トピックス

IV. 特殊な病態と治療法

4. CKDと急性腎障害

柏原 直樹 佐々木 環

要 旨

敗血症や手術後患者等のcritical careの現場において、軽微な腎機能の異常が生命予後不良と関連することが判明し、急性腎障害 (Acute kidney injury : AKI) の概念が生まれた。AKIにおける腎機能障害は一過性であり、完全に正常値に復するものと考えられてきた。しかしながら、AKIの腎機能予後は必ずしも良好ではなく、20%以上が慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) へ移行することが判明した。AKI発症後には、長期的に腎機能予後を注意深く観察する必要がある。

〔日内会誌 103 : 1094~1100, 2014〕

Key words 慢性腎臓病, CKD, 末期腎不全

はじめに：AKIとCKD

AKIとCKDは、各々の概念が生まれた背景は全く異なるものの、ともに有病率が想定以上に高く、予後を規定する重要な病態である。集中治療領域において、敗血症や多臓器不全症例に生じる軽微な腎機能障害が生命予後不良と関連するとの認識に端を発してAKI概念が生まれた。発症率は予想以上に高く、総入院患者の20%にAKIが発症することも報告された。KDIGOが2012年に発行したガイドラインでは、AKIは、①血清クレアチニン値 (sCr) 0.3 mg/dl以上の上昇 (48時間以内) または、②sCr1.5倍以上の上昇 (基礎値が判明している場合あるいは、7日以内に上昇と推定される場合)、あるいは、③尿量 0.5

ml/kg/hr以下が8時間以上持続、と定義づけられている¹⁾。従来から存在する「急性腎不全」と呼称される病態は、腎機能低下に基づき、水・電解質異常、高窒素血症等の腎不全・尿毒症症状を随伴する病態であり、AKIが急性腎不全よりも時相的にはるかに早期の状態であると同時に、概念設定の由来が異なることがわかる。

一方、CKD概念の出発点は、一般住民においても軽微な腎障害が心血管病、末期腎不全と関連することが判明したことに由来している。CKDは①蛋白尿を代表とする腎の構造異常を示唆する所見の存在、②糸球体濾過量 (GFR) 60 ml/分/1.73 m²未満の状態、あるいは両者の存在が3カ月以上持続することが要件とされる。できるだけ簡便に腎障害を発見し、対処するために生まれた概念といえる。

川崎医科大学腎臓・高血圧内科

Acute Kidney Injury : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : IV. Pathophysiology and Treatments ; 4. Association of CKD and acute kidney injury.

Naoki Kashihara and Tamaki Sasaki : Division of Nephrology and Hypertension, Kawasaki Medical School, Japan.

図 1. AKI, AKD, CKDの概念図

文献1より改変

この様にAKIとCKDは、各々の概念を必要とした臨床的要請が異なるものの、両者の間には、当初想定していた以上に深い関係があることが明らかとなってきた。すなわち、AKI発症要因にCKDが関与し、AKIがCKDへ移行、あるいはCKDの増悪因子となることが判明してきたのである。両者は病因において双方向的関係を有しているといえる。さらに両者の間に関連があり、移行型があることから、さらに包括的に腎障害を把握するために生まれた概念が、Acute Kidney Disease (AKD)である(図1)。AKIはAKDの一部をなす。

同ガイドラインは腎機能障害患者に遭遇した場合にAKI, AKD, CKDいずれに該当するか、診断アルゴリズムを示している。GFR低下あるいはsCr上昇が出発点であり、①GFR低下, sCr上昇が持続性か、②3カ月以内に腎機能障害は回復しうるか、を判別ポイントとして診断を進める(図2)。その結果、AKI, CKD, AKD without AKI, CKD+AKI, CKD+AKD without AKI等に病態が分類される。分類することが目的ではないにしても、正確な予後予測、適切な治療介入を行うには、詳細な解析が必要となる。

1. AKIの腎機能予後

AKIの生命予後が必ずしも良好ではないことで、この概念が生まれた。腎機能障害自体については、大半は一定期間の後に完全に正常に復帰するものと、当初は想定されていた。しかし

ながら、腎機能予後についても決して良好ではないことが判明した。観察研究ではAKIからCKDへの移行率は予想以上に高く、AKI生存者の中で20～50%がいずれかの時点でCKDへ移行することが判明した。また背景にCKDが存在する場合は、CKDの増悪因子となることも明かになった。

腎機能正常者に発生したAKIがCKDへと進展する経路には次の3パターンがある。①AKI発症後、末期腎不全(End stage renal failure: ESRD)へと至り、維持透析へ移行する(AKI to ESRD)、②腎機能の回復が不完全でCKDへ移行する(AKI to CKD)、③AKI発症からいったん前値まで腎機能は回復するが、その後、CKDへ移行する(AKI to subclinical CKD)、以上の経過をたどると考えられる(図3)²⁾。

さらに30%のAKI患者は基礎にCKDを有していることが示されている。この場合も同様に次の3パターンの経路をたどる。①AKI to ESRD、②AKI後、CKDが増悪する(AKI to worsening CKD)、③AKI後いったん前値に復するが、その後CKDの増悪をみる、いずれかの経過をたどる。CKDの有病率は成人の10%以上と推定されており、AKIの発症率も小さくないことから、AKIの発症はCKDの一層の増加、重症化要因となると考えられ、看過できない問題である。また腎移植のレシピエントの11%に、移植後3年以内にAKIを発症することが示され、その後のCKDへの移行、graft lossの要因ともなる。

米国では、100万人あたり、年間約2,100人のAKIが発症すると推定されている。北米・欧州・豪州(総人口10億人)に外挿すると、年間200万人のAKI発症率となる。この内、10～15%は急性期に死亡し、3～15%はESRDへと移行する。20～50%がCKDへ移行するものと推測される。この地域でAKIによって死亡、ESRD、CKD移行患者が年間60万人にもものぼることが推測されるわけである(図4)³⁾。

トピックス

図 2. 腎機能障害の鑑別診断

文献 1 より改変

2. AKIからCKD, ESRDへの移行と関連するリスク因子

AKI発症後、CKDへの移行危険因子として次が抽出されている。高齢、糖尿病、高血圧、心不全、CKD、Charlson併存疾患指数（Charlson comorbidity index）、血清低アルブミン血症、などである。従ってこれらリスク因子を有する患者にAKIを発症した場合は、CKDへの移行、既

存CKDの増悪（worsening CKD）に注意する必要がある。

AKIがCKD発症のリスク因子（causative factor）とする考えに異論も提出されている。ある二つの事象の間に因果関係があることを示すためには、一定の基準を満たすことが求められる⁴⁾。この基準に照合するとAKIとCKDの間の病因関係を確立するためには、エビデンスが不足していることは確かである。しかしながら、両者間に従来想定されていた以上の強い連関関係があ

図 3. AKIの経過

AKI後に次のいずれかの経過を辿る。(1) 腎機能が完全に回復する。(2) CKDへと移行する。(3) 既存のCKDが増悪する。(4) 非可逆的な腎機能障害を生じESRDへ至る。

文献2より改変

ることは確かであり、AKI-CKD sequenceとして一括して把握する必要があるだろう。

AKIの腎機能予後が不良であることが多くの疫学データにより示されている。

カナダオンタリオ州の健康保険加入者を対象として、入院中にAKIを発症した患者の退院後(1～5年、中央値3年)の予後調査が行われた。その結果、入院中にAKIで血液透析を施行した患者のうち、2.63人/100人・年の頻度で、その後、維持透析へ移行することが示された。AKI非発症の対照群と比較すると維持透析への移行リスクは3.26倍に増加することが明らかになった。生命予後に関しては両群間で有意な相違を認めなかった。

米国の高齢者(65歳以上)医療保険制度であるメディケア加入者を対象として、高齢者におけるAKIの腎予後が解析されている⁵⁾。23万人余りを対象に調査した結果、3.1%にAKI発症が認められ、12%がCKDに該当していた。AKIを発症した患者の34%がCKDを有しており、AKI

+CKD患者はAKI単独と比較してその後の生存率が不良であることも示された。退院後2年以内にESRDへ移行するリスクが解析され、ESRD発症ハザード比は、AKI+CKDでは41.19、AKI単独で13.0、CKD単独で8.43であることが示された。CKDを有する高齢者がAKIを発症するとその後の腎予後が不良であることが明らかになった。

AKIの重症度、頻度も独立してCKDへの移行リスクに関与することも報告されている。

心臓手術後の患者を対象とした研究では、術後のAKI発症とその重症度がCKDへの移行リスクと関連することが報告された⁶⁾。sCr値の上昇率がCKD移行率及び、死亡率とも相関することが示された。この関係はCKD合併患者においても、またCKD非合併患者においても同様であった。同じ様な関係は経皮的冠動脈再建術施行患者においても示された⁷⁾。術後のAKIの発症、重症度がその後のESRD発症リスクとなることが報告された。

メディケア加入者の中で、心筋梗塞で入院した高齢者を対象として入院後のAKI発症と予後との関係が解析されている⁸⁾。sCr値の上昇度を0.1～3.0 mg/dlの間で4分位に分割して解析すると、最も上昇度高値の4分位群では、糖尿病・高血圧の合併率、心筋梗塞・うっ血性心不全・脳卒中の既往率が高く、ベースラインの腎機能が低値であった。sCr値の上昇度と末期腎不全、死亡との間に有意な相関があることが示された。高齢者においてAKIの重症度が腎予後、生命予後と関連することが示されたわけである。

AKIの発症回数とCKDへの移行率との間にも関連があることが示されている。糖尿病を合併する米国退役軍人を対象とした研究では、AKI単回発症群と比較して複数回数発症群がstage 4 CKDへの移行率が高く、AKI発症回数とCKD移行率との間に相関があることが示された⁹⁾。

小児は成人例と比較して合併症が少なく、交

トピックス

図 4. 先進諸国におけるAKIの経過と社会へ与える負荷

Estimates of AKI burden in developed countries and outcomes of survivors. Assumptions are based on an estimated population of about 1 billion in developed countries, which represent the United States, Canada, Europe, and Australia/New Zealand, and an AKI incidence of 2147 cases per million people. ESKD, end-stage kidney disease.

文献3より改変

絡因子が限定されているため、AKIとCKDとの病因関係をより明白にしやすい。大規模なコホート研究がなく、かつ適切な対照例の設定が困難であるが、小児においてもAKIがその後の、微量アルブミン尿発症、GFR低下、高血圧発症と連関することが示唆されている。

3. AKIの発症リスク因子としてのCKD

ここまでに取り上げてきた各種の臨床研究において、GFR60 ml/分/1.73 m²未満を呈するCKDがAKI発症と関連することを述べてきた。CKDの定義のもうひとつの要素が蛋白尿である。蛋白尿の存在もAKI発症と関連することが報告されている。

カナダアルバータ州の一般住民92万人余を対象として5年間にわたってコホート研究が行わ

れた¹⁰⁾。この間に6,520人(0.7%)がAKIと診断された。GFR60 ml/分/1.73 m²未満の濾過率低下AKI発症リスクであることが示された。同時にGFR60 ml/分/1.73 m²以上の群では蛋白尿が独立したリスク因子であることが明らかされた。大量蛋白尿を呈する例で、蛋白尿(－)例と比較して、AKI発症率が4倍以上増大することが示された。すべての腎機能サブグループにおいて蛋白尿はAKI発症リスクと関連することも判明した。

4. AKIからCKDへ移行するメカニズム

AKIは急性尿細管壊死(Acute tubular necrosis: ATN)で代表されるように尿細管を病変の主座とする。一方、CKDは濾過率低下あるいはアルブミン尿・蛋白尿が2大構成要素であり、

いずれも糸球体病変を反映する。AKIからCKDへの移行をどの様に説明できるだろうか。

AKIの発症、進展に腎内微小血行動態変化が関与している。糸球体輸入細動脈には腎灌流圧に依存せず、糸球体血流量とGFRを一定に保持する自動調節能が付与されている。筋原反応(myogenic reaction)、尿細管糸球体フィードバック(tubero-glomerular feedback: TGF)、交感神経系活動、レニン・アンジオテンシン(RA)系がこの調節を担っている。一定期間以上の高血圧の病歴、顕在化した動脈硬化病変の合併、糖尿病例、CKDを有する症例、高齢者などでは、しばしば自動調節能に異常を有している。このような患者では顕著な低血圧を来すことなくAKIを発症することがある(正常血圧性虚血性AKI)。糸球体輸出細動脈から端を発する傍尿細管毛細血管(peritubular capillary: PTC)網によって尿細管上皮は栄養素と酸素の運搬を受けるが、糸球体・腎血流低下によりPTC血流が低下し、尿細管上皮細胞は虚血ストレスに暴露される。

腎臓には心拍出量の25%にあたる血流が流入するが、血流分布は均等ではなく、皮質部に比して髄質部の血流量は少ない。皮質部腎組織の酸素分圧(pO₂)は6.65~13.3 kPa(50~100 mmHg)であるが、深部に至るに従って低下し、髄質部は1.3~2.9 kPa(9.8~21.8 mmHg)と低い。特に髄質外層部は動静脈が対向交流系を形成し、動脈から静脈系へ酸素のescapeが生じやすい。さらに近位尿細管S3 segment、太いヘンレのループ(medullary thick ascending limbs: mTAL)ではNa⁺/K⁺-ATPase活動が旺盛であり、酸素消費量が多い。従って、虚血性腎障害の最早期の病変は髄質外層に出現する。臓器虚血の結果、PTCの内皮細胞障害が惹起され内皮細胞が脱落し、腎間質の毛細血管密度が低下し、一層虚血が進行する。

虚血により尿細管細胞はアポトーシスあるいはネクローシスにより脱落し、一定期間の後に

増殖・再生が開始される。当初の尿細管障害の重症度により回復度が異なる。尿細管上皮の障害及び再生過程には、間質の炎症細胞浸潤が付随する。敗血症の場合は、cytokinemia、Toll-like receptor (TLR)を介したメカニズムが炎症発症機転に関与している。浸潤炎症細胞の存在は、産生するサイトカインを介して積極的に再生過程に関与する反面、遷延する炎症は障害機転となり線維化を惹起する。間質線維化には尿細管上皮細胞のcell cycleの異常(G2/M期で停止)の関与も示されている。

腎臓の臓器虚血は糸球体の虚脱、あるいは残存ネフロンの代償性肥大・過剰濾過を惹起し、また間質線維化・慢性炎症の持続は尿細管流量低下(ボウマン囊静水圧上昇、有効糸球体濾過圧低下)、輸入細動脈への病変進展により糸球体血流のさらなる低下、濾過率低下を来とし、CKDへの移行基盤病態を形成する。

5. AKI患者をどのようにfollow upするか

AKIの腎機能予後は必ずしも良好ではないことを述べてきた。AKIがCKDの病因としての狭義のリスク因子(causative factor)か否かは、未だ議論的であるが、両者の間に強い連関関係があり、またAKIの発症が潜在的なCKDの存在を知らしめる役割を果たすことは間違いない。AKI既往患者の中でCKD進行への高リスク者を同定することが必要であるが、エビデンスが不足している。少なくともAKI stage 2以上(sCrが前値の2倍以上に増加)の症例では、その後、定期的にCKD発症の有無をフォローすることが望ましい。すなわち、アルブミン尿の出現、GFR変化、高血圧発症等をモニターする必要がある。しかしながら、集中治療下では補液により希釈されるため、sCr値が増加しにくく、実際の軽微な腎機能変化を反映しないことも想定される。Stage 1のAKI患者であっても腎予後につい

トピックス

て必ずしも楽観できない。

AKI後のCKD発症を予防するための手段については、未だ確立されたものはない。非ステロイド系消炎鎮痛薬、レニン・アンジオテンシン系阻害薬等の使用にあたって、注意を要する等の対処が考えられるが、具体的な有効性については証明されていない。今後の前向き研究が必要である。

少なくとも、個々の患者の医療記録内にAKI既往を明記すること、CKD患者に遭遇した際に過去のAKIの既往を聴取することも必要であろう。

まとめ

AKIは敗血症や心臓手術後の患者等、重症患者に発症し生命予後不良と関連する。生命予後の改善、救命が一義的に重要であることは自明である。同時にAKI発症後の腎機能予後が必ずしも良好ではないことを念頭におき、長期にわたって腎機能障害の発症・進展に注意を払う必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International supplements* 2: 19–36, 2012.
- 2) Cerda J, et al: Epidemiology of acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 3 (3): 881–886, 2008.
- 3) Goldstein SL, et al: Acute Kidney Injury Advisory Group of American Society of N: AKI transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology. CJASN* 8(3): 476–483, 2013.
- 4) Hill AB: The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58: 295–300, 1965.
- 5) Ishani A, et al: Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 20: 223–228, 2009.
- 6) Ishani A, et al: The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Archives of internal medicine* 171: 226–233, 2011.
- 7) James MT, et al: Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* 123: 409–416, 2011.
- 8) Newsome BB, et al: Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Archives of internal medicine* 168: 609–616, 2008.
- 9) Thakar CV, et al: Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 2567–2572, 2011.
- 10) James MT, et al: Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 376: 2096–2103, 2010.