

AKIに対する治療戦略

東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科
南学正臣

東京都文京区本郷7-3-1
郵便番号113-8655
電話：03-3815-5411
e-mail：mnangaku-tky@umin.ac.jp

Key words：AKI、低酸素、虚血、RIFLE、AKIN

要約

AKIは、世界的に共通の診断基準により、急激に腎機能が低下するような病態を早期に発見し対応するために出された概念である。AKIの治療に重要なのは、全身の循環動態を改善して腎血流を保ち、栄養管理を正しく行い、必要な場合は速やかに血液浄化療法に踏み切ることである。本項では、血液浄化療法の開始時期などの問題には触れず、AKIの治療における薬物療法の有効性について、これまでの臨床研究の結果に基づいて論じ、更なる最近注目されているAKIの長期予後についても言及する。

1. 急性腎不全とAKI

急激な腎機能低下には、以前は「急性腎不全」という病名が使用された。しかしながら、臨床研究などにおいて様々な診断の基準が用いられ混乱を来たしたことから、より早期からの治療が望まれるにも関わらず急性腎不全は腎機能が既に低下した状態で下される診断であることなどが問題となった。このため、腎機能低下を必要条件とせず、「腎機能低下の発生が予想されるような強い障害が腎臓に加わった病態」を示すものとして新たにAcute Kidney Injury (AKI) という概念が出され、世界共通の診断基準が設立された。RIFLE分類⁽¹⁾を表1に示す。

表1 RIFLE分類

	基礎値に対する血清クレアチニンの上昇	尿量
Risk	1.5倍以上	0.5ml/kg/hr未満が6時間以上持続
Injury	2倍以上	0.5ml/kg/hr未満が12時間以上持続
Failure	3倍以上、または血清クレアチニン4mg/dL以上で0.5mg/dLの急上昇	0.5ml/kg/hr未満が24時間以上持続、または無尿が12時間以上持続
Loss	4週間以上継続する完全な腎機能喪失	
End stage kidney disease	末期腎不全	

更に、その後出されたAKIN⁽²⁾の分類を表2に示す。

重要な変更点は、RIFLE 分類におけるLとEはAKIの結果であるとして、R、I、Fのみを stage 1～3とし、更に「48時間以内」という発症の時間軸の明確化を行ったことである。

しかしながら、現時点での診断基準にも、問題がないわけではない。診断には、血清 Cr の上昇を評価するために基本的に前値の情報が必要とされている（ない場合はRIFLE 基準では eGFR 75と仮定、AKIN では48時間かけて経過を比較することになっている）。CKD 合併症例（いわゆる acute-on-chronic）と合併のない症例を同等に扱うことの妥当性や腎前性と腎性の AKI を同等に扱うことの妥当性が検証されていない。また、Cr による基準と尿量による基準を同じstageに分類しているが、本当に同程度の重症度を反映しているかも不明である。

2. AKIの一般的対応

初期治療（early goal-directed therapy：EGDT）として、ハイリスクの周術期の患者および sepsis の患者に対して、特に低心拍出量を伴う場合、6時間以内に臓器低灌流を是正し酸素供給を改善させる初期対応としての循環管理：EGDT がICU 領域でのAKI 発症の予防および治療に非常に必要である。生理学的な目標設定としては、以下の目標が現在提唱されている。

- A：平均動脈圧（MAP）65 mmHg 以上
- B：中心静脈圧（CVP）8～12 mmHg
- C：血中乳酸値の正常化
- D：中心静脈酸素飽和度（ScvO₂）70%以上

E：尿量 0.5 mL/kg/時以上を確保

栄養管理としては、炎症性サイトカインにより異化の亢進がみられることが多いため、十分な熱量が必要（35～40kcal/kg/日）である。敗血症、MODSではさらに20～50%増加させる。アミノ酸投与量は、内科的疾患ではカロリー窒素（C/N）比300～500、蛋白0.5～0.8g/kg/日とする。また、MODSを伴う例、特に血液浄化療法を行っている場合には、0.9～1.2g/kg/日程度に増やす。電解質については、Naをできる限り制限（食塩量相当で<5～7g）することが重要である。

3. AKIの薬物療法

(a) 利尿薬

乏尿性AKIは、非乏尿性AKIに比べ予後不良とされているが、これは元々が乏尿性AKIが腎臓の障害がひどいことの結果であることを反映している。利尿薬により乏尿性AKIを非乏尿性AKIにしても、予後は改善しない。

成人の9つの randomized controlled trial の合計849名の患者を対象としたメタ解析では、furosemide の使用は院内死亡（relative risk 1.11, 95% confidence interval 0.92 to 1.33）にも腎代替療法の必要性（0.99, 0.80 to 1.22）にも影響を与えず、むしろ高用量では聴力障害を引き起こすことが分かった⁽³⁾。

利尿薬による過剰な体液量の低下やRAS系の活性化が起こらないように、明らかな体液量過剰がある場合に適切な有効循環血液量の維持を目的として使用するべきである。また、利尿薬による体液管理には固執しすぎることなく、必要な場合は速やかに血液浄化療法による体液管理に移行するべきである。

表2 AKIN分類

	基礎値に対する血清クレアチニンの上昇	尿量
Stage 1	1.5倍以上、または 0.3mg/dL 以上	0.5ml/kg/hr未満が6時間以上持続
Stage 2	2倍以上	0.5ml/kg/hr未満が12時間以上持続
Stage 3	3倍以上、または血清クレアチニン4mg/dL以上で0.5mg/dLの急上昇、または血液浄化療法の施行	0.5ml/kg/hr未満が24時間以上持続、または無尿が12時間以上持続

(b) 低用量ドーパミン

以前、いわゆる“renal dose”のドーパミンが腎血流を増やしてAKIの予後を改善するのではないかと期待された。しかしながら、SIRSの2つ以上のクライテリアを満たし、乏尿あるいは血清クレアチニンの上昇がある患者を対象にした多施設無作為2重盲検プラセボ比較試験であるAustralian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Groupで324名を解析したところ、血清クレアチニンのピーク値、血清クレアチニンの上昇値、血清クレアチニンが上昇した患者数、腎代替療法を必要とした患者数のいずれにおいてもプラセボと比べ差が認められなかった⁽⁴⁾。同試験では、集中治療室の在室期間、入院期間、死亡のいずれにおいても、やはり差がみられていない。61の臨床研究における3359名の患者のメタ解析でも、低用量ドーパミンは死亡(0.96, 0.78 to 1.19)、腎代替療法の必要性(0.93, 0.76 to 1.15)に差を認めなかった⁽⁵⁾。おそらく、健常の腎臓では“renal dose”として働くドーパミンも、病的腎臓ではそのような効果は及ぼさないのではないかと考えられ、不整脈などの副作用もありうるため、現在では腎保護目的では使用されない。国際敗血症診療ガイドライン Surviving Sepsis Campaign でも、エビデンスレベル1Aで「推奨されない」としている。

(c) hANP

AKIのある、あるいはAKIの危険のある成人入院患者に対するhANPとその他の治療を比較した無作為コントロール試験(19の試験で、患者数1861名)のメタ解析では、心血管などのmajor surgery後のAKIについて、低用量においてのみ血液浄化療法の頻度を有意に低下させる効果があった(0.35, 0.18 to 0.70)。一方、高用量のhANPの後期AKIでの投与は、低血圧や不整脈の副作用を上昇させる傾向があった。このため、早期AKIでの低用量投与が有効である可能性があるが、更なる臨床研究による検討が必要である⁽⁶⁾。

(d) 新規治療

AKIの重要な原因は、腎臓の虚血と低酸素である。低酸素状態は種々の臓器にとって致命的な病態を惹起するため、生体は低酸素下における遺伝子発現を制御するマスターレギュレーターとして知られる転写因子HIF(Hypoxia inducible factor)を備えている。HIFは、その標的遺伝子のプロモーターあるいはエンハンサー領域に結合し、遺伝子発現を調節することで低酸素に対する様々な生体の防御機構を調節している。HIFにより発現が促される遺伝子の代表的なものとしては、赤血球を増やすerythropoietin、血管新生を促すVEGF、嫌氣的解糖を助ける酵素群やグルコーストランスポーター、抗酸化酵素などがある。HIFを薬理的に活性化することがAKIを軽減することが、動物実験で再現性をもって示されており⁽⁷⁾、臨床への応用が期待されている。

4. 病態特異的治療

(a) 造影剤腎症

いままでの臨床試験で、有効性が確立しているのは造影剤使用前後の輸液療法のみである。造影剤除去を目的とした予防的血液浄化療法は、無効であることが再現性をもって示されており、最近の9つの無作為コントロール試験に登録された751名を対象としたメタ解析でも確認された⁽⁸⁾。

N-acetyl cysteinの効果も有効であるという報告と無効であるという報告が混在し、最近のLIPSIA-N-ACC(Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention AMI N-ACC) Trialでも効果は認められていない⁽⁹⁾。

最近の臨床研究として、集中治療室の患者においてerythropoietinの造影剤腎症に対する効果をみたEARLYARF trialの結果が発表された⁽¹⁰⁾。primary outcomeは、血清クレアチニンの基礎値に対する4日目および7日目の血清クレアチニン値の増加であるが、結果はnegativeであった。しかしながら、バイオマーカーを2種類測定して患者選択をする試験デザインになっており、今後の

AKI の臨床研究デザインを考える上で興味深い。

なお、造影剤腎症の発生の予測には Mehran のスコアが使用される⁽¹¹⁾が、前向き研究での妥当性の検討が行われていないことには留意すべきである。

(b) 溶血性尿毒症症候群

病原性大腸菌が産生する Verotoxin が、腸管や尿細管の上皮細胞、血管内皮細胞などにある Gb3 受容体に作用し、細胞の活性化や細胞死を起こすことによって起こる疾患である。

日本小児腎臓病学会の「腸管出血性大腸菌感染に伴う HUS の診断・治療のガイドライン (改訂版) (平成12年) では、

治療法の基本は支持療法

- 1) 体液管理：輸液、透析
- 2) 高血圧に対する治療
- 3) 輸血

赤血球輸血：Hb を 6g/dl 以上に維持するように輸血

血小板輸血は：出血傾向のある時、外科的処置の前

- 4) 脳症に対する治療
- 5) DIC に対する治療
- 6) 中心静脈栄養

特異的治療法：試験段階のもの

- (1) 血漿交換療法：有効性は認められない
- (2) γ -グロブリン製剤：有効性は認められない
- (3) 抗生剤：HUS を発症している時期では一般的には使用しない。
- (4) 抗血小板剤、プロスタグランディン I₂ (PGI₂)、血漿輸注、ビタミン E、ハプトグロビン：有効性は証明されていないとしている。

溶血性尿毒症症候群の特殊型として、大腸菌感染によらず補体調節蛋白の異常による非典型的溶血性尿毒症症候群がある。これは、血管内皮上で過剰な補体の活性化が起こることにより、内皮細胞障害と血栓形成が起こるまれな疾患である。欧米では抗 C5 ヒト化モノクローナル抗体 eculizumab が治療薬

として認可されている (eculizumab の本邦での保険適応は発作性夜間血色素尿症)。なお、昨年ヨーロッパにおける大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群の流行で、重症患者に eculizumab を使用したところ有効であったという報告がある⁽¹²⁾。実験的には障害血管内皮上では補体の活性化が起こるため、それを抑制することによる治療効果であったと解釈することは可能であるが、大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群での使用については今後更なる検討が必要である。

5. AKI の長期予後

以前、急性腎不全は一過性の病態で、乗り切ることができれば腎機能は完全に回復する、といわれていた。しかしながら、最近の疫学研究で、実は AKI 患者の多くが CKD に移行し、更に末期腎不全になることが分かってきた (13-17)。更に、メタ解析でも AKI によって CKD の危険度は 8.8 倍、末期腎不全の危険度は 3.1 倍になることが示されている⁽¹⁸⁾。一過性の腎臓の障害が、なぜ長期的な腎機能低下を引き起こすかは今後の検討課題であるが、一時的な腎臓の虚血は腎臓の毛細血管の減少を長期的に引き起こす vascular drop が発生することが知られており、これが腎臓の慢性低酸素を引き起こして⁽¹⁹⁾、長期的に腎機能低下を起こす可能性が高い。

6. まとめ

AKI の治療に重要なのは、全身の循環動態を改善して腎血流を保ち、栄養管理を正しく行い、必要な場合は速やかに血液浄化療法に踏み切ることである。これまで、多くの薬の AKI の治療における有効性が評価されてきたが、有効性が証明されたものはなく、むしろ有害であるとされたものすらある。利尿薬は短期的な使用はよいが、確立した AKI における体液管理のために長期にわたって使用することは避ける。低用量ドーパミンも、使用しない。低酸素に対する適応応答を司る HIF を調節する薬物の臨床応用が、将来的に期待される。

文献

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004, 8:R204-R212
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
3. Ho KM, Sheridan DJ: Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ*. 2006;333:420
4. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000;356:2139-43.
5. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al: Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005;142:510-24.
6. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, et al: Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006028.
7. Matsumoto M, Makino Y, Tanaka T, et al: Induction of renoprotective gene expression by cobalt ameliorates ischemic injury of the kidney in rats. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1825-32.
8. Song K, Jiang S, Shi Y, et al: Renal replacement therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol* 2010;32:497-504
9. Thiele H, Hildebrand L, Schirdewahn C, et al: Impact of high-dose N-acetylcysteine versus placebo on contrast-induced nephropathy and myocardial reperfusion injury in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. The LIPSIA-N-ACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction N-ACC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2201-9.
10. Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, et al: Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney Int* 2010;77:1020-30.
11. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1393-9.
12. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, et al: Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. *N Engl J Med* 2011;364:2561-3.
13. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, et al: Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int*. 2009;76:1089-97.
14. Wald R, Quinn RR, Luo J, et al: University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. 2009;302:1179-85
15. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, et al: Dialysis-requiring acute renal failure

- increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009;76:893-9.
16. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al: Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:223-8
 17. James MT, Hemmelgarn BR, Wiebe N, et al: Alberta Kidney Disease Network. Glomerular filtration rate, proteinuria, and the incidence and consequences of acute kidney injury: a cohort study. *Lancet* 2010;376:2096-103.
 18. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR: Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int E-pub*
 19. Nangaku M: Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17-25.