 (Fig. 20)

グループ1は、72.4%とグループ2の75.9%と差はみられなかった。

2) 機能良好群と虚血性障害発生群との比較 (Fig. 21)

機能良好群は、75.0%と虚血性障害発生群の63.6%より若干良好であった。

10. 1年患者実測生存率

1) グループ1とグループ2の比較 (Fig. 22)

グループ1は77.3%とグループ2の96.6%に比し、あきらかに低かった ($P < 0.01$)。

2) 機能良好群と虚血性障害発生群の比較 (Fig. 23)

機能良好群は、90.0%と虚血性障害発生群の81.8%に比し高い傾向が認められた。

考 察

近年、腎不全に対する治療法として腎移植が普及

し、多数の症例に施行されるようになったが、現在では腎移植後の患者の管理はほぼ確立された感がある。

このため現時点では、腎移植患者の移植腎の生着率を向上させるために、組織適合性試験による理想的受腎者の決定、拒絶反応の早期診断法の開発、新しい免疫抑制療法の試み、免疫学的寛容の導入などの免疫学的な面からの追求が、中心的課題となっている。しかし、腎移植の臨床においていまだ解決がなされていない問題があることも事実であり、それらのうちのひとつに、移植後1週間以内の早期にしばしば免疫学的問題や、技術的問題によるとは考えられない腎機能障害がみられることがある。いったん移植後にこの種の腎機能障害が発生すると、移植後の患者の管理ばかりでなく、拒絶反応の診断をも困難ならしめることにより、移植患者の予後にも大きな影響を与えると思われる¹⁷⁾。今回のわれわれの検討でも虚血性障害発生群は、機能良好群に比し、1年移植腎生着率、1年患者生存率ともに低かった。これらの発生の要因には、第

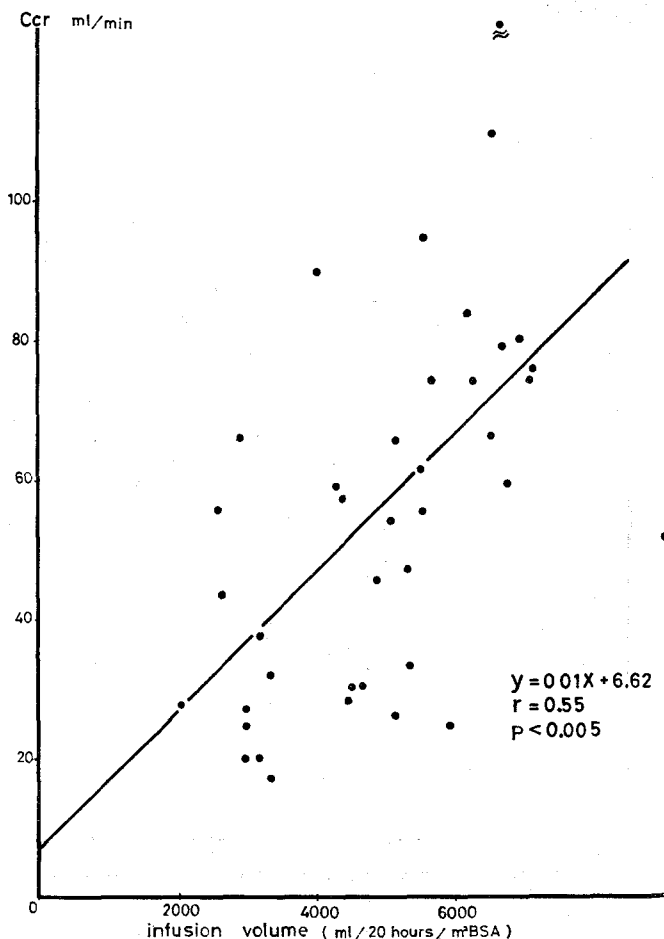


Fig. 14. The correlation between infusion volume and urine output on transplant day in cases without ATN

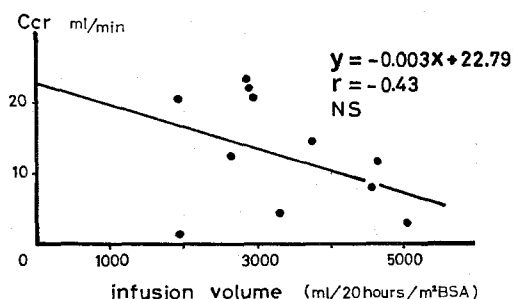


Fig. 15. The correlation between infusion volume and urine output on transplant day in cases with ATN

1に供腎者の年齢、腎機能、血圧、術中管理、腎摘除術、腎灌流冷却法などの腎提供に起因するもの、第2に受腎者の年齢、血圧、移植前の血液透析管理の状態、腎移植術、術前、術中、術後の補液管理、腎毒性

のある薬物の投与などの受腎者に起因するものが考えられるが、腎機能障害発生の際には、これらが互いに影響しあうため病態は複雑である。しかし、近年腎移植手術が確立された手技となり、技術的に安定するとともに、急性腎不全の発生に関与する因子の究明がすすみ、これらの要因のうちの多くは適当な対策を講ずることにより排除されるようになった。だが、いっぽう多くの部分についてはまだ未解決であり、とくに移植後の補液管理については議論の多いところである。とくに、供腎者の補液管理とは異なり、血液透析患者ではどうしても貧血、低蛋白血症、酸血症、動静脈瘻の存在などにより血行動態も特殊な状況下^{11,12)}にあるため、移植後にどんな補液管理をしたら良いかを定めることはかならずしも容易ではない。移植直後における補液管理の一般的な方法として、CVPを循環血液量の指標としつつ、毎時間測定した尿量と同量の5%

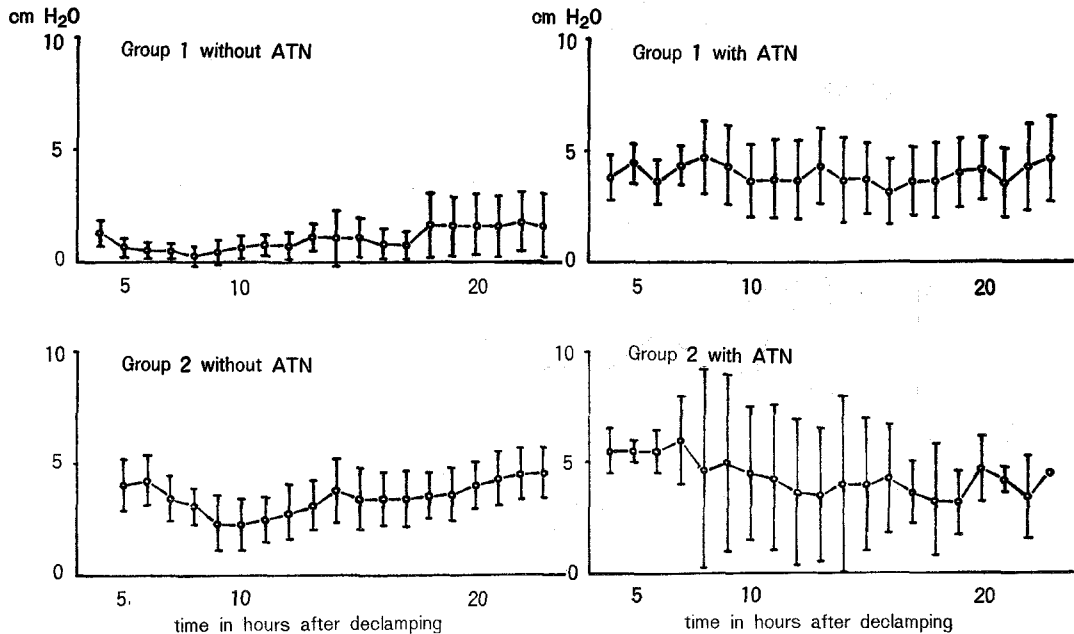


Fig. 16. The changes of hourly monitored CVP in each group

のブドウ糖液で2倍に希釈した生理的食塩水に 10 mEq/l の NaHCO_3 を加えた液を補液とするという、Najarian らの方法¹³⁾がある。しかし、本法に準じておこなったグループ1では、グループ2に比し、急性尿細管壊死の発生頻度が高かったことは、本法による補液管理に適合しない症例のあることを示すものといえる。いっぽう、Morris¹⁴⁾は移植直後 CVP を測定していると、1～2時間後に著明な下降がみられ、その回復に2～4l の補液を必要とすることがあると述べており、術後の補液管理の際の CVP 測定の重要性を説いている¹⁴⁾。Morris の補液の方法は原則として Najarian らの方法とはほぼ一致するものであるが、血管神経が遮断されている腎が移植されると患者が脱水に陥りやすく、術後12時間以内に補液量を減ずることなく厳格に、この置換療法 (replacement therapy) を守るように勧めているところが、注目される点である。

Kountz ら (1970¹⁵⁾) は同種腎移植後の患者12例で連続的に血行動態的分析をおこない、移植腎における特異性についての解明を試みている。彼らは、従来の方法に派 RPF あるいは GFR の測定法に加え、腎動脈、腎静脈にカテーテルを挿入する方法を採用し、直接に移植後の患者の血行動態的な観察をおこなっている。その結果、移植直後では、PAH クリアランスは平均 385 ml/min と若干低値を示すが、これは移植腎において特徴的な腎血管拡張あるいは濾過率

の低下により PAH などの排除率 (extraction ratio) が低下した結果であって、実測した腎血漿流量 (RPF) は平均 672 ml/min、腎血流量 (RBF) は平均 979 ml/min で、むしろ増加傾向を示したと報告している。このような移植腎における腎血管の拡張が、なぜにおこるかはいまだ明確ではないが、Kamm ら¹⁶⁾は腎の血管神経遮断によりきわめて迅速に腎血流量の増加、糸球体濾過率の増加、尿中への Na 排泄量の増加がみられることを報告している。いっぽう、腎血管神経の遮断が尿細管再吸収能、あるいは分泌機能になんらかの関与をするという証拠も出ていないことから、これは腎移植後に腎血管の拡張が起これるとした Kountz らの臨床的観察事実ともほぼ一致する。また小数意見としては、これらの腎血管拡張によって起こる利尿は近位尿細管の障害により起こるとする説¹⁷⁾もあるが、むしろ多くの研究者は、腎血管拡張による利尿は髄質での Na 濃度の勾配、あるいは浸透圧勾配の低下に続発する治療に抵抗性を示す Na 利尿であるとしており^{18,19)}、この点は Kountz らによっても支持されているところである。

われわれの症例で測定し得た PAH クリアランスは平均 310 ml/min と低く、チオ硫酸クリアランスも平均 48.5 ml/min と低く、濾過分画比は0.20とはほぼ正常であったのに対し、FENa は移植直後は著明に高値であり、Na 利尿が起これていることが想像された。これがはたして Kountz らのいう移植腎にお

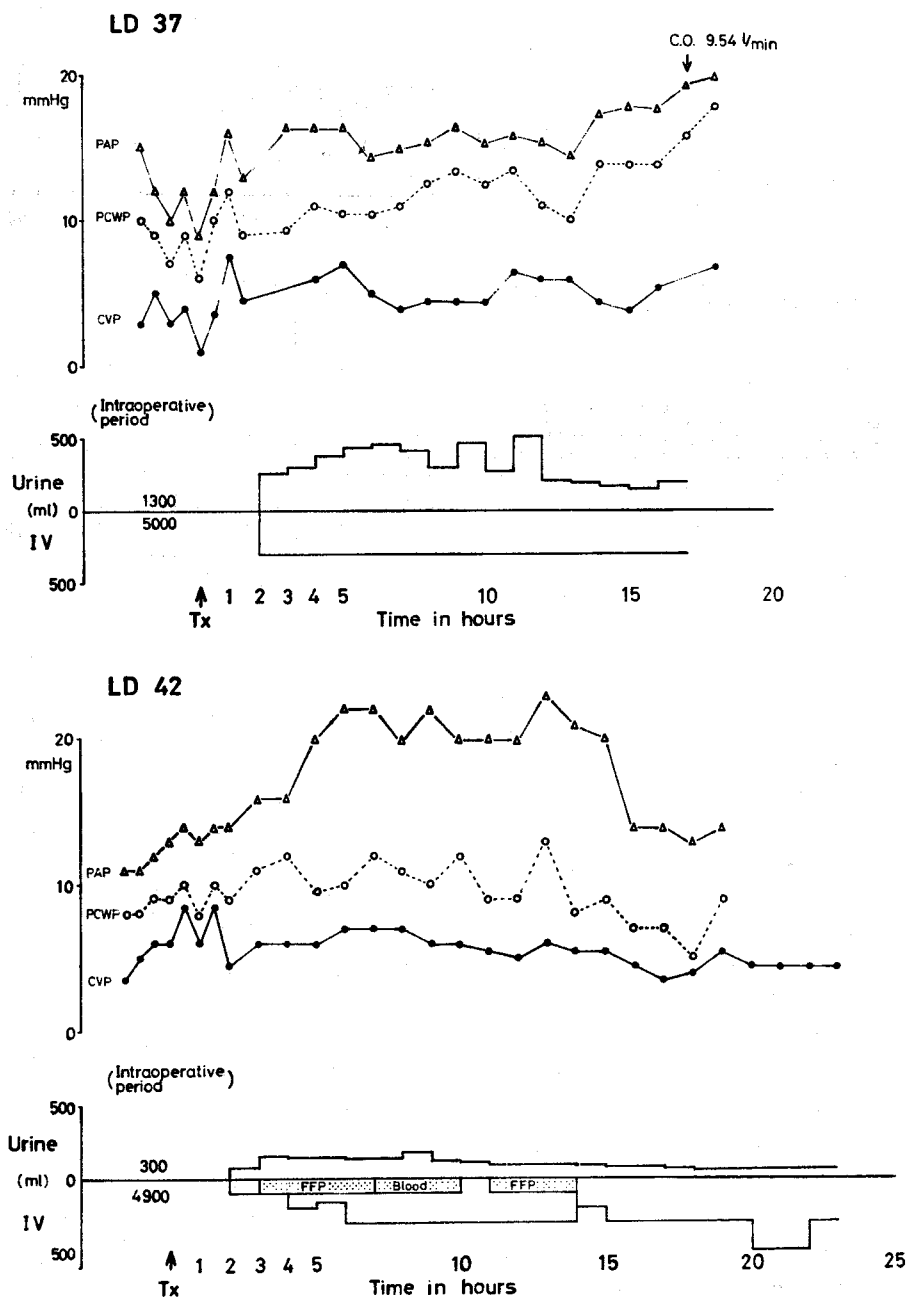


Fig. 17. The cases in which cardiac parameters returned to the pretransplant value within 4 hours. Although remarkable diuresis was noticed post-operatively as shown in LD37, in most of these cases, there was one case (LD 42) not showing diuretic response to massive fluid administration, though cardiac parameters remained high. In this case, post-transplant hemodialysis was needed thereafter.

Table 3. PAH and thiosulfate clearance

Case	PAH clearance (ml/min.)	thiosulfate clearance (ml/min.)	FF ratio
LD 39	247	48	0.194
LD 40	270	36	0.133
LD 41	370	48	0.130
LD 42*	156	18	0.115
LD 44	115	57	0.496
LD 45	878	100	0.114
LD 46	132	41	0.311
LD 48	317	40	0.125
average	310.6±246.5	48.5±23.7	0.202±0.136

*the patient with ATN

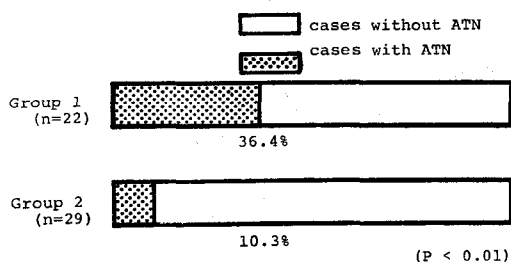


Fig. 19. The incidence of ATN in Group 1 and Group 2

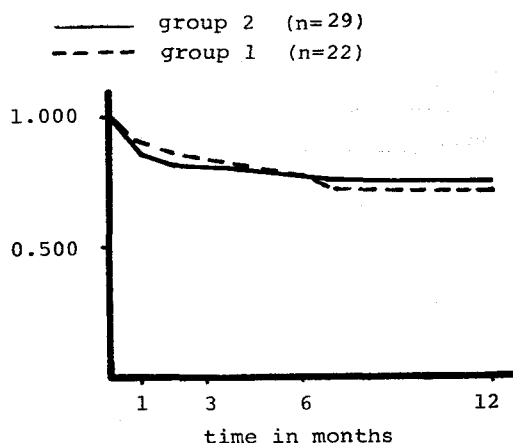


Fig. 20. Actuarial graft survival rate in Group 1 and Group 2

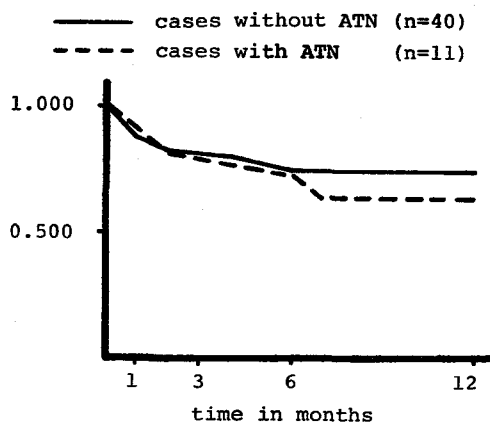


Fig. 21. Actuarial graft survival rate in cases without ATN and cases with ATN

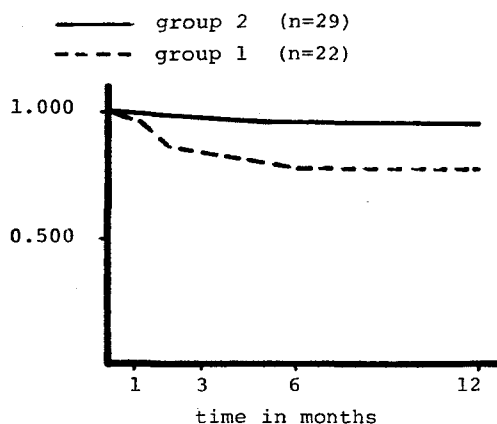


Fig. 22. actuarial patient survival rate in Group 1 and Group 2

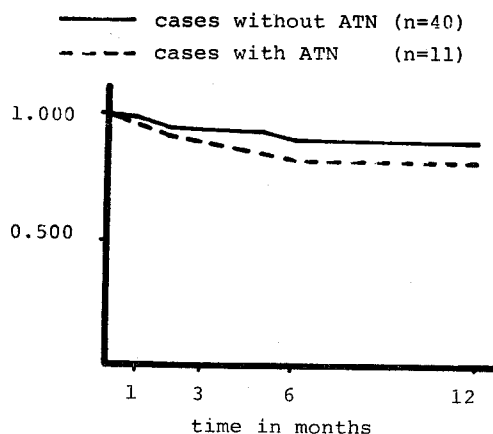


Fig. 23. Actuarial patient survival rate in cases without ATN and cases with ATN

ける腎血管拡張によるかいは不明だが、症例によっては移植直後の GVP あるいは PAP の低下が著明であり、これらを大量の補液にてふたたび正常化すると、その後に著明な利尿がみられることが観察されている。このような症例においては、移植腎血流再開後の腎血管拡張が著明な血管床の増加をきたし GVP, PAP の低下を招来した可能性は十分に考えられる。

これら異常な移植腎の血行動態あるいは移植患者の血行動態的特質をふまえ、Luciani ら²⁰⁾は腎移植後に PAP を測定し、心不全発生に注意しながら、できるかぎり大量の補液をするという方法を採用したところ、術中補液量は平均 2406 ml で、術後 12 時間の平均補液量が 8129 ml、平均尿量が 6859 ml でありその結果 95% の患者において早期に良好な移植腎機能の発現を認め、移植後腎機能障害の発生を防止しえたとしている。

いっぽう、Diethelm ら²¹⁾は腎移植後、循環血液量を増やす目的で、術後の補液にマンニトールを用い、術直後に著明な利尿と血清クレアチニンの低下をみている。

このような大量の補液管理の意味は、やはり心拍出量を増加させるところにある。

通常、心拍出量の増加より腎糸球体濾過率 (GFR) が上昇することはよく知られているが、この GFR の上昇は心拍出量、あるいは中心静脈圧 (CVP) に相関するのであって、腹部大動脈圧には相関しないといわれている。また、尿細管 Na 排泄分画 (fractional tubular sodium rejection, TFRNa) と心拍出量とが相関することも示されている。このため心拍出量増加にともなう Na 利尿は、最初は尿細管負荷に

よるが、引き続いては絶対的な尿細管再吸収の減少により起こるようになるという²²⁾。

今回のわれわれの検討でも、Morris あるいは Najarian らの方法に準じ、尿量により補液量を決定するいわゆる置換療法 (replacement therapy) をおこなった 22 例のグループ 1 では、8 例の 36.3% (うち 4 例が血液透析療法を要す) がなんらかの移植後腎障害を呈したのに対し、心循環系のパラメーターを指標にしつつできるだけ大量の補液をおこなった 29 例のグループ 2 では、3 例の 10.3% (うち 1 例が血液透析を要す) に移植後腎障害を示したにすぎず、グループ 2 で採用した補液方法が移植後腎障害発生防止に有効であったことを実証した。

また、グループ 2 で連続して経過を観察しえた症例のパターンをみると、多くの症例では麻酔中あるいは術後の大量の補液にもかかわらず、移植後 PAP, PCWP の著明な低下がみられており、これらがおそらく移植後にみられる腎血管拡張によるものであると思われた。かつ、これらパラメーターの正常化にも Morris のいうようになり大量の補液を必要とすることもわかった。

以上の文献的考察ならびに臨床的観察事実より、われわれは移植後の補液管理の骨子を以下のごとくに要約してみた。すなわち、移植腎に発生する血管拡張とそこから起こるとみられる Na 利尿あるいは相対的心拍出量減少に対し、移植後に心循環系のパラメーターをモニターしながら、大量の補液 (高張食塩水、輸血、血漿増量剤なども含む) あるいは強心剤投与などの併用により心拍出量の増加をはかるという補液管理を行うことが、結局は腎糸球体濾過率をたかめ、移植後の腎機能障害の発生を防止するのにもっとも良い方法であると思われる。

しかし、グループ 2 においても 29 例中 1 例が透析療法を必要としており、本法によっても完全には移植直後の腎不全を防止しえておらず、このような早期に発生する腎機能障害について、その機序はかならずしも単純ではないといえる。いっぽう、Labo ら²³⁾は、移植直後の急性の尿細管障害に、cold-reactive lymphocytotoxins (寒冷反応性リンホトキシン) が関与している可能性を示唆しており、これらのリンホトキシンを有する患者では、移植前に移植腎を温めることにより有意に尿細管障害を防止しえたことと述べており、急性尿細管障害を免疫学的に捉えた点できわめて興味深く、移植後早期の腎機能障害の機序の解明にさいし、血行動態的のみならず、免疫学的な面での検討の必要性を示唆したものといえる。今後、このような新

しい考え方や方法の導入が、複雑な移植後早期の腎機能障害発生の要因の追求に対しておこなわれるであろうが、その意味でも本法をはじめとする、より正しい移植患者の補液管理方法の確立は不可欠なことと考える。

結 語

生体同種腎移植患者の移植後の補液管理について検討した。対象は50例、51回の生体同種腎移植術後の患者である。受腎者の補液管理の方法の相違により、グループ1 (LD1~LD22): 中心静脈圧を観察しつつ、移植後1時間ごとに尿量を測定し、その同量を補液した群、グループ2 (LD23~LD51): 中心静脈圧、一部スワンガンツカテーテルを挿入し、さまざまなパラメーターを観察しつつ心不全が起こらないかぎり、尿量とは無関係に可及的大量の補液をおこなった群、の2群に分別した。そして、腎移植後、1週間以内に血清クレアチニンが、2.5 mg/dl 以下に低下しない症例を、移植後急性尿管壊死発生症例、(以下、虚血性障害発生群)、血清クレアチニンが 2.5 mg/dl 以下に低下した症例を、機能良好群と定義した。その結果、

1. グループ1の術中補液量は平均 1146 ± 490 ml/m²、術当日の補液量は平均 2262 ± 892 ml/m² で、グループ2のそれぞれ平均 2698 ± 939 ml/m²、平均 2897 ± 855 ml/m² に比べ、あきらかに少なかった ($P < 0.005$)。

また、グループ1の術中尿量は平均 187 ± 135 ml/m²、術当日の尿量は平均 2125 ± 1339 ml/m² で、グループ2のそれぞれ 524 ± 306 ml/m²、 3548 ± 1435 ml/m² に比べ、あきらかに少なかった ($P < 0.005$)。

2. グループ1はグループ2に比して、術後血清クレアチニンの低下が遅延し、クレアチニンクリアランスが低い傾向がみられたが統計的有意差はみられなかった。

3. グループ1の術当日の FENa は 4.38 ± 3.20 %でグループ2の 2.75 ± 1.75 %より高い傾向を示した。

4. グループ1の機能良好群の血流再開5時間後、10時間後、15時間後、20時間後の CVP は各々平均 0.77 ± 0.81 , 0.73 ± 1.09 , 1.08 ± 1.88 , 1.69 ± 3.09 cmH₂O でグループ2の機能良好群のおおの平均 4.02 ± 2.95 , 2.36 ± 2.72 , 3.45 ± 3.40 , 4.09 ± 2.99 cmH₂O に比べ、あきらかに低かったが、グループ1とグループ2の虚血性障害発生群との間に差を認めなかった。

5. グループ1の急性尿管壊死の発生頻度は、22例中8例の36.3%で、グループ2の29例中3例の10.3%に比べ、あきらかに高かった ($P < 0.01$)。

6. グループ1の1年移植腎実測生存率は72.4%で、グループ2の75.9%と差はみられなかった。

7. グループ1の1年患者実測生存率は77.3%と、グループ2の96.6%に比し、あきらかに低かった ($P < 0.05$)。

以上の結果より、生体同種腎移植後は心不全が起らないかぎり、術後尿量にかかわらず可及的大量の補液をすることが、移植後急性尿管壊死による腎障害の防止に重要であることを強調した。

文 献

- 1) Hall GL, Dawson-Edwards P, Thomson RW, Barnes AD and Blaney JD: Importance of warm and cold ischemia times in primary failure of human cadaver kidney transplants. *Lancet* i: 532~534, 1974
- 2) Woodruff MFA, Nolan B, Anderton JL, Abouna GM, Morton JB and Jenkins AM: Long survival after renal transplantation in man. *Br J Surg* 63: 85~100, 1976
- 3) Baxby D, Anderson M, Taylor RM, Johnson RW and Swinney J: Assessment of cadaveric kidneys for transplantation. *Lancet* ii: 977~979, 1974
- 4) Sadler JH: Problems of dialysis in transplant patients. *Transpl Proc* 4: 571~574, 1972
- 5) Sheil AG, Stewart JH, Johnson JR, May J, Charlesworth J, Kalwoski S, Sharp AM and Bashir H: Evaluation of cadaver-donor renal transplantation. *Transpl Proc* 3: 347~352, 1971
- 6) Whittaker JR, Veith FJ and Soberman R: The fate of the renal transplant with delayed function. *Surg Gyne Obst* 136: 919~922, 1973
- 7) Scholz D, Horpacsy G and Mebel M: Late prognosis in acute posttransplant renal failure in 102 patients. *Eur Urol* 5: 14~17, 1979
- 8) Du Bois D and Du Bois EF: Clinical calorimetry. Tenth paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch int Med* 17: 863~871, 1916

- 9) Hong CD, Kapoor BS, First MR, Pollak VE and Alexander JW: Fractional excretion of sodium after renal transplantation. *Kidney International* **16**: 167~178, 1979
- 10) Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J and Smith PG: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II Analysis and examples. *Br J Cancer* **35**: 1~39, 1977
- 11) Lewis BS, Milne FJ and Goldberg B: Left ventricular function in chronic renal failure. *Br Heart J* **38**: 1229~1239, 1976
- 12) Ahearn DJ and Maher JF: Heart failure as a complication of hemodialysis arteriovenous fistula. *Annals of internal Med* **77**: 201~204, 1972
- 13) Najarian JS and Simmons RL: Transplantation Lea & Febiger, 1972 Philadelphia. P. 459
- 14) Morris PJ: Kidney transplantation: Principles and practice: Academic Press, London. Grune & Stratton, New York. 1979. P. 205
- 15) Kountz SL, Truex G, Earley LE and Belzer FO: Serial hemodynamics after renal allotransplantation in man. *Circulation* **16**: 217~224, 1970
- 16) Kamm DE and Levinsky N: The mechanism of denervation natriuresis. *J Clin Invest* **44**: 93~102, 1965
- 17) Henderson LW, Nolph KD, Puschett JB and Goldberg M: Proximal tubular malfunction as a mechanism for diuresis after renal homotransplantation. *N Engl J Med* **278**: 467~473, 1968
- 18) Vander AJ: Effects of acetylcholine, atropine, and physostigmine on renal function in the dog. *Am J Physiol* **206**: 492~498, 1964
- 19) Shimizu K, Kurosawa T, Maeda T and Yoshitoshi Y: Free water excretion and washout of renal medullary urea by prostaglandin E₁. *Jap Heart J* **10**: 437~455, 1969
- 20) Luciani J, Frantz P, Thibault P, Ghesquire F, Conseiller C, Cousin M-T, Glaser P, LeGrain M and Küss R: Early anuria prevention in human kidney transplantation. Advantage of fluid load under pulmonary arterial pressure monitoring during surgical period. *Transplantation* **28**: 308~312, 1979
- 21) Diethelm AG, Aldrete JS, Sterling WA and Morgan JM: Large volume diuresis as mechanism for immediate maximum renal function after transplantation. *Surg Gyn Obst* **138**: 869~874, 1974
- 22) Ackermann U: Cardiac output, GFR, and renal excretion rates during maintained volume load in rats. *Am J Physiol* **235**: H 670~676, 1978
- 23) Lobo PI, Westervelt FB, White C and Rudolf LE: Cold lymphocytotoxins: an important cause of acute tubular necrosis occurring immediately after transplantation. *Lancet* **ii**: 879~881, 1980

(1983年2月8日迅速掲載受付)