トピックス

IV. 特殊な病態と治療法

7. 急性腎障害と肺

湯澤由紀夫¹⁾ 林 宏樹¹⁾ 新城 響²⁾

要 旨

急性腎障害(AKI)は、生命予後に直接関与する重大な疾患である。AKI発症後、心臓・脳・肺といった様々な遠隔主要臓器の多臓器障害が発生する。中でも肺は最も障害を受けやすい臓器の一つである。AKIにより誘導されるケモカイン・尿毒素・酸化ストレスは、肺局所での新たなケモカイン発現、ナトリウム・水チャネルの発現低下によりALI/ARDSが発症する。一方、ALI/ARDSによる低酸素血症・高二酸化炭素血症及び陽圧式呼吸管理は、腎血流低下・GFR低下をきたし、AKI-ALI/ARDSの悪循環が形成される。

〔日内会誌 103：1116～1122, 2014〕

Key words 肺腎連関, 急性腎障害, 呼吸逼迫症候群

はじめに

急性腎障害(AKI: acute kidney injury)は、生命予後に直接関与する重大な疾患として、その対策の重要性が注目されている。その理由として、AKIにおいては、心臓・脳・肺といった様々な遠隔主要臓器の傷害が連続して、かつ同時に発生することが、そのメカニズムも含めて動物実験により明らかにされつつあり、AKIに続発する多臓器傷害がAKIの予後不良の大きな原因と考えられている¹⁾。

障害を受けた腎臓から生じた炎症性メディエーターの影響は容易に全身の遠隔臓器に波及する。特に、肺は諸臓器の中で最も毛細血管の発達し

た臓器であり、心臓からのすべての血液が供給されている。このため、肺は、腎臓・肝臓・腸管・脾臓など肺外臓器の障害に由来する炎症性メディエーターの良い標的となり、障害を受けやすい¹⁾。

1. AKIによる遠隔臓器障害発症のメカニズム

AKIに続発する遠隔臓器障害の機序に関しては、虚血性AKIモデルと一挙に腎機能を喪失する両側腎臓摘出モデルを中心に精力的に検討がなされてきた。

腎での虚血障害の結果誘導された可溶性の炎症性メディエーターは、腎局所の障害に関与す

¹⁾ 藤田保健衛生大学腎内科, ²⁾ 名古屋第2赤十字病院腎臓内科

Acute Kidney Injury: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: IV. Pathophysiology and Treatments; 7. Kidney and lung crosstalk in acute kidney injury.

Yukio Yuzawa¹⁾, Hiroki Hayashi¹⁾ and Hibiki Sinjo²⁾: ¹⁾ Department of Nephrology, Fujita Health University School of Medicine, Japan and ²⁾ Department of Nephrology, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital, Japan.

図1. AKIに起因する遠隔臓器障害

Grams EB, Rabb H : Kidney International (2012) 81, 942-948

Yap SC, Lee T : Anesthesiology (2012) 116, 1139-1148 改変

るばかりでなく、全身の自然免疫が活性化され、Toll様受容体の活性化、活性酸素、補体活性化に引き続き、各臓器に特有のケモカイン発現亢進、好中球・マクロファージの活性化が引き起こされる。さらに、T/B細胞系の獲得免疫も活性化され、またアポトーシスが誘導され、最終的に各遠隔臓器の生理的機能の異常をきたす^{1,2)}(図1)。

2. AKIによる急性肺傷害(ALI : acute lung injury)・呼吸逼迫症候群(ARDS : acute respiratory distress syndrome)のメカニズム

ALIとさらに増悪した病態であるARDSは、心不全がない状態で、酸素化の指標であるPaO₂/FiO₂比が300以下をALI、200以下をARDSと定義されている。図2にALI/ARDSにおける肺胞障害のメカニズムを示す³⁾。IL-1 β , sTNF- α IL-6, IL-8などの炎症性メディエーター、好中球・マクロファージなどの炎症細胞、凝固異常、接着因子、内皮細胞障害、上皮細胞障害、血管透過性亢進など多因子が病態に複雑に関与してい

ることが報告されている。

急性肺障害は、心不全や全身のうっ血などによる毛細血管圧の上昇により増悪するが、この状況は、腎不全の状況でよく観察される。しかし、AKIで認める肺障害や肺水腫は、うっ血がなくても発生する⁴⁾。

図2の太字で示すように、ALI/ARDSにおける肺胞障害のメカニズムの中で、炎症性メディエーター、血管透過性亢進、炎症細胞浸潤などはAKIにより直接誘導され、ALI/ARDSの発症に深く関与していることがわかってきた。

1) 水チャネルやナトリウムチャネル発現に関する肺胞上皮細胞と尿細管上皮細胞の類似性

図3に示すように、肺胞上皮細胞のI型細胞では、aquaporin 5 (AQP5) がapical側、Na/K-ATPaseがbasal側に、II型細胞では、ENaCがapical側、Na/K-ATPaseがbasal側に発現し、肺胞腔から肺胞毛細血管へのナトリウム・水の移動を担っている⁵⁾。肺嚢胞線維症の原因となり、Clイオンの輸送に関与するcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) は、肺胞上皮細胞のI・II型細胞に発現し、腎集合管

トピックス

図 2. ALI/ARDSにおける肺胞障害のメカニズム
Lorraine B. et al. N Engl J Med 2000 ; 343

	肺胞上皮細胞		腎 集合管上皮細胞	
	I 型細胞	II 型細胞	主細胞	介在細胞
水チャンネル	AQP5 (a)	なし	なし	AQP2 (a) AQP3, 4 (b)
Na/Clチャンネル	ENaC (a) CFTR (a) Na ⁺ /K ⁺ ATPase (b)	ENaC (a) CFTR (a) Na ⁺ /K ⁺ ATPase (b)	H ⁺ ATPase (a) Na ⁺ /K ⁺ ATPase (b)	ENaC (a) Na ⁺ /K ⁺ ATPase (b)

図 3. 肺胞上皮細胞及び集合管上皮細胞における水・ナトリウムチャンネルの発現
ENaC (epithelial sodium channel)
Aquaporin (AQP (2, 3, 4, 5))
CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
a : apical membrane
b : baso-lateral membrane

上皮細胞には発現していない。

2) AKIによる肺水腫発症のメカニズム

動物モデルでAKIを発症させると、肺胞上皮に発現するENaC, Na/K-ATPase, さらにAQP5の発現低下を認めた⁶⁾。肺胞上皮細胞での水・ナトリウムチャンネルの発現低下に直接関わる因子は、まだ同定されていないが、これらの変化が両腎摘・両腎虚血モデルで認めるものの片腎虚

血では顕著でないことから、虚血に関連した酸化ストレスよりむしろ腎不全に関連した「尿毒素」などの関与の可能性が考えられている。

実際に、ICUで発生するALI/ARDSにおいても、Na/K-ATPaseは肺胞内浮腫のコントロールに関して重要な治療標的となっている。

また、両腎摘・両腎虚血モデルによるAKIモデルで、エバンスブルーによる血管透過性の亢進

図 4. ICU入室患者 2,027 人のAKIと生命予後及び呼吸管理の関連

NIMV : noninvasive mechanical ventilation

(文献 12 引用)

図 5. ICU 領域のAKIと生命予後(Kaplan-Meier survival estimates)

(文献 12 引用)

も確認されている。

3) AKIによる肺での炎症誘導に関わる因子

(1) IL-6

AKI及びALI/ARDSの発症にケモカイン・サイトカインが重要な関与をしている⁷⁾。

両腎摘・腎虚血によるAKIにより、肺水腫・肺の血管透過性の亢進・肺への炎症細胞の浸潤がおこるが、IL-6欠損マウスではこれらは殆ど抑制された⁸⁾。さらにAKI後の肺障害にIL-6中和抗体が有効であったことから、IL-6は有望な治療標的と考えられている。

(2) 活性化好中球

ALI/ARDSにおいて、活性化好中球の浸潤は重要であり、AKI動物モデルで肺への好中球浸潤が確認されている。両腎摘後のALIにおいて、活性化好中球より分泌されるエラスターゼが肺傷害の発症・進展に重要であり、治療標的である⁹⁾。

トピックス

Variables	odds ratio	95%CI	p value
Age (yrs)	1.01	0.99-1.03	0.378
Male sex	1.28	0.74-2.22	0.384
CKD	0.81	0.42-1.53	0.510
Hypertension	1.01	0.57-1.79	0.957
Diabetes mellitus	1.20	0.62-2.31	0.596
AKI	2.24	1.27-3.95	0.005
APACHE II	1.07	1.03-1.12	0.001

(文献 12 引用)

図 6. 人工呼吸器離脱失敗に関わる因子：(logistic regression analysis)

(3) 酸化ストレス

酸化ストレスは、AKIによる肺を含む遠隔臓器障害の重要な因子である。AKIによるNO合成障害が、肺での酸化ストレスを増強することが動物モデルで確認されている¹⁰⁾。この過程でeNOSの阻害物質であるADMAが関与する。血中のADMAの増加は、単純に腎からの排泄障害によるものではなく、ADMAを分解するDDAHの活性低下とPRMTの活性増加によるものと考えられている。

(4) アポトーシス

ALIの発症において肺固有の細胞のアポトーシスは、重要である。特に内皮細胞の過剰なアポトーシスは、血管透過性を亢進させると考えられる。AKIモデルで、AKIにより肺内皮細胞でのcaspase依存性のアポトーシス誘導及びこれに伴う肺の微小循環不全が確認された¹¹⁾。

4) AKIによるALI/ARDS発症に関する臨床的エビデンス

我々は、上記AKIに関する肺・腎相関の臨床的裏付けを行うため、ICU管理された2,027人の患者を対象にした後ろ向き研究を行った。16歳未満、維持透析、腎移植、入室期間1日未満、人工呼吸器未使用、肺切除患者、開頭手術患者は、除外した。AKIはAKIN分類(48時間以内のBaseline Crから50%上昇、または0.3 mg/dl増加)を採用した(図4)。

この結果、30.7%にAKI発症を認めた。図5に示すように我々のコホートでも、AKIのステージが進むほど生命予後が不良であった。これらの患者の人工呼吸器離脱失敗について検討した結果、AKI発症群で有意に人工呼吸器離脱失敗が多かった。多変量解析の結果からもAKIは人工呼吸器離脱失敗についてodds ratio 2.27倍と最も高い危険因子であることが、臨床的に確認された¹²⁾(図6)。

3. ALI/ARDS及び人工呼吸管理によるAKI発症のメカニズム

ALI/ARDSに関連した呼吸不全・陽圧人工呼吸管理による急性の腎傷害については以下の3つのメカニズムが考えられている。

1) 陽圧人工呼吸管理による血行動態への影響

ARDSネットワーク研究による従来の陽圧人工呼吸管理と低換気量による呼吸管理との比較では、低換気量による呼吸管理によりARDSの生命予後が改善したばかりでなく、腎機能の改善も認められた。

高いPEEPによる陽圧呼吸管理による胸腔内圧の上昇は、心臓への静脈環流の低下から心拍出量低下をきたし、同時に腎血流量やGFRの低下をきたすと考えられる。

図7. Critical Care Nephrology領域における腎・肺クロストーク

2) 陽圧人工呼吸管理による神経・ホルモン系への影響

陽圧人工呼吸は、交感神経の亢進、レニン・アンジオテンシン系の活性化、ADH分泌亢進、ANPの産生低下をきたし、腎皮質から髄質へ腎内の血流をシフトさせ、腎血流量及びGFRの低下をきたす¹⁰⁾。

また、ALI/ARDSによる高度の低酸素血症や高二酸化炭素血症は、アンジオテンシンII、エンドセリン、ノルエピネフリンの上昇を介して、腎血流量の低下をきたす。

3) 炎症性のメディエーターによる傷害 (Biotrauma)

ALI/ARDSは、さまざまなサイトカイン・ケモカインによる急性の肺胞上皮及び肺胞毛細血管の炎症性傷害としてとらえられる。

特に高換気量による肺胞障害性の呼吸管理は、それ自体IL-8やMCP-1などのケモカイン産生を促す。

図7にAKIにおける肺・腎連関の全体像を示す。

AKIにより誘導されるケモカイン/サイトカイン、尿毒素、酸化ストレスは、肺局所でのケモカイン/サイトカインの誘導、血管透過性の亢進により炎症細胞の浸潤が引き起こされ、またENaC、Na/K-ATPase、AQP5などのナトリウム・

水チャネルの発現低下により肺水腫が増悪する。これらの機序によりAKIに端を発したALI/ARDSが引き起こされる。

一方、ALI/ARDSによる低酸素血症・高二酸化炭素血症及び従来の陽圧式呼吸管理は、腎血流低下・GFR低下をきたし、また腎における炎症性傷害を誘発し、AKI-ALI/ARDSの悪循環が形成される。

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) Scheel PJ, et al: Uremic lung: New insights into a forgotten condition. *Kidney Int* 74: 849-851, 2008.
- 2) Floege J, Uhlig S: Kidney calling lung and call back: how organs talk to each other. *NDT* 25: 32-34, 2010.
- 3) The Acute respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301-1308, 2000.
- 4) The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network Investigators; Wiedemann HP, et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354: 2564-2575, 2006.
- 5) Kathleen D, Matthay MA: Advances in critical care for the nephrologist: Acute Lung Injury/ARDS. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 578-586, 2008.

トピックス

- 6) Rabb H, et al: Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int* 63: 600–606, 2003.
 - 7) Hoke TS, et al: Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol* 18: 155–164, 2007.
 - 8) Klein CL, et al: Interleukin-6 mediates lung injury following ischemic acute kidney injury or bilateral nephrectomy. *Kidney Int* 74: 901–909, 2008.
 - 9) Ishii T, et al: Neutrophil elastase contributes to acute lung injury induced by bilateral nephrectomy. *Am J Pathol* 177: 1665–1673, 2010.
 - 10) Rodrigo R, et al: Biochemical and ultrastructural lung damage induced by rhabdomyolysis in the rat. *Exp Biol Med* 231: 1430–1438, 2006.
 - 11) Heitham TH, et al: Kidney ischemia-reperfusion injury induces caspase-dependent pulmonary apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 297: F125–F137, 2009.
 - 12) Shinjo H, et al: Comparison of Kidney Disease:Improving Global Outcomes and Acute Kidney Injury Network criteria for assessing patients in intensive care units. *Clin Exp Nephrol* 2013.
-