

患者管理に関する Q and A

【循環管理】

CQ: 脳死ドナーの臓器保護のための適切な輸液管理の目標は？

Answer:

1. 血管内容量の減少は脳死患者において高頻度に生じるため迅速に対処する必要がある。
2. 血行動態モニタリングツールは、血管内容量と輸液反応性の評価に役立つ。血圧、心拍数、経胸壁心臓超音波検査や身体所見などの非侵襲的血行動態モニタリングを基本として、必要に応じて動脈圧波形による体外式連続心拍出量測定を用いてもよい。循環動態が不安定な患者では、中心静脈圧 (central venous pressure: CVP)、肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure: PCWP)、1 回拍出量、心拍出量 (cardiac output: CO)、混合静脈酸素飽和度のモニタリングを考慮する。
3. 輸液蘇生の目標は次のとおりである。
 - a. 収縮期動脈圧
 - 13 歳以上 ≥ 90 mmHg
 - 1 歳以上 13 歳未満 $\geq (\text{年齢} \times 2) + 65$ mmHg
 - 1 歳未満 ≥ 65 mmHg
 - b. 尿量 $\geq 0.5 \sim 1$ mL/kg/hr (血管内容量が不足している状況での利尿薬投与は禁忌)
 - c. 左室駆出率 $\geq 45\%$

解説

脳死ドナーの輸液管理の主な目標は、臓器保存のための灌流を最大化することである。これは、適切な血管内容量と心拍出量 (CO) を確保することで達成できる。輸液療法には血行動態における目標値とモニタリングツールが必要である。これまで示されている脳死患者管理に関するガイドラインにおいては、積極的な輸液蘇生が腎保護的であり、逆に輸液制限が肺保護的であるとされてきた。しかし、いくつかの臨床研究においては輸液制限が腎移植の治療成績を悪化させなかったことが報告されている[1, 2]。

CQ : 臓器保護にはどのような輸液の種類を選択すべきか？

Answer :

1. 晶質液あるいは膠質液のどちらを用いても良い。大量生理食塩水投与による高クロール性代謝性

アシドーシスに注意する。

2. ヒドロキシエチルデンプン (hydroxyethyl starch: HES) は使用しない。

解説

脳死ドナーの輸液の目標は血管内容量の確保であり、等張性晶質液を選択する。従来、乳酸加リンゲル液または生理食塩水が多く使用されてきたが、脳死ドナーにおいてどちらが優れているを示したエビデンスはない。生理食塩水を大量に投与によると高クロール性代謝性アシドーシスが発生するので注意が必要である。

膠質液は、急性に生じる血圧低下に対して急速な血管内容量確保に有用である。膠質液としては、アルブミン製剤が使用可能であるが、ヒドロキシエチルデンプン (HES) の使用が移植後腎機能障害と関連していたという報告[3]があり、HES の使用は推奨されない。

CQ : 脳死ドナーの臓器保護に好ましい血管作動薬は？

Answer :

1. ドーパミンは脳死ドナー患者管理において第一選択の血管作用薬として用いられてきたが、他の心血管作動薬よりも優れているエビデンスはない。
2. ドーパミン、ドブタミン、またはアドレナリンは心機能が低下している場合に選択する。
3. ノルアドレナリンまたはフェニレフリンは、全身血管抵抗が低い場合に選択する。
4. バソプレシンは下垂体機能低下を呈している脳死患者において有用である（適応は次 CQ 参照）。
5. 上述の輸液療法および循環作動薬の投与によっても、血行動態の目標が満たされていない場合、または左室駆出率が 45%未満である場合、ホルモン補充療法を考慮する必要がある。

解説 :

脳死ドナーの循環管理においては、脳死に特異的な病態生理を考慮する必要がある。薬剤の選択においても、昇圧薬と変力作用薬の使用のみならず、バソプレシン、ステロイド、および甲状腺ホルモンなどのホルモン補充療法も必要となることがある。脳死後のカテコラミンサーージによる一過性の頻脈・高血圧の後に生じる、循環動態の悪化・ショックに対しては、輸液蘇生に加えて心血管作動薬の使用が推奨される。特に心エコー検査で左心室機能不全（カテコラミン心筋症など）が示された場合には、心血管作動薬を早期より併用する必要がある。

ドーパミンは、変力作用と血管収縮作用の両者を有するため、脳死ドナーの管理において以前から選択されることが多かった。α 受容体刺激は、肺毛細血管透過性の増加、冠動脈および腸間膜の血管収縮を来しうるため、ドーパミンよりも強いα受容体アゴニスト活性のあるノルアドレナリンとフェニレフリンは控えるべきとされていた。ただし、ドーパミンの催不整脈性などが敗血症性ショックにおいて指摘されていることも

留意すべきである。下垂体後葉から分泌されるバソプレシンを補充することは、脳死に伴う血管拡張ショック状態を改善しカテコラミンの必要性を減らすのみならず、中枢性尿崩症を抑制することも期待できる。

1 つのランダム化比較試験では、バソプレシンの開始によりノルアドレナリンが中止でき、心機能の改善がもたらされた[4]。

【内分泌機能不全とホルモン補充療法】

CQ：バソプレシン補充療法はいつ考慮すべきか？

Answer：

1. 適切な輸液蘇生にもかかわらず低血圧が続く場合
2. 中枢性尿崩症が発症した場合
3. 中枢性尿崩症が合併していない場合でも、以下の基準のうち 1 つ以上があれば、バソプレシン補充療法を考慮する。
 - a. 多尿（尿量 $\geq 3\sim 4$ L/day または $2.5\sim 3.0$ mL/kg/hr）
 - b. 正常または増加した血清浸透圧
 - c. 不適切に希釈した尿（比重 < 1.005 、尿浸透圧 < 200 mOsm/kg H₂O）
 - d. 高ナトリウム血症（Na ≥ 145 mmol/L）

解説：

下垂体後葉、視床下部視索上核、および室傍核の機能消失により、抗利尿ホルモン（antidiuretic hormone；ADH）であるバソプレシン（arginine vasopressin；AVP）の分欠乏が生じる。ADH 欠乏は腎臓における自由水再吸収が阻害され、不適切な利尿と血液量減少、高浸透圧、および高ナトリウム血症を来す中枢性尿崩症を呈する。尿崩症の診断基準を満たしていない場合でも、低血圧および有効循環血漿量の減少に反応して生じるべき ADH 分泌がなされない[5]。脳死ドナーにおける ADH 投与が移植臓器の機能回復と独立して関連していることが報告されている[6]。一方、尿量増加、血管内脱水、高ナトリウム血症は、中枢性尿崩症以外の原因による可能性（高血糖またはマンニトールの投与に続発する浸透圧性利尿）についても注意する必要がある。

CQ：どのようにバソプレシン補充療法を行うべきか？

Answer：

1. 低血圧で全身血管抵抗が低いと考えられる場合、 $0.01\sim 0.02$ 単位/kg/h（あるいは $0.01\sim 0.04$ IU /分）で持続静注する。上限は $1.8\sim 2.4$ 単位/h とする。
2. 低血圧のない高ナトリウム血症（Na $\geq 145\sim 150$ mmol/L）を伴う尿崩症の場合、デスマブ

レシンによる治療を行う。1回5~10 μ gを1日1~2回鼻腔内で開始するが、6時間ごとに尿量、尿浸透圧、血清ナトリウム濃度を評価、適宜追加投与を行う。

3. バソプレシンとデスマプレシンの併用を、血行動態が不安定な重度高ナトリウム血症に行う。

解説：

下垂体後葉から分泌されるADHの欠乏に対するホルモン補充療法においては、脳死ドナー患者の循環動態によって異なる。ADHには、3つの異なるGタンパク質共役バソプレシン受容体があり、1) 血管平滑筋V₁受容体は血管平滑筋収縮により昇圧効果を発揮する、2) 腎集合管V₂受容体は、アキアポリン（水チャネル）を制御し、自由水再吸収を促進して抗利尿作用を促進する、3) 下垂体前葉V₃受容体は、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の産生を調節する。従って、適切な輸液蘇生にもかかわらず持続する低血圧では、V₁およびV₂受容体をターゲットとしたバソプレシンの持続静注が必要である。一方、バソプレシンの誘導体であるデスマプレシン（1-デアミノ-8-d-アルギニンバソプレシン）は、V₁受容体よりもV₂受容体に対して高い親和性を持つため、抗利尿作用はあるものの昇圧作用は弱い。低血圧を伴わない尿崩症ではデスマプレシンを選択する。尿浸透圧、尿量、血清ナトリウム濃度を定期的に観察し、希薄された尿の排出量が増加し始めたら追加投与を行う。バソプレシンとデスマプレシンは、高ナトリウム血症と低血圧の可能性のある脳死ドナーに同時に投与できる。

CQ：コルチコステロイド補充治療は考慮すべきか？

Answer：

1. コルチコステロイドの高用量投与（メチルプレドニゾロン1,000 mg 静注、15 mg/kg 静注、または250 mg 静注ボースとそれに続く100 mg/hrの持続静注）の有益性を明確に示したエビデンスは存在しない。
2. 輸液療法や心血管作動薬投与に反応しないショックを呈した場合には、低用量ヒドロコルチゾン投与（300 mg/day）も検討する。

解説：

脳死ドナーでは下垂体障害により前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone: ACTH）の分泌が障害されて、コルチコステロイド欠乏症が生じうる。また、脳死前に脳浮腫などに対してステロイド治療が行われている場合には、相対的副腎機能不全が生じることも考慮される。いくつかの報告が潜在的なコルチコステロイド欠乏の存在を示唆しているが[7, 8]、脳死ドナーにおける副腎不全を根拠としたコルチコステロイド補充療法には確固たるエビデンスはない。

脳死患者においては免疫学的異常による過剰な炎症反応が惹起され、臓器移植後のグラフト機能の

低下と関連していることを示唆する報告がある[9, 10]。これに対して高用量コルチコステロイド投与を行うことで、臓器移植後の臓器機能が改善する可能性を示唆する報告も存在する一方で[11-13]、有効性が確認されなかった報告もある[14-1]。低用量ハイドロコルチゾン投与（300 mg/day）の投与でも高用量投与と同等のショック改善効果があり、移植後の臓器機能も同等であることを示唆する報告がある[17]。

CQ：甲状腺ホルモン補充療法は考慮すべきか？

Answer：十分な輸液、心血管作動薬およびバソプレシン投与にもかかわらず血行動態的に不安定な場合、左心室駆出率が低下した心臓ドナーに対して考慮される。

解説：

脳死ドナーにおいて観察される甲状腺ホルモンおよび甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone: TSH）の異常値については報告によりばらつきがあり、甲状腺機能正常症候群（Euthyroid Sick Syndrome）あるいは Low T₃ 症候群と診断されるものが多いと考えられている。脳死ドナーに対して甲状腺ホルモン補充療法を行うことで、循環動態が安定し心移植ドナーとなる割合が高かったという報告[17]もあるが、脳死ドナー管理プロトコルの一部としての甲状腺ホルモン補充療法を推奨する根拠となる知見はいまだ得られていない[18]。

CQ：脳死ドナーの高血糖を治療すべきか？

Answer：

1. 他の重症患者と同様に、120～180 mg/dL 以下を目安に血糖管理をされるべきである。

解説：

重症患者の高血糖は非常によく見られるが、脳死ドナーでの高血糖もある程度の頻度で生じることが報告されている[19]。脳死ドナーの高血糖が移植臓器にどのような影響を与えるかは不明であるが、いくつかの観察研究が脳死ドナーの高血糖と移植後腎機能の関連を報告している[19, 20]。高血糖が脳死ドナーのインスリン分泌細胞である膵島β細胞を過剰に刺激することも懸念されるが、エビデンスは不十分である[21-23]。

【参考文献】

1. Miñambres E, Rodrigo E, Ballesteros MA, Llorca J, Ruiz JC, Fernandez-Fresnedo G, Vallejo A, González-Cotorruelo J, Arias M: Impact of restrictive fluid balance focused to increase lung procurement on renal function after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25(7):2352-2356.
2. Abdelnour T, Rieke S: Relationship of hormonal resuscitation therapy and central venous pressure on increasing organs for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2009, 28(5):480-485.
3. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P: Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996, 348(9042):1620-1622.
4. Venkateswaran RV, Steeds RP, Quinn DW, Nightingale P, Wilson IC, Mascaro JG, Thompson RD, Townend JN, Bonser RS: The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial. *Eur Heart J* 2009, 30(14):1771-1780.
5. Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, Artrip JH, John R, Edwards NM, Oz MC, Landry DW: Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors. *Circulation* 1999, 100(19 Suppl):Ii244-246.
6. Plurad DS, Bricker S, Neville A, Bongard F, Putnam B: Arginine vasopressin significantly increases the rate of successful organ procurement in potential donors. *Am J Surg* 2012, 204(6):856-860; discussion 860-851.
7. Gramm HJ, Meinhold H, Bickel U, Zimmermann J, von Hammerstein B, Keller F, Dennhardt R, Voigt K: Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation* 1992, 54(5):851-857.
8. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Anthi A, Milou E, Ilias I, Stavrakaki K, Charalambidis C, Tzanela M, Orfanos S, Mandragos K et al: High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors. *Crit Care Med* 2003, 31(4):1113-1117.
9. Bos EM, Leuvenink HG, van Goor H, Ploeg RJ: Kidney grafts from brain dead donors: Inferior quality or opportunity for improvement? *Kidney Int* 2007, 72(7):797-805.
10. Weiss S, Kotsch K, Francuski M, Reutzel-Selke A, Mantouvalou L, Klemz R, Kuecuk O, Jonas S, Wesslau C, Ulrich F et al: Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation.

Am J Transplant 2007, 7(6):1584-1593.

11. Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A, Pascher A, Faber W, Warnick P, Hoffman S, Francuski M, Kunert C, Kuecuk O *et al*: Methylprednisolone therapy in deceased donors reduces inflammation in the donor liver and improves outcome after liver transplantation: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2008, 248(6):1042-1050.
12. Follette DM, Rudich SM, Babcock WD: Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high-dose steroid administration after brain death. *J Heart Lung Transplant* 1998, 17(4):423-429.
13. McElhinney DB, Khan JH, Babcock WD, Hall TS: Thoracic organ donor characteristics associated with successful lung procurement. *Clin Transplant* 2001, 15(1):68-71.
14. Kainz A, Wilflingseder J, Mitterbauer C, Haller M, Burghuber C, Perco P, Langer RM, Heinze G, Oberbauer R: Steroid pretreatment of organ donors to prevent postischemic renal allograft failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2010, 153(4):222-230.
15. Venkateswaran RV, Patchell VB, Wilson IC, Mascaro JG, Thompson RD, Quinn DW, Stockley RA, Coote JH, Bonser RS: Early donor management increases the retrieval rate of lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg* 2008, 85(1):278-286; discussion 286.
16. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Lambert PA, Steeds RP, Wilson IC, Thompson RD, Mascaro JG, Bonser RS: The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy. *Transplantation* 2009, 88(4):582-588.
17. Rajat Dhar 1, Colleen Cotton, Jason Coleman, Diane Brockmeier, Dean Kappel, Gary Marklin, Robert Wright. Comparison of high- and low-dose corticosteroid regimens for organ donor management. *J Crit Care*. 2013 Feb;28(1):111.e1-7.
18. Macdonald PS, Aneman A, Bhonagiri D, Jones D, O'Callaghan G, Silvester W, Watson A, Dobb G: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors. *Crit Care Med* 2012, 40(5):1635-1644.
19. Blasi-Ibanez A, Hirose R, Feiner J, Freise C, Stock PG, Roberts JP, Niemann CU: Predictors associated with terminal renal function in deceased organ donors in the intensive care unit. *Anesthesiology* 2009, 110(2):333-341.
20. Parekh J, Niemann CU, Dang K, Hirose R: Intraoperative hyperglycemia augments ischemia reperfusion injury in renal transplantation: a prospective

study. *J Transplant* 2011, 2011:652458.

21. Bonham CA, Kapur S, Dodson SF, Dvorchik I, Corry RJ: Potential use of marginal donors for pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1999, 31(1-2):612-613.
22. Gores PF, Gillingham KJ, Dunn DL, Moudry-Munns KC, Najarian JS, Sutherland DE: Donor hyperglycemia as a minor risk factor and immunologic variables as major risk factors for pancreas allograft loss in a multivariate analysis of a single institution's experience. *Ann Surg* 1992, 215(3):217-230.
23. Shaffer D, Madras PN, Sahyoun AI, Simpson MA, Monaco AP: Cadaver donor hyperglycemia does not impair long-term pancreas allograft survival or function. *Transplant Proc* 1994, 26(2):439-440.