

特集：AKI・急性腎不全

Sepsis と急性腎不全

安田日出夫

はじめに

わが国の急性血液浄化療法を要する急性腎不全の原因のうち 40% は sepsis(敗血症)で最も多く, その死亡率は 60% 程度である¹⁾。さらに, 菌血症を伴う敗血症の約半数に急性腎不全が認められる²⁾。このような実情にもかかわらず, 敗血症に伴う急性腎不全の病態生理は明らかでなく, 治療介入は進んでいない。本稿では, 敗血症の動物モデルを用いた近年の研究によって明らかとなってきた急性腎不全の病態生理について解説する。

動物実験モデル

敗血症は感染症による systemic inflammatory response syndrome(SIRS)と定義づけられるように, 感染症による生体反応によって惹起される病態で, SIRS という hyperdynamic state が進展し持続すると, hypodynamic state へ移行しヒトを死に至らしめる³⁾(図 1)。

このような病態を検討するための敗血症の動物モデルは大きく 3 つに分類される(表)。グラム陰性桿菌の細胞膜の構成成分であるエンドトキシンの投与モデルは簡便で最も頻用されているが, hyperdynamic state をきたさない。Cecal ligation and puncture(CLP)モデルは, 虫垂を縛り針で穴を空けて便を持続的に腹膜に散布させるようにして腹膜炎を生じさせるモデルである。

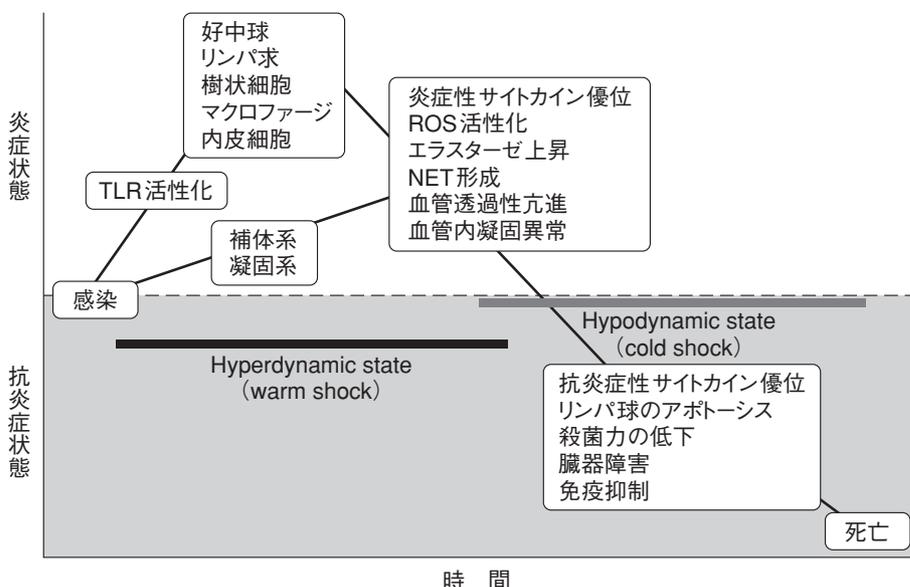


図 1 敗血症の経過 (文献 3 より引用)

表 Sepsis による急性腎不全における 3 つの動物実験モデル

	hyperdynamic state	サイトカイン濃度	モデル作製の容易さ
エンドトキシン投与	なし	高度(TNF- α)	容易
細菌投与	あり	中等度	容易
複数菌による腹膜炎(CLP)	あり	中等度	困難

(文献 26 より引用)

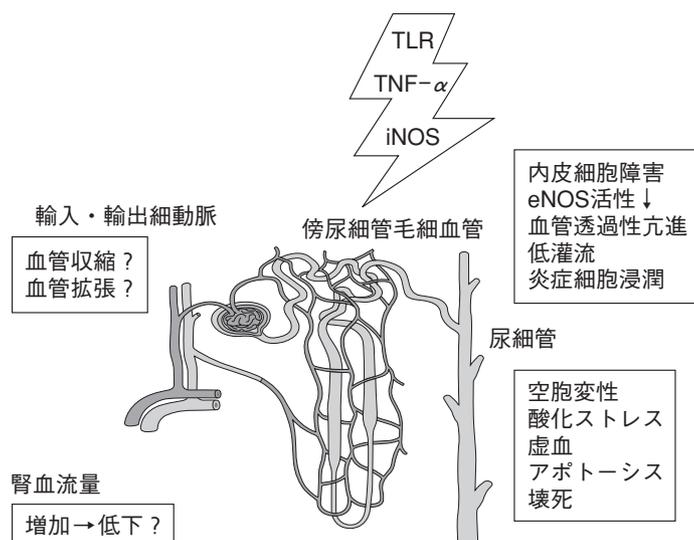


図 2 敗血症での腎病変

敗血症によって引き起こされる腎病変

敗血症では交感神経系やレニン・アンジオテンシン系(RAS)の活性化亢進などによる血管収縮といった腎内血行動態の変化を介して糸球体濾過量は低下し、同時に尿細管は虚血に曝される。さらに傍尿細管毛細血管では内皮細胞が障害され、尿細管では空胞変性、酸化ストレス、アポトーシスなどによる障害を受けている。また、自然免疫と humoral mediators がこれらの腎病変に関連している(図 2)。

1. 血行動態/血管病変について

腎血流量：動物種やモデル、計測方法、時間などによって敗血症時の腎血流量は異なる。システムティックレビューでは、腎血流量は 62% で低下、38% で不変もしくは増加し、腎血流量は心拍出量に依存していた⁴⁾。これは、腎血流量が低下していない状況下で腎機能が低下していることを示唆している。腎内の血行動態に関しては、細菌投与もしくは CLP モデルにおいて血管拡張が優位という報告^{5,6)}がある一方で、腎内血流が低下しているという報告^{7~9)}もあり、一致した見解は得られていない。いずれにせよ、腎血流量よりも腎内血行動態の変化が腎機能低下に

強く関与していると考えられる¹⁰⁾。

傍尿細管毛細血管：血管内皮細胞は、敗血症の際に放出される humoral mediators やエンドトキシンによる障害のターゲットになる。内皮細胞障害は傍尿細管毛細血管の流量や血管透過性に決定的な作用を及ぼす¹¹⁾。CLP モデルにおいて、6 時間後の早期に腎内血管透過性は亢進し 24 時間後まで継続する⁸⁾。スタチンの投与は 6 時間後ではなく、24 時間後の血管透過性の亢進を軽減し、腎機能低下を抑制した。スタチンのこの効果は、内皮細胞型一酸化窒素合成酵素(eNOS)を安定させることによるものと考えられた⁸⁾。Doi らはこの血管透過性に血管内皮増殖因子(VEGF)が関与していることを報告している¹²⁾。intravital video microscopy を用いた検討では、皮質傍尿細管毛細血管の流量は少なくとも 10 時間後には低下し、その低下は 16 時間後にはさらに低下し、22 時間後まで続いた⁷⁾。このように、敗血症による傍尿細管毛細血管の内皮障害は、血漿漏出や低灌流をきたし腎機能低下に大きく寄与している。

血管作動性ホルモン：エンドトキシンモデルでは、交感神経やレニン・アンジオテンシン系(RAS)が亢進し¹³⁾、交感神経の除神経¹³⁾やエンドセリン-1 の抗血清の投与によって腎機能低下は回復される¹⁴⁾。このことから、カテコラミンやエンドセリンなどの血管作動性物質による血管収縮が糸球体濾過量の低下に関与していることが示唆される。特にエンドセリンはエンドトキシンによって誘導される TNF- α によって放出され、血管収縮に加えて血管透過性を亢進し、臓器障害に寄与している¹⁵⁾。それに対して eNOS は血管収縮を軽減する役割を果たすが、血管内皮障害をきたすと eNOS 発現が低下し、糸球体内の微小血栓が著明となる。eNOS ノックアウトマウスでは少量のエンドトキシンの投与で糸球体濾過量は低下する¹⁶⁾。

誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)：エンドトキシンは活性酸素を誘導するとともに TNF- α を産生する。TNF- α は腎組織 iNOS の発現を増強する。iNOS は一酸化窒素(NO)の強力な放出源であり、腎内 eNOS 活性を低下させ、活性酸素と反応し、毒性の強いパーオキシナイトライドを惹起し腎障害へと働く¹⁵⁾。iNOS 阻害薬はエンドトキシン

や CLP モデルにおいても急性腎不全を軽減させる⁷⁾。

2. 尿細管病変について

虚血再灌流障害やシスプラチンによる急性尿細管壊死のような激しい尿細管障害は敗血症モデルではみられない。CLP モデルでは尿細管腫大と空胞変性がみられ、特に空胞変性は傍尿細管毛細血管の流量が低下している近傍の主に皮質尿細管で多く認められる^{7,8)}。この空胞変性の部位に一致して reactive oxygen/nitrite species (ROS/RNS) が産生される⁷⁾。また、CLP 後の腎尿細管は皮質から髄質に至るまで低酸素に陥っていることが報告されている⁸⁾。

CLP モデルにおいて腎尿細管のアポトーシスを検討した報告では、TUNEL 染色、active caspase 3 における免疫染色では 24 時間後ではほとんどアポトーシスを検出できなかった¹⁷⁾。しかしながら、CLP 6 時間後に腎内アポトーシスやアポトーシス促進分子である Bax が有意に増加するという報告¹⁸⁾もあり、尿細管アポトーシスが病態に関与している可能性がある。

また、CLP モデルでは腎尿細管の Toll-like receptor (TLR4) の発現が増加しており、敗血症による尿細管障害の新たなメカニズムになる可能性がある¹⁹⁾。

このように、敗血症における尿細管病変についてはまだ明らかでないことが多く、今後の大きな検討課題である。

自然免疫と humoral mediator

1. Toll-like receptor

外来微生物のコンポーネントを Toll-like receptors (TLR) によって認識することから自然免疫が活性化し、過度に反応すると NF κ B を含めた生体内の障害への経路が進行し臓器不全へ至る。TLR4 はエンドトキシンを、TLR9 はウイルスや原核生物のゲノム上に存在するメチル化されていない CpG DNA を認識する。すべての TLR は共通のアダプター分子 MyD88 と結合しシグナルを下流へ伝達する。この MyD88 を介したシグナル伝達は主に炎症性サイトカイン産生を担うことが知られている。エンドトキシンモデルと CLP モデルとともに、MyD88 欠損マウスでは有意に生存率が改善する^{17,20)}。さらに、エンドトキシンモデルでは TLR4 欠損マウスで生存率や腎障害は改善された²¹⁾。しかしながら CLP モデルでは、TLR4 欠損マウスで生存率や腎障害は軽減されず¹⁷⁾、TLR9 欠損マウスで腎障害や生存率は軽減された^{22,23)} (図 3)。

2. Humoral mediator

敗血症で臓器障害をきたす過程で重要な humoral media-

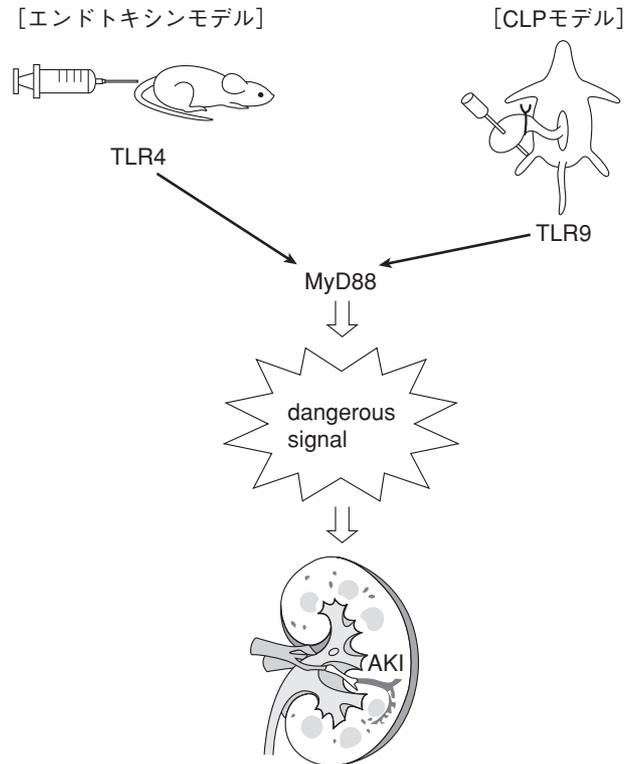


図 3 TLR と septic AKI モデル(文献 26 より引用)

tor に、TNF- α , high-mobility group box 1 (HMGB-1), C5a, macrophage migration inhibitory factor (MIF), IL-17A などがあげられる。これらのなかで TNF- α は急性腎障害の病態生理に深くかかわりを持つ。

エンドトキシン刺激により腎内ではメサングウム細胞から TNF- α が放出される²⁴⁾。TNFR1 ノックアウトのキメラマウスの検討から、エンドトキシンモデルにおいて TNF- α が腎組織に直接的に作用して、アポトーシスや腎内の炎症を惹起し腎障害をきたすことが示された²⁵⁾。一方で、もう 1 つの敗血症モデルである CLP モデルによる急性腎不全に対する TNF 中和抗体は無効⁸⁾であり、ヒトにおける TNF 中和抗体の効果は明らかではない。

文 献

1. Yasuda H, Kato A, Fujigaki Y, Hishida A, et al. Incidence and clinical outcomes of acute kidney injury requiring renal replacement therapy in Japan. *Ther Apher Dialysis* 2010; in print.
2. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-123.
3. Doi K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Star RA. Animal mod-

- els of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 2868-2878.
4. Langenberg C, Bellomo R, May C, Wan L, et al. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care(London)*2005 ; 9 : R363-374.
 5. Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, et al. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1996-2002.
 6. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, Saotome T, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury : what do we really know? *Crit Care Med* 2008 ; 36 : S198-203.
 7. Wu L, Gokden N, Mayeux PR. Evidence for the role of reactive nitrogen species in polymicrobial sepsis-induced renal peritubular capillary dysfunction and tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1807-1815.
 8. Yasuda H, Yuen PS, Hu X, Zhou H, et al. Simvastatin improves sepsis-induced mortality and acute kidney injury via renal vascular effects. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1535-1542.
 9. Di Giandomasso D, Morimatsu H, May CN, Bellomo R. Intra-renal blood flow distribution in hyperdynamic septic shock : Effect of norepinephrine. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : 2509-2513.
 10. Molitoris BA. Renal blood flow in sepsis : a complex issue. *Crit Care(London)*2005 ; 9 : 327-328.
 11. Sutton TA, Mang HE, Campos SB, Sandoval RM, et al. Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia. *Am J Physiol* 2003 ; 285 : F191-198.
 12. Doi K, Leelahavanichkul A, Hu X, Sidransky KL, et al. Pre-existing renal disease promotes sepsis-induced acute kidney injury and worsens outcome. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1017-1025.
 13. Wang W, Falk SA, Jittikanont S, Gengaro PE, et al. Protective effect of renal denervation on normotensive endotoxemia-induced acute renal failure in mice. *Am J Physiol* 2002 ; 283 : F583-587.
 14. Kon V, Badr KF. Biological actions and pathophysiologic significance of endothelin in the kidney. *Kidney Int* 1991 ; 40 : 1-12.
 15. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 159-169.
 16. Wang W, Mitra A, Poole B, Falk S, et al. Endothelial nitric oxide synthase-deficient mice exhibit increased susceptibility to endotoxin-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 2004 ; 287 : F1044-1048.
 17. Dear JW, Yasuda H, Hu X, Hiény S, et al. Sepsis-induced organ failure is mediated by different pathways in the kidney and liver : acute renal failure is dependent on MyD88 but not renal cell apoptosis. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 832-836.
 18. Messaris E, Memos N, Chatzigianni E, Katakaki A, et al. Apoptotic death of renal tubular cells in experimental sepsis. *Surg Inf* 2008 ; 9 : 377-388.
 19. El-Achkar TM, Huang X, Plotkin Z, Sandoval RM, et al. Sepsis induces changes in the expression and distribution of Toll-like receptor 4 in the rat kidney. *Am J Physiol* 2006 ; 290 : F1034-1043.
 20. Weighardt H, Kaiser-Moore S, Vabulas RM, Kirschning CJ, et al. Cutting edge : myeloid differentiation factor 88 deficiency improves resistance against sepsis caused by polymicrobial infection. *J Immunol* 2002 ; 169 : 2823-2827.
 21. Cunningham PN, Wang Y, Guo R, He G, et al. Role of Toll-like receptor 4 in endotoxin-induced acute renal failure. *J Immunol* 2004 ; 172 : 2629-2635.
 22. Yasuda H, Leelahavanichkul A, Tsunoda S, Dear JW, et al. Chloroquine and inhibition of Toll-like receptor 9 protect from sepsis-induced acute kidney injury. *Am J Physiol* 2008 ; 294 : F1050-1058.
 23. Plitas G, Burt BM, Nguyen HM, Bamboat ZM, et al. Toll-like receptor 9 inhibition reduces mortality in polymicrobial sepsis. *J Experim Med* 2008 ; 205 : 1277-1283.
 24. Baud L, Oudinet JP, Bens M, Noe L, et al. Production of tumor necrosis factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 1111-1118.
 25. Cunningham PN, Dyanov HM, Park P, Wang J, et al. Acute renal failure in endotoxemia is caused by TNF acting directly on TNF receptor-1 in kidney. *J Immunol* 2002 ; 168 : 5817-5823.
 26. Yasuda H. Humoral mediator からみた AKI. *Intensivist* 2009 ; 1 : 471-477.