トピックス

Ⅳ. 特殊な病態と治療法

2. ICUにおける急性腎障害

土井 研人¹⁾ 矢作 直樹¹⁾ 南学 正臣²⁾ 野入 英世²⁾

要 旨

ICU症例の30～40%はAKIを呈し、AKIの合併は死亡率やICU滞在期間といったhard outcomeを有意に悪化させる。循環器疾患あるいは敗血症がAKIの原因あるいは増悪因子であることが多く、CKDはAKI発症の強いリスク因子である。急性心筋梗塞や脳卒中と比較してICUにおけるAKIの予後は極めて悪く、腎臓内科医と集中治療医が連携してAKI新規治療の研究開発に従事する必要がある。

〔日内会誌 103：1081～1087, 2014〕

Key words 心腎連関, 心臓手術後AKI, 敗血症, critical care nephrology

はじめに

集中治療医学(intensive care medicine/critical care medicine)は、内科系あるいは外科系の疾患に由来して生じた、呼吸、循環、腎、代謝、脳神経系などの重篤な臓器不全に対して、強力かつ集中的な治療により臓器機能を回復させ重症患者を救命することを目的としている。集中治療が行われる集中治療室(intensive care unit: ICU)においては、急性腎障害(acute kidney injury: AKI)が必然的に高頻度に発症することに加え、AKIが重要な予後規定因子であることが近年になって認識されつつある。

1. ICUにおけるAKIの疫学

2004年Critical Care誌にRIFLE基準が発表されて以降¹⁾、RIFLE基準あるいはAKIN基準を用いて複数のICUコホートにおけるAKIの発症頻度が報告された。報告によってある程度のバラツキが認められるものの、概ね30～40%のICU症例がAKIを発症していることが判る(図1)。また、AKIの重症度が高度になるとともに死亡率が上昇していくことも確認され(図2)、AKIの早期診断と有効な治療介入がICUにおける予後(死亡率、ICU滞在期間)の改善に貢献しうることが主張されるようになった。AKI発症リスクとしては、年齢と慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の合併が数多く報告されており、

¹⁾ 東京大学附属病院救急部・集中治療部, ²⁾ 同 血液浄化療法部

Acute Kidney Injury: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: IV. Pathophysiology and Treatments; 2. Acute kidney injury in intensive care unit.

Kent Doi¹⁾, Naoki Yahagi¹⁾, Masaomi Nangaku²⁾ and Eisei Noiri²⁾ : ¹⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, The University of Tokyo, Japan and ²⁾ Department of Hemodialysis and Apheresis, The University of Tokyo, Japan.

トピックス

図 1. ICUにおけるAKI発症頻度 (%) と重症度

図 1・図 2 において示した臨床研究

Cruz DN, et al : Clin J Am Soc Nephrol 2 : 418-425, 2007.

Ostermann M, et al : Crit Care Med 35 : 1837-1843, 2007.

Bagshaw SM, et al : Nephrol Dial Transplant 23 : 1569-1574, 2008.

Joannidis M, et al : Intensive Care Med 35 : 1692-1702, 2009.

Thakar CV, et al : Crit Care Med 37 : 2552-2558, 2009.

Doi K, et al : Crit Care Med 39 : 2464-2469, 2011.

特に心臓血管手術後AKIでは弁置換手術や手術時間(体外循環時間)が、敗血症性AKIでは低アルブミン血症や肝疾患の合併などが、AKI発症リスクを上昇することが報告されている²⁾。また、AKI症例の死亡率を上昇させる因子としては、人工呼吸管理を要する呼吸不全、心不全、肝不全、血液学的異常などが挙げられ、ICUにおけるAKIが多臓器不全の一分症であることが疫学研究からも窺われる。

2. 心腎連関におけるAKI

Coronary/cardiac care unit (CCU) を広義のICUに含めた場合、心臓外科術後AKIや急性・慢性心不全を合併したAKIがICU/CCUにおいては高頻度に発症する。近年提唱された心腎連関症候群(cardiorenal syndrome: CRS)のうち、急

性心不全(低拍出症候群)による腎灌流低下が主な病態であるType1 CRSと、慢性心不全急性増悪(acute decompensated heart failure: ADHF)に伴う急激な腎機能低下を示すType2 CRSが主にICU/CCUにて認められる(表)³⁾。特にType2 CRSにおいては、左室駆出分画(ejection fraction: EF)やスワンガンツカテーテルにて測定された心拍出量ではなく、中心静脈圧が腎機能の低下と有意な関連を示したことが注目されている^{4,5)}。中心静脈圧が高い群では血清クレアチニン濃度(sCre)がより上昇するという結果は、これまでの過剰気味の体液管理が腎保護的に作用する(wetがdryよりも腎保護的である)という考えを覆すものである。加えて、複数の観察研究が体液過剰(fluid overload)はAKI症例の予後を有意に悪化させることを報告している^{6,7)}。急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory

図 2. ICUにおけるAKIの重症度と死亡率 (%)

表. Cardiorenal syndrome (CRS) 分類

Cardio-renal syndrome分類			
Type 1	Acute	Cardio-renal	心疾患に起因する腎障害
Type 2	Chronic	Cardio-renal	心疾患に起因する腎障害
Type 3	Acute	Reno-cardiac	腎疾患に起因する心血管障害
Type 4	Chronic	Reno-cardiac	腎疾患に起因する心血管障害
Type 5	Secondary	Systemic disease	糖尿病・敗血症など

distress syndrome：ARDS)症例を対象として体液管理戦略をランダム化した介入研究が、NIH/NHLBIを母体とするARDS Networkにより行われた³⁸⁾、liberal (wet) 群 (n=497)の方がconservative (dry) 群 (n=503)と比較して透析を必要とする頻度が高かった (14% vs 10%, p=0.06). この研究においてもwet=腎保護的という従来の考え方が否定された。

心臓血管手術におけるAKIの発症頻度も高く、軽度のsCre上昇にとどまるAKI (KDIGO分類でStage 1, 2相当)の発症頻度は10~20%であり、血液浄化療法を必要とするAKIは5%程度の症例に生じるとされている。軽症AKIにおいても心臓手術後生存率を有意に悪化させることが報告さ

れており (図3), AKINおよびKDIGOによるAKI診断基準にある「48時間以内の0.3 mg/dl以上のsCre上昇」は、おもに心臓外科術後AKIの臨床研究結果を強く意識したものである。心臓血管手術後AKIは術前検査が可能である、insultの程度 (体外循環時間など)と発症時期が明確であることから、AKIバイオマーカー研究あるいはAKIに対する薬剤介入研究に適した病態であると認識されている。

sCre上昇よりも早期に腎障害に反応する新規AKIバイオマーカーは、障害を受けた尿細管上皮細胞から放出されるものであり、これらはネフロン構造が破綻してGFRが低下した後に血中に老廃物として蓄積するクレアチニンの濃度上昇

トピックス

図 3. 敗血症性AKIにおける病態

Lassnigg A, et al: J Am Soc Nephrol 15: 1597-1605, 2004.より引用

に先行する. 2005年に米国とカナダの10施設で結成されたTRIBE-AKIコンソーシアムにおいては, 1,000人以上の尿・血液サンプルが解析され, 成人・小児心臓手術後AKIにおけるAKIバイオマーカーのAKI診断能が評価された. その結果, 尿中IL-18, 尿中neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), 血中NGALのreceiver operating characteristics (ROC) 曲線下面積がそれぞれ0.74, 0.67, 0.70 (成人心臓手術後AKI)であったと報告されている⁹⁾. これらの成績は臨床パラメータを組み合わせたAKI発症予測モデルとほぼ同等であった.

SezaiらはCPB施行下にCABGを施行された非透析CKD症例において低用量ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(human atrial natriuretic peptide: hANP)の周術期投与が有意に予後を改善したことを報告しており注目値する¹⁰⁾. また, Westenfelderらは心臓手術後症例に対してヒト間葉系幹細胞投与によりAKIの予後改善を目指したPhase I研究を行っており, 今後の成果が期待される¹¹⁾.

3. 敗血症性AKIの病態と治療

Uchinoらが行った23カ国54施設のICUにおける前向き観察研究によると, AKI症例の約半数において敗血症がその原因であるとされている¹²⁾. 敗血症性AKIの病態生理についての数多くの基礎研究が行われてきた結果, 1)炎症・過剰な免疫反応の惹起, 2)虚血・微小循環障害, 3)細胞死・障害の誘導(ネクローシス, アポトーシス, ミトコンドリア障害), の3つの要素が病態形成に重要な役割を果たしていることが明らかとなった. これらのカテゴリーは独立に存在するものではなく, 敗血症という全身性疾患において相互に重複しつつAKIの病態形成に寄与している(図4).

敗血症の病態の中心は過剰な炎症反応であり, 感染に対する防御反応として作用するとともに, いわゆるサイトカインストームとよばれる高サイトカイン血症・過剰な炎症性メディエーターに起因する臓器障害が生じると想定されている. 近年, innate immunity (自然免疫)におけるパターン認識受容体(pattern-recognition receptors: PRRs)である, Toll-like受容体(TLR)を介したシグナルが敗血症性AKIにおいても関与していることが報告された¹³⁾. 一方, LPS投与モデルよりもより臨床的な敗血症性AKIに近い病態を再現しているとされる盲腸結紮穿刺(cecal ligation and puncture: CLP)モデルにおいては¹⁴⁾, TLR4ノックアウトマウスの臓器保護は観察されず, TLR4の下流に位置するMyD88あるいは細菌DNAを認識するTLR9を遺伝学的にノックアウトしたマウスにおいてAKIが軽減した^{15, 16)}. 臨床研究においてTAK-242(TLR4シグナルの抑制)あるいはE5564(エンドトキシン/TLR4結合阻害)といった薬剤の開発が中止されたという事実は, TLR4以外のPRRをターゲットとした薬剤開発が敗血症および敗血症性AKIに対して必要で

図4. 敗血症性AKIにおける病態

あることを示唆している。

重症敗血症および敗血症性ショックを来した場合には、腎臓における血液灌流圧が減少して虚血性障害からAKIを呈することは理解しやすい。Bellomoらは羊における細菌持続注入モデルを用いて腎血流量の測定を行った。その結果、心拍出量が増加し血圧が低下しているwarmショック（hyperdynamic）においては、腎血流量は増加するものの糸球体濾過量が減少しており、その理由として輸入細動脈の十分な拡張と輸出細動脈の適切な収縮が得られないことが原因であるとした¹⁷⁾。尿管管間質における傍尿管毛細血管系（peritubular capillary：PTC）における虚血が敗血症性AKIの病態形成に関与していることも報告されている。マウス敗血症モデルにおいては、PTC血流障害による低酸素状態が尿管上皮細胞に生じているのみならず¹⁸⁾、血流低下を来した領域の尿管上皮細胞から誘導型NOS由来の活性窒素種（reactive nitrogen species）産生が観察されている¹⁹⁾。

AKIの病理学的所見として急性尿管壊死（acute tubular necrosis：ATN）が広く知られているが、特に敗血症性AKIではヒトおよびげっ歯類における動物モデルにおいても著明なATNは観察されることはむしろ稀であり²⁰⁾、アポトーシスやオートファジーといった細胞死・障害が

認められる。また、尿管上皮細胞は糸球体において濾過された原尿を再吸収する役割を有し、エネルギー代謝はきわめて活発であるため、尿管上皮細胞にはミトコンドリアが豊富に存在する。AKIにおいてはミトコンドリア障害が観察されるが、マウス敗血症性AKIモデルにおいて、ミトコンドリア生合成のマスター分子であるPeroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α （PGC-1 α ）の腎組織での発現低下が観察され、さらにPGC-1 α ノックアウトマウスはLPSによる敗血症性AKIが増悪した²¹⁾。

AKIの発症および重症化においてCKDの合併の有無が最も重要なリスク因子の一つであることが、疫学的検討にて明らかとなった。敗血症においてCKDを合併していた場合には高サイトカイン血症の増幅（腎クリアランス低下）などを介して、強い予後悪化因子となることが示されている。すなわち、CKDをあらかじめ実験動物に誘導してその後に敗血症を惹起すると（two-hit）、vascular endothelial growth factor（VEGF）やHigh mobility group box 1（HMGB1）の血中濃度が著しく上昇して、極めて高い死亡率を呈する一方、これらの液性因子の作用を阻害することで病態の改善が得られている^{22, 23)}。実際の臨床においては、いわゆるacute-on-chronic腎障害と呼ばれる複合的な病態が敗血症に生じること

トピックス

が高頻度に観察されており，敗血症性AKIの画期的な治療戦略開発にはCKDの存在を無視できないことも認識すべきであろう。

4. Critical Care Nephrology

目覚ましい医療技術の進歩により，全身状態及び循環が極めて不安定な症例においても持続的腎代替療法（continuous renal replacement therapy：CRRT）などの血液浄化療法が施行可能となり，重症AKI症例のマネージメントが以前よりも比較的容易となった。このような状況の中，慢性透析を中心とした血液浄化療法に携わっていた腎臓内科医（nephrologist）がICUにおけるCRRTを管理するようになり，集中治療医（intensivist）と共同してAKI診療に従事するという新たな方向性が示され，critical care nephrologyという新たな集学的分野multidisciplinary fieldが提唱されるに至った²⁴⁾。すなわち，ICU領域の敗血症・多臓器不全に合併したAKIに対する有効な治療戦略の研究開発およびその実施に際して，集中治療医intensivistと腎臓内科医nephrologistのより強固な連携とともに，両分野にわたるトレーニングプログラムの確立と人材養成が必須であるという内容である。しかし，少なくとも我が国においては未だcritical care nephrologyを専攻する研究者・臨床家は数少なく，急性心筋梗塞・脳卒中よりも高い死亡率を呈するAKIの治療成績向上には，critical care nephrologyという集学的分野を体系的に学習できるプログラムの確立が必要不可欠であると筆者は考える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：野入英世：講演料 (旭化成メディカル)

文 献

- 1) Bellomo R, et al: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8: R204-212, 2004.
- 2) Waikar SS, et al: Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 844-861, 2008.
- 3) Ronco C, et al: Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 52: 1527-1539, 2008.
- 4) Mullens W, et al: Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 53: 589-596, 2009.
- 5) Damman K, et al: Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 53: 582-588, 2009.
- 6) Payen D, et al: A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 12: R74, 2008.
- 7) Bouchard J, et al: Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 76: 422-427, 2009.
- 8) National Heart Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354: 2564-2575, 2006.
- 9) Parikh CR, et al: Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 22: 1748-1757, 2011.
- 10) Seza A, et al: Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose HANP Infusion Therapy during cardiac surgery) trial for CKD. *J Am Coll Cardiol* 58: 897-903, 2011.
- 11) Tögel FE, Westenfelder C: Kidney protection and regeneration following acute injury: progress through stem cell therapy. *Am J Kidney Dis* 60: 1012-1022, 2012.
- 12) Uchino S, et al: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-818, 2005.
- 13) Cunningham PN, et al: Role of Toll-like receptor 4 in endotoxin-induced acute renal failure. *J Immunol* 172: 2629-2635, 2004.
- 14) Doi K, et al: Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *J Clin Invest* 119: 2868-2878, 2009.
- 15) Dear JW, et al: Sepsis-induced organ failure is mediated by different pathways in the kidney and liver: acute renal failure is dependent on MyD88 but not renal cell apoptosis. *Kidney Int* 69: 832-836, 2006.
- 16) Yasuda H, et al: Chloroquine and inhibition of Toll-like receptor 9 protect from sepsis-induced acute kidney injury.

- jury. *Am J Physiol Renal Physiol* 294 : F1050–1058, 2008.
- 17) Bellomo R, et al : Septic acute kidney injury : new concepts. *Nephron Exp Nephrol* 109 : e95–100, 2008.
- 18) Yasuda H, et al : Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney Int* 69 : 1535–1542, 2006.
- 19) Wu L, et al : Evidence for the role of reactive nitrogen species in polymicrobial sepsis-induced renal peritubular capillary dysfunction and tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 18 : 1807–1815, 2007.
- 20) Langenberg C, et al : The histopathology of septic acute kidney injury : a systematic review. *Crit Care* 12 : R38, 2008.
- 21) Tran M, et al : PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *J Clin Invest* 121 : 4003–4014, 2011.
- 22) Doi K, et al : Pre-existing renal disease promotes sepsis-induced acute kidney injury and worsens outcome. *Kidney Int* 74 : 1017–1025, 2008.
- 23) Leelahavanichkul A, et al : Chronic kidney disease worsens sepsis and sepsis-induced acute kidney injury by releasing High Mobility Group Box Protein-1. *Kidney Int* 80 : 1198–1211, 2011.
- 24) Ronco C, Bellomo R : Critical care nephrology : the time has come. *Nephrol Dial Transplant* 13 : 264–267, 1998.
-