

特集 : AKI・急性腎不全

AKI・急性腎不全の予防と治療

湯沢由紀夫 林 宏樹

はじめに

急性腎不全に関して、従来臨床上ほとんど問題視されなかつた 0.3~0.5 mg/dL 程度あるいは 25~50 % 程度のわずかな血清クレアチニン値(以下, Cr)上昇が, 患者死亡に大きく寄与することが報告され, メタアナリシスでも検証された¹⁾。その結果, それまで“不全”に陥ってから血液浄化療法を行う対象であった急性腎不全(acute renal failure : ARF)は, 急性腎傷害(acute kidney injury : AKI)へと疾患概念がパラダイムシフトを遂げた。この結果, 治療にあたっては, AKI を生命予後に直接影響する予後不良の疾患として, より早期あるいは軽症の段階から AKI のリスクと捉え, 積極的に診断・治療介入する重要性が叫ばれている。

AKI の診断基準と予防・治療への応用

上記の流れのなかで, ADQI(Acute Dialysis Quality Initiative)による RIFLE 分類が提唱された。さらに ADQI に集中治療領域の専門家も加わった国際的なワーキンググループ

表 1 AKI 診断基準

1. 血清クレアチニン値の変動 : 0.3 mg/dL または 50 % 以上の上昇
2. 急速な尿量の低下 : 1 時間当たり 0.5 mL/kg の乏尿が 6 時間持続
のいずれかを満たすもの

である AKIN(Acute Kidney Injury Network)が組織され, 2005 年に「AKI は十分に体液量が維持された状態で 48 時間以内に発生した急速な腎機能低下」とし, 具体的には表 1 のような AKI 診断基準案が出され, さらに RIFLE 分類を一部改定した AKIN 分類が提唱された(表 2)。

これらの診断基準は, 「単に AKI の診断に用いるばかりでなく, AKI の治療を普遍化するためにこれらの分類に沿った治療戦略が重要である」と Pittsburgh 大学の Kellum JA らは強調する。すなわち, AKI を診断・治療する医師は, 腎臓内科・ICU の救急部や麻酔科の医師, 血液浄化担当医など多岐にわたり, AKI に対する対処も共通していないのが実際である。しかし, AKI の治療は, 決め手となる

表 2 AKI のステージ分類(RIFLE and AKIN)

RIFLE Stage ^a	AKIN Stage ^b	Serum Creatinine Criteria	Urine Output Criteria
Risk(R)	1	Increased sCr : x 1.5-2.0 or ≥ 0.3 mg/dL (AKIN)	<0.5 mL/kg/h x 6h
Injury(I)	2	Increased sCr : x 2	<0.5 mL/kg/h x 12h
Failure(F)	3	Increased sCr : x 3 or sCr ≥ 4 mg/dL with an acute increase in sCr ≥ 0.5 mg/dL	<0.3 mL/kg/h x 24h or anuria x 12h
Loss(L) ESKD(E)		Persistent ARF = complete loss of kidney function >4wk End-stage kidney disease >3mo	

^aproposed by the ADQI group, Crit Care 2004 ; 8 : R204-R212.より引用

^bproposed by the AKIN group, Crit Care 2007 ; 11 : R31.より引用

絶対的な治療法があるわけではなく、腎保護に向けた集学的な治療が重要となる。

このため、レジデントからさまざまな専門医までが臨床の場で共有できる RIFLE 分類のステージに沿った基本的な診断・治療の流れ図を確立する必要がある。例えば、図 1 に示すように、Risk の段階では「すべての腎毒性薬剤の中止」、「非侵襲的診断・検査」、「輸液ルートの確保」を考慮し、Injury に進めば、「循環動態のモニタリング開始」、「侵襲的診断・検査」について検討し、さらに、Failure の段階に至れば、「腎代替療法の適応について検討する」といった例が提唱されている。

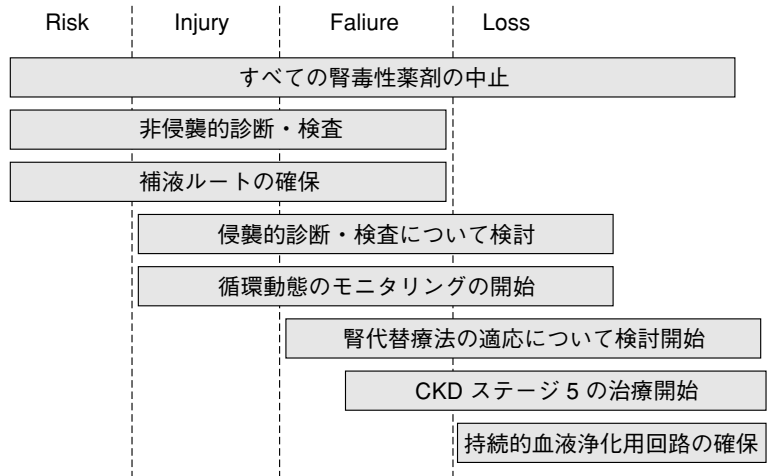


図 1 RIFLE 分類に基づく治療手順 (Kellum JA. Crit Nephrol 2008 Up date より引用)

AKI による多臓器障害進展への配慮

CKD による心血管障害以上に、AKI においても腎傷害依存性にさまざまな遠隔臓器障害が発生することが、そのメカニズムも含めて動物実験により明らかにされつつある。

まず、心臓に関しては、TNF- α , IL-1 などのサイトカイン、好中球浸潤、アポトーシスを介した急性の心障害 (cardio-renal syndrome type III³⁾) が発生する。同様の機序で脳障害も生ずる危険性がある。それ以上に臨床的に重要な標的臓器は肺であり、AKI に続発して肺での水・Na チャネル異常や IL-6 などのサイトカインの誘導が起り、急性肺障害/急性呼吸窮迫症候群の病態が誘導される⁴⁾。このように AKI では図 2 に示すように、腎傷害に続発して心・肺・脳などの主要な臓器の多臓器不全が発生することが生命予後不良の一因と考えられる。

このため、AKI の治療にあたっては、腎保護・腎代替療法の適応を考慮するだけでなく、上記主要臓器障害発症の可能性を常にモニタリングする必要がある。

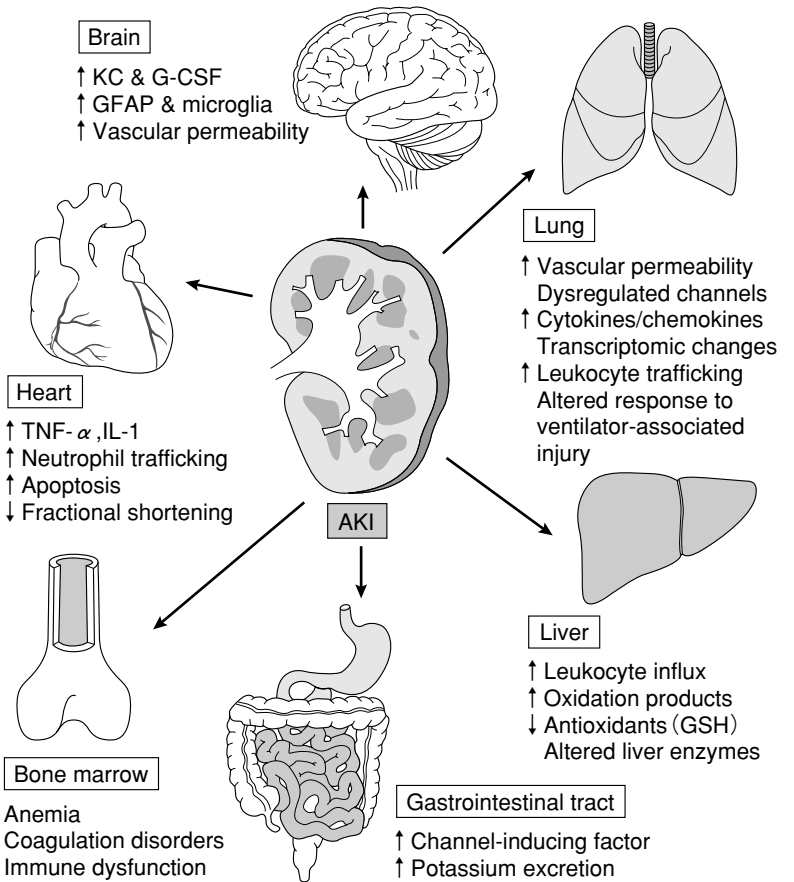


図 2 AKI に起因する遠隔臓器障害(文献 4 より引用)

AKI の予防・治療の各論

1. 抗菌薬

1) アミノグリコシド系抗菌薬

アミノグリコシド系抗菌薬は、重篤なグラム陰性菌感染症に対して従来から広く使用されており、今後も他の抗菌

薬に対する耐性菌の増加に伴い、その使用が増える可能性がある。しかし、基本的にほぼ全量が腎排泄であり、直接尿管を障害するため、用量・投与期間依存性にさらに他の腎毒性薬剤と併用した場合、AKI 発症リスクが高まるた

め、使用にあたっては以下の注意が必要となる。

- ・アミノグリコシド系抗真菌薬は、ほかに適当な、より腎毒性の低い適当な薬剤がない場合に限って使用する。
- ・腎機能が正常で安定している場合は、1日1回投与とする。
- ・24時間以上継続して投与する場合は、血中濃度のモニタリングを行う⁵⁾。

2) アムホテリシン B

アムホテリシン B は、非常に強力に広域スペクトラムを持つ抗真菌薬であり、ICU 領域でも septic AKI や sepsis の患者に対して広く用いられるが、標準的な投与量でも用量依存性に AKI 発症リスクを持つ薬剤である。アムホテリシン B のリポゾーム製剤は、従来のアムホテリシン B に比べ組織移行性が良好で、有意に AKI 発症リスクを軽減する。このため、全身の真菌症の治療にはアムホテリシン B のリポゾーム製剤の使用が推奨されている⁶⁾。フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾールなどの Azole 製剤は別のクラスの抗真菌薬であり、従来のアムホテリシン B 製剤に比べて明らかに腎毒性は低く、さまざまな全身性の真菌症に対する効果が確認されているが、*Candida krusei* は Azole 製剤に抵抗性であり注意が必要となる。

2. 利尿薬(ループ利尿薬)

AKI のリスクのある患者、あるいは AKI の治療にフロセミドは広く使用されてきた。しかし、AKI の予防・治療を目的にしたランダム化試験をまとめたメタアナリシスでは、その有効性は認められず、高用量使用群での聴覚障害の有害事象が有意に高かった⁷⁾。このため、現時点では、フロセミドは AKI の予防薬としては推奨されておらず、AKI の治療に関しても溢水の改善目的以外の使用は推奨されていない。

3. 初期治療(early goal-directed therapy : EGDT)

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。

具体的な数値に関してはまだ十分コンセンサスが得られていないが、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

これらの目標に向かって体液量や腎灌流圧を維持するために、下記に示す血管作動性薬物治療、輸液治療などにより EGDT を行った場合、特に周術期のハイリスク患者の AKI 発症リスクを有意に減少させることができたことが報告されている^{8,9)}。

4. 輸液療法

特に ICU 領域における EGDT に準拠した輸液療法としては、まず等張液で目標 CVP のレベルに体液量の維持を図る。循環血漿量が十分維持できない場合は、晶質液(電解質)か膠質液(アルブミン)などを投与する。ICU における生理食塩水とアルブミン製剤との比較では患者の予後に差がないことが確認され、アルブミン製剤の安全性が確認された¹⁰⁾。

現在、AKI の予防・治療を目的とした輸液の第一選択は、アルブミン製剤より生理食塩水が推奨されているが、特に ICU 領域の低アルブミン血症を合併している場合は、アルブミン製剤のほうが安全と考えられる。アルブミン以外の血漿増量剤として、ヒドロキシエチルデンプン(hydroxyethylated starch : HES)の有用性も報告されている¹¹⁾。

5. 血管作動性薬物

院内発症 AKI の場合には、低血圧、薬剤、敗血症など複合的な要因による腎性 AKI の頻度が高くなり、特に ICU ではその傾向が強い。Septic AKI 患者に代表される血管拡張性のショックの状況では、腎灌流の保持・改善と EGDT の目標平均動脈圧の達成を目的に、適当な輸液療法とともにノルアドレナリンの使用が推奨されている。

ノルアドレナリンは強力な血管収縮作用と弱い強心作用を持ち、その強力な血管収縮作用により、腎血流量の低下および腎機能低下の危険性が危惧されてきた。しかし、septic shock の患者を対象にしたノルアドレナリンの投与は、腎虚血を悪化させず、逆に腎機能の改善効果が確認され、このような病態では有効な薬剤と再評価されてきている^{12,13)}。

一方、腎保護作用のあるカテコラミンとしてよく使用されてきたドパミンに関しては、腎保護・AKI の予防・治療の観点からは、全く否定的な報告が相次いでおり¹⁴⁾、低用量ドパミンに関してはドップラー超音波の解析から、逆に腎血流量を低下させるとの報告もある¹⁵⁾。少なくとも低用量ドパミンやフェノルドパム(D₁ドパミン受容体刺激薬)は AKI の予防・治療目的には、現段階ではその効果は否定

表 3 エネルギー・蛋白の投与量

・エネルギー：20～30 kcal/kg/日	どの AKI のステージでも
・蛋白：0.8～1.2 g/kg/日	透析導入前 AKI 患者
1.0～1.5 g/kg/日	透析中の AKI 患者
(蛋白制限は避けることが推奨されている。)	

的で、今後はノルアドレナリンを基本薬剤とするレジメンが増えることが予想される。

6. 栄養管理

AKI 合併重症患者の栄養管理の最も重要な点は、栄養バランスの改善のみならず、AKI により生じた代謝異常や全身の炎症状態を考慮することである。

AKI による protein-energy wasting 状態を改善させるために、表 3 のようなエネルギー、蛋白の投与が推奨されている。

さらに、AKI における栄養補充はできる限り経腸栄養とすることが推奨されている¹⁶⁾。

7. 血糖コントロール

AKI の病態ではインスリン抵抗性や耐糖能異常が起こることが知られており、厳格な血糖管理により AKI の発症およびその重症度が減少する可能性に関して多くの検討がなされてきた。すなわち septic AKI 重症患者を対象にして、目標管理血糖を 80～110 mg/dL に設定する intensive insulin therapy (IIT) 群と、180～200 mg/dL におく conventional insulin therapy (CIT) 群とでその予後を検討したところ、生命予後、AKI 発症率には差がなく、逆に IIT 群に低血糖イベント発生が多かった (VISEP trial)¹⁷⁾。このため現在のところ、ICU 領域で AKI の発症リスクのある患者の血糖管理目標は、150 mg/dL 以下として、高血糖の発症をコントロールする程度が推奨されている。

8. 腎代替療法 (RRT)

AKI に対し上記の輸液・薬剤治療に十分反応せず補助療法の限界が確認されれば、早急に RRT の導入が必要となる。RIFLE 分類の Failure あるいは AKIN 分類のステージ 3 に至った段階 (48 時間以内に血清 Cr が前値の 3 倍以上に上昇した場合、あるいは急激に 0.5 mg/dL 以上の上昇を伴って血清 Cr が 4.0 mg/dL 以上に上昇) (表 2) で RRT の適応を検討し始める必要がある。

しかし、AKI 治療に関して実際の RRT 導入のタイミング、RRT の方法および透析量に関しては、非常に重要であるが現在まだ定まった結論に達していない。

RRT 導入に関して、重篤な滲水、カリウムなどの電解質異常、代謝性アシドーシス、心膜炎などの明らかな尿毒症

症状の存在は RRT 開始の判断基準になるが、一定の基準はまだ定まっていない。しかし、実際に多くの ICU の現場においては、完成されてしまった尿毒症などの病態に対する「救済治療」としてではなく、AKI の進行を阻止するために「予防的」に、より早期から RRT 導入を行っているのが現状と考えられる。実際に Seabra らによる 1960 年から 2006 年までに発表された RRT 導入のタイミングに関するメタアナリシスからも、4 つのランダム化試験 (RCT) では、早期導入により 36%、18 のコホート研究では、早期導入群で 28% の死亡率の減少が認められた¹⁸⁾。

RRT の方法および透析量に関しても、持続血液浄化法、間欠的血液浄化法、腹膜透析などに関する報告が出されているが、まだコンセンサスがとれた段階ではなく、各施設の状況に合わせて総合的に判断することが重要と思われる。

文 献

1. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, et al. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 712-720.
2. Singri N, Ahya SN, Levin ML. Acute renal failure. *JAMA* 2003; 289: 747-751.
3. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-1539.
4. Scheel PJ, Liu M, Rabb H. Uremic lung: New insights into a forgotten condition. *Kidney Int* 2008; 74: 901-909.
5. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacother* 2009; 29: 562-577.
6. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1289-1297.
7. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006; 333: 420-425.
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-1377.
9. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, et al. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in the surgical patient: a meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2079-2090.
10. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-2256.

11. Boldt J, Brosch C, Duce M, et al. Influence of volume therapy with a modern hydroxyethylstarch preparation on kidney function in cardiac surgery patients with compromised renal function : a comparison with human albumin. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 2740-2746.
12. Albanese J, Leone M, Gamier F, et al. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 2004 ; 126 : 534-539.
13. Russell JA, Walley KR, Singer J. et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 877-887.
14. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure : A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 1526-1531.
15. Laschke A, Teichgraber UK, Frei U, et al. "Low-dose" dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1669-1674.
16. Martindale RG, McClave SA, Vank VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient : Society of Critical Care Medicine and American Society of Parenteral and Enteral Nutrition : Executive Summary. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 1757-1761.
17. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 125-139.
18. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, et al. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure : A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 272-284.