急性腎障害の新たな診断と治療

土井 研人

Key words 急性腎障害, KDIGO診断基準, バイオマーカー, 迷走神経刺激, アンジオテンシンII, 血液浄化療法

はじめに

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) は、幅広い疾患スペクトラムを有する症候群であり、さまざまな臨床経過において発症し得る臓器障害の1つである。例えば、院内発症と院外発症のAKIにおいては重症度と予後の関係が異なる等、clinical contextを考慮する必要があることが示されている¹⁾。一方で、AKIは、どのような臨床場面においても、死亡率等の予後アウトカムを有意に悪化させることが数多くの疫学研究において報告されており²⁾、喫緊に克服すべき症候群であると考えられる。AKIの予後改善のためには、早期診断及び早期介入による新たな治療戦略が必要不可欠であるという考えのもと、この十数年に亘り、多くの基礎研究及び臨床研究が行われてきた (図1)。

1. AKIという概念と診断基準

急激な腎機能低下に伴い、生体恒常性の維持が困難となった病態は、当初は急性腎不全 (acute renal failure : ARF) として認識されていた。遡ると、1900年頃から、急激に乏尿に陥り死に至る病態が文献上記載されており、第二次大戦時には数時間程度の四肢の挫滅・圧迫から救出された症例が救出後に急激な経過で腎不全を呈して死亡することをロンドンのBaywatersとBeallが報告している³⁾。1951年には、腎臓生理学者であるHomer W. Smithが「The kidney : structure and function in health and disease」のなかで、初めて急性腎不全 (acute renal failure : ARF) という用語を記述している。

以降、半世紀以上に亘り、急激な腎機能低下を呈する病態はARFとして認識されていたが、統一された診断基準は存在しなかった。2004年に腎臓医 (nephrologist) のみならず、集中治療

東京大学救急科学

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 18. Emerging diagnostics and therapeutics in acute kidney injury.

Kent Doi : Department of Acute Medicine, The University of Tokyo, Japan.

本講演は、平成30年4月15日 (日) 京都市・京都市勤業館 (みやこめっせ)/ロームシアター京都にて行われた。

図1 AKIあるいはARFでヒットする論文数

Pubmedにて以下の検索式を用いて検索を行った(2018年4月13日現在).
 ("acute kidney injury"[MeSH Terms] OR ("acute"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "acute kidney injury"[All Fields] OR ("acute kidney injury"[MeSH Terms] OR ("acute"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "injury"[All Fields]) OR "acute kidney injury"[All Fields] OR ("acute"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "acute renal failure"[All Fields])

表 KDIGO ガイドラインによる AKI 診断基準と重症度分類

定義	1. Δ sCre >0.3 mg/dl (48 h 以内) 2. sCre の基礎値から 1.5 倍上昇 3. 尿量 0.5 ml/kg/h 以下が 6 h 以上持続	
	sCre	尿量
Stage1	Δ sCre >0.3 mg/dl or sCre 1.5~1.9 倍上昇	0.5 ml/kg/h 未満 6 h 以上
Stage2	sCre 2.0~2.9 倍上昇	0.5 ml/kg/h 未満 12 h 以上
Stage3	sCre 3.0 倍~上昇 or sCre >4.0 mg/dl までの上昇 or 腎代替療法開始	0.3 ml/kg/h 未満 24 h 以上 or 12 h 以上の無尿

定義 1~3 の 1 つを満たせば AKI と診断する。sCre と尿量による重症度分類では重症度の高い方を採用する。

医 (intensivist) を構成員とした Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) が RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Disease) 基準を提唱し、国際的に統一された初めての診断基準として注目され、いくつかの修正が加えられ、2012年、腎疾患に関するガイドラインを作成する国際的な組織である Kidney disease improving global outcomes (KDIGO) から KDIGO 診断基準が示されるに至った (表)。

同時に、2005年頃には ARF は AKI と呼び替えられるようになった。従来、ハイリスクであることを理由に、侵襲的な治療の適応と判断されなかった超高齢者等の症例に対し、カテーテル治療や低侵襲手術を中心とした積極的治療が盛んに行われるようになり、その結果として、ICU (intensive care unit) において心不全・敗血症・多臓器不全に急激な腎障害が合併する症例が増加した。AKI の合併は予後を有意に悪化させる

図2 糸球体濾過の低下と
血清クレアチニン値の変化

糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) が急激に低下しても、血中クレアチニン濃度の上昇は緩徐である。

ことが広く認識されるようになり、集中治療医がこの病態を重要視するようになり、腎臓医と共同してAKIという概念を提唱するに至った。AKIは腎臓に生じた病態ではあるが、敗血症や多臓器不全といった全身性疾患のなかでの役割が目目され、腎臓専門医以外が診療にあたることが多いといった特徴がある。

AKIにおいては、腎臓医のみならず、ICUにおいて重症症例の診療に従事する集中治療医の存在は必要不可欠である。我が国においても、日本腎臓学会、日本集中治療医学会、日本透析医学会、日本急性血液浄化学会、日本小児腎臓病学会の5学会合同による「AKI（急性腎障害）診療ガイドライン2016」（2016年）が発表された。このガイドラインにおいては、発表後4年を経過したKDIGOによるAKI診断基準が評価された。「AKI診断に際してKDIGO診断基準を使用すべきか？」というクリニカルクエスチョンに対し、網羅的に検索・抽出された観察研究が検討され、AKIと診断された症例の生命予後予測において、KDIGO診断基準を用いることが提案されている。

2. AKIバイオマーカー

前述のとおり、AKI診断においてはKDIGO診断基準が用いられるが、血清クレアチニン濃度の上昇と尿量によって診断及び重症度判定がなされている（表）。血液中の血清クレアチニン濃度は、糸球体濾過が減少し、結果的に体内にクレアチニンが蓄積することにより上昇が認められるものであり、腎組織障害をリアルタイムに検出するのは困難であることは以前より指摘されていた（図2）。特に、集中治療領域において生じるAKIの主たる障害部位が尿細管であることから、尿細管上皮細胞の障害によって血中あるいは尿中に放出される物質を同定・測定し、新規AKIバイオマーカーとして臨床応用することが試みられてきた⁴⁾。なかでも、L型脂肪酸結合蛋白（liver type fatty acid binding protein : L-FABP）と好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（neutrophil gelatinase-associated lipocalin : NGAL）は我が国の保険診療においても測定可能となっている。

AKIバイオマーカーは、血清クレアチニン濃度の上昇よりも早期にAKIを鋭敏に検出することを当初の目的として開発され、特に心臓手術後AKIにおいては、早期診断の有用性が繰り返し確認されている⁴⁾。一方、ICUにおいて、敗血症や心不全増悪等の内科的疾患によってAKIを発症する場合には、全身状態の悪化・改善した症例が混在していることもあり、AKIバイオマーカーの役割は早期診断よりも、むしろ予後予測あるいは可逆性の評価指標として検討されつつある。可逆的なAKIとは、いわゆる腎前性AKIのことを指し、補液あるいは昇圧薬によって腎灌流圧を維持することで、容易に糸球体濾過が回復し、血清クレアチニン濃度の低下と尿量増加が得られる病態である。尿細管上皮細胞障害を反映するL-FABPとNGALは腎前性AKIではわずかに上昇するにとどまることが、動物実験及び臨床研究^{5,6)}において確認されている。AKIの鑑

別診断のみならず、新規薬剤開発においては、可逆的で新規薬剤臨床研究ではノイズとなり得る腎前性AKIを除外することは重要であり、エントリー基準においてAKIバイオマーカーを使用することが今後は増加すると思われる。

3. AKIに対する新たな治療戦略

迷走神経刺激が免疫系を介して炎症反応を抑制すること、敗血症、関節リウマチ、炎症性腸疾患等の病態において迷走神経刺激が保護的に作用すること、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor: $\alpha 7$ nAChR) を介する経路が炎症制御において重要であることが報告されている。 $\alpha 7$ nAChRは神経細胞のみならず、マクロファージにも存在しており、リポポリサッカライドによって惹起されるTNF (tumor necrosis factor)- α 産生は迷走神経刺激によって抑制される。AKIにおいても、このような神経-免疫連関が保護的に作用することが明らかとなった。Inoueらの検討によれば、腎虚血再灌流障害を惹起する24時間前に迷走神経刺激を行うことで腎保護作用が得られること、そして、脾摘によってその効果が消失することがわかった⁷⁾。脾細胞移入実験により、迷走神経刺激を受けたマウスから採取した脾細胞が腎保護効果を示すこと、ドナーマウスとして $\alpha 7$ nAChRノックアウトを用いた場合には脾細胞移入が無効になることを確認し、迷走神経刺激による保護効果が脾細胞における $\alpha 7$ nAChRを介していることを証明した。迷走神経刺激は、欧州連合及び米国において難治性てんかん、難治性うつに対して臨床応用され、我が国においては2010年に難治性てんかんへの保険適用を取得している状況であり、AKIに対する画期的な治療方法として臨床応用されることが期待される。

敗血症性AKIは複合的な病態であり、種々の炎症反応による尿細管上皮細胞障害に加え、傍

尿細管毛細血管における微小循環障害、糸球体循環においては、輸出細動脈拡張における糸球体濾過低下も生じている。アンジオテンシンIIは強力な血圧上昇作用を有する生理活性物質であり、糸球体においては、輸入細動脈と比較して輸出細動脈をより強く収縮させる。羊を用いた動物実験においては、敗血症性AKIに対してアンジオテンシンIIを投与すると、糸球体内血圧が維持され、糸球体濾過の減少を抑止し得ることが示されている⁸⁾。2017年、New England Journal of Medicineに発表されたATHOS-3研究⁹⁾では、主に敗血症に起因する血液分布異常性(血管拡張性)ショック患者を対象にアンジオテンシンII投与の昇圧効果が検証された。この多施設ランダム化比較試験では344人がエントリーされ、一次エンドポイントである有意な血圧上昇が得られた。一方、28日死亡率及びAKI発症率には有意な差は認められなかった。本研究の結果に基づき、米国FDA (Food and Drug Administration) は、アンジオテンシンIIの敗血症性あるいは血液分布異常性ショックに対する投与を承認しており、今後はAKI発症率あるいは死亡率といったハードエンドポイントの改善が得られるか否かが注目されるであろう。一方、慢性腎臓病あるいは動脈硬化性疾患においては、アンジオテンシンIIによる臓器障害の惹起・進展について数多くの知見があり、慢性腎臓病の進展を抑止するためにレニン・アンジオテンシン系阻害薬を投与することは、強固なエビデンスによって支持されている。従って、ショック離脱までの短期間におけるアンジオテンシンIIの投与によってどの程度の臓器障害を生じ得るかに関する検証も必要であろう。

4. AKIに対する血液浄化療法の開始時期

AKIに対する新規薬剤開発が進められている状況であるものの、重症AKI症例に対する生命維持には、血液浄化療法は必要不可欠である。

肺水腫を伴い、利尿薬に抵抗性の体液過剰がある場合や高カリウム血症をはじめとした重篤な電解質異常を伴う場合、酸塩基平衡の異常が著明な場合等、いわゆる「絶対適応」に対する腎代替療法の開始に異論は少ない。しかし、これらの「絶対適応」を呈していない場合のAKIに対する急性血液浄化療法開始の適切なタイミングは、AKI診療におけるコントラバーシーの1つとなってきた。2016年、Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury (AKIKI) 研究¹⁰⁾とEarly vs Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury (ELAIN) 研究¹¹⁾という2つのRCTが発表された。AKIKI研究では、フランスICUにおけるステージ3 AKI症例、且つ人工呼吸器管理もしくは昇圧剤使用症例が対象となり、早期開始群と待機的開始群の60日後死亡率における差は認められなかった。ELAIN研究では、ステージ2 AKI症例が対象となり、AKIKI研究と同様、ランダム化直後から血液浄化を開始する早期開始群とステージ3に進展するまで待機した待機的開始群が比較された。プライマリ・アウトカムは90日死亡率であり、早期開始群が待機的開始群に比較して有意に低い死亡率を示した。「AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン2016」では、このように相反する結果を含めてメタ解析が行われ、AKIに対する早期の血液浄化療法開始が予後を改善するエビデンスは乏しく、臨床症状や病態を広く考慮して開始時期を決定すべきであるという推奨を提示するに至っている。ただし、各研究の間

で統一された基準が用いられておらず、これらの臨床研究を統合して解釈することが妥当であるかどうかを十分に考慮する必要がある。

まとめ

AKIはさまざまな臨床経過において生じ得る症候群であり、特にICUでの発症頻度は高く、予後を有意に悪化させる。現在、最も広く用いられている診断基準では、血清クレアチニン濃度と尿量が用いられているが、より鋭敏な新規バイオマーカーが臨床応用されるに至っている。これらは尿細管上皮細胞障害を反映することから、輸液に迅速に反応する腎前性AKIを除外鑑別することが可能であり、今後の新規AKI治療薬開発においてもエントリー基準として有用であろう。特異的なAKI治療が臨床的に存在しない状況ではあるが、迷走神経刺激やアンジオテンシンII投与といった病態生理に基づく新たなAKI治療法も検討されている。一方、重症AKIに対する最後の砦として広く用いられている血液浄化療法においては、ランダム化比較研究の結果が相反しており、未だ至適な開始時期は不明である。このように、AKIにおける診断及び治療には今後も発展の余地があり、AKIを発症する重症症例の予後改善にはさらなるブレイクスルーが求められている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：土井研人；講演料 (協和発酵キリン)、研究費・助成金 (扶桑薬品工業)

文献

- 1) Inokuchi R, et al : Differences in characteristics and outcomes between community- and hospital-acquired acute kidney injury : A systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol* 88 : 167–182, 2017.
- 2) Bellomo R, et al : Acute kidney injury. *Lancet* 380 : 756–766, 2012.
- 3) Bywaters EG, Beall D : Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *Br Med J* 1 : 427–432, 1941.
- 4) Koyner JL, Parikh CR : Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness. *Clin J Am Soc Nephrol* 8 : 1034–1042, 2013.
- 5) Doi K, et al : Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury. *Kidney Int* 82 : 1114–1120, 2012.
- 6) Nickolas TL, et al : Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 148 : 810–819, 2008.
- 7) Inoue T, et al : Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through $\alpha 7$ nAChR+ splenocytes. *J Clin Invest* 126 : 1939–1952, 2016.
- 8) Wan L, et al : Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis. *Crit Care* 13 : R190, 2009.
- 9) Khanna A, et al : Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 377 : 419–430, 2017.
- 10) Gaudry S, et al : Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 375 : 122–133, 2016.
- 11) Zarbock A, et al : Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury : The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315 : 2190–2199, 2016.