急性腎障害 (AKI) の最新診療

土井 研人

要 旨

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) は、急激な腎機能低下と組織の障害を呈する症候群であり、さまざまな臨床経過において合併すると予後を有意に悪化させる臓器障害である。早期にAKIを診断して適切なタイミングで治療的介入を行うことがAKIの予後改善には必要であるが、血清クレアチニン値及び尿量に基づくAKI診断と保存的治療がAKI診療の中心となっている現状がある。一方、診断においては、新規バイオマーカーが複数開発されて臨床応用に至っており、治療においても、数多くの基礎研究で得られた成果の一部が臨床の場で検証されつつある。AKIは可逆的な病態ではなく、長期的にはCKDの発症・進展のリスク因子であることも認識されるようになった。このように、AKI診療においては予後改善を得るために解決すべき課題があり、さらなる研究成果が期待されている。

〔日内会誌 108 : 1212~1218, 2019〕

Key words 急性腎障害, 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

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、多種多様な臨床場面において生じ得る臓器障害である。急激な腎機能低下と組織学的な腎障害の程度はさまざまであるが、AKIの発症があらゆる症例の予後を確実に悪化させることは数多くの疫学研究で繰り返し報告されており、特に集中治療領域においては、克服すべき疾患の1つと認識されている。さらに、AKIを呈した症例の長期的な腎予後、すなわち、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の発症・進展が注目されている。

1. AKI診断基準

AKIに関する国際的統一診断基準は、2004年に発表されたRIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease) 基準に始まり、いくつかの修正を経て2012年に発表されたKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 基準 (表) が広く用いられるようになった。KDIGO基準が発表された4年後には、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ならびに日本小児腎臓病学会からなる5学会合同委員会から「AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン2016」(AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン作成委員会, 2017年)¹⁾ が示された。「AKI診断に際してKDIGO診断基準

東京大学救急科学
The Cutting-edge of Medicine ; Update of acute kidney injury.
Kent Doi : Department of Acute Medicine, The University of Tokyo, Japan.

表 KDIGOガイドラインによるAKI診断基準と重症度分類

(Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group.
KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int 2 : 1-138, 2012)

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ほうを採用する。

を使用すべきか？」というクリニカルクエスチョンに対し、網羅的に検索されて抽出された観察研究が検討され、11編の観察研究においてKDIGO基準によるAKI診断はRIFLEあるいはAKIN (Acute Kidney Injury Network) 基準よりも高い精度あるいは同等に院内死亡率を反映することがわかった。この結果をもとに、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。

AKIのうち、乏尿性AKIは非乏尿性AKIと比較して予後が悪いことは広く知られている。従って、KDIGO診断基準においても、血清クレアチニン基準と尿量基準のどちらに該当するかで予後が異なる可能性が懸念される。ピッツバーグ大学ICU (intensive care unit) からの報告では、成人患者32,045例を対象とした解析が行われ、血清クレアチニン基準を満たさない場合でも、乏尿単独で長期的な死亡に関連したとされている²⁾。「AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン2016」では、このような複数の観察研究を統合し、血清クレアチニン単独による重症度よりも尿量を加えた重症度の方がより正確に生命予後及び腎予後を反映するため、可能な限り、尿量による重症度も評価することを提案するとしている。ただし、全てがICUにおける検討であり、外来及び一般病棟での観察研究が含まれてい

ない点については、注意を要する。

2. AKIバイオマーカー

KDIGO診断基準は血清クレアチニン濃度と尿量を用いたものであり、どのような医療機関においても、簡便にAKIを診断できるよう配慮されている。一方、これら血清クレアチニンと尿量の2つの指標は、急激な腎機能低下、あるいはどの程度まで腎組織が破壊損傷されたかを迅速且つ正確に示すことができない。この点を克服すべく、新たなAKIバイオマーカーがいくつか開発され、実際の臨床においても測定可能となっている。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。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結合性リポカリン (neutrophil gelatinase-associated lipocalin : NGAL) は我が国の保険診療において測定可能である。

尿中L-FABPと尿中NGALにはどのような違いがあるのであろうか。ICU入室時の尿中L-FABP、尿中NGALに各種臨床検査指標を加えて主成分

図1 AKIバイオマーカーと臨床検査指標の主成分分析 (文献3より改変)

分析を行った結果、L-FABPとNGALが直交し異なる特徴を有することが示された(図1)³⁾。NGALは血清クレアチニン、炎症を示すCRP(C-reactive protein)と白血球と同方向にあり、L-FABPは肝酵素とビリルビン、さらに、組織低酸素を示唆する乳酸と同方向にあった。近年改定された敗血症診断基準Sepsis-3における敗血症性ショックの定義に含まれる乳酸値が2 mmol/lを超えるものに限定すると、ROC(receiver operating characteristic)解析ではNGALがL-FABPよりも優れていた。これらの結果をもとに、我々はICU入室後のAKI発症予測のアルゴリズムを作成した(図2)。

「AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016」では、これら新規AKIバイオマーカー測定についても、クリニカルクエスションが複数設定されている。AKIの早期診断に関しては、尿中NGAL、L-FABP共に有用性があり、測定することが提案されているが、AKI重症度や生命予後の予測においては、尿中NGALの有用性が限定的と判断され、尿中L-FABPについては不明であると結論付けられている。特筆すべきは、血清ク

図2 バイオマーカーを用いたAKI発症予測アルゴリズム (文献3より改変)

レアチニンあるいは尿量に基づいて診断されたAKIへの介入と、AKIバイオマーカーによる診断に基づいたAKIへの介入を比較した研究こそが、新規AKIバイオマーカーによる診断が真に有用であることを証明できることも「AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016」において記載されている。このような研究は未だ行われていないが、近年、新規AKIバイオマーカーをエントリー基準に採用した介入研究が発表されている。その1つがEarly versus Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury (ELAIN) study⁴⁾である。ドイツにおける単施設ランダム化比較試験であり、231名のステージ2のAKI且つ血清NGAL>150 ng/mlを呈した症例が対象となり、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。結果は、プライマリアウトカムである90日死亡率が早期開始群において待機的開始群よりも有意に低かった(39.3%vs 54.7%, P=0.03)。可逆的AKIあるいは腎前性AKIと呼ばれる病態は、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)}にて確認されている。AKIに対する新規薬剤・治療法開発においては、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。また、薬剤性腎障害等に多い非乏尿性AKIに限定した検討はこれまで行われていないものの、尿量が保たれた状況でのAKIの組織学的損傷程度を評価するに際しても、AKIバイオマーカーは有用であると考えられる。

3. バイオマーカーと臨床指標の組み合わせ

従来、腎代替療法の開始を迷う場面等で経験的にフロセミドを投与し、その反応をみることは数多く行われてきたが、AKIの重症度の進展を予測する手法の1つとして、フロセミド負荷試験（furosemide stress test：FST）が提唱された。FSTは、AKI重症度分類でステージ1または2のAKI患者に対し、1.0 mg/kgのフロセミドをボラス投与し、その後、2時間の尿量を測定するものである。この間の尿量が200 ml未満であった場合には、ステージ3のAKIへの進展を有意に予測できたと報告されている⁷⁾。各種のAKIバイオマーカーと比較しても、FSTの予測能は有意に高いという結果⁸⁾も示されており、注目された。一方、FSTに反応する非AKI進展症例では、数時間でリットル単位の利尿がつくこともあり、安全性が懸念される。NGALが高値であり、AKIハイリスクの症例に限定したFSTの施行が実際の臨床により即したものであることも提唱されている⁹⁾。小児AKIに対して複数の臨床指標を組み合わせたrenal angina index（RAI）は、AKIが3日以上継続し、積極的な介入が必要とな

る可能性が高いと予測される「persistent AKI」予測に有用であることが報告されており、RAIにAKIバイオマーカーを組み合わせることで、さらなる精度の向上が認められることも報告されている^{10,11)}。このように、従来用いられてきた臨床指標にAKIバイオマーカーが新たな情報を追加することで、診断あるいは重症度評価の精度向上が得られることが検証されつつある。

4. AKIに対する新たな治療の可能性

1) 迷走神経刺激

迷走神経刺激は免疫系を介して炎症反応を抑制し、そのメカニズムとして、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体（ $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor： $\alpha 7$ nAChR）を介する経路が重要であることが報告されている。 $\alpha 7$ nAChRは神経細胞とマクロファージに存在し、敗血症、関節リウマチならびに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も知られている。このような神経-免疫連関がAKIにおいても保護的に作用することが明らかとなった。マウスに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、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が示され、迷走神経刺激による保護効果が脾細胞における $\alpha 7$ nAChRを介していることが報告されている¹²⁾。迷走神経刺激はEU（European Union）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に対する新たな治療方法として臨床応用されることが期待される。

2) アンジオテンシンII

敗血症性AKIでは、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が生じている。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、糸球体濾過量の減少を抑止し得ることが示されている¹³⁾。ATHOS-3 (Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock 3) 研究¹⁴⁾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。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が、エントリー時に血液浄化療法を必要とした重症AKIに限定したサブ解析では、28日死亡率及び透析離脱がアンジオテンシンII投与群で有意に良好な結果であった¹⁵⁾。本研究の結果に基づき、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いる。

3) 代謝・ミトコンドリア障害

腎尿細管は絶え間なく原尿を再吸収していることから、尿細管上皮細胞はエネルギー需要が非常に大きい細胞である。ミトコンドリア新生 (mitochondrial biogenesis) の主たる制御因子である peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α (PGC-1 α) は、マウス敗血症性AKIモデルにおいてその発現が低下し、さらに、PGC-1 α ノックアウトマウスではLPS (lipopolysaccharide) による敗血症性AKIが増悪することが既に報告されていた¹⁶⁾。PGC-1 α は脂肪酸酸化に必要なエネルギーキャリアであるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (nicotinamide adenine dinucleotide : NAD) 合成にも関

与することが知られており、NADによる腎保護作用についても新たな報告が加えられた¹⁷⁾。腎メタボライトを用いたパスウェイ解析によってNAD前駆体であるナイアシンアミド (NAM) の重要性が示唆され、NAMを外因性に投与することで腎臓のNAM濃度は上昇し、虚血後の脂肪の蓄積が正常され、PGC-1 α ノックアウトマウスでの虚血性AKIを軽減することが明らかとなった。トリプトファンからNADの*de novo*合成に関与する酵素であるquinolinate phosphoribosyl-transferase (QPRT) が腎保護に関与することも遺伝子改変動物を用いた検討により明らかになった¹⁸⁾。ヒトAKIを用いた検討では、尿quinolinate/tryptophan比がQPRT活性低下及び予後悪化と関連し、経口NAM投与が第I相臨床試験として既に行われ、血清クレアチニン濃度上昇の抑止と関連したことも報告されている。

5. AKIの長期予後

AKIは可逆的な病態であり、急激な腎機能低下からほぼ完全にAKI発症前の状態に戻ることがほとんどであると考えられていたが、近年、AKIからの回復過程において発症前の腎機能までには戻らないこと、AKI発症後よりCKDの進展が加速することが強調されるようになった。また、数多くの疫学研究において、AKI発症のリスクとしてCKDが最も強い因子の1つであると報告されている (acute-on-chronic)。さらに、Chawlaらは、このような状況をAKI及びCKDが相互に連結した症候群の1つとしてとらえるべきであると提唱している (図3)¹⁹⁾。すなわち、CKDがAKIのリスクであると同時に、AKIもCKDのリスクである、その根底には両者に共通したリスク因子が存在することを認識する必要がある、アウトカムとして評価する項目も共通であるという考えが提示された。

「AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン2016」では、「AKIの長期予後は不良である。よって、

図3 AKIとCKDはinterconnected syndromeである (文献19より改変)

発症3カ月後を目安に患者の状態を確認し、それに応じて長期にフォローアップすることを提案する」と記載されている。医療経済的な観点からは、CKD進展のハイリスク患者のみを抽出し、フォローアップにつなげることが望ましいと考えられるが、現時点でAKI患者の長期予後のリスク層別化に関して一定の基準は定められていない。我々の検討においては、ICU滞在中にAKIと診断された成人症例で退院時に複合エンドポイントmajor adverse kidney events (MAKE；死亡，維持透析への移行，eGFR (estimated glomerular filtration rate)のベースラインから1/2未満への低下)を認めなかった症例のうち約30%において、CKDの進展を認めた。多変量ロジスティック解析では、ICU入室時の尿中NGALと男性のみが2年後のCKD進展に有意に

関連する因子であった²⁰⁾。このように、AKIバイオマーカーを指標とした急性期の腎組織障害の評価がAKIからCKDへの進展予測に有用である可能性がある。

まとめ

AKIはどのような臨床経過においても生じ得る症候群であり、予後を有意に悪化させる。これまでのAKI診断基準では、血清クレアチニン濃度と尿量が採用されているが、今後の新規AKI治療薬剤開発において、尿細管上皮細胞障害を反映するAKIバイオマーカーは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、アンジオテンシンIIあるいはNAM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。また、AKIを呈した症例が致命的重篤な状況から回復しても、長期にCKDに移行することも問題である。このように、AKIにおける診断・治療には、予後の改善に寄与でき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：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) AKI（急性腎障害）診療ガイドライン作成委員会編：AKI（急性腎障害）診療ガイドライン2016. 日本腎臓学会誌 59 : 419-533, 2017.
- 2) Kellum JA, et al : Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol* 26 : 2231-2238, 2015.
- 3) Asada T, et al : Impact of clinical context on acute kidney injury biomarker performances : differences between neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid-binding protein. *Sci Rep* 6 : 33077, 2016.
- 4) 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.
- 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) Chawla LS, et al : Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 17 : R207, 2013.
- 8) Koyner JL, et al : Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol* 26 : 2023-2031, 2015.
- 9) Matsuura R, et al : Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. *Ann Intensive Care* 8 : 8, 2018.
- 10) Basu RK, et al : Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 64 : 2753-2762, 2014.
- 11) Matsuura R, et al : Use of the Renal Angina Index in Determining Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep* 3 : 677-683, 2018.
- 12) Inoue T, et al : Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through $\alpha 7nAChR+$ splenocytes. *J Clin Invest* 126 : 1939-1952, 2016.
- 13) Wan L, et al : Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis. *Crit Care* 13 : R190, 2009.
- 14) Khanna A, et al : Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 377 : 419-430, 2017.
- 15) Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock 3 (ATHOS-3) Investigators : Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II. *Crit Care Med* 46 : 949-957, 2018.
- 16) 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.
- 17) Tran MT, et al : PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. *Nature* 531 : 528-532, 2016.
- 18) Poyan Mehr A, et al : De novo NAD⁺ biosynthetic impairment in acute kidney injury in humans. *Nat Med* 24 : 1351-1359, 2018. doi : 10.1038/s41591-018-0138-z.
- 19) Chawla LS, et al : Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 371 : 58-66, 2014.
- 20) Isshiki R, et al : Association of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin with long-term renal outcomes in ICU survivors : A Retrospective Observational Cohort Study. *Shock* 46 : 44-51, 2016.