

## ミニレクチャー

# 小児急性腎障害 (AKI) の輸液・電解質管理

池住洋平

藤田医科大学医学部小児科学

小児診療における輸液や電解質管理は、小児専門医であれば誰もが修得すべき必須の課題である。中でも輸液療法は、脱水時の初期輸液をはじめ小児科医が実践する場面が多く、近年 PALS (Pediatric Advanced Life Support) の普及と相まって、脱水時の輸液療法などの基本診療が標準化されつつある。しかしながら、輸液や電解質管理を要する病態は様々であり、嘔吐や下痢、発熱などの一定の病状下においても、患児の病態によっては画一的な輸液療法により病状を悪化させてしまう可能性がある。

急性腎不全 (急性腎障害: AKI) も小児診療の中でしばしば遭遇する病態であり、その最重症型では急性血液浄化の適応となる一方、AKIの原因または病期の早い段階においては、治療により血液浄化を回避することができる。しかしながら、やはり誤った輸液、電解質管理が AKI の進行を速めてしまう危険性がある。ここでは、早期段階にある AKI での輸液・電解質管理について考えてみたい。

### 1. 急性腎障害 (Acute kidney injury : AKI) とは

AKI は「数時間から数日という短期間で急激に腎機能が低下する病態」と定義されている。従来、急激な腎機能低下を伴う病態は急性腎不全 (acute renal failure : ARF) として認識されていたが、急性腎不全症例の中にも可逆的に回復する症例があることを受け、その早期発見の重要性の観点から急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) という新たな概念が提唱されるようになった。

“Kidney Injury” の訳は injury を直訳すれば「腎傷害」を用いるべきと考えられるが、「傷害」

の文字が身体を傷つけるイメージがあり、本邦では「障害」を採用した経緯があるようである。ここでは、日本腎臓学会が発表している AKI 診療ガイドラインに用いられている「急性腎障害」を用いている<sup>1)</sup>。

### 2. 小児 AKI の診断

小児 AKI の診断基準 (重症度分類) として Pediatric RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage Kidney Disease) (pRIFLE) や KDIGO の分類が提唱されている (表 1)。pRIFLE では腎機能評価として推算糸球体濾過量 (eGFR) が用いられているのに対し、KDIGO 分類では血清 Cr 値を用いている違いがあるが、いずれの分類においても重症度が増すほど死亡率が高くなることが明らかにされている。本邦の診療ガイドラインでは、これらの分類を比較検討した研究報告をもとに KDIGO 分類<sup>2)</sup> を用いることを推奨している<sup>1)</sup>。

重要な点は、正確な腎機能 (GFR) は必ずしも必要ではなく、腎機能が低下していること、すなわち血清 Cr 値が増加していることを認識できるかどうかを診断のために不可欠ということである。血清 Cr 値は、小児の年齢、体格、性差などに依存しているため、その基準値は当該患児によって大きく異なる<sup>3)</sup>。さらに、仮に完全に無尿となった AKI の状態であっても、筋肉で生成された Cr の循環血液中濃度が明らかな増加と認識されるまでには一定の時間を要し、ごく早期段階の AKI では血清 Cr の増加が評価できない可能性がある。AKI の明らかな臨床所見 (表 2) があるにも関わらず、本邦小児における血清 Cr 基準値での評価が困難な場合には、12 時間以内における血清 Cr 値の推

表1 pRIFLE, KDIGO 診断基準と重症度分類

病期	pRIFLE 分類		KDIGO 分類	
	eGFR	尿量	血清 Cr 値	尿量
1	Risk : 25% 以上低下	8 ~ 16 時間で <0.5mL/kg/ 時	基礎値の 1.5 ~ 1.9 倍 または ≥ 0.3 mg/dL の増加	6 ~ 12 時間で <0.5mL/kg/ 時
2	Injury : 50% 以上低下	16 時間以上で <0.5mL/kg/ 時	基礎値の 2.0 ~ 2.9 倍	12 時間以上で <0.5mL/kg/ 時
3	Failure : 75% 以上低下 または 35mL/ 分 /1.73m <sup>2</sup> 未 満に減少	24 時間以上で < 0.3mL/kg/ 時 または 12 時間以上の無尿	基礎値の 3 倍 または ≥ 4.0 mg/dL の増加 または RRT の開始 または 18 歳未満の患者では eGFR < 35mL/ 分 /1.73m <sup>2</sup>	24 時間以上で < 0.3mL/kg/ 時 または 12 時間以上の無尿
	Loss : 腎代替療法を要する腎不全が 4 週以上			
	ESKD : 腎代替療法を要する腎不全が 3 ヶ月以上			

eGFR: estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量

RRT: renal replacement therapy 腎代替療法

表2 小児 AKI の身体所見

<b>血管内脱水の徴候</b> ・ 頻脈 ・ 毛細血管再充満時間（CRT: capillary refiling time）の延長 ・ 低血圧 ・ 末梢血管の脈拍減弱 ・ 粘膜の乾燥
<b>体液貯留の徴候</b> ・ 浮腫 ・ 高血圧 ・ 心不全 ・ 胸水
<b>全身疾患に伴う腎疾患</b> ・ 発疹：IgA 血管炎（Henoch-Schönlein 紫斑病）、SLE 急性発症、薬剤に起因する間質性腎炎 ・ 関節症状（圧痛、腫脹）：IgA 血管炎、SLE 急性発症
<b>触知可能な腎腫大</b> ・ 多発性嚢胞腎 ・ 腎静脈血栓
<b>尿路閉塞の徴候</b> ・ 弱い尿線 ・ 触知可能な膀胱腫大 ・ カテーテル治療の既往

移を評価することが重要である。日本人小児のCr基準値、eGFR推算式は日本小児CKD研究グループより発表されている (<https://cdn.jsn.or.jp/academicinfo/report/201402.pdf> 参照)。

### 3. 小児 AKI の原因

AKIの原因は様々であるが、その発症機序は腎前性、腎実質性、腎後性に分別され、小児では腎前性、腎実質性 AKI の頻度が高い (表3)。これらを鑑別することは、治療方針に直結することから極めて重要であり、腎前性・腎実質性 AKI の鑑別にはしばしば表4に示す指標が用いられる。

下痢、嘔吐などの消化器症状を伴った胃腸炎による脱水をきっかけとする腎前性 AKI は小児の日常診療においてもしばしば遭遇するが、このような腎前性 AKI では腎血流が低下するため、Na と水の再吸収により虚血を防ごうとする生体の恒常性維持機構が働くため、尿中への Na 排泄は減少するのに対し、腎実質性では尿細管障害により Na 再吸収能が低下している。FENa (fractional excretion of sodium) は尿中 Na 濃度よりも感度、特異度ともに高く、簡便でしばしば用いられる指標であるが、新生児では元々尿細管機能が未熟であるため、腎前性・腎実質性を判別するカットオフ値がやや高値である。また、Na の再吸収を阻害するフロセミドなど利尿薬が使用されている場合の FENa は修飾されており、この場合は尿素窒素を用いた FEUN が有用である<sup>4)</sup>。

### 4. 小児 AKI の輸液療法

最重症 AKI に対する治療は急性血液浄化療法であり、その適応は1) 内科的治療に反応しない重度の代謝性アシドーシスや高K血症など、生命に関わる代謝・電解質異常、2) 出血傾向、心膜炎、脳症などを伴う症候性尿毒症、3) 高血圧、胸水、呼吸不全、心不全を伴う高度の溢水などが挙げられる。しばしば遭遇する脱水による初期段階の腎前性 AKI であっても、腎血流の低下 (腎虚血) が遷延すればしばしば腎実質性 AKI へと移行し、腎代替療法が必要と

なる場合もある。一方、初期の腎前性 AKI では、適切な輸液による血管内容量の補充により腎機能は回復し、腎代替療法を回避することが可能である。

AKI における輸液は1) 循環血液量の維持、2) 電解質・代謝の管理、3) カロリー補給が主要な目的となる。

#### 1) 循環血液量の維持

a) 血管内脱水に伴う腎前性 AKI では、10～20ml/kg 生理食塩水を30分で負荷 (必要であれば利尿が得られるまで2回まで追加) することで腎実質性 AKI への移行を防ぐことが可能である。ただし、重度の溢水状態や心不全を伴う場合には禁忌である。生理食塩水の負荷により回復しない乏尿状態が持続する場合は、フロセミド 0.5～1mg/kg を併用し、それでも利尿が得られない場合は腎実質性障害への移行または腎実質障害が合併している可能性を考慮する必要がある。

生理食塩水の経静脈負荷は、腎毒性物質 (ミオグロビン、ヘモグロビン尿症、アミノグルコシド系抗菌薬、アンホテリシン B、造影剤、シスプラチン、アシクロビル) の他、腫瘍崩壊症候群、術中・術後の血管内容量の減少による AKI 予防に有用である。

b) ネフローゼ症候群では、多量の蛋白尿、低蛋白血症による血管内の膠質浸透圧低下に伴い血管外への水の移動を生じる結果、浮腫および血管内脱水を生じる。この段階では尿細管機能は保持されており Na および水の再吸収能は亢進しているため、輸液により体内 Na の過剰貯留や浮腫を助長する危険性がある。一方、高度の血管内脱水による腎血流の低下は腎前性 AKI の要因となり、時に血圧低下、腹痛などのショック状態を招きかねない。このような重度の血管内脱水においては、前述の生理食塩水 10～20mL/kg の急速輸液を要する。

循環動態が安定していれば、アルブミン製剤 (0.5～1.0g/kg) による血管内膠質浸透圧の回復、血管内脱水の回復をはかる。しかし、浮腫

表3 小児 AKI の主な発症機序と原因

機序	病因
腎前性	
血管内容量の減少	下痢、出血、利尿剤、火傷、ショック、ネフローゼ症候群
心拍出量の低下	心不全、不整脈
末梢血管拡張	敗血症、アナフィラキシー、降圧薬
腎血管拡張・収縮	敗血症、NSAIDs、ACE 阻害薬、シクロスポリンなど
腎実質障害	
尿細管障害（急性尿細管壊死）	遷延性腎虚血、腎毒性物質（薬剤、ミオグロビンなど）、敗血症
腎血管障害	溶血性尿毒症症候群、血管炎、血栓症
間質障害	間質性腎炎、感染症、がん細胞浸潤
糸球体腎炎	感染後糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、HSPN
腎後性	
尿路閉塞	先天性、結石、腫瘍、凝血による尿路閉塞

NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs 非ステロイド性抗炎症薬

ACE: angiotensin converting enzyme アンジオテンシン変換酵素

HSPN: Henoch-Schönlein purpura nephritis ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎

表4 腎前性・腎実質性 AKI の鑑別

	腎前性 AKI	腎実質性 AKI
尿比重	> 1.020	< 1.010
FENa	< 0.1 ~ 1% (成熟新生児 < 2%)	> 2% (成熟新生児 > 2.5%)
FEUN	< 35%	> 50%
u-Na	< 20mEq/L	> 40mEq/L
血清 BUN/Cr 比	> 20	10 ~ 15
尿 / 血清 Cr 比	> 40	< 20

FENa: fractional excretion of sodium = (尿 Na × 血清 Cr) / (血清 Na × 尿 Cr) × 100 (%)

FEUN: fractional excretion of urea nitrogen = (尿 UN × 血清 Cr) / (血清 UN × 尿 Cr) × 100 (%)

FEUA: fractional excretion of uremic acid = (尿 UA × 血清 Cr) / (血清 UA × 尿 Cr) × 100 (%)

UN: 尿素窒素、UA: 尿酸

が高度な場合、血管内に戻る水により高血圧、心不全を来す場合があり、適切なタイミングでループス利尿薬（フロセミド）を投与する。浮腫に伴う乏尿の段階ではまだ腎実質障害は来していない場合が多く、フロセミドへの反応性は良好であるため投与量を加減する必要がある。過剰なフロセミドや、血管に十分な水が戻る前での投与は血管内脱水を助長し AKI を招来、増悪する危険性がある。

c) 浮腫、心不全、胸水を伴う高度溢水状態の AKI ではループス利尿薬（フロセミド）を 2 ~ 5mg/kg の高容量で使用する。治療に反応するようであれば 0.1 ~ 0.3mg/kg/時 で持続投与す

る。ただし、フロセミドは AKI 自体の予後を改善するものではなく、尿細管管腔側から作用するため完全な無尿の状態では効果は期待できない。むしろこのような腎不全下での使用は血中濃度の上昇に伴い、聴覚障害や間質性腎炎などの副作用を来す可能性が高くなる。もし高用量のフロセミド投与後 2 時間以内に利尿反応がみられなければ速やかに中止するべきである。内科的治療が奏功しない場合は、腎代替療法の導入を考慮する。

## 2) 電解質・代謝管理

a) 高 K 血症：体内 K 量は腎の主に遠位尿細管～皮質集合管での排泄により調節されてお

り、腎実質性 AKI では、GFR の低下や尿細管機能障害により K 排泄が低下し高 K 血症を来す。高 K 血症は AKI で最も頻度の高い電解質異常であり、時に致死的な不整脈の原因となる。しかし、小児 AKI では多くの場合無症状であるため、特に無尿や乏尿状態ではしっかりとモニターする必要がある。

AKI 急性期に生じる高 K 血症の治療を表 5 に示す。心電図異常や不整脈を伴う高 K 血症は心停止など生命の危機に直結する。この場合、即効性があり高 K による膜の不安定化を直接的に是正するカルシウム (Ca) を負荷する目的でグルコン酸 Ca (カルチコール<sup>®</sup>) の静注を行う。次いで骨格筋の Na-K-ATPase ポンプを活性化し、K の細胞内取り込みを促進するグルコース+インスリン (GI) 療法も比較的效果発現が早く有効である。

AKI では代謝性アシドーシスとなっている場合が多く、重炭酸 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) の負荷によってアシドーシスを改善することにより、細胞内の水素イオンが放出され、代わりに K が取り込まれ K の血中濃度が低下する。ただし、効果は小さいため症候性高 K 血症の改善の目的としては適さない。

フロセミド等の利尿薬も K の排泄を促すが、前述したように脱水による AKI 徐長の可能性があるため、高 K 血症の是正を目的とした高用

量のフロセミド負荷は推奨できない。

陽イオン交換樹脂 (ケイキサレート<sup>®</sup>) は大腸にて Na と K を交換し吸着することにより K の排泄を促進する。ケイキサレートをソルビトール液で溶解した場合に腸管壊死を起こすことが報告されており、使用に当たっては添付文書に準拠し、高 K 血症の迅速な是正が必要な時にのみ使用することを勧める。

b) 低 Na 血症：腎実質性 AKI では、溢水に伴う希釈および尿細管機能障害に伴う Na 再吸収障害により低 Na 血症を来す場合が多い。特に、新生児、乳児においては尿細管機能がもとも未熟なため塩類喪失型の腎不全を呈しやすい。また急激な腎実質障害を来す溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) でも低 Na 血症を来しやすく、けいれんなど神経症状の原因ともなるため電解質管理に留意する必要がある。特に HUS は病原性大腸菌感染に伴って発症することが多く、下痢などの消化器症状に対して低張電解質液による輸液が行われている場合があり、AKI 発症に伴う溢水、低 Na 血症には十分注意する必要がある。

### 3) 栄養管理

AKI では異化亢進を伴う場合が多く、積極的な栄養管理が回復の過程で重要となる。しかし、

表 5 高 K 血症の治療

薬剤	投与量	作用発現
心筋膜保護		
10% グルコン酸カルシウム (カルチコール <sup>®</sup> )	0.5 ~ 1mL/kg を 5 ~ 15 分かけて静注。 (50 ~ 100mg/kg グルコン酸 Ca, 最大 3 g) 必要であれば 10 分後に再投与	数分
細胞内への K 取込みの促進		
グルコース+インスリン	グルコース 0.5g/kg を静注 合わせて インスリン 0.1 単位 /kg を 30 分かけて静注	30 分
重炭酸ナトリウム	1mEq/Kg を 10 分かけて静注	30 分
体外への K 排泄		
フロセミド	1 ~ 2mg/kg / 回を静注	1 ~ 2 時間
陽イオン交換樹脂 (ケイキサレート)	1 g /kg (最大 30g) を水で溶いて内服	1 ~ 2 時間

AKI 患児に対する栄養管理についてはエビデンスが確立したガイドラインが存在しないのが現状である<sup>5)</sup>。

腎臓はその重量が体重の 0.5% 程度にすぎないが、体内エネルギーの 7~8% を消費する重量あたりのエネルギー消費が多い臓器である。異化亢進下にある AKI 患児は、溢水による問題がない限り、基礎カロリーより 20~30% 多くのエネルギーを補給する必要がある<sup>6)</sup>。乳児では少なくとも 120Kcal/kg/日、幼児・小児では基礎カロリーの 150% を補給する。エネルギーの補充は蛋白 (アミノ酸) 代謝においても不可欠である。ただし、AKI 下では耐糖能異常を生じやすく、厳重な血糖管理も必要となる。

蛋白質は PICU 管理下にある AKI を伴わない患児においても 0~2 歳で 2~3g/kg/日、2~13 歳で 1.5~2 g/kg/日、13~18 歳で 1.5g/kg/日の蛋白質を要するが、蛋白異化亢進を伴う AKI 状態にある小児における必要蛋白量については十分な検討が行われていないのが実情である。ただし、腎代替療法下にある患児では約 20% 多くのアミノ酸補充が必要である<sup>7)</sup>。

栄養は基本的には経腸投与が望ましいが、溢水により水分負荷が困難な場合には中心静脈からの高濃度、高カロリー輸液が必要となる場合も多く、心不全など溢水に伴う重度の合併症がみられる場合には、透析による水分除去下での栄養補給を考慮する。

### 【まとめ】

乳幼児の胃腸炎に伴う脱水やネフローゼ症候群における血管内脱水など腎前性 AKI を来す病態に遭遇する機会が多い。また、幼小児においては利尿剤の不適切なタイミングや投与量での使用による医原性 AKI を生じる危険性も成人に比べて高い。しかし、このような小児に頻度の高い腎前性 AKI は可逆的な場合も多く、早期の適切な輸液管理により腎実質性障害への移行を回避することができる。

一方、小児の腎機能の指標となる Cr は、児の年齢、体格、性別によって大きく異なりしばしば Cr の増加 (腎機能の低下) が見逃される。

小児の輸液など体液管理にあたっては、常に患児の腎機能を意識することが重要である。

### 【参考文献】

- 1) AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン 2016. 日腎会誌 59: 419-533, 2017
- 2) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2 : 1-138, 2012.
- 3) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, et al. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. Clin Exp Nephrol 15:694-699, 2011
- 4) Fahimi D, Mohajeri S, Hajizadeh N, et al. Comparison between fractional excretions of urea and sodium in children with acute kidney injury. Pediatr Nephrol 24:2409-2412, 2009
- 5) Li Y, Tang X, Zhang J, Wu T. Nutritional support for acute kidney injury. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug 15; (8) :CD005426.
- 6) Sethi SK, Maxvold N, Bunchman T, et al. Nutritional management in the critically ill child with acute kidney injury: a review. Pediatr Nephrol 32:589-601, 2017
- 7) Zappitelli M, Goldstein SL, Symons JM, et al. Protein and calorie prescription for children and young adults receiving continuous renal replacement therapy: a report from the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry Group. Crit Care Med 36:3239-3245, 2008