

# AKIにおける体液制御戦略

東京大学医学部附属病院 集中治療部 土井研人

キーワード：急性腎障害，利尿剤，Fluid overload

連絡先：東京大学医学部附属病院救急部・集中治療部

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

Tel：03-3815-5411

Fax：03-5800-8806

E-mail：kdoi-tky@umin.ac.jp

## 要 旨

急性腎障害（acute kidney injury; AKI）はICUにおいて高頻度に生じる臓器障害の一つであるが、AKIに対する治療としては、利尿剤を中心とした複数の薬剤の可能性が示されたものの、大規模RCTにより支持された治療方法は存在せず、適切な腎灌流を保ちつつ腎毒性物質を避けるといった保存的治療戦略が現時点でのスタンダードである。

本来、腎臓は体液の恒常性を維持するために存在している臓器であるが、その機能が破綻したAKIという病態において、全身の循環と恒常性を保ちながら、さらに腎保護的な体液制御を目指す場合、どのような戦略をとるべきであろうか？ 血管内容量を減少させ腎灌流圧が低下することを避けるべくwetに管理することが、これまで腎保護的であると認識されていたが、近年になってAKI症例における体液過剰（fluid overload）が予後悪化因子として注目されるようになった。多くの臨床研究が観察研究であり、因果関係を明確に示したRCTは報告されていないが、ARDSにおける二つの異なる体液管理戦略をランダム化したFACTT研究においては、wetな管理が腎保護的であることは証明されなかった。

過剰な体液を体内から除去する方法についてもさらなる検討が必要である。continuous renal replacement therapy（CRRT）による緩徐な除水は、重症循環不全においても確実な体液除去を得ることが出来るが、近年発表されたCARRESS-HF研究においては、限外濾過による機械的かつ一律の除水は、循環動態に応じた薬物療法に対する優位性を示すことが出来なかった。AKIを呈する多臓器不全・敗血症においては血管透過性亢進も合併することから、血管内容量を正確にモニターした上で、リアルタイムに適切な体液・血管内容量を維持する治療戦略がAKIの予後を改善する上で必要であると考えらる。

## はじめに

従来、急性腎不全（acute renal failure; ARF）と呼ばれていた急激な腎機能低下を呈する病態は、急性腎障害（acute kidney injury; AKI）と呼びかえられるようになった。ARFが血清クレアチニン濃度の上昇（2倍以上など）、無尿、血液浄化療法を必要とする高度の腎不全を意識し

ているのに対して、AKIは機能不全のみならず、それに先行する組織障害をも包括した概念であり、治療に対する反応性が保たれたより早期の病態を含めるものである（図1）。

これまでAKI/ARFの治療薬として数多くの薬剤が臨床応用を試みられてきたが、高いエビデンスレベルをもって有用であると証明されたもの

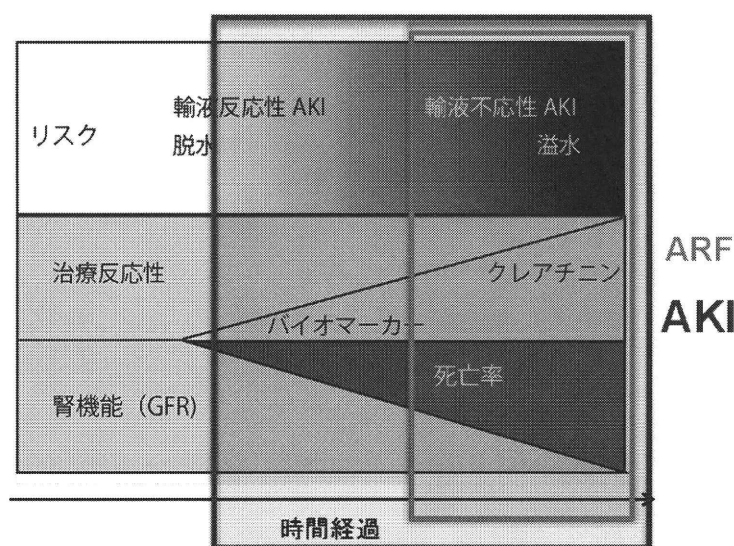


図1 新しい概念 AKI

表1 腎前性 AKI と腎性 AKI

	腎 前 性	腎 性
概念	腎灌流圧低下に対する生理的反応	尿細管上皮細胞の器質的障害
GFR の速やかな回復	あり	なし
尿細管における Na 再吸収障害	なし	あり
尿浸透圧(mOsm/kg/H <sub>2</sub> O)	>500	<350
尿中 Na 濃度(mEq/l)	<20	>40
FENa(%)	<1	>1
FEUN(%)	<35	>35
尿沈渣	異常なし	円柱、白血球、好酸球など

は存在しておらず、腎毒性物質の中断・減量に加えて、体液バランスを適正化して十分な腎灌流を維持することが、AKIにおける治療戦略の中心である。本稿では、AKIにおける至適な体液管理の目標とすべきバランス（wet or dry）と体液除去の方法について概説する。

### 腎前性AKIと虚血性腎性AKI

AKIの原因を考えるにあたって、腎前性・腎性・腎後性に分けて病態を切り分けることは古くから提唱されてきた<sup>1)</sup>。泌尿器科的疾患が原因である腎後性は比較的容易に診断できることが多いが、腎前性と腎性の鑑別については臨床的に困難であることが多い。腎前性とは、脱水や低血圧によって起こる血行動態の変化（腎灌流圧低下）の結果として、生理的な範囲で糸球体濾過量（GFR）が低下する状態であり、腎実質の器質的障害を伴

わないものと定義され、血行動態の改善とともにGFRの速やかな回復が見られる。一方、腎性とは、腎実質の器質的障害によりGFRの低下をきたす状態であり、急性尿細管壊死（ATN）、腎血管性病変、急性糸球体腎炎、急性間質性腎炎などにより生じうる。尿中Na、urea濃度を測定してFENa（Na分画排泄率）やFEUN（尿素窒素分画排泄率）などの指標を用いることで教科書的には鑑別可能であるが、臨床的には輸液に反応して腎機能が回復したものを腎前性、脱水・循環不全が改善し十分な腎灌流圧を保っても反応がなければ腎性AKIと判断することが多く、これはあくまでもRetrospectiveな診断である（表1）。

虚血性変化による腎性AKI（虚血性腎性AKI）は、腎灌流減少が高度かつ持続的であることで尿細管の器質的障害に至った状態であり、この点で腎灌流低下によって起こる生理的なGFR低下に

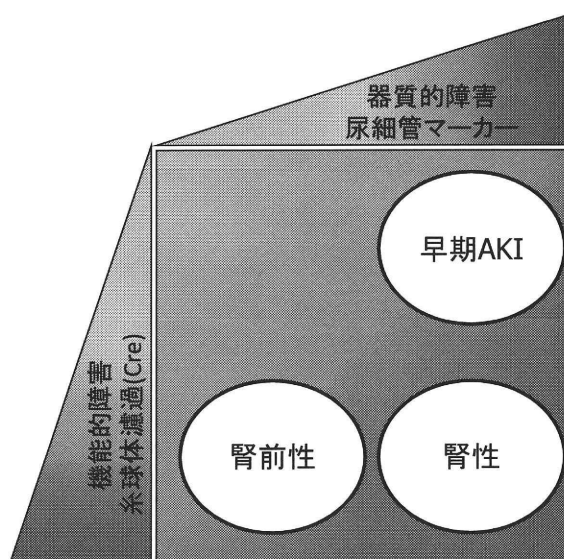


図2 AKIにおける器質的障害と機能的障害

とどまる腎前性AKIと区別される。しかし、多くのAKI症例においては、腎前性AKIが遷延して虚血性腎性AKIに移行するという、両者が混在している病態を呈していると考えられ、どの程度腎性の要素(=器質的障害)が存在するかを認識するのが重要である。近年開発が進んでいる新規AKIバイオマーカーは血清クレアチニン上昇よりも早期に反応し、さらに尿細管上皮細胞障害を検出するとされている。このようなマーカーは腎前性と腎性が混在する病態において、尿細管上皮の器質的障害を検出するのに有用とする報告がある<sup>2,3)</sup>。すなわち、尿量および血清クレアチニンによって検出される機能的障害(functional change)と新規AKIバイオマーカーが反映する器質的障害(kidney damage)の2つの局面からAKIの病態を理解することで、腎性AKIを認識するという試みである(図2)。

### Wetな管理はAKIに保護的か？

腎前性AKIに対しては、積極的な輸液により前負荷を増加させ、その結果として心拍出量と腎灌流が増加することが最も有効な治療である。器質的障害を呈している腎性AKIについては、AKIのうち50-70%を占める乏尿性AKIは非乏尿性AKIと比較して予後が悪いことを根拠に、利尿剤を投与することで一定量の尿量を確保する

ことが治療の目標とされてきた傾向にあった。しかし、観察研究から得られた非乏尿性AKIの予後は良好であるという結果は、利尿薬投与によって乏尿性AKIを非乏尿性AKIに転換することが予後を改善するということを保証するものでなく、逆にループ利尿薬などを投与して尿量を一定量確保しても、循環血漿量の減少に伴い交感神経系やレニンアンギオテンシン系が亢進してGFRはさらに低下することが認識されるようになった。2002年に報告された後ろ向き観察研究では、利尿薬の投与が院内死亡率および腎機能悪化のリスクを有意に上昇させたことが示されている<sup>4)</sup>。このような知見から腎臓を保護する体液管理としては脱水を避け、体液過剰気味の管理が望ましいと考えられるに至った。2012年に発表されたAKI診療ガイドラインにおいても、体液が過剰な状況に限定して利尿剤の投与が推奨されている<sup>5)</sup>。

### Fluid overloadはAKIの予後悪化因子である

上述の通りWetな体液管理が腎保護的であるとの認識が広まる一方で、体液過剰(Fluid overload)がAKI症例の予後悪化因子であるとの報告がなされるようになった。カリフォルニア州立大学サンディエゴ校のMehtaらによる米国大学病院での観察研究(PICARDコホート)においては、体液バランスが入院時よりも体重の10%以

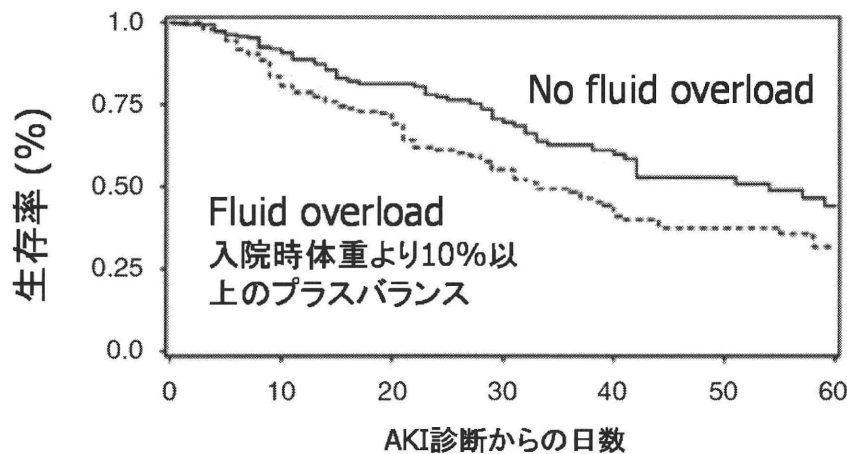


図3 AKIにおけるFluid overloadの影響

表2 FACTT 研究における予後比較

	Conservative (Dry 管理群) n=503	Liberal (Wet 管理群) n=498	P value
Volume balance (ml)	-136 ± 491	6992 ± 502	<0.001
60-d mortality	25.5 %	28.4 %	0.30
Ventilator free (day)	14.6 ± 0.5	12.1 ± 0.5	<0.001
ICU free (day/28d)	13.4 ± 0.4	11.2 ± 0.4	<0.001
dialysis	10 %	14 %	0.06

上となったAKI症例は対照群と比較して有意に高い死亡率を呈することが明らかとなった<sup>6)</sup>(図3)。また、EU24カ国198ICUでの敗血症症例の検討においては、体液バランスが多いほど死亡リスクが上昇する(24時間当たり1Lの増加で死亡リスク1.21倍)ことが示された<sup>7)</sup>。観察研究の結果であるものの、Fluid overloadがAKI症例の予後を悪化させるのであれば、腎保護を意図したWetな体液管理はむしろ死亡率を上昇させる危険性があると指摘されるようになった。

観察研究によって、利尿剤の使用量が多いあるいはFluid overloadがAKIの予後悪化と関連することは示されたが、利尿剤による血管内脱水あるいはうっ血による低酸素が予後悪化の原因であるという因果関係を証明できたわけではなく、利尿剤抵抗性あるいは大量の輸液を必要とする循環不全症例の予後が悪いことを反映している可能性もある。真の因果関係を示すにはランダム化比較研究が不可欠である。AKI症例における体液管理をランダム化した研究はこれまで行われてい

ないが、ショックを脱したARDS症例に対する体液管理戦略をランダム化したFluid and Catheter Treatment Trial (FACTT) 研究が参考になると思われる<sup>8)</sup>。NIHのARDSネットワークによって行われた本研究は、ARDS症例を積極的に利尿剤を用いるDry管理群(CVP<4mmHg, PAOP<8mmHg)と輸液中心に管理するWet管理群(CVP 10-14mmHg, PAOP 14-18mmHg)にランダム化し、予後に対する効果を検討した。表2に示すとおり、死亡率に差は認めなかったもののDry管理群の方が人工呼吸期間・ICU滞在期間が有意に短く、しかもWet管理群のほうが透析を要する頻度が多い傾向にあった(p=0.06)。すなわち、Wetな管理が腎保護的であるということがランダム化研究において否定されたことになる。今後、AKIを対象を限定したさらなるランダム化比較研究の知見が待たれる状況である。一方、FACTT研究にエントリーされた症例の追跡調査においては、Dry管理群において神経学的予後が有意に不良であったとの報告もあり<sup>9)</sup>、

個々の臓器（腎・肺）にのみ着目した解析にとらわれないように注意する必要がある。

## AKIにおいて過剰な体液を除去するには？

AKIに限らず腎機能低下症例においては利尿剤抵抗性を示すことが多く、その場合には血液浄化の手法を用いた体液除去が有用である。AKIにおける血液浄化療法は目覚ましいスピードで進歩しており、とくに持続的腎代替療法（continuous renal replacement therapy; CRRT）は強力な治療ツールである。CRRTは24時間持続的に治療が継続できるため、溶質のリバウンド現象は生じず、間質から血管内への水分移動（plasma refilling）を超えない限り、心不全・ショック症例においても血圧低下を来すことなく除水を行うことが可能である。近年、急性非代償性心不全増悪症例において生じたAKIを対象に、持続限外濾過（＝除水）療法と利尿剤による薬物療法をランダム化比較した臨床研究が報告された（Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure: CARRESS-HF 研究）<sup>10)</sup>。限外濾過群では除水速度が一律200 mL/時と設定され、薬物療法群では1日尿量が3～5 L/日となるよう利尿剤が投与された。主要評価項目である96時間後の体重減少は両群に有意な差を認めなかったものの、血清クレアチニン濃度については限外濾過群で有意な上昇を示した。これらのことから限外濾過の期待された効果が否定されたこととなるが、注目すべきは薬物療法群において血圧や心機能に依りて血管拡張薬や強心薬を使用する詳細なプロトコルが用いられたことである。すなわち画一的な除水と比較して、循環動態に応じた除水プロトコルの優位性が示されたものと解釈できる。

当然のことではあるが、血管内容量を保ちつつ過剰な体液を除去することが、AKIのみならず集中治療領域における体液管理の大原則である。これを達成するためには各種の利尿剤（ループ利尿剤、心房性Naペプチド、バソプレシンV2受容体拮抗薬）や血液浄化といった手法とともに、正確に血管内容量をモニターできる診断方法が必要である。また、敗血症などで生じる血管透

過性亢進に対する対策も重要である。動物実験レベルではあるが、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）にAKI・敗血症を合併した場合には、強力な血管透過性因子であるvascular endothelial growth factor（VEGF）の血中濃度が上昇し、全身性のvascular leakageを生じることが確認されている<sup>11)</sup>。すなわち、AKIにおいては腎機能低下による体液貯留に加えて、血管透過性亢進という病態が加わり、体液管理がより困難になるものと考えられる。

## 引用文献

- 1) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 334 : 1448-60, 1996
- 2) Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int.* 81 : 1254-62, 2012
- 3) Doi K, Katagiri D, Negishi K, et al. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury. *Kidney Int.* 82 : 1114-20, 2012
- 4) Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA.* 288 : 2547-53, 2002
- 5) Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2 : 1-138, 2012
- 6) Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 76 : 422-7, 2009
- 7) Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care.* 12 : R74, 2008
- 8) Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR,

- et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 354 : 2564-75, 2006
- 9) Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 185 : 1307-15, 2012.
- 10) Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med.* 367 : 2296-304, 2012
- 11) Doi K, Leelahavanichkul A, Hu X, et al. Pre-existing renal disease promotes sepsis-induced acute kidney injury and worsens outcome. *Kidney Int.* 74 : 1017-25, 2008