肺腎連関の臨床と基礎

要 旨

腎臓の生体内における役割の1つに生体恒常性の維持があるが、これは健常状態のみならず、生命の危機的な状況においても重要である。ひとたび腎臓に障害が生じると、多臓器不全は加速的に進行し、高い死亡率を呈することは臨床的に広く知られているが、そのメカニズムについてはいまだ不明な点が多い。本稿では、急性腎障害により惹起・促進される肺障害の臨床疫学および基礎研究から得られたメカニズムについて概説する。

〔日内会誌 106：942～946, 2017〕

土井 研人

Key words Toll様受容体, HMGB1, 好中球

はじめに

腎臓の生体内における役割は恒常性維持であり、必然的に腎臓は他臓器と連関して機能する必要がある。心拍出量の4分の1程度の血流が腎臓には供給され、老廃物の排泄に加えて酸塩基平衡・電解質の至適範囲内の維持がネフロンと呼ばれる精緻な最小単位によって24時間絶え間なく遂行されている。このような腎臓の機能は基本的にpassiveなものであるが、それ以外にもエリスロポエチン産生やビタミンD活性化などactiveな機能も有していることがすでに知られている。加えて、特に急性腎障害（acute kidney injury：AKI）の分野においては、AKIの病態が他の臓器障害を惹起・増幅するメカニズムが注目されており、多くの基礎研究が行われている。特に集中治療室（intensive care unit：ICU）でのAKIは単一の臓器障害として発症することは稀であり、多臓器不全の一分症であるこ

とが多い。集中治療領域における敗血症性多臓器不全にはAKI発症が不可避であり、高度のAKIに対しては持続的腎代替療法（continuous renal replacement therapy：CRRT）が施行される。この十数年の画期的な技術革新により、極めて不安定な循環動態を呈する重篤な多臓器不全AKI症例に対しても、安全にCRRTが施行できるようになり、いわゆる尿毒症は十分にコントロールできる状況である。しかし、重症AKIの治療成績に改善は認められず、敗血症症例にAKIを合併すれば死亡率が有意に上昇することが報告されている¹⁾。このような臨床的背景から、AKIでは腎機能が低下するのみならず、他の臓器障害を惹起・増悪するなんらかの積極的なメカニズムが存在するのではないかと考えられるに至った。本稿では、主にAKIにおける肺障害の臨床的な意義と基礎研究の現状について述べる。

東京大学附属病院救急部・集中治療部

Treatment of Kidney Disease from the View of Organ Crosstalk. Topics：V. Recent basic and clinical findings on kidney-lung crosstalk.
Kent Doi：Department of Emergency and Critical Care Medicine, The University of Tokyo Hospital, Japan.

1. 腎と肺の共通点

体内においては、腎臓と肺は横隔膜で区切られた異なるパートに存在しており、共通点が乏しい印象がある。歴史的にも異なる研究対象の臓器であると認識されており、例えば米国国立衛生研究所（National Institutes of Health：NIH）においては、National Heart, Lung, and Blood Institute（NHLBI）とNational Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases（NIDDK）という2つの異なる研究が存在し、それぞれ横隔膜上（心臓、肺、血液）と横隔膜下（消化器、腎臓）の臓器をターゲットとしている。一方、酸塩基平衡を規定する血中二酸化炭素濃度と重碳酸濃度はそれぞれ肺と腎臓により主に制御されており、一方の臓器が機能不全に陥った場合、もう一方の臓器が代償的に作用することも古くから知られていた。

解剖学的には腎尿細管上皮細胞と肺胞上皮細胞には類似した点がある。両者とも細胞極性があり、複数のトランスポーターあるいはチャネルがapical側あるいはbasolateral側に局在している。腎尿細管上皮細胞は尿管腔と乏尿細管毛細血管の間に、肺胞上皮細胞は肺胞腔と肺毛細血管の間に存在し、それぞれ能動的な物質輸送を行うことで2つの異なる空間の境界を維持する機能を有している。また、尿細管上皮細胞と肺胞上皮細胞はepithelial sodium channel（ENaC）、sodium- and potassium- dependent adenosine triphosphatase（Na,K-ATPase）やaquaporin（AQP）を発現するなど、分子レベルでも類似している（図）。

2. AKIにおける肺腎関連の臨床疫学

AKIに急性呼吸不全を合併した場合の予後は極めて悪いことが報告されている²⁾。Russellらは、急性呼吸不全が敗血症で多く合併するのみならず、ICU入室から3日間でAKIが発症した場

図 肺胞上皮細胞と腎尿細管上皮細胞

（文献14より引用）

合には死亡率が増加することを報告し³⁾、Chertowらは、透析を必要とする重症AKI患者では人工呼吸を必要とするAKIが必要としないAKIよりも有意に高い死亡率を示すことを報告した（81% vs 29%）⁴⁾。5つの大学病院におけるICU患者の観察コホート研究では、呼吸不全の合併症がAKI患者の死亡率を有意に増加させた（オッズ比2.62 [95%信頼区間1.70～4.04]）⁵⁾。NHLBIが主導したARDS Clinical Network試験に登録された876人の急性呼吸促迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）患者におけるサブ分析では、ARDS患者の35%がAKIを発症し、AKIの合併症により死亡率が有意に増加した（オッズ比3.36 [95%信頼区間2.35～4.81]）⁶⁾。さらに、急激な血清クレアチニン上昇、乏尿および抗菌薬必要度が人工呼吸からの離脱の延長を予測することや⁷⁾、人工呼吸開始日におけるAKIの合併は長期人工呼吸管理の独立した危険因子であることも示されている⁸⁾。これらの臨床データは、ICU患者がAKIと急性呼吸不全を合併した場合、死亡率が許容できないほど高くなることを強く示している。

3. AKIにおける肺腎関連のメカニズム

古典的には尿毒症性肺（uremic lung）という

表 尿毒症肺の歴史

Lange W	1901	腎不全における肺水腫の記載
Roubier CH, et al	1933	胸部X線による尿毒症肺水腫の診断
Alwall N, et al	1953	volume overload (“fluid lung”)の記載
Bass HE, et al	1950	volume overload以外の因子の記載
Hopps HC, et al	1955	“uremic pneumonitis” 536剖検症例
Gibson DG, et al	1966	肺動脈圧上昇のない腎不全合併肺水腫症例(症例報告)
Bleil U, et al	1981	uremic pneumonitisはAKIに特異的である

病態が肺腎連関を意味するものであったが、uremic lungには、体液過剰によるvolume overloadの病態と血管透過性亢進、好中球活性化などの炎症による病態が混在しており、末期腎不全症例に生じるuremic lungには前者が、AKIに合併して発症する急性呼吸不全においては後者が重要であることが指摘されている⁹⁾。

歴史的にはLangeがこの病態を初めて文献に記載し、1930年代には両側肺門部を中心とした浸潤影を胸部X線所見が最初に報告された^{10, 11)} (表)。尿毒症性肺の病態生理としては、溢水および尿毒症物質によって引き起こされる毛細血管の透過性亢進が想定されていたが、尿毒症患者の肺病変における炎症性変化も指摘されていた。Hoppsは107人の尿毒症患者および429人の非尿症患者における剖検所見から、肺胞中に硝子膜形成および炎症細胞滲出物を観察し、尿毒症性肺炎(uremic pneumonitis)と説明した¹²⁾。Bleilらは66例の剖検から肺胞におけるヒアリン膜形成がAKIにおいて観察されることを報告している¹³⁾。

このような臨床的観察をもとに、複数の研究グループがAKI動物モデルにおける肺病変を検証している¹⁴⁾。Rabbらは、腎虚血再灌流障害あるいは両腎摘モデルにおいて、肺における炎症細胞浸潤と肺水腫が惹起され、肺胞上皮細胞のENaCやAQP-5といった細胞外液移動に関与する分子の発現が有意に減少することを最初に報告した¹⁵⁾。マイクロアレイによる発現解析でも

肺における炎症関連遺伝子の発現亢進を確認している¹⁶⁾。筆者らはマウス両腎摘モデルを用いた解析により、AKIにより惹起された肺病変においては多数の好中球浸潤を認めるのに加えて、血中および肺組織における好中球エラスターゼ(neutrophil elastase: NE)活性が上昇していることを発見した。さらに、特異的NE阻害薬により炎症性サイトカイン産生や血管透過性亢進といった肺傷害が軽減することを報告した¹⁷⁾。

Faubelらは、マウス両腎摘モデルにおいて肺組織に好中球が集簇しているのみならず、IL(interleukin)-1 β , IL-6, IL-10, KC(keratinocyte-derived chemokine), GCSF(granulocyte colony-stimulating factor)など種々のサイトカインの血中濃度が上昇することを見出し¹⁸⁾、IL-6ノックアウトマウスにおいてはAKIによって誘導される肺病変が軽減することを報告している¹⁹⁾。さらに、IL-6欠損マウスへ組換えマウスIL-6を投与したところ、AKI後の肺炎炎症性変化が再現され、血中のIL-6が病態形成に寄与していることも証明された。IL-6によって誘導されるケモカインCXCL1(C-X-C motif chemokine ligand 1)の肺における発現増加がAKIモデルで観察され、CXCR2(C-X-C motif chemokine receptor 2)欠損マウスまたは抗CXCL1中和抗体によってCXCL1シグナルを遮断した場合、肺における好中球浸潤が減少した。これらの所見は、血中に循環するIL-6がAKIにおける肺損傷の病

原性メディエーターであることを示唆している²⁰⁾。

4. TLR4-HMGB1と肺腎連関

Toll様受容体 (Toll-like receptor : TLR) は病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns : PAMPs) を認識するパターン認識受容体であり, 自然免疫において重要な役割を果たしており, 感染防御のみならず, 様々な病態において炎症反応惹起に関与していることが知られている。中でも, TLR4はリポポリサッカライド (lipopolysaccharide : LPS) を認識するため, 広く検討が加えられていた。我々はAKIが肺病変を増悪させる分子メカニズムには, TLR4および関連分子が関与する可能性があると考え, TLR4機能喪失変異マウス (C3H/HeJ) を用いて, AKIによる肺病変の発症メカニズムにTLR4が関与しているか否かを検討した²¹⁾。C3H/HeJおよびC3H/HeN (野生型) マウスを用いて両腎摘モデルを作成したところ, 肺への好中球浸潤, IL-6, IL-8, TNF (tumor necrosis factor)- α などの炎症性サイトカインの肺組織での発現が変異マウスにおいて有意に低下していた。TLR4リガンドの1つである炎症メディエーターhigh-mobility group B1 (HMGB1) の血中濃度は, TLR4変異の有無にかかわらず, 両腎摘により上昇し, 抗HMGB1中和抗体を両腎摘マウスに投与したところ, C3H/HeN (野生型) マウスにおいてのみ肺における臓器保護作用が認めら

れた。以上の結果から, 両腎摘によって肺に認められた好中球浸潤を主体とした炎症は, HMGB1とTLR4を介した経路により制御されていると考えられた。

HMGB1は主に細胞の核内にヒストン結合蛋白として存在しているが, 一部が細胞質内にも存在しており, 炎症応答や感染に際しては細胞外に放出されて炎症性サイトカインとして機能することが知られている。敗血症においては血中濃度と重症度が相関を示し, 「死のメディエーター」とも呼ばれている。近年, AN69に改良を加えたAN69-ST膜が高効率にHMGB1を吸着できることが報告されており²²⁾, AKIに合併した肺病変に対する効果も期待される。

まとめ

肺と腎臓の臓器間クロストークが存在することは十分に予想されてはいるものの, AKIのような急性期病態において, この臓器間クロストークがどのようなインパクトを有するかについては近年まで明らかにされていなかった。複数の基礎研究によって, ようやく重要な経路が同定されつつあるが, 臨床的にも意義のあるものであるかどうかについての検討は今後の課題である。

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) Bellomo R, et al : Acute kidney injury. *Lancet* 380 : 756–766, 2012.
- 2) Mehta RL, et al : Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 13 : 1350–1357, 2002.
- 3) Russell JA, et al : Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med* 28 : 3405–3411, 2000.
- 4) Chertow GM, et al : Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med* 155 : 1505–1511, 1995.
- 5) Mehta RL, et al : Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit : the PICARD experience. *Kidney Int* 66 : 1613–1621, 2004.
- 6) Liu KD, et al : Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 35 : 2755–2761, 2007.
- 7) Vieira JM Jr, et al : Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med* 35 : 184–191, 2007.
- 8) Pan SW, et al : Acute kidney injury on ventilator initiation day independently predicts prolonged mechanical ventilation in intensive care unit patients. *J Crit Care* 26 : 586–592, 2011.
- 9) Faubel S : Pulmonary complications after acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 15 : 284–296, 2008.
- 10) Lange W : Über eine eigentümliche Erkrankung der kleinen Bronchien obliterans. *Dtsch Arch Klin Med* 70 : 342–364, 1901.
- 11) Roubier CH, et al : Sur certain aspects radiographiques de l'oedème pulmonaire chez les cardio-renaux. *Lyon méd* 152 : 137, 1933.
- 12) Hopps HC, et al : Uremic pneumonitis. *Am J Pathol* 31 : 261–273, 1955.
- 13) Bleyl U, et al : The pathology and biology of uremic pneumonitis. *Intensive Care Med* 7 : 193–202, 1981.
- 14) Doi K, et al : Lung injury following acute kidney injury : kidney-lung crosstalk. *Clin Exp Nephrol* 15 : 464–470, 2011.
- 15) Rabb H, et al : Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int* 63 : 600–606, 2003.
- 16) Grigoryev DN, et al : The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 19 : 547–558, 2008.
- 17) Ishii T, et al : Neutrophil elastase contributes to acute lung injury induced by bilateral nephrectomy. *Am J Pathol* 177 : 1665–1673, 2010.
- 18) 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.
- 19) Klein CL, et al : Interleukin-6 mediates lung injury following ischemic acute kidney injury or bilateral nephrectomy. *Kidney Int* 74 : 901–909, 2008.
- 20) Ahuja N, et al : Circulating IL-6 mediates lung injury via CXCL1 production after acute kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 303 : F864–872, 2012.
- 21) Doi K, et al : The high-mobility group protein B1-Toll-like receptor 4 pathway contributes to the acute lung injury induced by bilateral nephrectomy. *Kidney Int* 86 : 316–326, 2014.
- 22) Yumoto M, et al : *In vitro* evaluation of high mobility group box 1 protein removal with various membranes for continuous hemofiltration. *Ther Apher Dial* 15 : 385–393, 2011.