

特集 : AKI・急性腎不全

心疾患に関連した AKI

鈴木洋通

はじめに

AKI はさまざまな原因で発症するが、そのなかでも心疾患に関連して起こることはよく知られている。本稿では心疾患関連を、①心血管手術、②急性心筋梗塞、③心不全、④造影剤腎症、にみられる AKI に分けて概説したい。

なぜ心臓に何かが起こると AKI となるのか

心臓と腎臓は心腎連関という言葉が用いられているように密接な関係があることはよく知られている。慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) という考え方が導入された背景には、CKD は心血管疾患を伴う、透析導入につながる、という 2 つの医学的にも社会経済的にも大きな問題を有していることがあげられる。一方、最近 CKD に対して AKI (急性腎障害) という言葉が導入された¹⁾。以前より、心血管系の手術後に AKI がみられ、AKI を発症すると予後が急激に悪くなることは知られていた²⁾。では、なぜそのようなことが起こりやすいのか、また、いかなる理由で予後が悪くなるのかについては明確には検討されてこなかった。ひとつには AKI の RIFLE 分類が作成される以前は、急性腎不全の定義が曖昧であったこととも関連している。図 1 に示すような考え方がイタリアの Ronco らにより提唱されている³⁾。心臓に急激な変化が起こる例として、急性心不全、虚血変化、造影剤の使用、心臓手術があげられている。まずこのような変化が起こると、腎臓では急激な灌流量の減少、酸素供給の減少、壊死とアポトーシス、糸球体濾過量の減少、心房性ナトリウム利尿ペプチド/脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP/BNP) に対する抵抗性が強まり AKI が発症する。それには、心拍出量の減少、あるいは

レニン・アンジオテンシン (RA) 系阻害薬や利尿薬の使用、造影剤の投与などが血管収縮を引き起こす。さらには交感神経系の緊張、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の充進、Na と水の貯留、BNP の分泌内皮の活性化がサイトカインの放出を引き起こすなどの多彩、多重的な因子からの連関に参与していると考えられている。

心血管手術と AKI

現在、本邦では心臓疾患の増加により心血管系の手術が多く行われるようになってきている。特に基礎疾患として糖尿病を有する患者が増加している。心臓血管手術、特に冠動脈バイパス術は、人工ポンプを用いて行う旧来の方法に代わってオフポンプで行われることが多くなってきた。人工ポンプを用いた場合と用いない場合で AKI の発症率にどのくらい差があるかについては十分な検討がなされていない。いかなる程度であれ AKI の発症頻度は、欧米での報告をみると数%から 30%までとかなり幅広い⁴⁾。さらに透析が必要とされるような AKI は全体の 1%とされている。しかし心血管系手術といってもいくつかのタイプに分けられる。CABG (冠動脈バイパス術 : coronary artery bypass grafting) では 2.5%、弁置換術が 2.8%で、この 2 つを共に行うと 4.6%となるという報告がある^{5,6)}。このように AKI を発症すると死亡率が急速に高くなることが問題であるとされている。Lassingg ら⁷⁾は 0.5 mg/dL の血清クレアチニン値の上昇は、18.6 倍の死亡率の上昇をもたらすと報告している。さらに感染症の合併がより一層予後を悪化させることが知られている⁸⁾。

1. 心血管手術後の AKI の病態

心血管手術後における AKI のほとんどは急性尿細管壊死により起こる。おそらくこの過程は、心血管手術後を含む急性心病変に引き続いて起こる AKI に共通すると考えられる。すなわち、灌流量の低下と血管の反応性の変化が

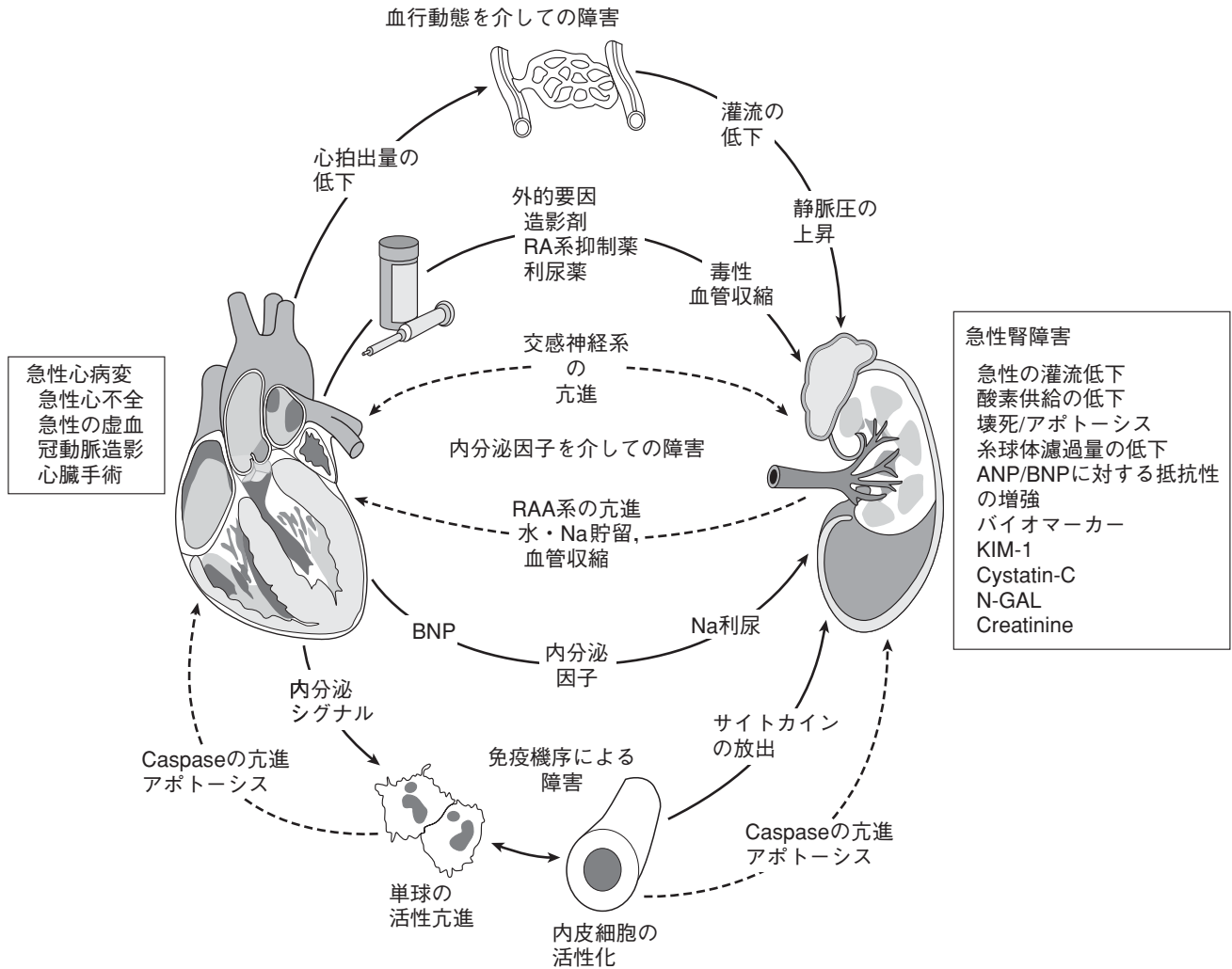


図 1 多重性因子により心臓・腎臓の双方の障害が増幅される

まず心臓に急激な変化が起こる例として急性心不全、虚血変化、造影剤の使用、心臓手術があげられている。このような変化が起こると、腎臓では急激な灌流量の減少、酸素伝搬の減少、壊死とアポトーシス、糸球体濾過量の減少、ANP/BNP に対する抵抗性が強まり AKI が発症する。それには心拍出量の減少、あるいは RA 系抑制薬や利尿薬の使用、造影剤の投与などが血管収縮を引き起こす。さらには交感神経系の緊張、RAA 系の亢進、Na と水の貯留、BNP の分泌内皮の活性化がサイトカインの放出を引き起こすなどの多彩、多重な因子からの連関に関与していると考えられている。

ANP : atrial natriuretic peptide 心房性ナトリウム利尿ペプチド, BNP : brain natriuretic peptide 脳性ナトリウム利尿ペプチド, KIM : kidney injury molecule, N-GAL : neutrophil gelatinase-associated lipocalin, RAA : renin-angiotensin-aldosterone レニン・アンジオテンシン・アルドステロン

ATP (adenosine triphosphate) の欠乏と酸化ストレスによる障害を生じさせる。これらは各種サイトカインも関連して、いわゆる前炎症状態をつくり上げる。この状態になると内皮細胞や上皮細胞の活性化が炎症細胞の接着と相まって、髄質での細血管停滞を引き起こす。そこで近位尿細管細胞の虚血が起こる。その次の段階として尿細管細胞は増殖を始める。この状態になると回復期へと向かっていく⁹⁾。

2. 心血管手術で起こる AKI には術前、術中、術後のさまざまな要因が働く

表 1 にあげたように、心血管手術では術前後と術中でさまざまな因子が働くことが知られている。しかしいずれの段階でも、腎臓への灌流量の低下、炎症、血管収縮物質の使用の 3 つが重要な要因としてあげられる¹⁰⁾。このなかで最近注目されているのが、心肺バイパス術により煮起される炎症である。すなわち、心肺バイパス術を施行中に、好中球と血管内皮細胞が接着因子により活性化される。これ

表 1 心血管手術に伴って生じる AKI に関連する因子

術前	術中	術後
慢性腎臓病(CKD)	灌流量の低下	感染症
腎血管の狭窄	血圧低下	左心機能の低下
利尿薬の使用	拍動流の欠如	血管収縮薬の使用
食事摂取の低下	血管収縮薬の使用	血行動態不安定
左心機能の低下	麻酔	腎毒性薬物の使用
RA 系抑制薬の使用	血栓の存在	輸液不足
造影剤の使用	炎症の煮起	
NSAIDs の服用	溶血	
感染の罹患	過剰輸液	
炎症あり		

によりサイトカインネットワークが作用し、サイトカイン IL-6, IL-8, TNF- α が上昇し、心肺バイパス術終了後数時間でピークに達することが認められている、さらには凝固機能にも影響を及ぼすことが示されている¹¹⁾。

3. 心血管手術後に AKI, さらに透析が必要となることを予測できるか

現在までにいくつかの公式が出されているが、ここでは最近発表された Wijeyesundera ら¹²⁾の因子を紹介したい(表 2)。彼らは、以前から報告されていたいくつかの予測方法と比較して(大きな差異はないが)簡便さの点で優れているとしている。

これらの因子は多因子分析から導き出されたもので、これらのスコアを用いて従来報告されているデータに合わせてみると、スコア 0 では 0%, スコア 3.5 前後で 5~6%, 5 を超えると 15% を超えて AKI を発症することが判明している。

4. 心血管手術後の AKI を防ぐ方法はあるのか

現在までさまざまな方法が試みられており、大きく分けて 3 つの側面からの検討が行われている¹³⁾。

①腎血流量を増加させる方法

ドパミンは腎血流量を増加させ、かつ近位尿細管で Na の再吸収を抑制することより、心血管手術後の AKI に効果をあげることが期待された。しかしメタ解析でもその有効性は証明されず、したがって、ドパミンは心血管手術後の AKI には推奨されていない。フェノルドパムはドパミン選択性であり AKI に用いられたが、現在のところ有効性は認められていない。

②Na 利尿を起こさせる方法

ANP が有効である可能性がいくつか報告されているが、決定的な大規模臨床試験がないので、今後のいくつかの試験の結果を待つ必要がある。利尿薬は原理的に考えれば、

表 2 心血管手術後の腎代替療法の必要の有無を予測する簡便法

因子	スコア
推算 GFR 31~60 mL/min/1.73 m ²	1
推算 GFR 30 mL/min/1.73 m ² 未満	2
治療中の糖尿病	1
心拍出量 40% 以下	1
心血管手術の既往	1
冠動脈バイパス術あるいは心房隔壁の補修以外の手術	1
緊急手術	1
大動脈バルーンポンプの使用	1

Na・水利尿を起こすため有効であると考えられがちであるが、決定的な成績は報告されていない。

③炎症を抑制する方法

心血管手術では炎症が重要な役割を果たしていることを述べたが、そのなかでも N-acetyl/cysteine(N-AC)が注目されている。N-AC は炎症を抑制し酸化ストレスを抑える作用を有している。しかし、最近発表されたメタ解析では、N-AC は心血管手術後の透析導入および死亡に関して有効ではないとされ、N-AC は容易に使用すべきではないとしている¹⁴⁾。

以上より、少なくとも薬物によって AKI を防ぐことは必ずしも有効ではないと考えられる¹⁵⁾。われわれは、比較的早期に薬物ではなく持続血液透析を導入することで、心血管系の負荷を取り除くことが有効であることを報告してきた¹⁶⁾。特に早期すなわち尿量が 60~80 mL/時以下になったときに持続血液透析を導入することで、その後の慢性血液透析への移行あるいは死亡を減少させることができると考えている。従来、尿量を中心としてその導入の時期を検討してきたが、N-GAL (neutrophil gelatinase-associated lipo-

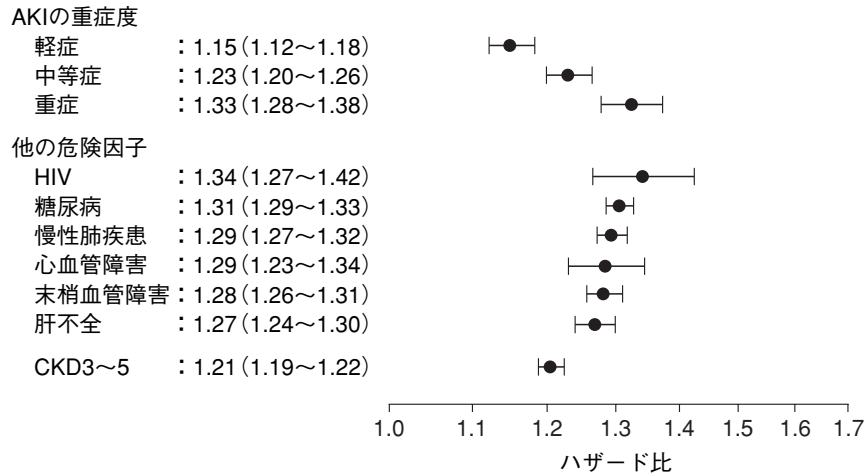


図 2 AKI は急性心筋梗塞症の予後に最も影響を与える

AKI を軽症(血清クレアチニンの上昇が 10~24 %以下), 中等症(25~47 %), 重症(50 %以上)に分類したところ, 重症の AKI が他の疾患, HIV, 糖尿病, 慢性閉塞性肺疾患, 脳血管障害, 心不全などよりも急性心筋梗塞症の予後に最も影響を与えることが示された。

calin)などの早期に変化するマーカーを用いて, より早く適切に介入することの有効性を検討することで, 予後を改善していくことが可能ではないかと考えている¹⁷⁾。

急性心筋梗塞にみられる AKI

急性心筋梗塞後にも心血管手術後と同様に AKI はしばしば発症する。米国の 65 歳以上の急性心筋梗塞患者 17,593 例を対象とした成績が報告されている。その報告では 10 年近くにわたって予後を検討しているが, 急性心筋梗塞後に起こった AKI の程度が予後を決定するうえで最も強い因子であったとしている。図 2 にみるように, AKI を軽症(血清クレアチニン値の上昇が 10~24 %以下), 中等症(25~47 %), 重症(50 %以上)に分類したところ, 重症の AKI が他の疾患, HIV, 糖尿病, 慢性肺疾患, 心血管障害, 肝不全などよりも, 急性心筋梗塞症の予後に最も影響を与えることが示された¹⁸⁾。

心不全にみられる AKI

心不全も AKI を引き起こすことが知られている。しかし, 心不全に関しては急性心不全と慢性心不全があり, さらにその原因としては冠動脈疾患, 左心室肥大, 高血圧など多岐にわたることより, どのように AKI を評価するかは問題として残されている。もし慢性心不全が存在していれば, 当然のことであるが腎臓にもさまざまな影響をもたら

すことが予想される。したがって心不全と AKI の関係は単純ではなく, 今後の検討を待つ必要がある。本邦では日本医科大学北総病院の集中治療のグループにより, 心不全で AKI を起こすと急性心不全の予後が著明に悪化することが報告されている¹⁹⁾。

造影剤腎症にみられる AKI

1. 定義

造影剤腎症は一般に「造影剤が使用された後, 約 48~120 時間の間に血清クレアチニン値が使用前と比して 25 %以上上昇, もしくは 0.5 mg/dL 以上の上昇を認めた場合」と定義されている²⁰⁾。

2. 頻度

頻度に関しては報告によって差があるが, 腎機能が正常(推定糸球体濾過量で 60 mL/分以上)である場合には 10 %以下と考えられている²¹⁾。さらに透析治療を必要とされるのは数%以下とされている²²⁾。したがって通常では起こりにくいと考えるが, 高齢者および糖尿病患者が急速に増加していることを考えると, 決して楽観は許されない。

3. 病態生理

造影剤腎症の発症は, 基本的には少なくとも基礎に腎機能の低下(ネフロン数の減少)があると考えられている。ネフロン数の減少した状態で造影剤が投与されると, ごく初期には腎血管が拡張し, 腎血流量の増加が起こる。それにより腎血管を収縮させる物質, エンドテリンやアデノシン

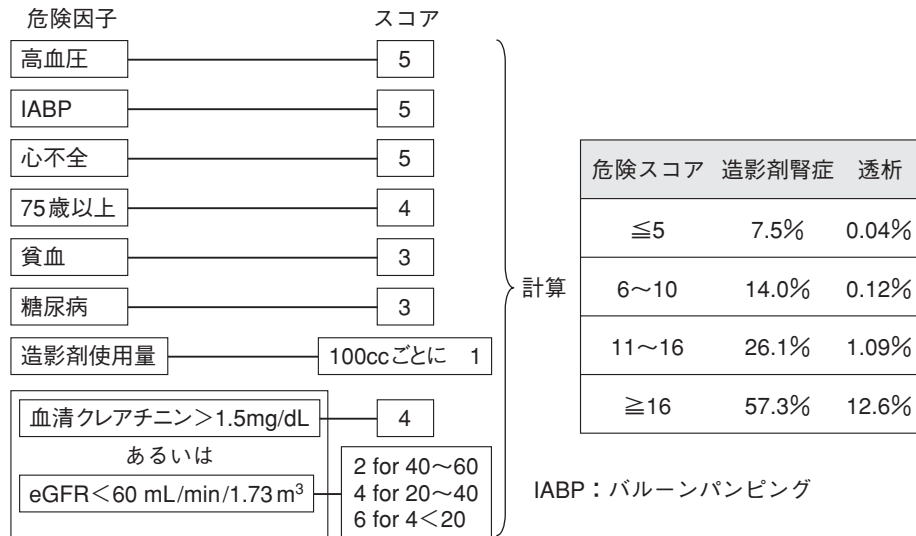


図 3 造影剤による腎症および透析となる危険因子からの予測スコア

例えば 75 歳男性(高血圧, 糖尿病があり, 血清クレアチニン値 1.6 mg/dL (eGFR 40 mL/min/1.73 m²)でヘモグロビンが 11 g/dL)に造影剤 100 cc を使った検査を行うとすると, 高血圧(5)+75 歳(4)+貧血(3)+糖尿病(3)+造影剤使用量(1)+eGFR(4)で合計 20 となる。すると造影剤腎症を起こす確率は 60 % 近くあり, かつ透析となる確率は 12.6 % となる。

が大量に放出され, 50 % 以上の腎血流量の低下がつづく数時間にわたって継続することになる。その結果さらに造影剤の濃度が増加し, それにより直接的に尿細管障害が起こってくる。これと同時に髄質への血流が低下し, 低酸素状態と虚血が起こり, 障害が進行する。さらにカテーテル操作により微小血栓が飛び散ることが想定され, それがさらに腎障害の程度をより一層悪化させる(図 1)²³⁾。

4. 危険因子

多くの報告^{24,25)}から, いくつかの造影剤腎症を起こしやすい危険因子があげられる。そのなかでも基礎疾患としての腎機能障害と糖尿病が最大の危険因子とされており, それらに加えて, 高齢, 心不全, 高血圧, 低アルブミン血症, 末梢血管疾患, 貧血があげられる。また, 造影剤はショックの患者に用いた場合も容易に造影剤腎症を起こすとされている。

これらの危険因子をスコアとして算出し, どのくらいの確率で造影剤腎症さらには透析療法が必要とされるに至るかを検討した図があり役立つものと思われる²⁵⁾(図 3)。

図 3 には記載されていないが, 薬剤についても言及しておく必要がある。造影剤を使用する際に特に以下の薬剤を服用しているか否かについて注意を払うことが重要と思われる。

①非ステロイド性抗炎症薬

十分にコントロールされた研究はないが, この関連の薬

剤を使用している場合には, 造影剤腎症になりやすいことが指摘されている²⁶⁾。

②降圧薬

降圧薬, 特に RAA 系阻害薬は危険因子になるという報告と, 逆に造影剤腎症を予防するという報告があり, 少なくとも造影剤投与にあたっては中止とする必要はないと考えられている²⁷⁾。

③利尿薬

多くの専門家は, 利尿薬は造影剤使用の少なくとも 24 時間前には使用を中止したほうがよいと考えている。

④メトフォルミン

メトフォルミンが造影剤投与後に乳酸性アシドーシスを起こすか否かについては明確な報告はないが, 12 時間前までに投与を中止したほうがよいとする意見がある。

5. 予防策

現時点で, 造影剤腎症の決定的な予防策はないと考えてよい。しかし, 多くの施設で行われている方法は, 0.45 % もしくは 0.9 % 食塩水(いわゆる生理食塩水)を用いる方法である。多くの試験の方法をみると, いずれの濃度の食塩水を用いるとしても, 投与量としては 1 mL/kg で造影剤投与 12 時間前から開始し, 投与後 12 時間まで行うとしている。両者で差があるとする報告とないとする報告があり, かつ最近ではこれに NaHCO₃ 157 mEq/L を加えて尿のアルカリ化を図ると効果があるとする報告²⁸⁾もある。十分な

証拠はないが、少なくとも生理食塩水の投与は有効であるとされている。

①N-acetyl/cysteine(N-AC)

高酸化作用を有する N-AC が効果があるとするメタ解析が発表されている。本邦では静注薬がないため経口で用いる方法がとられるが、造影剤投与 24 時間前に 600 mg 1 日 2 回、さらに投与後 48 時間まで 600 mg 1 日 2 回とするのが標準的投与方法と考えられる^{29,30)}。

②その他

造影剤投与後に積極的に血液濾過を行うとよいとの報告も^{30,31)}もあるが、多くの支持を集めているわけではない。

ま と め

心臓関連で起こる AKI にはさまざまな原因があげられており、AKI を考えるうえで臨床において非常に重要である。

文 献

- Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2008 ; 109 : c182-187.
- Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization : risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 194-203.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 52 : 1527-1539.
- Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 703-711.
- Abraham VS, Swain JA. Cardiopulmonary bypass and the kidney. In : Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR (eds) *Cardiopulmonary bypass : principles and practice*. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 : 382-391.
- Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : 1829-1835.
- Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery : a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 1597-1605.
- Thakar CV, Yared JP, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 239-246.
- Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1503-1520.
- Okusa MD. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure. *Nephron* 2002 ; 90 : 133-138.
- Cremer J, Martin M, Redl H, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996 ; 61 : 1714-1720.
- Wijeyesundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, et al. Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. *JAMA* 2007 ; 297 : 1801-1809.
- Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 19-32.
- Nigwekar SU, Kandula P. N-acetylcysteine in cardiovascular-surgery-associated renal failure : a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2009 ; 87 : 139-147.
- Stafford-Smith M. Evidence-based renal protection in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005 ; 9 : 65-76.
- Sugahara S, Suzuki H. Early start on continuous hemodialysis therapy improves survival rate in patients with acute renal failure following coronary bypass surgery. *Hemodial Int* 2004 ; 8 : 320-325.
- Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 1012-1024.
- Parikh CR, Coca SG, Wang Y, Masoudi FA, Krumholz HM. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 987-995.
- Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 61-67.
- Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 230-242.
- Rudnick MR, Berns JS, Cohen JJ, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography : Contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism. A critical review. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 713-727.
- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention : Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997 ; 103 : 368-375.
- McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008 ; 51 : 1419-1428.
- Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : 1780-1785.
- 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 : 1393-1399.
26. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002 ; 105 : 2259-2264.
 27. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005 ; 95 : 13-19.
 28. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 2328-2334.
 29. Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, et al. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J* 2004 ; 148 : 690-695.
 30. Vaitkus PT, Brar C. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy : publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 2007 ; 153 : 275-280.
 31. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy : a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 361-371.