

A K I
(急性腎障害)
診 ● 療
ガイドライン
2 0 1 6

Clinical Practice Guideline
for Acute Kidney Injury

AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン作成委員会 編 :
日本腎臓学会, 日本集中治療医学会, 日本透析医学会
日本急性血液浄化学会, 日本小児腎臓病学会

巻頭言：日本腎臓学会

軽微な腎機能障害は、日常診療においてしばしば遭遇するものである。従来、かかる病態は一過性のものであり、漠然とその予後は良好であると見なされてきた。ところが、往々にして腎機能は前値に回復することなく障害が固定し、あるいは進行性に低下し、場合によっては生命予後さえ不良となりうるということが判明してきた。この認識の深まりをもとに、急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の概念が確立された。

急激な腎機能障害のために、内部環境の恒常性維持が破綻した状態が、急性腎不全 (acute renal failure : ARF) である。戦時のクラッシュ症候群の増加が ARF の病態認識の契機であり、当時は精緻な定義を問う必要もなかった。その後、高齢化、糖尿病・慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) の増加、侵襲的検査の頻用を背景に、さまざまな程度の急激な腎機能障害をしばしば遭遇する事態を迎えた。この動向を受けて、まず、Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group によって RIFLE 基準が提唱された。従来からの ARF のスコープを拡張、より軽微な腎障害も含有された。その後、Acute Kidney Injury Network (AKIN) は新たに急性腎障害 AKI 概念、AKIN 基準を提唱した。

統一的な国際診断基準を確立すべく 2012 年には Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) が診断基準を発表するに至った。本ガイドラインは KDIGO 診断基準に基づいている。

以上の国際的動向、時宜を得て、この度、本邦初の「AKI(急性腎障害)診療ガイドライン」が作成された。日本腎臓学会、日本集中治療医学会、日本透析医学会、日本急性血液浄化学会、日本小児腎臓病学会の 5 学会から AKI 診療のエキスパートが選抜され委員会が構成された。「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠し、システムティックレビューによるエビデンス収集、評価分析に基づく客観性に富むものである。診療現場で遭遇する、厳選されたクリニカル・クエスチョン (CQ) が選定され、これらに答える形で、エビデンスに基づき記述されており、有用性の高いものとなっている。

本ガイドラインによって AKI 診療の均てん化が進むことで、診療の質が向上し、患者の予後改善、健康寿命延伸にもつながるものと確信している。

膨大な時間と労力を費やし、貢献的精神で本ガイドライン作成の労をお執りいただいた作成委員の諸先生方、委員長、事務局長、事務局の方々には心より敬意を表したく存じます。

一般社団法人 日本腎臓学会 理事長
川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
柏原 直樹

巻頭言：日本集中治療医学会

わが国で集中治療医学が芽生え始めて半世紀が経ちました。先達の努力により、集中治療医学はわが国にしっかりと根付き、多くの重症患者の命を救ってきたことに疑問の余地はありません。しかし、依然として救命率の低い疾患があることも事実です。敗血症、急性呼吸窮迫症候群や急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の治療は各段に進歩しましたが、他の疾患と比較して死亡率は高いのが現状です。

基礎研究・臨床研究が病態生理に関する知識を充実させ、さらには治療機器の進歩により AKI 患者の救命率は改善されてきました。これらの知識・治療機器を駆使し、個々の患者に即した最良の治療を行うことが理想ですが、現実的には全ての施設で同等の治療ができるわけではありません。AKI も敗血症や急性呼吸窮迫症候群と同様に施設間の治療成績に格差があります。学会には施設間の治療成績の差を少なくし、わが国における医療レベルを向上させる努力をする責務があります。今回、AKI に関連する学会が垣根を越えて集結し、AKI の診療ガイドラインが作成されました。本ガイドライン作成に日本集中治療医学会が参与できたことは大変光栄です。

本ガイドラインが患者一人ひとりに最良の治療を提供する助けになり、施設間格差が小さくなり、AKI の治療成績向上に役立つことを確信しています。

一般社団法人 日本集中治療医学会 理事長
徳島大学大学院救急集中治療医学
西村 匡司

巻頭言：日本透析医学会

急性腎不全 (acute renal failure : ARF) とは急激な腎機能の低下に伴い体液の恒常性の維持ができない状態と理解されていた。しかしながら ARF の定義や診断基準には統一されたものか存在せず、実に 30 を超える基準が研究され国ごとに異なる基準が適用されていた。これに対し国際的に統一した ARF の定義を創設しようという試みから 2004 年に Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group によって RIFLE 基準が提唱された。RIFLE 基準では ARF は血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) 値の上昇、もしくは尿量の減少と定義され、さらに risk, injury, failure の 3 つの重症度、loss と end stage kidney disease の 2 つの臨床的アウトカムに分類されていた。その後 ADQI に腎臓分野と集中治療分野の専門家を加えて結成されたグループ (Acute Kidney Injury Network : AKIN) は新たに急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) という言葉を提案した。2007 年には AKIN から RIFLE 基準の修正版にあたる AKIN 基準が発表された。その後 RIFLE, AKIN 両基準ともに世界各地で有効性の検証がなされ、2012 年に Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) がそれまでのエビデンスをまとめて AKI 診療ガイドラインを発表した。

このような流れを受け、わが国においても日本腎臓学会、日本集中治療医学会、日本透析医学会、日本急性血液浄化学会、日本小児腎臓病学会のエキスパート達が集い「AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン」の作成に取りかかり、今回ついに発刊されるに至った。特徴として「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠して作成されたガイドラインであり、使いやすいように日常診療でしばしば遭遇する重要性の高い 31 のクリニカル・クエスチョン (CQ) により構成されている。私も一読し、非常にコンパクトにまとまり、大変に使いやすいガイドラインと感心した。このガイドラインは臨床の現場で、多くの皆さんの診療に役立つものと確信している。

最後に「AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン 2016」発刊にあたり、多大な時間と労力を提供して頂いた多くの作成委員会の皆さんに心より感謝いたします。

一般社団法人 日本透析医学会 理事長
埼玉医科大学総合診療内科
中元 秀友

巻頭言：日本急性血液浄化学会

急性血液浄化法は、集中治療室(intensive care unit：ICU)に入室する重症患者(critically ill patients)に対する血液浄化療法全般を包含した用語である。その主な対象疾患は急性腎不全(acute renal failure：ARF)であり、1977年に開発された持続腎補助療法(continuous renal replacement therapy：CRRT)をその起源としている。ICUで遭遇するARF患者は、その多くが多臓器不全の一分症として発症し、背景病態として敗血症や出血性、あるいは心原性ショック、薬剤性などさまざまな要因がある。血液透析に代表される腎補助療法は、多くの慢性腎不全患者の生命予後を著明に改善したが、急性腎不全患者の転帰は慢性腎不全患者に比べると極端に悪く、CRRT導入後も改善していないことが問題であった。1990年代後半に、このような重症患者の腎不全を扱う領域をCritical Care Nephrologyと呼ぶことが提唱された。そして急性腎障害(acute kidney injury：AKI)の概念が導入され、統一された診断基準が発表されることとなった。その結果、さまざまなエビデンスが蓄積されてきている。

今回の「AKI(急性腎障害)診療ガイドライン」は、日本腎臓学会を中心に、日本集中治療医学会、日本透析医学会、日本急性血液浄化学会、日本小児腎臓病学会から集まった委員を中心に、内外のエビデンスをもとにMindsの手法に則って作成された本邦初のAKIに関するガイドラインである。臨床に即したクリニカル・クエスチョン(CQ)を中心に構成されているが、その内容にはいまだエビデンスが不足している項目も少なくない。本ガイドラインが日常臨床に活かされるとともに、エビデンスが不十分な項目に関しては、将来的にわが国から良質なエビデンスが発信され、本ガイドラインに掲載されるようになることを期待している。

特定非営利活動法人 日本急性血液浄化学会 理事長
千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学
織田 成人

巻頭言：日本小児腎臓病学会

急性腎障害(acute kidney injury : AKI)は、急激な腎機能の低下によって起こる高窒素血症を主徴とする病態であり、小児のAKIでは年齢によってその原因疾患が異なることが大きな特徴である。新生児期では腎虚血や先天性腎尿路奇形、乳幼児期では溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome : HUS)が主な原因で、学童期以降には腎炎によるAKIも重要である。さらに新生児期から乳幼児期にかけては、重症感染症(敗血症)や脱水症もAKIの主要な原因の一つである。

成人だけでなく小児においてもAKIの早期発見、早期治療は予後の改善に極めて重要であり、質の高い診療ガイドラインの作成が急務であったが、このたび、日本腎臓学会、日本集中治療医学会、日本透析医学会、日本急性血液浄化学会、日本小児腎臓病学会の5学会合同による「AKI(急性腎障害)診療ガイドライン」が作成されたことは、非常に喜ばしいことである。

本ガイドラインは、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠し、かつ、わが国の現状に即したものであり、わが国において小児のAKIに関わる医師やコメディカルなどのすべての関係者にとって有用であること確信する。

一般社団法人 日本小児腎臓病学会 理事長
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野
飯島 一誠

序 文

従来、急激な腎機能低下を伴う病態は急性腎不全 (acute renal failure : ARF) として認識されていたが、2000 年代になって腎臓医、集中治療医、循環器医、小児腎臓医などの専門家による共同作業から急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) という新たな概念が提唱された。この動きの背景には高齢化、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) や糖尿病などの増加とそれらの高リスクの患者に対しても侵襲的で高度な治療が適応されるようになり、AKI の頻度が急増してきていること、ならびに AKI を起こした場合の長期予後が著しく悪化することが広く認識されるようになったことがある。そこで早期診断と早期介入による予後改善を目指すべく新たな疾患概念として AKI が提唱された。

国際的に統一された診断基準を確立すべく複数の診断基準が提案されてきた。今回のガイドラインでの AKI 診断基準の採用にあたっては、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) の診断基準を採用することにし、従来の ARF を含めた概念として、AKI という言葉を用いることとした。AKI は血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) の変化と尿量のみで診断するため多様な病態を含む疾患概念であり、診療に関しては早期に診断し常に原因の鑑別と可逆性因子を除くことが必要である。

本ガイドラインには、日本腎臓学会、日本集中治療医学会、日本透析医学会、日本急性血液浄化学会、日本小児腎臓病学会のエキスパートが集い、日常診療においてよく遭遇する重要性の高いクリニカル・クエスチョン (CQ) を選定した。最終的にはこのガイドラインでは 31 の CQ によって構成され、臨床判断を支持するエビデンスと現在の標準的な診療内容を明らかにした。一方、わが国は世界でも有数の高齢化社会であり、高齢者での AKI の診療は重要な問題であるがほとんどエビデンスがないのが現状である。この部分は第 10 章にエキスパートオピニオンとして、まとめた。これらの点も含めて AKI に関する本邦発の今後の研究が待たれるところである。

このガイドラインは「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠し、アドバイザーとして Minds より福井次矢先生にご参加いただいた。御指導に深く感謝いたします。

また、このガイドラインの作成には、多くのコメディカルの方々を含む先生方に作成委員ならびにシステマティックレビューチームとして貢献していただいた。この場をお借りして御礼申し上げます。

事務局を統括していただいた土井研人先生の多大なるご尽力と、そして事務局の皆様へに感謝申し上げます。

本ガイドラインが、関連する多くの皆様にとって有意義なものになるよう、心から祈っております。またご覧になられた皆様からのご批判やご提案を次の改訂に役立てることができれば幸いです。

AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン作成委員会 委員長
高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科
寺田 典生

前文

AKI(急性腎障害)診療ガイドライン 2016 作成委員会

事務局 土井 研人

委員長 寺田 典生

1. 本ガイドライン作成の背景

2000年代になって腎臓医，集中治療医，循環器医などの異なる領域の専門家による共同作業から急性腎障害(acute kidney injury: AKI)という新たな概念が提唱された。急激な腎機能低下と腎組織障害が認められる病態であるAKIは幅広い疾患スペクトラムを有するものであり，国際的に統一された診断基準を確立すべくRIFLE基準，AKIN基準が提案された。2012年にはKDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes)から，「急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドライン」が発表され，RIFLEおよびAKIN基準を統合したKDIGO基準が示された。AKIの定義・診断基準に加えて，AKIの予防と治療，造影剤によるAKI，AKIに対する腎代替療法についての推奨が示されたが，同ガイドラインに採用されていないがわが国では広く行われている治療についての推奨，日本の医療制度を反映させた推奨の必要性が論じられた。このような背景をもって，日本腎臓学会，日本集中治療医学会，日本透析医学会，日本急性血液浄化学会，日本小児腎臓病学会の5学会合同による「AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016」は作成されることとなった。

2. 本ガイドライン作成の目的と想定利用者

「AKI(急性腎障害)診療ガイドライン2016」は，AKI症例の診療に携わる可能性のある全ての医療者を対象とし，日常診療で遭遇すると思われるさまざまなAKIに関する疑問(クリニカル・クエスチョン:CQ)とそれに対する推奨という形式で記載されている。その目的は，エビデンスのシステムティックレビューとその総体評価に基づき，医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示することである。包括性，不偏性，科学性，透明性を備えたエビデンスのシステムティックレビューは，本ガイドラインの根幹をなすものであるが，提示された個々の推奨が実際の臨床場面の全てに当てはまることを保証するものではない。本ガイドラインの目的は，医療者に画一的な医療を強いることではなく，AKIの状況に応じて個別の判断をする際に，最良の選択が得られることの助となることである。また，本ガイドラインは医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。

3. 本ガイドラインの対象

先に述べたようにAKIは幅の広い疾患概念であり，その全てを網羅することは困難であると考えられた。造影剤投与後に生じるAKIと薬剤性腎障害として発症するAKIについては，本ガイドラインでは記載されていない。それぞれ「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2012」および「薬剤性腎障害診療ガイドライン2016」を参照されたい。

4. 作成手順

本ガイドラインは「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」(2014年4月)および「Minds診療ガイドライン作成マニュアル」(Ver 1.1, 2014年7月23日)に基づいて作成した。1)ガイドライン統括委員会，2)ガイドライン作成担当委員，3)システムティックレビュー(SR)担当委員，の3層構造からなる担当組織を構築し，それぞれ1)ガイドライン作成の意思決定，作成担当委員の選出，臨床重要課題の決定，全

体の統括、2) クリニカル・クエスチョン(CQ)の決定、SRの結果を受け推奨を作成、3) CQに対してSRを施行、という作業を分担した。CQおよび推奨の作成、解説文に関してはガイドライン統括委員会、ガイドライン作成担当委員、SR担当委員の全員による相互査読を行い、委員会を開催して全体での確認作業を行った。なお、「高齢者におけるAKIと倫理的側面」に関する章は、エビデンスのシステムティックレビューを行わず、エキスパートオピニオンを記載することとした。

本ガイドラインの作成に関する具体的な手順を以下に示す。

- 2014年 9月15日 第1回委員会 キックオフミーティング
- 2014年 12月14日 第2回委員会 CQの提案と討議
- 2015年 4月 CQ相互査読
- 2015年 7月 CQ最終確定
- 2015年 9月 各CQにおけるSR施行の検討
- 2015年 12月 SR施行結果による推奨ドラフト作成
- 2016年 1月 推奨の相互査読
- 2016年 1月31日 第3回委員会 推奨の討議と最終確定
- 2016年 4月 解説文のドラフト作成・相互査読
- 2016年 6月28日～7月15日 パブリック・コメント募集
- 2016年 7月23日 第4回委員会 パブリック・コメントに基づく修正とCQ、推奨、解説文の最終確定

5. エビデンスおよび推奨の強さの評価

[Minds ガイドライン作成の手引き 2014]および[Minds 診療ガイドライン作成マニュアル]に基づき、エビデンスおよび推奨の強さの評価を行った。エビデンスのシステムティックレビューとその総体評価から得られた研究報告の結果をもとに、全体的なエビデンスおよび推奨の強さの提示を以下に示す方法によって行い、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成担当委員、SR担当委員の全員による相互査読と全体会議による討議と確認作業を経て最終確定とした。

エビデンスの強さ

- A** 強：強く確信がある。
- B** 中：中程度の確信がある。
- C** 弱：確信は限定的である。
- D** とても弱い：ほとんど確信できない。

推奨の強さ

- 1** 強く推奨する。
- 2** 弱く推奨する(提案する)。
- なし** 明確な推奨ができない。

6. 資金源と利益相反

本ガイドライン作成のための資金は5学会が負担し、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成担当委員、システマティックレビュー(SR)担当委員(以下、作成委員)には報酬は支払われていない。作成委員は学会規定に則った利益相反(conflict of interest: COI)に関する申告書を提出し、日本腎臓学会で管理している。それぞれの作成委員に関して担当項目においてガイドラインの内容に影響を与えるCOIはないことを確認した。

なお、本ガイドラインに関連する企業との関係については、下記の基準で申告を得た。

- (1) 委員またはその1親等以内の親族が個人として何らかの報酬を得た企業・団体
役員報酬など(100万円以上)、株式(100万円以上または当該株式の5%以上保有)、特許使用料(100万円以上)、講演料・原稿料(50万円以上)、研究費・助成金など(200万円以上)、旅費・贈答品など(5万円以上)
- (2) 委員の所属部門と何らかの産学連携活動を行っている企業・団体
奨学(奨励)寄附など(100万円以上)、企業などが提供する寄附講座への所属

COIの存在がガイドラインの内容へ影響を及ぼすことがないように、複数の査読委員や関連学会から意見をいただいた。さらに、学会員に公開しその意見(パブリック・コメント)を参考にして推敲を進めた。

7. 今後の予定

1) 診療ガイドラインの広報

本ガイドラインを日本腎臓学会和文誌に掲載し、同時に書籍として刊行(東京医学社)する。また、5学会の各ホームページでも公開する。英訳(簡略版)も作成し、日本腎臓学会英文誌(Clinical and Experimental Nephrology: CEN)、および日本透析学会英文誌(Renal Replacement Therapy)に掲載する予定である。また、日本医療評価機構のMindsでのWeb公開も行う予定である。

2) 本ガイドラインの実施・遵守状況の評価

本ガイドラインの実践状況を調査するとともに、診療の向上にどの程度まで寄与しているのかをQuality Indicator(QI)の指標をもとに評価することを検討している。

3) 改訂の予定

AKIに関する新たなエビデンスが日々報告されている現状があり、3～5年後の改訂が必要である。改訂にあたっては、本ガイドラインでは十分に実現できなかった患者の視点と医療経済情報に配慮した内容を記載することを検討する。

AKI(急性腎障害)診療ガイドライン作成委員会

¹ ガイドライン統括委員会, ² ガイドライン作成担当委員, ³ システマティックレビュー(SR)担当委員

◆日本腎臓学会

寺田 典生 ¹	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学講座
井関 邦敏 ²	豊見城中央病院臨床研究支援センター
湯澤由紀夫 ²	藤田保健衛生大学医学部腎内科
岡田 浩一 ²	埼玉医科大学腎臓内科／総合診療内科
古家 大祐 ²	金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学
清元 秀泰 ²	東北メディカル・メガバンク機構 地域医療支援部門統合遠隔腎臓内科学分野
柴垣 有吾 ²	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科
森 潔 ³	静岡県立総合病院腎臓研究科／静岡県立大学薬学部
谷山 佳弘 ³	近畿大学医学部腎臓内科
脇野 修 ³	慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科
安田日出夫 ³	浜松医科大学第一内科
久米 真司 ³	滋賀医科大学内科学講座
祖父江 理 ³	香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科
藤崎毅一郎	九州大学病院救命救急センター
嶋 英昭 ³	大阪医科大学腎臓内科
友利 浩司 ³	埼玉医科大学腎臓内科／総合診療内科
堀野 太郎 ³	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科学講座
渡辺 裕輔 ³	埼玉医科大学国際医療センター血液浄化部
林 宏樹 ³	藤田保健衛生大学医学部腎内科

◆日本集中治療医学会

西田 修 ¹	藤田保健衛生大学医学部麻酔・侵襲制御医学講座
松田 兼一 ²	山梨大学医学部救急集中治療医学講座
土井 研人 ²	東京大学医学部附属病院集中治療部
森口 武史 ³	山梨大学医学部救急集中治療医学講座
山下 和人 ³	京都大学大学院医学研究科医療経済学分野
井口 竜太 ³	JR 東京総合病院救急総合診療科
中村 謙介 ³	日立総合病院救急集中治療科
原 嘉孝 ³	藤田保健衛生大学医学部麻酔・侵襲制御医学講座

◆日本透析医学会

重松 隆 ¹	和歌山県立医科大学腎臓内科学講座
加藤 明彦 ²	浜松医科大学医学部附属病院血液浄化療法部
林 晃正 ²	大阪府立急性期・総合医療センター腎臓・高血圧内科
小川 智也 ²	埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科, 人工腎臓部
塚本 達雄 ²	京都大学医学部腎臓内科
古市 賢吾 ³	金沢大学附属病院血液浄化療法部
佐々木 彰 ³	福島県立医科大学臨床研究イノベーションセンター
辻 孝之 ³	浜松医科大学第一内科

山田 博之³ 京都大学大学院医学研究科腎臓内科
米本佐代子³ 兵庫県立西宮病院内科

◆日本急性血液浄化学会

貞廣 智仁¹ 東京女子医科大学八千代医療センター救急科・集中治療部
野入 英世² 東京大学医学部附属病院血液浄化療法部
根木 茂雄² 和歌山県立医科大学腎臓内科学講座
中田 孝明³ 千葉大学医学部附属病院救急科・集中治療部
服部 憲幸³ 千葉大学医学部附属病院救急科・集中治療部
山下 徹志³ 東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科

◆日本小児腎臓病学会

伊丹 儀友¹ 日鋼記念病院腎センター透析室
亀井 宏一² 国立成育研究医療センター腎臓・リウマチ・膠原病科
北山 浩嗣² 静岡県立こども病院腎臓内科
木内善太郎³ 杏林大学医学部小児科
澤田真理子³ 倉敷中央病院新生児科
高橋 匡輝³ 東京医科歯科大学小児科
谷 昌憲³ 埼玉県立小児医療センター集中治療科
中澤 祐介³ 静岡県立こども病院新生児科
布山 正貴³ 昭和大学藤が丘病院小児科

◆アドバイザー

福井 次矢 聖路加国際病院 院長

◆オブザーバー

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学
柏原 直樹 川崎医科大学腎臓・高血圧内科学
守山 敏樹 大阪大学保健センター
丸山 彰一 名古屋大学医学部腎臓内科
柳田 素子 京都大学大学院医学研究科腎臓内科
鶴屋 和彦 九州大学大学院医学研究院包括的腎不全治療学

◆外部査読

山下 芳久 埼玉医科大学保健医療学部医用生体工学科
石川 祐一 日立製作所日立総合病院栄養科
平田 純生 熊本大学薬学部臨床薬理学分野
古久保 拓 白鷺病院薬剤科

目次

巻頭言

日本腎臓学会.....	ii
日本集中治療医学会.....	iii
日本透析医学会.....	iv
日本急性血液浄化学会.....	v
日本小児腎臓病学会.....	vi
序文.....	vii
前文.....	viii
AKI(急性腎障害)診療ガイドライン作成委員会.....	xi
主要用語・略語一覧.....	xv
CQと推奨のまとめ.....	xviii

1章

CQ1 AKIという疾患概念と臨床診療における重要点とは何か？.....	1
---	---

2章

CQ2-1 AKI診断に際してKDIGO診断基準を使用すべきか？.....	2
CQ2-2 AKI診断において不明なベースライン腎機能をどのように推定するか？.....	5
CQ2-3 血清クレアチニンに加えて尿量によるAKI重症度で予後を予測すべきか？.....	7

3章

CQ3-1 心臓手術におけるAKI発症リスクとして評価すべきものは何か？.....	9
CQ3-2 非心臓手術におけるAKI発症リスクとして評価すべきものは何か？.....	12
CQ3-3 心不全におけるAKI発症リスクとして評価すべきものは何か？.....	15
CQ3-4 敗血症におけるAKI発症リスクとして評価すべきものは何か？.....	17

4章

CQ4-1 院内発症AKIと院外発症AKIに対して異なる対応をすべきか？.....	19
付録：CQ4-1 推奨作成に際して施行したメタ解析.....	21
CQ4-2 敗血症性AKIと非敗血症性AKIに対して異なる対応をすべきか？.....	22
付録：CQ4-2 推奨作成に際して施行したメタ解析.....	24
CQ4-3 腎性AKIと腎前性AKIに対して異なる対応をすべきか？.....	25
付録：CQ4-3 推奨作成に際して施行したメタ解析.....	27

5章

CQ5-1 AKIの早期診断として尿中バイオマーカーを用いるべきか？.....	28
CQ5-2 AKI重症度や生命予後の予測に尿中バイオマーカーを用いるべきか？.....	32
付録：CQ5-2 バイオマーカーに関する臨床研究.....	34
CQ5-3 腎前性AKIと腎性AKIの鑑別に尿中バイオマーカーを用いるべきか？.....	35
付録：CQ5-3 腎前性AKIと腎性AKIの鑑別に関するバイオマーカー研究.....	37

目次

CQ5-4	AKI の早期診断や重症度予測に血清シスタチン C を用いるべきか？	38
付 録	: CQ5-4 血清シスタチン C に関する臨床研究	41
6 章		
CQ6-1	AKI の予防および治療に低用量心房性ナトリウム利尿ペプチドの投与は推奨されるか？	43
付 録	: CQ6-1 AKI における ANP 投与 RCT	45
CQ6-2	AKI の予防および治療にループ利尿薬の投与は推奨されるか？	46
付 録	: CQ6-2 AKI の予防・治療目的にループ利尿薬を投与した RCT	48
CQ6-3	AKI の予防および治療に低用量ドーパミンの投与は推奨されるか？	49
CQ6-4	AKI の治療において推奨される栄養療法はあるか？	52
7 章		
CQ7-1	AKI に対して血液浄化療法を早期に開始すべきか？	54
付 録	: CQ7-1 推奨作成に際して施行したメタ解析	57
CQ7-2	AKI に対して何を指標に血液浄化療法を終了すべきか？	58
CQ7-3	AKI に対する血液浄化療法において血液浄化量はどのように設定すべきか？	60
CQ7-4	AKI に対して血液浄化療法は持続、間欠のどちらを選択すべきか？	62
CQ7-5	AKI に対する血液浄化療法において抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットを用いるべきか？	65
CQ7-6	AKI に対する血液浄化療法において浄化膜の素材は何を選択すべきか？	68
8 章		
CQ8	AKI 患者を長期にフォローアップすべきか？	70
9 章		
CQ9-1	小児における AKI 診断に際して KDIGO 診断基準を用いるべきか？	72
CQ9-2	小児において AKI の早期診断・生命予後予測にバイオマーカーを用いるべきか？	75
CQ9-3	小児 AKI における血液浄化療法の適応決定に際して体液過剰をどう考慮すべきか？	77
CQ9-4	小児 AKI に対してどのような血液浄化療法を選択すべきか？	80
CQ9-5	重篤な障害、生命予後不良が予想される新生児、小児が AKI を合併した場合の治療方針は、 どのように話し合って決定していけばよいか？	83
10 章	高齢者における AKI と倫理的側面	86
索引	91

主要用語・略語一覧

アルファベット		エチレンビニルアルコール 共重合体	ethylene vinyl alcohol : EVAL
α_1 ミクログロブリン	α_1 microglobulin : α_1 MG	オッズ比	odds ratio : OR
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative	オンポンプ冠動脈バイパス 術	on-pump CABG
AKIN	the Acute Kidney Injury Network	力行	
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic anti- body	カルペリチド	carperitide
APACHE II スコア	APACHE- II score	肝移植	liver transplant
β_2 ミクログロブリン	β_2 -microglobulin : β_2 MG	間欠的血液透析	intermittent hemodialysis : IHD
GFR 推算式	estimated glomerular filtration rate formula	間欠的腎代替療法	intermittent renal replacement therapy : IRRT
Glasgow コーマスケール	Glasgow Coma Scale : GCS	間質性腎炎	interstitial nephritis
Harris-Benedict 式	Harris-Benedict formula	間接熱量計	indirect calorimeter
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	肝臓型脂肪酸結合蛋白	liver-type fatty acid-binding protein : L-FABP
KIM-1	kidney injury molecule-1	冠動脈バイパス術	coronary artery bypass grafting : CABG
MDRD (式)	Modification of Diet in Renal Dis- ease : MDRD (formula)	急性尿管壊死	acute tubular necrosis : ATN
MELD スコア	MELD score	急性非代償性心不全	acute decompensated heart failure
N-アセチル- β -D グルコサミ ニダーゼ	N-acetyl- β -D-glucosaminidase : NAG	急速進行性糸球体腎炎	rapid progressive glomerulonephri- tis : RPGN
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocain	吸着	adsorption
NT-pro-BNP	NT-pro-BNP	キュプロファン	cuprammonium rayon
NYHA 分類 (ニューヨーク 心臓協会による心機能分類)	NYHA (New York Heart Associa- tion) functional classification	クエン酸	citric acid
pRIFLE 分類 / 小児 RIFLE (診断) 基準	pediatric RIFLE / pRIFLE (-AKI) cri- teria	経カテーテル大動脈弁置換 術	transcatheter aortic valve replace- ment : TAVR
PRISM スコア	pediatric risk of mortality (PRISM) score	経カテーテル大動脈弁留置 術	transcatheter aortic valve implanta- tion : TAVI
RAI	renal angina index	傾向スコア	propensity score
RIFLE	Risk · Injury · Failure · Loss · End Stage Renal Disease	経静脈栄養	parenteral nutrition
ROC 曲線	receiver operating characteristic curve : ROC curve	経腸栄養	enteral nutrition
SAP スコア	simplified acute physiologic score : SAPS	血液浄化膜	membrane of dialyser / membrane of device / hemofilter
SOFA スコア	sequential, organ failure assess- ment score : SOFA score	血液浄化量	blood purification dose
ST 上昇型心筋梗塞	ST-segment elevation myocardial infarction : STEMI	血液流量	quantity of blood flow : QB / blood flow rate
ア行		血液濾過	hemofiltration : HF
アルドステロン拮抗薬	aldosterone antagonist	血漿交換	plasma exchange : PE
イギリス国立医療技術評価 機構	National Institute for Health and Clinical Excellence : NICE	血栓性微小血管障害	thrombotic microangiopathy : TMA
維持血液透析	maintenance hemodialysis	曲線下面積	area under the curve : AUC
うっ血性心不全	congestive heart failure : CHF	抗 Xa 活性	anti-Xa activity
栄養障害	nutrition disorder / nutrition distur- bance	抗凝固薬	anticoagulant / anticoagulative agent / anticoagulant drug
栄養療法	nutritional therapy	孔径	pore size
		高サイトカイン血症	hypercytokinemia
		合成高分子膜	synthetic polymer membrane
		高尿素窒素血症	azotemia
		高濾過液流量血液濾過	High Volume HemoFiltration : HVHF

極低出生体重児	extremely low birthweight : ELBW baby / infant
サ行	
サイアザイド系利尿薬	thiazide diuretic
再生セルロース	regenerated cellulose
左室駆出率	left ventricular ejection fraction : LVEF
シェアードディシジョンメイキング/ 意思決定のあり方	shared decision making : SDM
糸球体腎炎	glomerulonephritis
糸球体濾過量	glomerular filtration rate : GFR
シスタチンC	cystatin-C : Cys-C
持続血液透析	continuous hemodialysis : CHD
持続血液濾過	continuous hemofiltration : CHF
持続血液濾過透析	continuous hemodiafiltration : CHDF
持続腎代替療法	continuous renal replacement therapy : CRRT
持続低効率血液透析	sustained lowefficiency dialysis : SLED
死亡率	mortality / mortality rate
周術期	perioperative period
集中治療	critical care / intensive care
集中治療室	intensive care unit : ICU
出版バイアス	publication bias
腫瘍崩壊症候群	tumor lysis syndrome
循環作動薬 / 血管作動薬	cardiovascular agent / vasoactive agonist
昇圧薬	vasopressor
小児集中治療室	pediatric intensive care unit : PICU
除水	ultrafiltration
腎移植	renal transplantation
腎灌流(圧)	renal perfusion (pressure)
神経学的予後	neurological prognosis
心血管合併症	cardiovascular complication
腎硬化(症)	nephrosclerosis
人工心肺	cardiopulmonary bypass : CPB / artificial heart lung apparatus
心室	ventricle
心身障害児	handicapped child
心腎症候群	cardiorenal syndrome : CRS
新生児	neonate
腎代替療法	renal replacement therapy : RRT
診断群分類包括評価	diagnosis procedure combination : DPC
腎毒性物質	nephrotic agent / nephrotoxin
心肺バイパス	cardiopulmonary bypass : CBP
心房性ナトリウム利尿ペプチド	atrial natriuretic peptide : ANP
推定糸球体濾過量	estimated glomerular filtration rate : eGFR
生体適合性	biocompatibility

精神運動発達遅滞	psychomotor retardation / neurodevelopmental and motor-disabled
セルローストリアセテート	cellulose triacetate : CTA
造影剤腎症	contrast nephropathy
造血幹細胞移植	blood stem cell transplantation
相対危険度/相対危険比	relative risk : RR
タ行	
体液過剰	fluid overload
体外循環	extracorporeal circulation
体格係数	body mass index : BMI
多臓器不全	multiple organ failure : MOF
窒素平衡 / 窒素バランス	nitrogen balance / nitrogen equilibrium
低出生体重児	low-birth-weight : LBW baby (infant)
低体温療法	hypothermia / hypothermia therapy
低分子ヘパリン	low molecular weight heparin : LMWH
透析液流量	dialysate flow rate : QD
ナ行	
ナトリウム排泄分画	fractional excretion of sodium : FENa
ナトリウム利尿	natriuresis
尿素窒素排泄分画	fractional excretion of urea nitrogen : FEUN
尿沈渣	urinary sediment
尿毒症症状	uremic symptom / uremic sign
ネフローゼ症候群	nephrotic syndrome
脳性ナトリウム利尿ペプチド	brain natriuretic peptide : BNP
ハ行	
肺移植	lung transplant
バイオマーカー	biomarker
敗血症	sepsis
敗血症性ショック	septic shock
ハイフラックス膜	high-flux (HF) membrane
ハザード比	hazard ratio : HR
播種性血管内凝固	disseminated intravascular coagulation : DIC
バスキュラーアクセス	vascular access
非ステロイド性抗炎症薬	non-steroidal anti-inflammatory drug : NSAID
不均衡症候群	disequilibrium syndrome
腹膜透析	peritoneal dialysis : PD
フレイル(虚弱)	frailty
平均血圧	mean blood pressure
ヘンレ係蹄太い上行脚	thick ascending limb of loop of Henle
乏尿	oliguria
補充液	substitution fluid
ポリアクリロニトリル	polyacrylonitrile : PAN
ポリアリルエーテルスルホン	polyarylethersulfone : PAES

ポリエーテルスルホン	polyethersulfone : PES
ポリエステル系ポリマーアロイ	polyester polymer alloy : PEPA
ポリスルホン	polysulfone : PS
ポリメチルメタクリレート	polymethylmethacrylate : PMMA
マ行	
膜型人工肺	extracorporeal membrane oxygenation : ECMO
慢性腎臓病	chronic kidney disease : CKD
未分画ヘパリン	unfractionated heparin
メシル酸ナファモスタット	nafamostat mesilate : NM
ヤ行	
尤度比	likelihood ratio; LR

輸出細動脈	efferent arteriole
輸入細動脈	afferent arteriole
ラ行	
リスク比	risk ratio
利尿薬	diuretic (drug)
ループ利尿薬	loop diuretic
レニン	renin
レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬 (RAAS 阻害薬)	renin angiotensin-aldosterone system inhibitors
連日透析	extended daily dialysis : EDD
ローフラックス膜	low-flux(LF) membrane
濾過流量	filtration flow rate : Qf/QF

CQと推奨のまとめ

CQ1 AKIという疾患概念と臨床診療における重要点とは何か？

推奨：AKIはさまざまな病態を背景として発症する疾患スペクトラムの広い症候群であり、常に原因の鑑別と可逆的要因を除くことが求められる。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

CQ2-1 AKI診断に際してKDIGO診断基準を使用すべきか？

推奨：RIFLE基準およびAKIN基準に比較して生命予後の予測に優れていることから、AKIの診断にはKDIGO基準を用いることを提案する。ただし、腎予後の予測については、どの基準を用いるべきか明らかではない。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：KDIGO基準とAKINおよびRIFLE基準を比較した検討で、アウトカムとして死亡が評価された観察研究が11編抽出されたが、透析導入について評価したものはなかった。11編の観察研究においてKDIGO基準によるAKI診断とRIFLEあるいはAKIN基準を比較したものでは、KDIGOはRIFLE、AKINよりも高い精度あるいは同等に院内死亡率を反映することが示されている。

CQ2-2 AKI診断において不明なベースライン腎機能をどのように推定するか？

推奨：CKDをはじめとした合併症の有無を十分検索し、可能な限り複数の方法でベースラインを定めることを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：ベースライン腎機能の推定に複数の方法が提唱されているが、いずれの方法も既知のベースラインを用いた際と比較して、AKI診断と死亡予測において偽陽性あるいは偽陰性が一定の割合で生じることが報告されている。

CQ2-3 血清クレアチニンに加えて尿量によるAKI重症度で予後を予測すべきか？

推奨：RIFLE、AKINおよびKDIGOの各基準において、血清クレアチニン単独によるAKI重症度よりも尿量を加えた重症度のほうが、より正確に生命予後および腎予後を反映するため、可能な限り尿量による重症度も評価することを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **B**

エビデンスの総括：死亡をアウトカムとした観察研究7編が抽出された。ICUを対象とした検討では尿量を加えることで生命予後の予測が有意に改善し、そのうちの1編では腎予後の予測も改善したが、心臓手術後を検討した1編では過剰診断の可能性が指摘されている。外来および一般病棟での研究論文はなく、一般化の可能性については考慮する必要がある。

CQ3-1 心臓手術におけるAKI発症リスクとして評価すべきものは何か？

推奨：加齢、術前腎機能低下、人工心肺施行時間などを発症リスクとして評価することを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：心臓手術におけるAKI発症リスクを評価した論文が7編抽出され、全て観察研究であった。また、近年高齢化とともに症例が増えているTAVR、TAVIに関しては、必ずしも外科手術とリスクが一致しない観察研究もある。

CQ3-2 非心臓手術における AKI 発症リスクとして評価すべきものは何か？

推奨：肝移植においては術前の MELD スコア，術中輸血量，術中低血圧，昇圧薬使用を AKI 発症リスクとして評価することを提案する。その他の手術については不明である。

肝移植：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

肝移植以外：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：肝移植術後 AKI に対する 10 編の観察研究において，術中輸血量が 5 編の観察研究で AKI 発症と有意な関連を示している。2 編の研究が CKD を除外しており，CKD が有意な発症リスクとした観察研究は 2 編であった。MELD スコアおよび術中の低血圧もしくは昇圧薬の使用も 2 編の観察研究で AKI 発症と有意な関連を示している。肺移植に関する観察研究は 3 編に留まり，発症リスクには一定の傾向は見出せなかった。

CQ3-3 心不全における AKI 発症リスクとして評価すべきものは何か？

推奨：加齢，腎機能低下，心機能低下などを発症リスクとして評価することを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：抽出された AKI 発症をアウトカムとした 11 編の観察研究のうち 5 編は対象症例数が 1,000 以上あるいは多施設によるものであった。多変量解析にて AKI と有意な関連を示したものは，CKD の合併 4 編，加齢 4 編，糖尿病 3 編，心機能低下 3 編であった。その他利尿薬抵抗性 2 編，収縮期血圧 90 mmHg 未満の低血圧 2 編，尿中 NGAL の上昇 2 編も関連を示していた。

CQ3-4 敗血症における AKI 発症リスクとして評価すべきものは何か？

推奨：発症前腎機能低下，加齢，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の使用などを発症リスクとして評価することを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：敗血症における AKI 発症リスクを検討した 6 編の観察研究から，発症前腎機能低下，加齢，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の使用などが敗血症における AKI 発症に関連することが示された。

CQ4-1 院内発症 AKI と院外発症 AKI に対して異なる対応をすべきか？

推奨：院内発症 AKI は院外発症 AKI と比較して生命予後が悪く，重症度と死亡率の関係も両者で異なる可能性があり区別して対応することを提案する。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：8 編の観察研究に基づくメタ解析では，院外発症 AKI との比較において院内発症 AKI の死亡率が有意に高かった(オッズ比 2.79, 95% 信頼区間：2.18-3.56)。一方，RIFLE または KDIGO 分類を使用した研究では，院外発症 AKI ではステージ 3 の割合が高く，院内発症 AKI ではステージ 1 の割合が高かった。

CQ4-2 敗血症性 AKI と非敗血症性 AKI に対して異なる対応をすべきか？

推奨：敗血症性 AKI は非敗血症性 AKI と比較して，死亡率が高くなる可能性があり区別して対応することを提案する。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：9 編の観察研究に基づくメタ解析では，非敗血症性 AKI との比較において敗血症性 AKI の院内死亡率(オッズ比 2.48, 95% 信頼区間：1.76-3.49)，ICU 死亡率(オッズ比 1.60, 95% 信頼区間：1.52-1.69)が高かった。

CQ4-3 腎性 AKI と腎前性 AKI に対して異なる対応をすべきか？

推奨：腎性 AKI は腎前性 AKI よりも院内死亡率が高い可能性があり、区別して対応することを提案する。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：10 編の観察研究に基づいたメタ解析の結果、腎性 AKI のほうが腎前性 AKI より院内死亡率が高かった(オッズ比 3.63, 95% 信頼区間：1.68-7.83)。

CQ5-1 AKI の早期診断として尿中バイオマーカーを用いるべきか？

推奨：尿中 NGAL, L-FABP は AKI の早期診断に有用な可能性があり測定することを提案する。尿中シスタチン C の有用性は限定的で明確な推奨はできない。

尿中 NGAL, 尿中 L-FABP：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **B**

尿中シスタチン C：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：尿中 NGAL, L-FABP とも、複数のシステマティックレビュー/メタ解析において AKI の早期診断マーカーとしての有用性が示唆されている。ただし、従来の血清クレアチニン上昇による診断に基づいた AKI への介入と、尿中バイオマーカーによる診断に基づいた AKI への介入を比較した研究がないため、新規尿バイオマーカーによる診断が真に有用か否かは、今後の検討課題である。

シスタチン C に対する評価は 1 編のシステマティックレビュー/メタ解析に限られており、AKI の早期診断マーカーとしての有用性は限定的であった。

CQ5-2 AKI 重症度や生命予後の予測に尿中バイオマーカーを用いるべきか？

推奨：AKI 重症度や生命予後の予測において尿中 NGAL の有用性は限定的であるが測定することを提案する。尿中 NAG, L-FABP, シスタチン C の有用性は不明である。

尿中 NGAL：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

尿中 L-FABP, 尿中シスタチン C：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：尿中 NGAL の AKI 重症度や生命予後の予測に関しては複数のシステマティックレビュー/メタ解析があり、死亡や腎代替療法開始などの重症度の予測に限定的であるが有用である可能性が示されている。尿中 L-FABP, シスタチン C に関しては報告が限られており、死亡や腎代替療法開始などの重症度予測に関する有用性は不明である。

CQ5-3 腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別に尿中バイオマーカーを用いるべきか？

推奨：腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別において尿中 NGAL の有用性は限定的であるが測定することを提案する。尿中 NAG, L-FABP, シスタチン C の有用性は不明である。

尿中 NGAL：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

尿中 NAG, L-FABP, シスタチン C：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：尿中 NGAL は腎前性 AKI で軽度、腎性 AKI では高度に上昇するため、両者の鑑別に有用である可能性があることが観察研究にて報告されている。しかし、尿中 NGAL の測定ポイントやカットオフ値は明らかでない。そのため、両者の鑑別は、その他の検査所見や身体所見を参考にして行うことを推奨する。他の尿中バイオマーカーでは、有用性は不明である。

CQ5-4 AKI の早期診断や重症度予測に血清シスタチン C を用いるべきか？

推奨：AKI の早期診断において血清シスタチン C の有用性は限定的であるが測定することを提案する。重症度予測における有用性は不明である。

早期診断：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

重症度予測：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：血清シスタチン C に関する複数のシステマティックレビュー/メタ解析では、AKI の早期診断についての有用性が示されている。AKI の重症度(死亡、腎代替療法導入)の予測については、報告が少なく有用性は不明である。

CQ6-1 AKIの予防および治療に低用量心房性ナトリウム利尿ペプチドの投与は推奨されるか？

推奨：低用量の心房性ナトリウム利尿ペプチドはAKI予防における有用性が示唆されているが、現時点のエビデンスは不十分である。AKI治療における低用量心房性ナトリウム利尿ペプチドのエビデンスは乏しい。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：2009年のコクランレビューでは、低用量ANPはAKIの予防において腎代替療法の頻度を減らす可能性があるとして提唱された。しかしながら2012年のKDIGOによるAKI診療ガイドラインおよび2013年のコクランレビューでは、個々のエビデンスが慎重に評価され、低用量ANPがAKIの治療あるいは予防に有効である十分なエビデンスは存在しないと結論が修正された。効果がない強いエビデンスがあるのではなく、効果を示唆するエビデンスはあるが質が十分でないのが現状である。

CQ6-2 AKIの予防および治療にループ利尿薬の投与は推奨されるか？

推奨：AKIの予防を目的としてループ利尿薬を投与しないことを推奨する。また、体液過剰を補正する目的での使用を除き、AKIの治療としてループ利尿薬を投与しないことを提案する。

予防：推奨の強さ **1** エビデンスの強さ **B**

治療：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：これまでに発表された諸外国のAKIに関するガイドラインおよびシステマティックレビューでは、予防および治療目的にループ利尿薬を投与することは推奨されていない。その後もこれまでの臨床試験の結果と相反する新規のRCTは発表されていない。

CQ6-3 AKIの予防および治療に低用量ドーパミンの投与は推奨されるか？

推奨：AKIの予防および治療目的で低用量ドーパミンを使用しないことを推奨する。

推奨の強さ **1** エビデンスの強さ **A**

エビデンスの総括：KDIGOガイドラインでは、AKIの予防および治療目的で低用量ドーパミンを使用しないことを推奨する、と記載されている。KDIGOガイドライン以降にも、低用量ドーパミンのAKI予防効果を検証する5編のRCTが施行されているが、いずれも有効性を示していない。

CQ6-4 AKIの治療において推奨される栄養療法はあるか？

推奨：エネルギーや蛋白質投与量については重症度および基礎疾患に応じた栄養療法を提案する。重症AKIに対しては、可能であれば消化管経路での栄養投与を行い、高度の電解質異常などを伴わなければ厳しい蛋白質制限は行わない。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：KDIGOガイドラインの発表以降、AKIの患者のみを対象にしたRCTはない。KDIGOガイドラインではどの病期のAKI患者に対してもエネルギー摂取量20～30 kcal/kg/日を推奨している。透析を必要とせず異化亢進状態であるAKI患者では0.8～1.0 g/kg/日の蛋白質を、CRRTを行い異化亢進状態にある患者では最高1.7 g/kg/日の蛋白質を、可能であれば消化管経路で与えることが望ましいとされている。

CQ7-1 AKIに対して血液浄化療法を早期に開始すべきか？

推奨：AKIに対して早期の血液浄化療法開始が予後を改善するエビデンスは乏しく、臨床症状や病態を広く考慮して開始の時期を決定すべきである。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：9編のRCTのうち3編の単一施設RCT(心臓手術後2編, ICU1編)においては、早期

の血液浄化療法開始が死亡率低下と関連していた。しかし、多施設 RCT を加えたメタ解析では早期の有効性は支持されなかった。

CQ7-2 AKI に対して何を指標に血液浄化療法を終了すべきか？

推奨：臨床データの改善と尿量により終了の時期を判断することを検討してもよい。

推奨の強さ なし **エビデンスの強さ** C

エビデンスの総括：血液浄化療法終了に関する RCT は存在せず、3 編の観察研究において、尿量と SOFA スコアが離脱の予測因子として報告されている。

CQ7-3 AKI に対する血液浄化療法において血液浄化量はどのように設定すべきか？

推奨：至適な血液浄化量を推奨できる根拠となるエビデンスはなく、病態に応じた設定が必要である。

推奨の強さ 2 **エビデンスの強さ** B

エビデンスの総括：AKI に対して海外の推奨量 (20 ~ 25mL/kg/時) 以上に血液浄化量を増やすことで予後が改善できたとする報告はない。日本の保険診療で認められる血液浄化量 (10 ~ 15mL/kg/時) と海外の推奨量を比較した RCT はなく、2 編の観察研究があるのみで、死亡率に有意差は認めなかった。従って、日本の浄化量を海外の推奨量に変更する明確なエビデンスもない。

CQ7-4 AKI に対して血液浄化療法は持続、間欠のどちらを選択すべきか？

推奨：循環動態が安定した症例に対しては、持続、間欠のどちらを選択しても構わない。循環動態が不安定な症例に対しては持続が望ましい。

循環動態が安定した症例：推奨の強さ 2 **エビデンスの強さ** B

循環動態が不安定な症例：推奨の強さ なし **エビデンスの強さ** D

エビデンスの総括：CRRT と IRRT を比較するいくつかの RCT が行われ、メタ解析も存在する中で、死亡率に差があることを示したものは存在しなかった。これらの中には循環動態の不安定な症例を除外した RCT も含まれていた。循環動態が不安定な症例を対象とした RCT の報告はない。

CQ7-5 AKI に対する血液浄化療法において抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットを用いるべきか？

推奨：出血のリスクの高い症例においてはメシル酸ナファモスタットを使用することを検討してもよい。また、活動性出血が生じている症例に対しては抗凝固薬を用いない血液浄化療法も検討する。

推奨の強さ なし **エビデンスの強さ** C

エビデンスの総括：AKI に対する血液浄化療法における抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットに関する RCT は 2 編 (メシル酸ナファモスタット vs 無抗凝固薬) しかなく、生命予後には有意差は認めなかった。また、ヘパリンと比較した 2 編の観察研究でも生命予後に関しては有意差を認めなかった。

CQ7-6 AKI に対する血液浄化療法において浄化膜の素材は何を選択すべきか？

推奨：各種浄化膜の中で、予後改善を目的として特定の膜素材の選択を推奨する根拠は得られていない。

推奨の強さ 2 **エビデンスの強さ** C

エビデンスの総括：わが国で現在主に用いられている浄化膜は、いずれも生体適合性が良いハイフラックス膜がほとんどであるが、これらの浄化膜の違いが AKI 症例に対する予後や腎機能回復に影響を与えるとする報告はない。AKI の中でも特に敗血症性 AKI に対しては、わが国において吸着の原理による高サイトカイン血症の是正を目的とした血液浄化療法が行われることもあるが、これについても予後の改善について高いレベルでのエビデンスは存在しない。

CQ8 AKI患者を長期にフォローアップすべきか？

推奨：AKIの長期予後は不良である。よって、発症3カ月後を目安に患者の状態を確認し、それに応じて長期にフォローアップすることを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：AKIの長期予後(発症12カ月以上)に関するRCTは、現時点で存在しない。一方で、観察研究を対象とした質の高いシステマティックレビューは1編であった。生命予後・脳心血管病予後・腎予後をアウトカムとし、検索期間を追加して、それぞれのアウトカムについて文献検索を行った。新たな生命予後・腎予後に関する報告に加え、脳心血管病予後に関する観察研究のメタ解析が報告されており、結果は一貫して予後不良であった。また、長期的なQOLに関する観察研究が存在し、AKIの発症が長期的なQOL低下にも関連することが報告されている。

CQ9-1 小児におけるAKI診断に際してKDIGO診断基準を用いるべきか？

推奨：3カ月以上：KDIGO診断基準を用いて生命予後を予測することを提案する。

3カ月未満：KDIGO診断基準を推奨することはできないが、新生児修正KDIGO診断基準を参考にする。

3カ月以上：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

3カ月未満：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：

3カ月以上：2編の単一施設後ろ向き観察研究で十分な症例数をもってKDIGO診断基準が評価され、死亡率などの予後予測に対して一定の有用性が示されている。

3カ月未満：2編のレビュー論文が新生児におけるAKI診断について検討し、合計11編の観察研究を採用して得られた結果を解説している。KDIGO分類をベースにした新生児修正KDIGO診断基準が提唱され、AKI発症と死亡率や神経学的予後などとの関連が示唆されている。

CQ9-2 小児においてAKIの早期診断・生命予後予測にバイオマーカーを用いるべきか？

推奨：小児AKIの早期診断・生命予後予測におけるバイオマーカーの有用性は限定的で明確な推奨はできない。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：NGAL、シスタチンC、L-FABP、IL-18、KIM-1などのバイオマーカーの検討が小児に対しても多数行われ、早期診断あるいは生命予後予測において有用である可能性が示唆されている。しかし、これらの指標に基づく治療介入がAKIの腎予後や生命予後を改善したとの報告は未だになく、その結果は限定的である。

CQ9-3 小児AKIにおける血液浄化療法の適応決定に際して体液過剰をどう考慮すべきか？

推奨：小児AKIにおける血液浄化療法の適応決定に絶対的適応に加えて体液過剰の評価を勘案することを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：多くの観察研究において、小児AKIの死亡患者は生存者に比較して体液過剰であったことが報告されている。一方、新生児AKIで体液過剰に言及した文献は少なく、血液浄化療法の適応決定に際して新生児では体液過剰の評価を優先させるエビデンスは乏しい。

CQ9-4 小児AKIに対してどのような血液浄化療法を選択すべきか？

推奨：血液浄化療法が必要なAKI症例において、患児の体格や病態に見合った適切な血液浄化療法を

検討する。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：小児・新生児において CRRT を含めた血液浄化療法が施行された症例を対象とした観察研究が存在するが、血液浄化療法の違いによる予後への影響、腹膜透析と比較しての優位性を示したエビデンスは存在しない。

CQ9-5 重篤な障害、生命予後不良が予想される新生児、小児が AKI を合併した場合の治療方針は、どのように話し合って決定していけばよいか？

推奨：医療スタッフ内で患児の現状や生命予後などを検討し、腎代替療法の適応などについて話し合ったうえで、患児家族に治療についての利益や不利益を十分に説明し、治療方針を相談していく。日本小児科学会の「重篤な疾患を持つ子どもの医療をめぐる話し合いのガイドライン」などを参考にしながら、各症例の状況に応じた対応を行うことが望ましい。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括：複数の症例報告、ケースシリーズの報告はあるが、高いレベルのエビデンスは存在しない。

10 章 高齢者における AKI と倫理的側面

CQ
1AKI という疾患概念と
臨床診療における重要点とは何か？

推奨

AKI はさまざまな病態を背景として発症する疾患スペクトラムの広い症候群であり、常に原因の鑑別と可逆的要因を除くことが求められる。

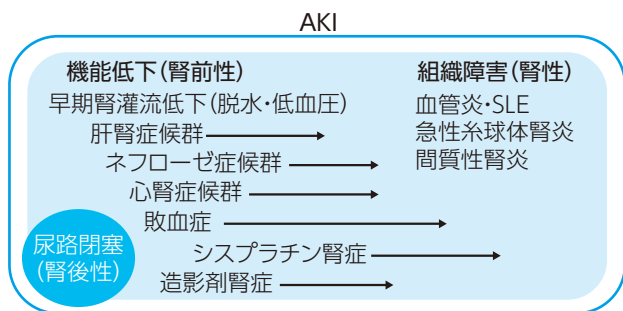
推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

解説

従来、急激な腎機能低下を伴う病態は急性腎不全 (acute renal failure : ARF) として認識されていたが、2000 年代になって腎臓医、集中治療医、循環器医など異なる領域の専門家による共同作業から急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) という新たな概念が提唱された。ARF と AKI とともに急激な腎機能低下と腎組織障害が認められる病態を指すことに差異はないが、発症に至る臨床的背景が異なると思われる。ARF は比較的合併症の乏しい症例において強い侵襲が加わった結果、急激な腎機能低下を生じる状況を念頭においていた。また、ARF は基本的に可逆性の病態であり予後が悪いという認識に乏しく、早期に発見するという認識よりも原因の鑑別と

腎不全に伴う合併症対策に注意が払われていた。一方、これまで高リスクであり侵襲的な治療の適応と判断されなかった超高齢者などの症例が、医療の進歩とともに集中治療室 (intensive care unit : ICU) において加療されるようになり、敗血症・多臓器不全に急激な腎障害が合併する頻度が増加し、腎障害を合併した場合には生命予後が著しく悪化することが広く認識されるようになった。集中治療領域における多臓器不全の一分症としての腎障害を AKI として捉え直し、早期診断と早期介入による予後改善を目指すべく新たな疾患概念として AKI が提唱されたという経緯がある。

同時に、国際的に統一された診断基準を確立すべく RIFLE¹⁾、AKIN²⁾、KDIGO³⁾ という診断基準が提案された。KDIGO 診断基準を用いることを本ガイドラインでは推奨しているが (CQ2-1 参照)、KDIGO 診断基準は血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) および尿量に基づいており、腎障害の原因や障害部位、発症場所や発症様式などは問われていない。すなわち AKI が幅広い疾患スペクトラムを有する症候群であることを意味し (図)、多様な病態を有することに加え常に原因の鑑別と可逆性因子を除くことが求められる (表)。KDIGO による AKI 診療ガイドライン³⁾ においても、AKI の原因を可能な限り検索・評価し特に可逆的な原因に注目することが推奨されている (推奨 2.1.3 および 2.3.1)。



SLE:全身性エリテマトーデス

図 AKI の疾患スペクトラム

表 AKI の可逆的な原因と評価方法、推奨される対応

原因	評価方法	対応
腎灌流低下	体液量評価と尿検査 (FENa など)	体液量、循環の適正な是正
急性糸球体腎炎、血管炎、間質性腎炎、血栓性微小血管障害	尿沈渣、血清学的検査、血液学的検査	疾患特異的な治療方法の検討 (ステロイド療法、血漿交換など)
尿路閉塞	腎画像評価 (超音波、CT)	閉塞の解除

FENa : ナトリウム排泄分画

文献

- Bellomo R, 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. Crit Care 2004 ; 8 : R204-212. PMID : 5312219
- Mehta RL, et al. Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007 ; 11 : R31. PMID : 17331245
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012 ; 2 : 1-138. PMID : 25018915

CQ 2-1

AKI 診断に際して KDIGO 診断基準を使用すべきか？

推奨

RIFLE 基準および AKIN 基準に比較して生命予後の予測に優れていることから、AKI の診断には KDIGO 基準を用いることを提案する。ただし、腎予後の予測については、どの基準を用いるべきか明らかではない。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

KDIGO 基準と AKIN および RIFLE 基準を比較した検討で、アウトカムとして死亡が評価された観察研究が 11 編抽出されたが、透析導入について評価したものはなかった。11 編の観察研究において KDIGO 基準による AKI 診断と RIFLE あるいは AKIN 基準を比較したもので、KDIGO は RIFLE, AKIN よりも高い精度あるいは同等に院内死亡率を反映することが示されている。

解説

従来、複数の基準により診断・分類されてきた急性腎不全 (acute renal failure : ARF) に対して、国際的に統一した診断基準を作成しようという機運が高まり、2004 年に Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) によって RIFLE (Risk・Injury・Failure・Loss・End-Stage Kidney Disease) 基準が発表された (表 1)^{1,2)}。RIFLE 基準では、ARF は血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) 値の上昇、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) の低下、尿量の減少によって定義され、その重症度による 3 つの分

類 (Risk・Injury・Failure) と、臨床的予後による 2 つの分類 (Loss・End-Stage Kidney Disease) がなされた。同年、国際腎臓学会、アメリカ腎臓学会、アメリカ腎臓財団、欧州集中治療学会のメンバーが集まり Acute Kidney Injury Network (AKIN) を設立し、ARF という用語に代わり、より早期の段階の腎障害を含めた、acute kidney injury (AKI) という概念を提唱した。一方、RIFLE 基準が発表された後に、0.3 mg/dL 程度のごくわずかな sCr の上昇が生命予後や臨床経過に影響を与えることが報告され、注目を集めた^{3,4)}。

AKIN は、2007 年に RIFLE 基準の修正版にあたる AKIN 基準を提唱した (表 2)⁵⁾。より軽度な sCr の上昇 (0.3 mg/dL) も AKI に含め、また sCr 上昇の時間経過 (48 時間以内) も診断基準に明記することが加わった。一方、RIFLE 基準で用いられていた GFR の低下は診断基準から削除された。また、尿量による診断基準は RIFLE 基準と同じであるが、尿量のみで診断する際は、尿路閉塞や容易に回復可能な乏尿は除外され、体液量が適切に是正された条件で診断基準を用いることが明記された。さらに RIFLE 基準の Loss・End-Stage Kidney Disease は AKI のアウトカムと判断され、病期分類からは除外された。また、腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) が開始された場合には、開始前の sCr や尿量に関係なく、ステージ 3 に分類されることになった。

2012 年には、Kidney Disease Improving Global

表 1 RIFLE 基準

	GFR 基準	尿量基準
Risk	sCr 1.5 倍以上 or GFR 低下 > 25%	0.5 mL/kg/時未満 6 時間以上
Injury	sCr 2 倍以上 or GFR 低下 > 50%	0.5 mL/kg/時未満 12 時間以上
Failure	sCr 3 倍以上 or GFR 低下 > 75% or sCr 0.5 ≥ mg/dL の急性上昇を 伴う sCr ≥ 4 mg/dL	0.3 mL/kg/時未満 24 時間以上 or 12 時間以上の無尿
Loss	持続する ARF (腎機能の完全喪失) 4 週間以上	
ESKD	末期腎不全 (3 カ月以上の透析依存)	

GFR : 糸球体濾過量, sCr : 血清クレアチニン
ESKD : End-Stage Kidney Disease

Outcomes (KDIGO)がこれまでのエビデンスをまとめたAKI診療ガイドラインを公表し、さらにRIFLE基準とAKIN基準を統合したKDIGO基準を提唱した(表3)⁶⁾。KDIGO基準では、AKIN基準と異なり、ベースラインのsCrから1.5倍以上に上昇するまでの期間を48時間以内から7日以内に変更している。そのため、より緩徐にsCrが上昇する患者も含まれるため、AKIと診断される症例が増えると考えられる。

このように、AKIの診断基準としてこれまでにRIFLE、AKIN、KDIGO基準が提唱されている。最も新しい診断基準であるKDIGO基準の有用性をそれまでの基準と比較検証した。Luoらは、集中治療室(intensive care unit: ICU)に入院した患者3,107例を対象に、sCrおよび尿量基準の両方を使用しRIFLE、AKIN、KDIGOの各診断基準でAKIと診断された患者の割合と院内死亡率を前向き多施設共同観察研究で報告している⁷⁾。AKIと診断された患者は、RIFLE 46.9%、AKIN 38.4%、KDIGO 51.0%であり、KDIGOはAKINおよびRIFLEよりも有意に多くの患者をAKIと診断した。KDIGOでAKIと診断された患者は、AKINで診断された患者よりも生命予後が不良であったが、RIFLEで診断された患者とは生命予後に有意な差はなかった。Liらは、急性心不全で入院した成人患者1,005例を対象に、KDIGO、AKIN、RIFLEの各診断基準を用い、入院後7日以内にAKIと診断された患者の割合および院内死亡率を比較した多施設共同後ろ向き観察研究を報告している⁸⁾。尿量基準は用いずsCr基準のみを用い、AKIと診断されたのは、KDIGO 38.9%、AKIN 34.7%、RIFLE 32.1%であった。110例(10.9%)の患者は、RIFLEもしくはAKINではAKIと診断されず、KDIGOでのみAKIと診断された。院内死亡した患者の18.4%はKDIGOでのみAKIと診断された患者であり、この患者群は院内死亡の高リスク群であった。Rodriguesらは急性心筋梗塞を発症して入院した患者1,050例を対象に、sCr基準のみを使用してRIFLEおよびKDIGOでAKIと診断された患者の割合と死亡率を比較している⁹⁾。RIFLEでAKIと診断された患者は14.8%で、KDIGOでAKIと診断された患者は36.6%であった。RIFLEではAKIと診断されず、KDIGOでAKIと診断された患者の30日死亡、1年死亡のハザード比は、AKIなしの患者と比較し、それぞれ2.55、2.28とともに有意に高値であった。

その他、入院患者^{10,11)}、ICU入室患者^{12~14)}、急性非代償性心不全¹⁵⁾、心臓手術後¹⁶⁾、敗血症¹⁷⁾におけるAKIの診断基準についての検討では、KDIGO基準はRIFLE、AKIN基準と比較し、生命予後の予測能に関して、同等もしくは優れていると報告されている。以上よりRIFLE、AKIN基準と比較し、生命予後予測能の観点から、KDIGO基準をAKIの診断に用いることは有用であると考えられる。

文献検索

文献はPubMedで1990年1月～2015年7月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。

文献

表2 AKIN基準

定義	1. Δ sCr \geq 0.3 mg/dL (48時間以内) 2. sCrの基礎値から1.5倍上昇(48時間以内) 3. 尿量 0.5 mL/kg/時以下が6時間以上持続	
	sCr基準	尿量基準
ステージ1	Δ sCr \geq 0.3 mg/dL or sCr 1.5 ~ 2.0 倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 6時間以上
ステージ2	sCr 2.0 ~ 3.0 倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 12時間以上
ステージ3	sCr 3.0 倍 ~ 上昇 or sCr \geq 4.0 mg/dL までの上昇 or 腎代替療法開始	0.3 mL/kg/時未満 24時間以上 or 12時間以上の無尿

sCr: 血清クレアチニン

注) 定義1~3の一つを満たせばAKIと診断する。尿量のみで診断する際は、尿路閉塞や容易に回復可能な乏尿は除外され、体流量が適切に是正された条件で診断基準を用いる。

表3 KDIGO診療ガイドラインによるAKI診断基準と病期分類

定義	1. Δ sCr \geq 0.3 mg/dL (48時間以内) 2. sCrの基礎値から1.5倍上昇(7日以内) 3. 尿量 0.5 mL/kg/時以下が6時間以上持続	
	sCr基準	尿量基準
ステージ1	Δ sCr \geq 0.3 mg/dL or sCr 1.5 ~ 1.9 倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 6時間以上
ステージ2	sCr 2.0 ~ 2.9 倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 12時間以上
ステージ3	sCr 3.0 倍 ~ 上昇 or sCr \geq 4.0 mg/dL までの上昇 or 腎代替療法開始	0.3 mL/kg/時未満 24時間以上 or 12時間以上の無尿

sCr: 血清クレアチニン

注) 定義1~3の一つを満たせばAKIと診断する。sCrと尿量による重症度分類では重症度の高いほうを採用する。

- Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004 ; 8 : R204-212. PMID : 15312219
3. Lassnigg A, 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. PMID : 15153571
 4. Chertow GM, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005 ; 16 : 3365-3370. PMID : 16177006
 5. Mehta RL, et al. Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007 ; 11 : R31. PMID : 17331245
 6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 1-138. PMID : 25018915
 7. Luo X, et al. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2014 ; 18 : R144. PMID : 25005361
 8. Li Z, et al. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1 : KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS One* 2014 ; 9 : e114369. PMID : 25542014
 9. Rodrigues FB, et al. Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction : a comparison between KDIGO and RIFLE criteria. *PLoS One* 2013 ; 8 : e69998. PMID : 23894572
 10. Fujii T, et al. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 848-854. PMID : 24578334
 11. Zeng X, et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 12-20. PMID : 24178971
 12. Levi TM, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013 ; 25 : 290-296. PMID : 24553510
 13. Shinjo H, et al. Comparison of kidney disease : improving global outcomes and acute kidney injury network criteria for assessing patients in intensive care units. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 737-745. PMID : 24282066
 14. Nisula S, et al. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units : the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 420-428. PMID : 23291734
 15. Roy AK, et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med* 2013 ; 3 : 26-37. PMID : 23801998
 16. Bastin AJ, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease : Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care* 2013 ; 28 : 389-396. PMID : 23743540
 17. Peng Q, et al. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care septic patients based on the KDIGO guidelines. *Chin Med J (Engl)* 2014 ; 127 : 1820-1826. PMID : 24824238

CQ 2-2

AKI 診断において不明なベースライン腎機能をどのように推定するか？

推奨

CKD をはじめとした合併症の有無を十分検索し、可能な限り複数の方法でベースラインを定めることを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

ベースライン腎機能の推定に複数の方法が提唱されているが、いずれの方法も既知のベースラインを用いた際と比較して、AKI 診断と死亡予測において偽陽性あるいは偽陰性が一定の割合で生じることが報告されている。

解説

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) 診断にはベースライン腎機能が必要であるが、実臨床においては過去の受診歴が不明でベースライン腎機能がわからない症例も多い。そのような症例では、ベースライン腎機能を推定する必要があり、複数の推定法が提唱されている (表)。

推定したベースライン腎機能と既知のベースライン腎機能を比較した研究として、AKI 診断をアウトカムとした観察研究 7 編^{1~7)}、総死亡をアウトカムとした観察研究 2 編^{3,5)}、が採用された。これらには特定の状況に限定した研究も含まれており、全入院を対象としたものが 2 編^{2,5)}、集中治療室 (intensive care unit : ICU) 入室症例を対象と

したものが 2 編^{6,7)}、心臓手術症例を対象としたものが 2 編^{3,4)}、肝硬変症例を対象としたものが 1 編¹⁾である。採用された全ての文献において、KDIGO 診療ガイドライン⁸⁾で提案されている、正常腎機能の下限を推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) 75 mL/分/1.73 m² と仮定して、MDRD 式から血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) を逆算する方法が検討されている。全入院、ICU 入室症例、心臓手術症例のいずれを対象にした研究においても一貫して、ベースライン腎機能を eGFR 75 mL/分/1.73 m² と仮定すると AKI 診断で偽陽性が生じるという結果であった。そのうち 4 編^{2,4,6,7)}の研究において、既知の eGFR < 60 mL/分/1.73 m² である症例において特に偽陽性が多くなることに言及されている。

表 不明なベースライン腎機能の推定方法

推定法	AKI 診断に際しての特徴	文献
eGFR 75 mL/分/1.73 m ² と仮定して、MDRD 式から逆算した sCr	CKD 症例で偽陽性が多い	1~7
eGFR 100 mL/分/1.73 m ² と仮定して、MDRD 式から逆算した sCr	感度は非常に高いが、特異度は低い	6
入院時 sCr	偽陰性が多い	5
入院後 7 日間での最低値の sCr	偽陽性が多い	5
ICU 入室後 7 日間での最低値の sCr	AKI の偽陽性が多いが、重症度は低く判定しやすい	6
性別、人種、CKD など合併症の有無、入院後 sCr 最低値ほか多変数から推定した sCr	偽陽性はあるものの少ない	2
入院中の最低 sCr		10
男性 1.0 mg/dL、女性 0.8 mg/dL		9

eGFR : 推定糸球体濾過量, sCr : 血清クレアチニン, ICU : 集中治療室, CKD : 慢性腎臓病

一方、肝硬変を対象にした研究においては、ベースライン腎機能を eGFR 75 mL/分/1.73 m² と仮定すると偽陰性が生じるという結果であった。アウトカムが適切でなかったため採用していない文献ではあるが、Zavada らは若年者において、推定した sCr が既知の sCr より高値になることを指摘している⁹⁾。総死亡をアウトカムとした観察研究 2 編は、AKI 診断の偽陽性の多い推定法では死亡率が低下し、偽陰性の多い推定法では死亡率が上昇することを報告している。

結論として、現時点では実測したベースライン sCr に比肩できる特定のベースライン sCr の推測法は存在しない。簡便的に eGFR 75 mL/分/1.73 m² から計算した sCr を用いることが許容されるが、若年者、肝硬変患者では真の値より高値になることが多く、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)患者では真の値より低値になることが多いことに十分な注意が必要である。従って、画像検索による腎萎縮の評価などにより CKD をはじめとした合併症の有無を十分検索し、可能な限り複数の方法でベースラインを定めることを提案する。

文献検索

文献は PubMed で 2015 年 7 月までを対象として検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。

文献

1. Rosi S, et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients : can we use an imputed value of serum creatinine? *Liver Int* 2015 ; 35 : 2108-2114. PMID : 25900355
2. Siew ED, et al. Use of multiple imputation method to improve estimation of missing baseline serum creatinine in acute kidney injury research. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 10-18. PMID : 23037980
3. Sims AJ, et al. Are surrogate assumptions and use of diuretics associated with diagnosis and staging of acute kidney injury after cardiac surgery? *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 15-23. PMID : 22246280
4. Candela-Toha AM, et al. The calculation of baseline serum creatinine overestimates the diagnosis of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nefrologia* 2012 ; 32 : 53-58. PMID : 22240879
5. Siew ED, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 536-542. PMID : 20042998
6. Pickering JW, et al. Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1165-1173. PMID : 20498242
7. Bagshaw SM, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 2739-2744. PMID : 19349297
8. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 1-138.
9. Zavada J, et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3911-3918. PMID : 20100732
10. Zeng X, et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 12-20. PMID : 24178971

CQ 2-3

血清クレアチニンに加えて 尿量による AKI 重症度で予後を予測すべきか？

推奨

RIFLE, AKIN および KDIGO の各基準において、血清クレアチニン単独による AKI 重症度よりも尿量を加えた重症度のほうが、より正確に生命予後および腎予後を反映するため、可能な限り尿量による重症度も評価することを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **B**

エビデンスの総括

死亡をアウトカムとした観察研究 7 編が抽出された。ICU を対象とした検討では尿量を加えることで生命予後の予測が有意に改善し、そのうちの 1 編では腎予後の予測も改善したが、心臓手術後を検討した 1 編では過剰診断の可能性が指摘されている。外来および一般病棟での研究論文はなく、一般化の可能性については考慮する必要がある。

解説

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の概念が導入され、この 10 年間に RIFLE, AKIN, KDIGO という 3 つの診断基準・分類が提唱された。これらは、いずれも血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) または尿量の変化を用いて、AKI を診断・重症度分類できるようになっている^{1~3)}。これまでの多くの臨床研究では、AKI の診断・重症度分類に sCr 基準が単独で採用されており、わずかな sCr の上昇が、生命予後に影響することが報告されている^{3,4)}。しかし、尿量を AKI 基準とした臨床研究は少ない³⁾。そこで尿量が sCr と同等に生命予後を反映するのか、あるいは sCr 単独による AKI 重症度よりも尿量を加えた重症度のほうがより正確に予後生命予後を反映するのかどうかを検証した。

sCr と尿量を比較した研究として、死亡をアウトカムとした観察研究 7 編が採用された^{5~11)}。いずれも集中治療室 (intensive care unit : ICU) で行われた研究であり、外来および一般病棟での研究はなかった。使用された AKI の診断基準は RIFLE 3 編^{5,6,9)}、AKIN 2 編^{10,11)}、KDIGO 2 編^{7,8)}であった。これらのうち 6 編は、AKI の診断において sCr に尿量を加えることで死亡生命予後の予測が有意に改善し^{6~11)}、そのうちの 1 編では腎予後の予測能も改善したと報告されている⁶⁾。

Harris らは、ICU に緊急入院した患者 155,624 例を解

析し、尿量が sCr よりも強力な死亡生命予後の予測因子であることを報告した⁵⁾。Kellum らは、ICU に入院した成人患者 32,045 例を KDIGO の sCr 基準と尿量基準によって分類し、sCr 基準と尿量基準をともに満たした患者で死亡および永続的な腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) 導入のリスクが最も高く、sCr 基準を満たさない乏尿単独も長期的な死亡に関連することを明らかにした⁶⁾。同様に Leedahl らも敗血症性ショックの患者 390 例を解析し、持続する乏尿が 28 日後の死亡のリスク因子であることを報告している⁷⁾。Wlodzimirow らは、ICU に入院した 260 例を対象とし、RIFLE の sCr と尿量両者による基準 (RIFLEsCr+ 尿量) と sCr 単独の基準 (RIFLEsCr) とを比較し、RIFLEsCr の単独使用は AKI 診断の遅れと高い死亡率に関連することを報告した⁸⁾。さらに、Han ら⁹⁾、Macedo ら¹⁰⁾も AKI 診断において、尿量基準を加えることで sCr 基準単独と比較し、より高い精度で AKI を診断できることを報告しており、尿量基準値が異なる報告が少数含まれているものの、総じて尿量を評価することで AKI 診断の精度が上がることを示されている。一方、Lagny らは心臓手術後の AKI において、sCr 基準単独と尿量基準単独とを比較し、尿量基準単独では過剰診断につながる可能性を指摘している¹¹⁾。近年、Vaara らは、時間あたりの尿量と死亡率との関連を評価した多施設前向き研究において、sCr 基準と尿量基準をともに満たした患者で RRT 導入と 90 日死亡率が最も高く、乏尿単独でも悪い予後に関連す

ることを報告し、これらの結果は AKI 診断における時間あたりの尿量測定の重要性和尿量基準を sCr 基準に加える必要性の根拠になると主張している¹²⁾。また、AKI の診断・分類に尿量基準を適応する際には、利尿薬の使用による尿量の変化が AKI の重症度を過小評価することが懸念されるが、AKI の診断における利尿薬の影響を解析した Han らの研究では、sCr 基準に尿量基準を加えることは利尿薬使用の有無に関わらず、AKI の診断・分類において付加的役割をもつと報告している⁹⁾。

以上の研究を総括すると、sCr 単独による AKI 重症度よりも尿量を加えた重症度のほうが、AKI 診断の感度が向上し、より正確に生命予後および腎予後を反映するため、可能な限り尿量による重症度も評価することを提案する。

文献検索

文献は PubMed で 1990 年 1 月～2015 年 8 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。

文献

- Bellomo R, 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. *Crit Care* 2004 ; 8 : R204-212. PMID : 15312219
- Mehta RL, et al. Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007 ; 11 : R31. PMID : 17331245
- Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 1-138.
- Chertow GM, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 3365-3370. PMID : 16177006
- Harris SK, et al. Relationship between patients' outcomes and the changes in serum creatinine and urine output and RIFLE classification in a large critical care cohort database. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 369-377. PMID : 25760320
- Kellum JA, et al. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 2231-2238. PMID : 25568178
- Leedahl DD, et al. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 1168-1174. PMID : 24789551
- Wlodzimirov KA, et al. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2012 ; 16 : R200. PMID : 23078781
- Han SS, et al. Additional role of urine output criterion in defining acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 161-165. PMID : 21712492
- Macedo E, et al. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 509-515. PMID : 20562094
- Lagny MG, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol* 2015 ; 16 : 76. PMID : 26025079
- Vaara ST, et al. Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill. *Kidney Int* 2016 ; 89 : 200-208. PMID : 26352301

CQ 3-1

心臓手術における AKI 発症リスクとして 評価すべきものは何か？

推奨

加齢，術前腎機能低下，人工心肺施行時間などを発症リスクとして評価することを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

心臓手術における AKI 発症リスクを評価した論文が 7 編抽出され，全て観察研究であった。また，近年高齢化とともに症例が増えている TAVR, TAVI に関しては，必ずしも外科手術とリスクが一致しない観察研究もある。

解説

1. 背景

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) は周術期の体液管理を困難にさせる合併症であり，心臓手術は外科手術の中でも AKI 発症のリスクが高いことが報告されている¹⁾。Hu らによる 91 の心臓手術に関する論文のメタ解析では，術後 AKI 発症率は 22.3% で腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) を必要とした患者は 2.3% であった。さらに術後 AKI を発症した患者の院内死亡率は 10.7%，長期観察 (1~5 年) の死亡率は 30.0% と報告されている²⁾。このため心臓手術予定の患者における AKI 発症リスクの評価は重要である。観察研究がほとんどであり，強いエビデンスを示すには不十分であったが，数個のリスク因子の可

能性が示された (表)。

2. 加齢

心臓手術を受ける患者の高齢化とともに，周術期の管理がより困難なものとなる可能性がある。Ozkaynak らの前向き観察研究によると，心臓手術時に AKI を発症するリスクは加齢とともに上昇することが報告されている (オッズ比 1.022, 95% 信頼区間 : 1.005-1.039)³⁾。ほぼ同様の結果は，その他の後ろ向き観察研究においても示されている^{4,5)}。冠動脈バイパス術 (coronary artery bypass grafting : CABG) に関しては対象患者をアジア人に限った前向き観察研究では，70 歳以上の高齢者で AKI の発症が有意に多くなることが示された (オッズ比 1.350, 95% 信頼区間 : 1.085-1.679)⁶⁾。さらに，人工心肺を伴う心臓手術を

表 心臓手術における AKI 発症リスク

引用文献	著者, 発表年	加齢	肥満	糖尿病	高血圧症	術前貧血	術前腎機能低下	人工心肺施行時間
4	Kristovic et al. 2015	○	○	△	×	-	-	-
5	Joung et al. 2014	○	×	×	△	△	△	○
6	Ng RR et al. 2014	○	○	△	○	○	○	○
3	Ozkaynak et al. 2014	○	○	×	×	○	-	○
10	Kumar et al. 2012	-	-	-	-	-	-	○
7	Parolari et al. 2012	○	-	-	-	-	○	-
8	Huang et al. 2011	○	-	○	-	-	○	-

○ : 有意にリスク, △ : リスクの傾向あり, × : リスクでない, - : 評価なし

対象とした後ろ向き観察研究でも加齢はAKI発症の有意なリスク因子と報告されている⁷⁾。心臓手術を受ける高齢者においてはAKIの発症を十分に念頭において診療を進めることを提案する。

3. 術前腎機能低下

術前腎機能低下は周術期のAKI発症リスクとして知られているが、心臓手術を対象とした観察研究でも、発症前腎機能低下がAKI発症リスクとなる可能性があることが報告されている。Huangらは心臓手術後AKI発症のリスクとして慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)ステージG3(オッズ比 1.68, 95%信頼区間 : 1.12-2.52), CKDステージG4(オッズ比 3.01, 95%信頼区間 : 1.57-6.03)を報告した⁸⁾。GuenanciaらによるCABG患者を対象とした前向き観察研究では、術前推定糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate : eGFR)が高いほどAKI発症リスクが低下し(オッズ比 0.97, 95%信頼区間 : 0.96-0.99)⁹⁾、NgらもCABG患者を対象とした前向き観察研究で術前血清クレアチニン(serum creatinine : sCr)値が高値であるほどAKI発症リスクが上昇すると報告した(オッズ比 1.003, 95%信頼区間 : 1.001-1.006)⁶⁾。

4. 人工心肺施行時間

人工心肺(cardiopulmonary bypass : CPB)を用いた体外循環は、心拍動によらない血液ポンプによる定常流という非生理的な状態である。通常的人工心肺では、血液は20~50%に希釈されヘモグロビン濃度は低下している。また、人工心肺中の腎血流は低体温、血液希釈、溶血、微小血栓、循環作動薬などの他要因の影響下にあり、これらの要因が腎動脈収縮や腎血流低下をもたらす。心臓手術における人工心肺施行時間とAKI発症の関連を9編の論文で検討したメタ解析では、人工心肺施行時間はAKI発症に有意な関連があったと報告されている¹⁰⁾。近年、増加傾向にあるオフポンプ手術は、わが国の高齢化する心疾患患者の手術侵襲を軽減させる可能性がある。Seabraらは、CABG患者を対象としたランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)のメタ解析で、オフポンプCABGはオンポンプと比べ術後AKI発症を有意に抑制するが、透析の必要性については有意な関連は認められないと報告した¹¹⁾。長期の腎予後まで観察したRCTでは、術後30日以内のAKI発症率はオフポンプCABGで有意に低かったが(17.5% vs 20.8%, 95%信頼区間 : 0.72-0.97)、1年後にeGFRが低下した患者の割合に差はなかった。以上よ

り、近年行われたRCTでは、オフポンプCABGの腎保護に対する有効性が十分証明されたとは言えない。

5. その他のリスク

上記のリスク以外にも肥満、糖尿病、高血圧症、貧血をリスクとする観察研究はあるが、相反する結果が報告されるなど結論は得られていない^{5~9)}。経カテーテルの大動脈弁置換術(transcatheter aortic valve implantation : TAVI)および経カテーテル大動脈弁置換術(transcatheter aortic valve replacement : TAVR)は高齢者や高リスク患者に低侵襲で施行できることより、近年施行例が増加傾向にある。Elhmidiriらは13編の論文のメタ解析により術前腎機能低下はTAVI後の有意なAKI発症リスクとなると報告した¹²⁾。

文献検索

文献はPubMedで2011年3月~2015年12月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。2011年2月以前の文献は急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドラインより引用した。

文献

1. Uchino S, et al. Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 ; 17 : 294 : 813-818. PMID : 16106006
2. Hu J, et al. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016 ; 30 : 82-89. PMID : 26482484
3. Ozkaynak B, et al. Time from cardiac catheterization to cardiac surgery : a risk factor for acute kidney injury?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014 ; 18 : 706-711. PMID : 24566727
4. Kristovic D, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury : risk factors analysis and comparison of prediction models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015 ; 21 : 366-373. PMID : 26091696
5. Joung KW, et al. Association of preoperative uric acid and acute kidney injury following cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014 ; 28 : 1440-1447. PMID : 25245579
6. Ng RR, et al. Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after coronary artery bypass graft surgery in an Asian population. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014 ; 147 : 1356-1361. PMID : 24183907
7. Parolari A, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery : role of perioperative management. *Ann Thorac Surg* 2012 ; 93 : 584-591. PMID : 22269725
8. Huang TM, et al. Preoperative proteinuria predicts adverse

- renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 156-163. PMID : 21115618
9. Guenancia C, et al. Pre-operative growth differentiation factor 15 as a novel biomarker of acute kidney injury after cardiac bypass surgery. *Int J Cardiol* 2015 ; 197 : 66-71. PMID : 26113476
 10. Kumar AB, et al. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass : a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012 ; 26 : 64-69. PMID : 21924633
 11. Seabra VF, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1734-1744. PMID : 20671222
 12. Elhmidi Y, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation : incidence, predictors and impact on mortality. *Arch Cardiovasc Dis* 2014 ; 107 : 133-139. PMID : 24556191

CQ 3-2

非心臓手術における AKI 発症リスクとして 評価すべきものは何か？

推奨

肝移植においては術前の MELD スコア，術中輸血量，術中低血圧，昇圧薬使用を AKI 発症リスクとして評価することを提案する。その他の手術については不明である。

肝移植：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

肝移植以外：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

肝移植術後 AKI に対する 10 編の観察研究において，術中輸血量が 5 編の観察研究で AKI 発症と有意な関連を示している。2 編の研究が CKD を除外しており，CKD が有意な発症リスクとした観察研究は 2 編であった。MELD スコアおよび術中の低血圧もしくは昇圧薬の使用も 2 編の観察研究で AKI 発症と有意な関連を示している。肺移植に関する観察研究は 3 編に留まり，発症リスクには一定の傾向は見出せなかった。

解説

1. 背景

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の発症は有意に死亡率の増加と関連するため，非心臓手術についても術後の AKI 発症の臨床的意義は高い。従ってその発症率，リスク因子，予後との関連を明らかにすることは重要である。肝移植についての報告は多いが，観察研究がほとんどであり肝移植以外の非心臓手術における報告は乏しい。

2. 肝臓手術

一般的に肝臓疾患において AKI 発症は肝機能障害の進行や死亡率上昇のリスクとなる¹⁾。肝臓手術の中でも最も侵襲の大きい手術の一つである肝移植では，術後の AKI は死亡率に関わる因子であり，その発症を予測するリスク因子の評価は重要である¹⁾。肝移植後の AKI 発症率についてはさまざまな報告があり，17% から 95% と報告が一定しない²⁾。近年 AKIN 分類を中心に検討がなされ，後ろ向きの検討ではあるが 2013 年から 2015 年の報告では 10 ~ 30% となっている^{3~8)}。最近の報告では 2014 年 Leithead らは肝移植を受けた患者 1,152 例の AKI 発症の検討を報告している³⁾。AKI の定義は術後 1 週間以内の KDIGO 分類のステージ 2 以上の進行としている。AKI 発症率は

33.8% であり，術前 MELD スコア^{注)}，術前低ナトリウム血症，術前 BMI が 30 kg/m² 以上，術中の赤血球輸血の施行，温阻血時間が長いことなどが AKI 発症のリスク因子として同定されている⁹⁾。移植においては臓器の血流が停止してから臓器を移植して血流が再開するまでの時間を阻血時間というが，特に常温で阻血状態に臓器を曝すと細胞が死滅する確率が高くなる。この時間を温阻血時間と呼び，心臓や肝臓では 0 分，腎臓や肺では 30 分を理想とし，早期に臓器を冷却して細胞の代謝を抑えるようにしなければならない。これら肝移植特有のパラメーターが AKI に関与することは臓器連関の点でも興味深い。このような肝移植後の AKI に関する観察研究は 10 編^{3~8,10~13)}あり，そのうち 5 編の研究で術中の赤血球輸血を，2 編の研究で術前の MELD スコアおよび術中低血圧，昇圧薬の使用を独立したリスク因子として報告している。肝臓に関する手術では，その他 2015 年の肝臓切除手術に関して同様の報告が

注) Model for End-Stage Liver Disease (MELD) スコア：アメリカの臓器移植ネットワークにおいて 12 歳以上の肝移植登録患者の肝臓病の重症度の判定に用いられているスコア。以下の式で求められる。

$$\text{MELDscore} = 10 \times ((0.957 \times \ln(\text{sCr})) + (0.378 \times \ln(\text{Bil})) + (1.12 \times \ln(\text{PT-INR}))) + 6.43$$

sCr：血清クレアチニン(mg/dL)，透析例では sCr=4.0 で計算される。
Bil：ビリルビン(mg/dL)。PT-INR：プロトロンビン時間国際標準化。

ある¹⁴⁾。後ろ向きのコホート研究であるが、肝臓切除の手術を受けた患者642例中78例に7時間以内にAKIN分類でのAKI発症を認めた。術前の腎機能低下、術前的高血圧症、術中の赤血球輸血の施行が発症のリスク因子として同定された。しかし、肝臓切除手術に関する検討はこの1編のみである。

3. 肺手術

肺手術後のAKIに関する3編の報告は全て後ろ向きのコホート研究であるが^{15~17)}、Georgeらは12,108例よりなる多施設研究を報告している¹⁶⁾。術後の腎代替療法(renal replacement therapy: RRT)の有無で評価したところ、AKIの発症率は5.4%であり、加齢、男性、黒色人種、術前腎機能低下、術前ビリルビン値高値、術前の併存肺疾患の有無、両肺手術、術中術後の膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)の使用、阻血時間がリスク因子とされた。Xueらは88例の肺移植患者の術後1週間以内のAKINステージ1以上のAKIの発症を検討している。発症率は53.4%でリスク因子は加齢、術前的高血圧症、術中の平均血圧低値、術中の昇圧薬の使用、術中のアプロチニンの使用、術中術後でのECMOの使用、術後感染症の合併などがあげられた¹⁵⁾。Lickerらは1週間以内でのRIFLE分類Risk以上のAKIの発症を検討した。AKIの発症率は6.8%であり、リスク因子として術前-秒率の低値、ASAスコア高値、麻酔時間を同定している。なお、ASAスコアとはアメリカ麻酔学会(American Society of Anesthesiologists: ASA)が提唱する全身状態評価スコアである¹⁷⁾。

4. 肥満手術

近年、欧米を中心に肥満に対する外科的介入として肥満減量手術(bariatric surgery)が盛んに行われている。肥満自体が腎機能低下を引き起こすことより、術後のAKI発症に関する検討が複数報告されている^{18~20)}。Morganらは103例のコホートにおいてAKINステージ1以上のAKIの発症は17.5%で、男性、術前的高血圧症、術前のAPACHE IIスコア高値がリスク因子として同定されている¹⁹⁾。Mayo Clinicでの2004年から2011年の1,227例の肥満減量手術での成績も報告されている。72時間以内で血清クレアチニン(serum creatinine: sCr) 0.3 mg/dLの上昇をAKIと定義したところ発症率が5.8%であり、術前のBMIおよび糖尿病の有無がAKI発症のリスク因子であった²⁰⁾。

5. 大腸手術

大腸手術後のAKIに関しては、Causeyらが2001年から2009年の339例の大腸手術患者のコホートに関する検討を報告している²¹⁾。術後sCr 50%以上の上昇をAKIと定義したところ発症率は11.8%であり、術中の赤血球輸血実施がリスク因子であった。

文献検索

文献はPubMedで2011年3月~2015年12月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。2011年2月以前の文献は急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドラインより引用した。

文献

1. Sampaio MS, et al. Renal dysfunction in end-stage liver disease and post-liver transplant. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 543-560. PMID: 25017075
2. Matuszkiewicz-Rowińska J, et al. Renal replacement therapy before, during, and after orthotopic liver transplantation. *Ann Transplant* 2013; 18: 248-255. PMID: 23792528
3. Leithead JA, et al. Hepatic ischemia reperfusion injury is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transpl Int* 2013; 26: 1116-1125. PMID: 24033747
4. Khosravi MB, et al. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin versus Serum Creatinine for the Prediction of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. *Int J Organ Transplant Med* 2013; 4: 102-109. PMID: 25013661
5. Papadopoulos S, et al. Causes and incidence of renal replacement therapy application in orthotopic liver transplantation patients: our experience. *Transplant Proc* 2014; 46: 3228-3231. PMID: 25420866
6. Leithead JA, et al. The evolving use of higher risk grafts is associated with an increased incidence of acute kidney injury after liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60: 1180-1186. PMID: 24631601
7. Kim JM, et al. The predictors for continuous renal replacement therapy in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2014; 46: 184-191. PMID: 24507049
8. Chen HP, et al. Incidence and Outcomes of Acute Renal Failure Following Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2320. PMID: 26717368
9. Kamath PS, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470. PMID: 11172350
10. Wagener G, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1717-1723. PMID: 21257679
11. Chen J, et al. Postliver transplant acute renal injury and failure

- by the RIFLE criteria in patients with normal pretransplant serum creatinine concentrations : a matched study. *Transplantation* 2011 ; 91 : 348-353. PMID : 21127462
12. Lebrón Gallardo M, et al. Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant. *Liver Transpl* 2004 ; 10 : 1379-1385. PMID : 15497160
 13. Cabezuelo JB, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1073-1080. PMID : 16528257
 14. Tomozawa A, et al. Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery : an historical cohort study. *Can J Anaesth* 2015 ; 62 : 753-761. PMID : 25925634
 15. Xue J, et al. Acute kidney injury influences mortality in lung transplantation. *Ren Fail* 2014 ; 36 : 541-545. PMID : 24742206
 16. George TJ, et al. Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2012 ; 94 : 185-192. PMID : 22325467
 17. Licker M, et al. Risk factors of acute kidney injury according to RIFLE criteria after lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg* 2011 ; 91 : 844-850. PMID : 21353011
 18. Thakar CV, et al. Acute kidney injury after gastric bypass surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 426-430. PMID : 17699447
 19. Morgan DJ, et al. Acute kidney injury in bariatric surgery patients requiring intensive care admission : a state-wide, multicenter, cohort study. *Surg Obes Relat Dis* 2015 ; 11 : 1300-1306. PMID : 25892347
 20. Weingarten TN, et al. Acute kidney injury following bariatric surgery. *Obes Surg* 2013 ; 23 : 64-70. PMID : 22972198
 21. Causey MW, et al. Identifying risk factors for renal failure and myocardial infarction following colorectal surgery. *J Surg Res* 2011 ; 170 : 32-37. PMID : 21601222

CQ 3-3

心不全における AKI 発症リスクとして 評価すべきものは何か？

推奨

加齢, 腎機能低下, 心機能低下などを発症リスクとして評価することを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

抽出された AKI 発症をアウトカムとした 11 編の観察研究のうち 5 編は対象症例数が 1,000 以上あるいは多施設によるものであった。多変量解析にて AKI と有意な関連を示したものは, CKD の合併 4 編, 加齢 4 編, 糖尿病 3 編, 心機能低下 3 編であった。その他利尿薬抵抗性 2 編, 収縮期血圧 90 mmHg 未満の低血圧 2 編, 尿中 NGAL の上昇 2 編も関連を示していた。

解説

1. 背景

心不全患者が急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) を生じることが循環器領域では worsening renal function (WRF) として認識されてきた。近年, 心不全と腎不全の相互関係を急性および慢性に分類し, 心腎症候群 (cardiorenal syndrome : CRS) として 4 つの病型に分類している^{1,2)}。この中で急性心不全に伴う AKI は CRS type 1 に分類される。そして急性心不全から生じる AKI が逆に心不全を増悪

させ, 悪循環を形成することが考えられ, CRS type 1 は生命予後も悪い³⁾。従って CRS type 1 の発症率とリスク因子の同定は临床上重要である。

2. 急性心不全における AKI 発症率

急性心不全の AKI 発症率については, AKI の定義が報告により異なり一定していない。Amin らの 2010 年の報告では, 後ろ向きのコホート研究であるが登録患者数が 2,098 名とこれまで最大である。入院期間中, 血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) が 0.3 mg/dL 以上の

表 心不全における AKI 発症リスク

引用文献	著者, 発表年	独立リスク因子													
		加齢	糖尿病合併	心機能低下	脳血管障害の既往	CKD (腎機能低下)	蛋白尿	NGAL 高値	NT-pro-BNP 高値	利尿薬投与量/抵抗性	高血圧 (>160 mmHg)	低血圧 (<90 mmHg)	低ナトリウム血症 (<130 mmol/L)	過去 3 回以上の心不全入院	利尿薬による血液濃縮の存在
4	Amin et al. 2010	○	○	○	○	○									
5	Wang et al. 2013	○		○		○	○			○		○	○	○	
6	Zhou et al. 2012	○	○	○		○			○	○					
7	Soyler et al. 2015								○						
10	Testani et al. 2010														○
11	Aghel et al. 2010								○						
12	Pfister et al. 2010		○						○						
14	Belziti et al. 2010	○				○						○			

CKD : 慢性腎臓病, BNP : 脳性利尿ペプチド, ○ : 多変量解析で独立したリスク因子として同定されていることを示す

上昇をAKIと定義したところ、その発症率は18.7%であった⁴⁾。その一方で、2013年のWangらの後ろ向きコホート研究(n=1,010)ではAKIN分類ステージ1のAKIの発症率は33.8%⁵⁾、2012年Zhouらの前向きコホート研究(n=1,005)ではRIFLE分類で定義されるAKI発症率は44.2%となっている⁶⁾。その後、Soylerら⁷⁾は入院後48~72時間でのsCr 0.3 mg/dL以上の上昇で定義されたAKIを、Tungら⁸⁾はST上昇型心筋梗塞(ST-segment elevation myocardial infarction : STEMI)による入院患者においてAKIN分類ステージ1のAKIを調査し、発症率をそれぞれ19.0%、19.05%と報告している。AKIの定義の違いによる発症率の差を検証する研究も報告されている。Liらは急性心不全入院患者(n=1,498)においてRIFLE分類では32.1%、AKIN分類では34.7%、KDIGOの分類では38.9%の発症率であることを報告している⁹⁾。以上の報告より、心不全でのAKIの発症率は20~40%であると考えられる。

3. 急性心不全におけるAKI発症のリスク因子

さまざまな観察研究において、心不全後のAKIのリスク因子が同定されている。近年の前向き観察研究では、尿細管障害マーカーである尿中NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)の上昇(≥ 12 ng/mL)が有意な関連を示した⁶⁾。これまでの11編の観察研究のうち、CKDの合併、加齢が4編、糖尿病合併、心機能低下が3編で独立したリスク因子として同定されている。その他、利尿薬抵抗性、収縮期血圧90mmHg未満の低血圧、尿中NGALの上昇も2編において関連が示されていた(表)^{4~7,10~14)}。AKI発症のリスク因子としてのCKDの程度は推定糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate : eGFR) < 60 mL/分/1.73 m²^{4,6,8,14)}、あるいはsCr 104 mmol/L (1.17 mg/dL)以上⁵⁾であり、年齢では10歳増えるごとにオッズ比が1.17 (95%信頼区間: 1.08-1.28)上昇する⁴⁾としている一方、70歳⁵⁾あるいは80歳以上¹⁴⁾もリスク因子として報告されている。AKI発症のリスク因子としての心機能低下の程度は、左室駆出率(left ventricular ejection fraction : LVEF) $< 40\%$ ⁴⁾、LVEF $< 45\%$ もしくはNYHA分類Ⅳ度^{5,6)}が指摘されている。利尿薬抵抗性の程度はフロセミド80 mgの連日投与、1日240 mgの持続投与、フロセミド、サイアザイド系利尿薬、アルドステロン拮抗薬の併用のいずれかにおいても肺うっ血が改善しないこと^{5,6)}、などが報告されている。

文献検索

文献はPubMedで2011年3月~2015年12月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。2011年2月以前の文献は急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドラインより引用した。

文献

1. Bagshaw SM, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes : workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 1406-1416. PMID : 20185818
2. Ronco C, et al. Cardio-renal syndromes : report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 703-711. PMID : 20037146
3. Ronco C, et al. Cardiorenal syndrome : refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 957-962. PMID : 18251008
4. Amin AP, et al. The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality. *Am Heart J* 2010 ; 160 : 1065-1071. PMID : 21146659
5. Wang YN, et al. Derivation and validation of a prediction score for acute kidney injury in patients hospitalized with acute heart failure in a Chinese cohort. *Nephrology (Carlton)* 2013 ; 18 : 489-496. PMID : 23607443
6. Zhou Q, et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure : impact on outcomes. *BMC Nephrol* 2012 ; 13 : 51. PMID : 22747708
7. Soyler C, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict acute kidney injury in acute decompensated heart failure patients. *Ren Fail* 2015 ; 37 : 772-776. PMID : 25869054
8. Tung YC, et al. Combined biomarker analysis for risk of acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0125282. PMID : 25853556
9. Li Z, et al. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1 : KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS One* 2014 ; 9 : e114369. PMID : 25542014
10. Testani JM, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010 ; 122 : 265-272. PMID : 20606118
11. Aghel A, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010 ; 16 : 49-54. PMID : 20123318
12. Pfister R, et al. NT-pro-BNP predicts worsening renal function in patients with chronic systolic heart failure. *Intern Med J* 2011 ; 41 : 467-472. PMID : 20214692
13. Lassus JP, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure : definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J* 2010 ; 31 : 2791-2798. PMID : 20801926
14. Belziti CA, et al. Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure : incidence, risk factors and prognostic implications. *Rev Esp Cardiol* 2010 ; 63 : 294-302. PMID : 20196990

CQ 3-4

敗血症における AKI 発症リスクとして 評価すべきものは何か？

推奨

発症前腎機能低下，加齢，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の使用などを発症リスクとして評価することを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

敗血症における AKI 発症リスクを検討した 6 編の観察研究から，発症前腎機能低下，加齢，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の使用などが敗血症における AKI 発症に関連することが示された。

解説

1. 背景

敗血症患者では急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) が高頻度に発症し^{1,2)}，AKI 発症に伴い死亡率も有意に増加することから³⁾，敗血症患者における AKI 発症リスクの評価は重要である。敗血症における AKI 発症リスクの抽出を目的とした観察研究を検索した結果，該当する研究数ならびに症例数ともに強いエビデンスを示すには不十分であるものの，数個の臨床背景が AKI 発症リスクとして示された (表)。

2. 発症前腎機能低下

発症前腎機能低下は種々の病態における AKI 発症リスクとして知られているが，敗血症でも同様の結果であった。992 例の敗血症患者を解析した Suh らの観察研究では，

57.7% の患者が AKI を発症し，そのリスクの一つが発症前腎機能低下 [推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) 60 mL/分/1.73 m² 未満] であった (オッズ比 2.398, 95% 信頼区間 : 1.301-4.420)²⁾。同様に Poukkanen らも 423 例を対象とした観察研究において，発症前腎機能低下が敗血症における AKI 発症の強いリスクであることを報告している (オッズ比 7.24, 95% 信頼区間 : 2.36-22.23)⁴⁾。さらに，Plataki らも発症前の eGFR が高い症例において AKI 発症が有意に少なかったと報告しており⁵⁾，症例数が少なく有意差は得られていないものの，Medeiros らの観察研究でも発症前腎機能低下が AKI 発症リスクを増加させる傾向にあると報告されている⁶⁾。よって，敗血症発症時には可能な限り発症前腎機能低下を評価すること，また，発症前腎機能低下を有する敗血症患者の治療経過中には，腎機能の十分なモニタリングが必要とされる。

表 敗血症における AKI 発症リスク

引用文献	著者・発表年	発症前腎機能低下	加齢	RAAS 阻害薬	糖尿病	腹腔内感染	血液製剤使用	ショック
5	Plataki et al. 2011	○	—	○	×	○	○	—
2	Suh et al. 2013	○	○	○	×	—	—	○
4	Poukkanen et al. 2013	○	—	—	—	—	—	—
6	Medeiros et al. 2015	△	○	—	○	—	—	—
8	Chang et al. 2012	—	—	—	○	—	—	—
9	Venot et al. 2015	—	—	—	×	—	—	—

RAAS 阻害薬：レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬

○：有意にリスク，△：リスクの傾向あり，×：リスクでない，—：評価なし

3. 加 齢

わが国では急速に高齢化が進行している。加齢に伴い臓器障害が生じることから、加齢を背景とした種々の医学的問題が生じている。Suhらは敗血症におけるAKI発症リスクが加齢とともに上昇することを報告している(オッズ比1.028, 95%信頼区間:1.016-1.041)²⁾。ほぼ同様の結果は、Medeirosらの観察研究においても示されており、65歳以上の敗血症患者では有意にAKIの発症が多くなると報告されている(オッズ比1.28, 95%信頼区間:1.12-1.89)⁶⁾。さらに、ロジスティック回帰分析を用いたリスク評価はされていないものの、他の観察研究でもAKI発症群の年齢が有意に高いことが報告されている⁷⁾。高齢者における敗血症においては、AKIの発症を十分に念頭において診療を進めることが必要である。

4. レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬

高血圧患者数の増加に伴い、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬を服用している患者数も多くなっている。同薬剤は全身血圧を低下させ、さらに輸出細動脈に対する拡張作用を有するため、ショック時には糸球体濾過量の減少を助長する可能性がある。そのため、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬にはAKI発症リスク増大の懸念がもたれている。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬の使用が敗血症におけるAKI発症リスクとなるかを検討した2編の観察研究では、ともに同薬剤の使用が非使用に対し約2倍のAKI発症リスクとなるとしている^{2,5)}。よって、敗血症発症時にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬が使用されている患者においては、AKI発症に対してより慎重なモニタリングが推奨される。しかし、敗血症発症時に同薬剤を中止することで、経過中のAKI発症を予防できるかを検討した介入試験の報告はなく、この点に関しては今後のランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)による検討が必要である。

5. その他のリスク

上記のリスク以外にも肥満、糖尿病合併、腹腔内細菌感染、血液製剤の使用、低血圧をリスクとする観察研究もある^{2,5,6,8)}。しかし、糖尿病に関しては相反する結果が報告されるなど⁹⁾、結論は得られていない。これらの因子が敗血症におけるAKI発症リスクとなるかの結論にはさらなるエビデンスの集積が必要である。

文献検索

文献はPubMedで2011年3月～2015年12月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。2011年2月以前の文献は急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドラインより引用した。

文 献

1. Uchino S, et al. Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. JAMA 2005 ; 294 : 813-818. PMID : 16106006
2. Suh SH, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock : risk factors and clinical outcomes. Yonsei Med J 2013 ; 54 : 965-972. PMID : 23709433
3. Bagshaw SM, et al. ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis : a multicentre evaluation. Crit Care 2008 ; 12 : R47. PMID : 18402655
4. Poukkanen M, et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis : data from the prospective observational FINNAKI study. Crit Care 2013 ; 17 : R295. PMID : 24330815
5. Platakis M, et al. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients : an observational cohort study. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 1744-1751. PMID : 21734090
6. Medeiros P, et al. Acute kidney injury in septic patients admitted to emergency clinical room : risk factors and outcome. Clin Exp Nephrol 2015 ; 19 : 859-866. PMID : 25542518
7. Legrand M, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients : a retrospective observational study. Crit Care 2013 ; 17 : R278. PMID : 24289206
8. Chang CW, et al. Diabetic patients with severe sepsis admitted to intensive care unit do not fare worse than non-diabetic patients : a nationwide population-based cohort study. PLoS One 2012 ; 7 : e50729. PMID : 23236389
9. Venot M, et al. Acute Kidney Injury in Severe Sepsis and Septic Shock in Patients with and without Diabetes Mellitus : A Multicenter Study. PLoS One 2015 ; 10 : e0127411. PMID : 26020231

CQ 4-1

院内発症 AKI と院外発症 AKI に対して異なる対応をすべきか？

推奨

院内発症 AKI は院外発症 AKI と比較して生命予後が悪く、重症度と死亡率の関係も両者で異なる可能性があり区別して対応することを提案する。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

8 編の観察研究に基づくメタ解析では、院外発症 AKI との比較において院内発症 AKI の死亡率が有意に高かった(オッズ比 2.79, 95% 信頼区間: 2.18-3.56)。一方、RIFLE または KDIGO 分類を使用した研究では、院外発症 AKI ではステージ 3 の割合が高く、院内発症 AKI ではステージ 1 の割合が高かった。

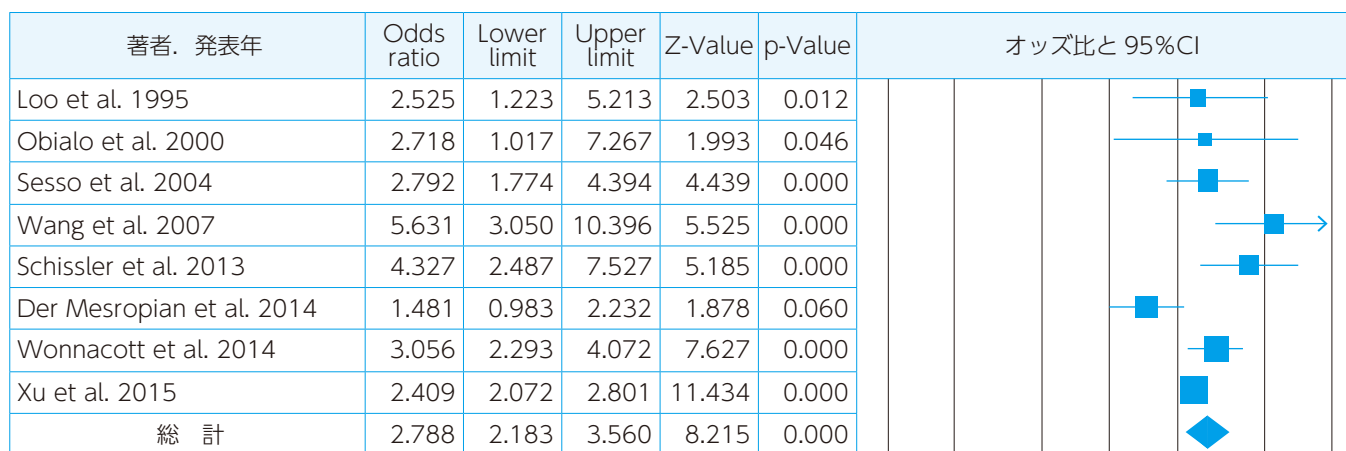
解説

急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) に対しては体液量あるいは血圧の維持、腎毒性物質の中止や回避などの保存的治療が中心であり、加えて腎障害の原因を特定し治療を行うことが推奨されている。従って、AKI のリスク因子を認識し予防を講じることが、AKI の予後改善に重要である¹⁾。

AKI は幅広い疾患スペクトラムを有しており、院内あるいは院外のいずれにおいても発症する。一方、世界人口の約 85% を占める低・中所得国では院外発症 AKI が多く発生しているにも関わらず¹⁾、今までの研究の 8 ~ 9 割は

高所得国における院内発症 AKI を対象にしており²⁾、院内・院外発症 AKI を比較した論文は少ない。また、AKI の発症要因は、院内は虚血、腎毒性物質、敗血症によるものが多く³⁾、院外は脱水、感染症、出産など予防可能な原因が多いことが指摘されている⁴⁾。低・中所得国での院外発症 AKI の状況を把握すべく、多国間共同研究である The Oby25 initiative GLOBAL SNAPSHOT 研究が 2015 年に行われている⁵⁾。

本ガイドライン作成にあたり、PubMed を用いて、院内と院外発症 AKI を比較した論文を抽出した(詳細は付録 p21)。8 編の観察研究が同定され^{6~13)}、2 編が RIFLE 基準^{10,11)}、2 編が KDIGO 基準^{12,13)}で AKI が定義されてお



95%CI : 95% 信頼区間

図 1 院内死亡率と発症場所

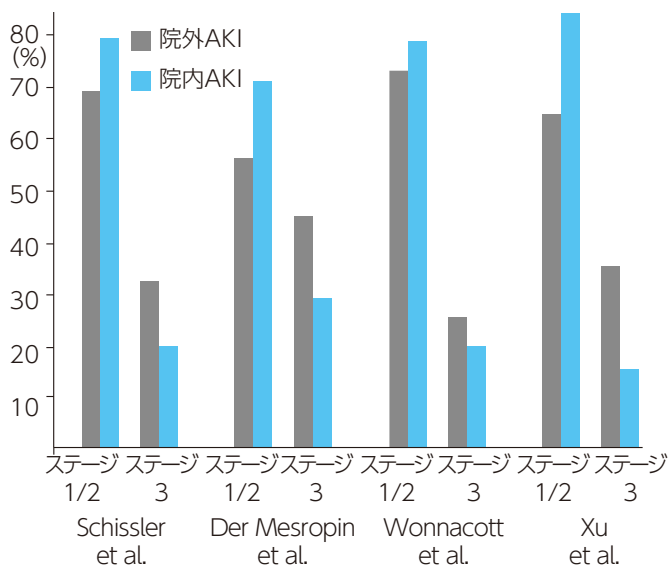


図 2 院内・院外 AKI と重症度

表 院内・院外 AKI の違い

	院内発症 AKI	院外発症 AKI
死亡率	高い	低い
重症度	ステージ 1, 2 の割合が多い	ステージ 3 の割合が多い

り、残り 4 編はこれらの基準が提示される以前のものであった^{6~9)}。また、4 編が高所得国からであり^{7,10~12)}、残り 4 編は低・中所得国からであった^{6,8,9,13)}。それぞれにおいて、院外発症 AKI のほうが院内死亡率は低く(図 1)、入院日数が短かった。また、AKIN 基準を使用した 4 編の論文について AKI ステージ(重症度)の割合をみると、全ての研究において院外発症 AKI のほうが重症であり(AKI ステージ 1,2 が少なく、AKI ステージ 3 が多い)、院内発症 AKI では軽症の割合が多いという結果であった(図 2)。

すなわち、院内発症 AKI と院外発症 AKI では表に示すような臨床像に差異があることが明らかとなり、院内発症 AKI と院外発症 AKI では重症度と死亡率の関係が異なる可能性があり、区別して対応することが望ましいと考えられる。

ただし、これらのデータは全て外国からの報告であり、今後はわが国において院内発症 AKI と院外発症 AKI を比較した研究が望まれる。

文献検索

PubMed で 2015 年 12 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から院内と院外発症 AKI を比較した論文を抽出した(メタ解析の詳細は付録 p21)。

文献

1. The Kidney Disease : Improving Global Outcomes(KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 1-138. PMID : 25018915
2. Uchino S, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 ; 294 : 813-818. PMID : 16106006
3. Nash K, et al. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 930-936. PMID : 11979336
4. Der Mesropian P, et al. Community acquired acute kidney injury : A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrology (Carlton)* 2016 [In press]. PMID : 26890822
5. Mehta RL, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025) : a human rights case for nephrology. *Lancet* 2015 ; 385 : 2616-2643. PMID : 25777661
6. Loo CS, et al. Acute renal failure in a teaching hospital. *Singapore Med J* 1995 ; 36 : 278-281. PMID : 8553092
7. Obialo CI, et al. Epidemiology of *de novo* acute renal failure in hospitalized African Americans : comparing community-acquired vs hospital-acquired disease. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1309-1313. PMID : 10809034
8. Sesso R, et al. Prognosis of ARF in hospitalized elderly patients. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 410-419. PMID : 15332213
9. Wang Y, et al. Hospital-acquired and community-acquired acute renal failure in hospitalized Chinese : a ten-year review. *Ren Fail* 2007 ; 29 : 163-168. PMID : 17365931
10. Schissler MM, et al. Characteristics and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2013 ; 18 : 183-187. PMID : 23336108
11. Der Mesropian PJ, et al. Long-term outcomes of community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury : a retrospective analysis. *Clin Nephrol* 2014 ; 81 : 174-184. PMID : 24361059
12. Wonnacott A, et al. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 1007-1014. PMID : 24677557
13. Xu X, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 1510-1518. PMID : 26231194

付録：CQ4-1 推奨作成に際して施行したメタ解析

文献検索

'community', 'community-acquired', 'hospital', 'hospital-acquired' に 'acute kidney injury', 'acute kidney failure', 'acute renal failure', 'AKI', 'ARF' という検索語を組み合わせ、2015年12月までの文献をPubMedを用いて検索した。2人の担当者が独立してヒットした文献のスクリーニングを行い、本CQに合致する研究を同定した。また、同定された研究のReferenceから関連する研究を抽出した。結果、79編の文献がヒットし、23編の文献がメタ解析の対象となりうるものとして同定された。これらのうち15編の文献は最終的に除外され、8編の文献がメタ解析の対象となった(図、表)。

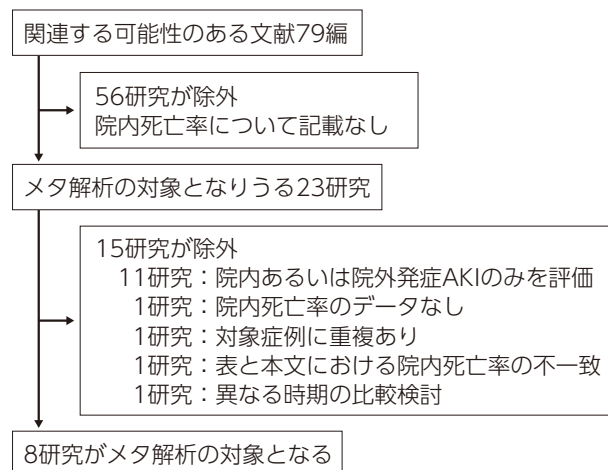


図 文献検索フローチャート

表 対象となった8研究における患者特性とアウトカム

著者. 発表年	AKIの定義	全患者数	院外AKI患者数	院外AKIステージ1患者数	院外AKIステージ2患者数	院外AKIステージ3患者数	院内AKI患者数	院内AKIステージ1患者数	院内AKIステージ2患者数	院内AKIステージ3患者数	院外AKI透析施行数	院内AKI透析施行数	院外AKI在院日数	院内AKI在院日数	院外AKI院内死亡	院内AKI院内死亡
Xu et al. 2015	KDIGO 基準	14,985	4,562	1,720	1,218	1,624	10,423	6,973	1,772	1,678	205	469	16	18	214	1,105
Wonnacott et al. 2014	KDIGO 基準	1,020	686	291	210	185	334	173	92	69	24	6	7	15	135	143
Der Mesrobian et al. 2014	RIFILE 基準	718	560	126	189	245	158	57	55	46	20	8	11.4	22.6	110	42
Schissler et al. 2014	RIFILE 基準	422	335	125	104	106	87	34	35	18	18	9	8.9	15.8	38	31
Wang et al. 2007	sCr 2.0 mg/dL 以上に上昇(数時間から数日)、ベースライン値 1.5mg/dL 以上の場合は sCr がベースラインから 1.5 倍上昇	205	122				83				51	39	25.3	51.4	28	52
Sesso et al. 2004	ベースラインあるいは入院時から sCr 0.5 mg/dL 以上上昇かつ sCr >1.4 mg/dL(男), sCr > 1.3 mg/dL(女)	325	171				154				86	62			73	104
Obialo et al. 2000	ベースラインから sCr 0.5 mg/dL 以上上昇かつ sCr >2.0 mg/dL, あるいは入院時 sCr >2.0 mg/dL	100	79				21				7	3	12	26	26	12
Loo et al. 1995	sCr > 2 mg/dL(入院前 sCr 0.7 ~ 1.4 mg/dL), あるいは sCr 2 倍以上上昇(ベースライン sCr > 2 mg/dL)	164	113				51				20	10	28.5	30.5	23	20

sCr：血清クレアチニン

CQ 4-2

敗血症性 AKI と非敗血症性 AKI に対して異なる対応をすべきか？

推奨

敗血症性 AKI は非敗血症性 AKI と比較して、死亡率が高くなる可能性があり区別して対応することを提案する。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

9 編の観察研究に基づくメタ解析では、非敗血症性 AKI との比較において敗血症性 AKI の院内死亡率 (オッズ比 2.48, 95% 信頼区間: 1.76-3.49), ICU 死亡率 (オッズ比 1.60, 95% 信頼区間: 1.52-1.69) が高かった。院内死亡率を評価した研究については出版バイアスがあったが、ICU 死亡率に関して出版バイアスは認められなかった。

解説

2005年に報告された世界23カ国54施設の大規模前向き観察研究¹⁾によると、集中治療室(intensive care unit: ICU)における急性腎障害(acute kidney injury: AKI)の原因として、敗血症が47.5%、心原性ショックが26.9%であった。2015年に発表された大規模多国籍多施設前向き観察研究²⁾においては、ICU患者のうち57.3%にAKIが発症し、原因として敗血症が40.7%、心原性ショックが13.2%であった。わが国での疫学は、診断群分類包括評価(diagnosis procedure combination: DPC)データベー

スを用いた持続的腎代替療法(continuous renal replacement therapy: CRRT)を行ったAKI患者についての報告³⁾がある。その中でAKIの原因について約半数が循環器疾患を含む内科的疾患で、次いで敗血症、心臓手術後となっており、心臓手術後のみが他と比較して死亡率が低かった。

本ガイドライン作成にあたり、PubMedを用いて、敗血症性と非敗血症性AKIを比較した論文を抽出した(詳細は付録p24)。9編の観察研究が同定され^{4~12)}、前向き研究が7編、後ろ向き研究2編であった。その中で、Bagshawらが報告したオーストラリア・ニュージーランド集中治療

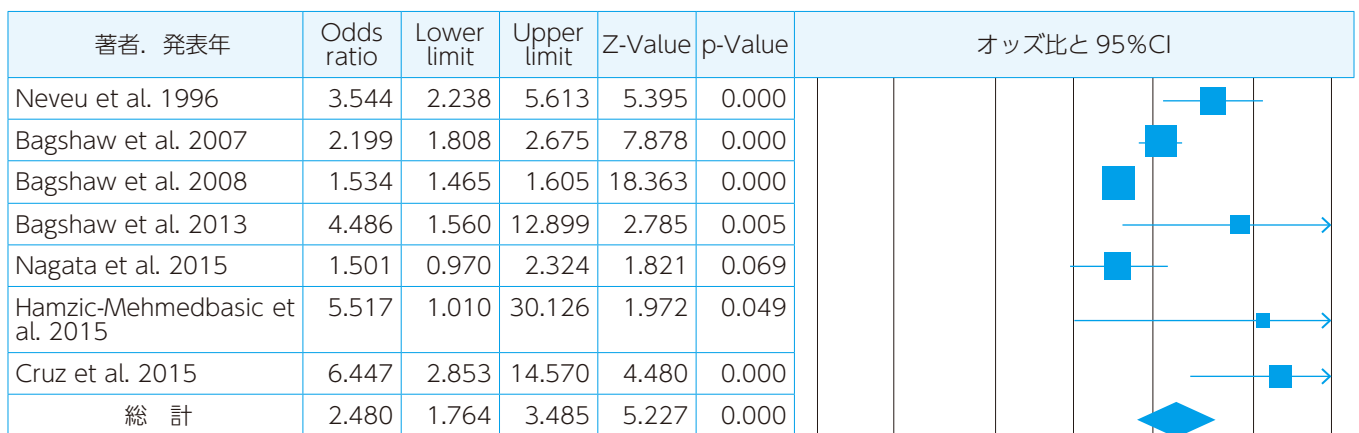


図 院内死亡率と敗血症性 AKI

学会(Australian and New Zealand Intensive Care Society : ANZICS)のデータベースを用いた後ろ向き研究⁴⁾が、敗血症性 AKI 患者 14,039 例, 非敗血症性 AKI 患者 29,356 例を対象としたものであり, 他の研究と比較して突出して対象患者数が多い研究であった。7 編の研究が院内死亡率^{4~10)}, 5 編の研究が ICU 死亡率を比較していた^{4,7,8,11,12)}。

AKI 診断基準については, 6 編が RIFLE 基準を採用^{4,6~10)}, 残り 3 編^{5,11,12)}は RIFLE 基準が提示される以前のものであった。RIFLE 基準の重症度別割合が記載されているものは 4 編^{4,6,7,9)}あり, それぞれ Risk の割合が多い研究が 1 編⁷⁾, Injury の割合が多い研究が 2 編^{4,6)}, Failure の割合が多い研究が 1 編⁹⁾であった。敗血症の原因を示している研究は 2 編^{6,8)}であり, いずれも肺炎などを含む胸腔内感染が約 30%, 腹腔内感染が約 25%で, この 2 つの原因で半数以上を占めていた。対象患者の重症度を APACHE2, SAPS, SAPS2 といった重症度スコアにより評価しているのは, 8 編^{4~8,10~12)}であり, いずれも敗血症性 AKI が非敗血症性 AKI と比較して重症度が高かった。

院内死亡率を比較した 7 編の研究のメタ解析の結果を示す(図)。敗血症性 AKI は非敗血症性 AKI と比較して, 院内死亡率, ICU 死亡率とも高くなる可能性があるため, 区別して対応することを提案する。敗血症性 AKI においては, 重症度に応じ ICU へ入室させる, 血行動態モニタリングを考慮する, 体液量や腎灌流圧を担保するなど, 対応することが必要と考えられる。

文献検索

PubMed で 2015 年 11 月までの期間で検索を行い, 検索結果の中から敗血症性 AKI と非敗血症性 AKI を比較した論文を抽出した(メタ解析の詳細は付録 p24)。

文献

1. Uchino S, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 ; 294 : 813-818. PMID : 16106006
2. Hoste EA, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients : the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015 ; 41 : 1411-1423. PMID : 26162677
3. Iwagami M, et al. Current state of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in Japanese intensive care units in 2011 : analysis of a national administrative database. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 988-995. PMID : 25795153
4. Bagshaw SM, et al. Early acute kidney injury and sepsis : a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008 ; 12 : R47. PMID : 18402655
5. Neveu H, et al. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 293-299. PMID : 8700363
6. Bagshaw SM, et al ; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients : clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 431-439. PMID : 17699448
7. Bagshaw SM, et al. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury : a prospective observational study. *J Crit Care* 2013 ; 28 : 371-378. PMID : 23159144
8. Nagata I, et al. Sepsis may not be a risk factor for mortality in patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2015 ; 30 : 998-1002. PMID : 26220246
9. Hamzic-Mehmedbasic A, et al. Renal Function Outcome Prognosis in Septic and Non-septic Acute Kidney Injury Patients. *Med Arch* 2015 ; 69 : 77-80. PMID : 26005252
10. Cruz MG, et al. Septic versus non-septic acute kidney injury in critically ill patients : characteristics and clinical outcomes. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014 ; 26 : 384-391. PMID : 25607268
11. Carbonell N, et al. Sepsis and SOFA score : related outcome for critically ill renal patients. *Clin Nephrol* 2004 ; 62 : 185-192. PMID : 15481850
12. Martensson J, et al. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27 : 576-581. PMID : 21765189

付録：CQ4-2 推奨作成に際して施行したメタ解析

文献検索

'sepsis', 'septic shock', 'systemic inflammatory response syndrome' に 'acute kidney injury', 'acute kidney failure', 'acute renal failure', 'AKI', 'ARF' という検索語を組み合わせ、2015年12月までの文献をPubMedを用いて検索した。2人の担当者が独立してヒットした文献のスクリーニングを行い、本CQに合致する研究を同定した。また、同定された研究のReferenceから関連する研究を抽出した。結果、506編の文献がヒットし、42編の文献がメタ解析の対象となりうるものとして同定された。これらのうち32編の文献は最終的に除外され、9編の文献がメタ解析の対象となった(図)。

この9編のうち、7編の研究が院内死亡率、5編の研究がICU死亡率を比較していた(表)。

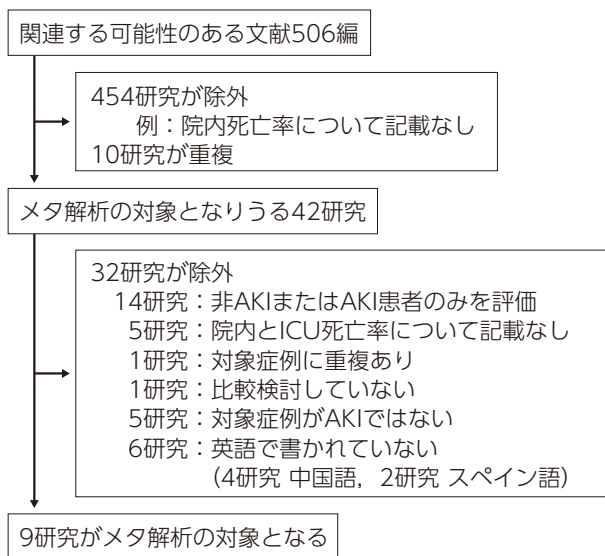


図 文献検索フローチャート

表 対象となった9研究における患者特性とアウトカム

著者. 発表年	AKIの定義	全患者数	非敗血症性AKI患者数	非敗血症性AKIステージ1患者数	非敗血症性AKIステージ2患者数	非敗血症性AKIステージ3患者数	敗血症性AKI患者数	敗血症性AKIステージ1患者数	敗血症性AKIステージ2患者数	敗血症性AKIステージ3患者数	非敗血症性AKI透析施行数	敗血症性AKI透析施行数	非敗血症性AKI院内死亡	敗血症性AKI院内死亡	非敗血症性AKI ICU死亡	敗血症性AKI ICU死亡
Nagata et al. 2015 ^{*,†}	RIFILE 基準	343	176				167						99	102	77	81
Mehmedbasic et al. 2015*	RIFILE 基準	100	66	5	8	53	34	3	6	25	16	3	2	5		
Cruz et al. 2014*	RIFILE 基準	117	63				54						14	35		
Bagshaw et al. 2013 ^{*,†}	RIFILE 基準	83	40	30	6	4	43	26	10	7	8	5	6	19	4	14
Martensson et al. 2012 [†]	RIFILE 基準	96	24				72								3	9
Bagshaw et al. 2008 ^{*,†}	RIFILE 基準	43,395	29,356	14,140	10,930	4,337	14,039	5,407	5,440	3,204			6,341	4,170	3,934	2,780
Bagshaw et al. 2007*	尿量 <200 mL が 12 日以上 継続, BUN > 3.0 mmol/L, または透析が必要	1,753	920				833				653	600	477	585		
Carbonell et al. 2004 [†]	腎疾患がない場合は sCr > 2 mg/dL, 既存の腎疾患がある場合に 50% 以上の急激な sCr 上昇	200	109				91				12	17			21	50
Neveu et al. 1996*	腎疾患がない場合は sCr > 310 μmol/L または BUN > 36 mmol/L, 既存の腎疾患がある場合は sCr の上昇または BUN が 2 倍以上に上昇	345	188				157				95	74	85	117		

*：院内死亡率比較, †：ICU 死亡率比較, BUN：血液尿素窒素, sCr：血清クレアチニン, ICU：集中治療室

CQ 4-3

腎性 AKI と腎前性 AKI に対して異なる対応をすべきか？

推奨

腎性 AKI は腎前性 AKI よりも院内死亡率が高い可能性があり、区別して対応することを提案する。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

10 編の観察研究に基づいたメタ解析の結果、腎性 AKI のほうが腎前性 AKI より院内死亡率が高かった (オッズ比 3.63, 95% 信頼区間: 1.68-7.83)。また、有意な出版バイアスが存在した。

解説

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) は腎前性、腎性、腎後性に分類される。腎前性 AKI とは腎灌流圧低下による高尿素窒素血症とされ、概念的には腎組織障害を伴わない腎機能低下であり、早期に適切な治療を行えば速やかに腎機能が回復する。腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別を行うには、2つのアプローチが考えられる。1つは AKI の原因、血行動態、尿検査から判断する方法で、体重変化、バイタルサイン、尿中浸透圧やナトリウム排泄分画 (fractional excretion of sodium : FENa)、尿素窒素排泄分画 (frac-

tional excretion of urea nitrogen : FEUN)、尿沈渣などで総合的に腎前性か腎性かを判断する。もう1つは、輸液蘇生で早期に腎機能が回復するかどうかで判断する方法である。輸液蘇生を適切に行い2~3日以内に腎機能が回復していた場合、輸液反応性 AKI とし臨床的には腎前性 AKI であったと最終的に判断できる。輸液蘇生にも関わらず腎機能が回復しない場合は、輸液不応性 AKI すなわち腎性 AKI と判断するが、腎灌流圧低下が持続・遷延し腎実質性障害に移行した場合や、低心機能、敗血症や肝不全に伴う腎灌流圧低下の場合には輸液蘇生のみで必ずしも腎機能は回復しないため¹⁾、当初腎前性と判断しても3日以内に再検証

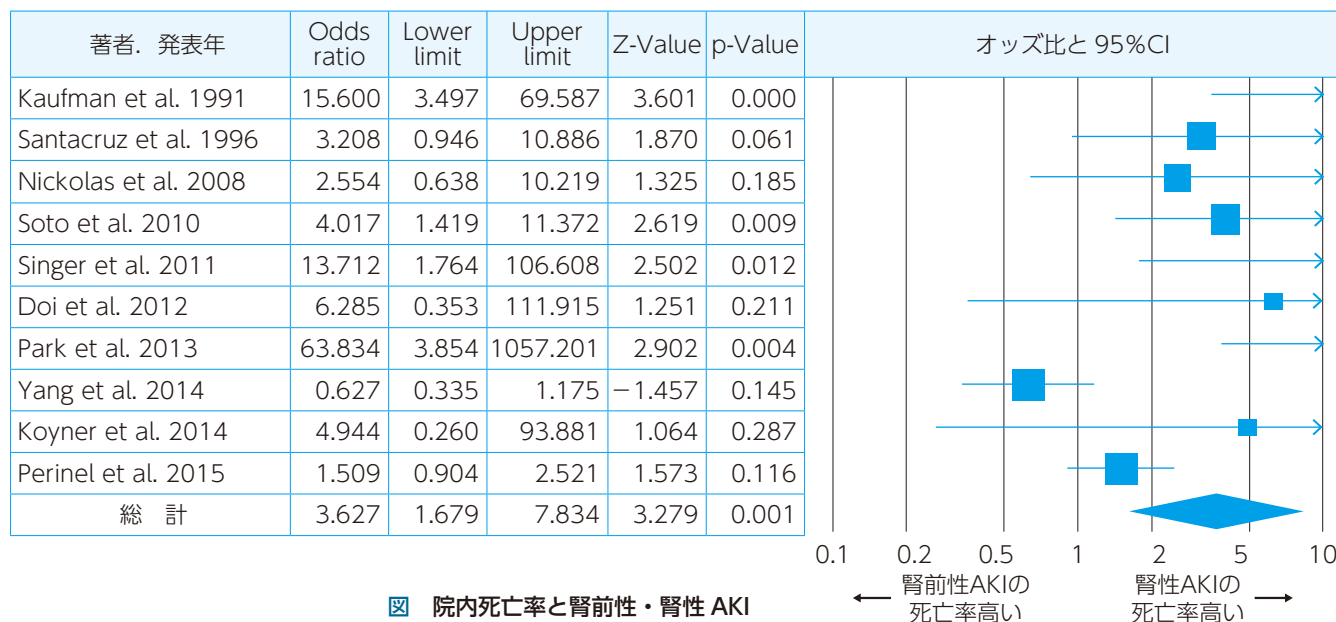


図 院内死亡率と腎前性・腎性 AKI

することが望ましい。一方、腎前性と判断されても、腎組織障害を示唆する尿中バイオマーカーが軽度上昇している場合がある²⁾。AKIは心臓や肺などの多臓器障害に関与することが知られており、腎前性AKIであっても生命予後に影響を与える可能性がある。

治療介入3日以内に腎機能が回復する輸液反応性AKIは輸液不応性AKIと比べて院内死亡が低いと報告されることが多い。近年の多施設集中治療室(intensive care unit: ICU)における283例のAKIのコホート研究では、院内死亡率が非AKIで23.8%、輸液反応性AKIで29.6%、腎性AKIで38.9%と腎性AKIが最も予後が悪かった³⁾。一方で、AKI診断時にその原因疾患から判断した報告では、腎前性AKIの院内死亡率は27.3%、腎性AKIの院内死亡率19.3%と比較して有意でないものの予後不良の傾向であったという報告もある⁴⁾。

そこでわれわれは本ガイドライン作成にあたり、腎前性AKIと腎性AKIの生命予後の違いを明らかにするために、PubMedを用いて、腎性と腎前性AKIを比較した論文を抽出した(詳細は付録p27)。10編のコホート研究が同定されAKI診断時に原因疾患や尿所見などから腎前性と腎性を鑑別したのが3編^{4~6)}、輸液反応性によって腎前性と腎性を鑑別したのが7編^{2,3,7~11)}であった。メタ解析の結果、腎性AKIが腎前性AKIより院内死亡率が有意に高いことが示された(図)。

以上より、腎前性AKIと腎性AKIの生命予後が異なることから区別して対応することを推奨する。

文献検索

文献はPubMedで2015年8月に検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した(メタ解析の詳細は付録p27)。

文献

1. Himmelfarb J, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 962-967. PMID : 18354074
2. Doi K, et al. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 1114-1120. PMID : 22854644
3. Perinel S, et al. Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients : Results of a Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med* 2015 ; 43 : e269-275. PMID : 25962084
4. Yang F, et al. Clinical analysis of cause, treatment and prognosis in acute kidney injury patients. *PLoS One* 2014 ; 9 : e85214. PMID : 24586237
5. Kaufman J, et al. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 191-198. PMID : 1992662
6. Koyner JL, et al. Adjudication of etiology of acute kidney injury : experience from the TRIBE-AKI multi-center study. *BMC Nephrol* 2014 ; 15 : 105. PMID : 24996668
7. Nickolas TL, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 810-819. PMID : 18519927
8. Park MY, et al. Urinary cystatin C levels as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2013 ; 18 : 256-262. PMID : 23414098
9. Santacruz F, et al. Mortality in elderly patients with acute renal failure. *Ren Fail* 1996 ; 18 : 601-605. PMID : 8875685
10. Singer E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 405-414. PMID : 21412214
11. Soto K, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1745-1754. PMID : 20576828

付録：CQ4-3 推奨作成に際して施行したメタ解析

文献検索

'prerenal', 'renal', 'mortality', 'human' に 'acute kidney injury', 'acute kidney failure', 'acute renal failure', 'AKI', 'ARF' という検索語を組み合わせ、2015年12月までの文献をPubMedを用いて検索した。2人の担当者が独立してヒットした文献のスクリーニングを行い、本CQに合致する研究を同定した。また、同定された研究のreferenceから関連する研究を抽出した。結果、104編の文献がヒットし、24編の文献がメタ解析の対象となりうるものとして同定された。これらのうち14編の文献は最終的に除外され、10編の文献がメタ解析の対象となった(図、表)。

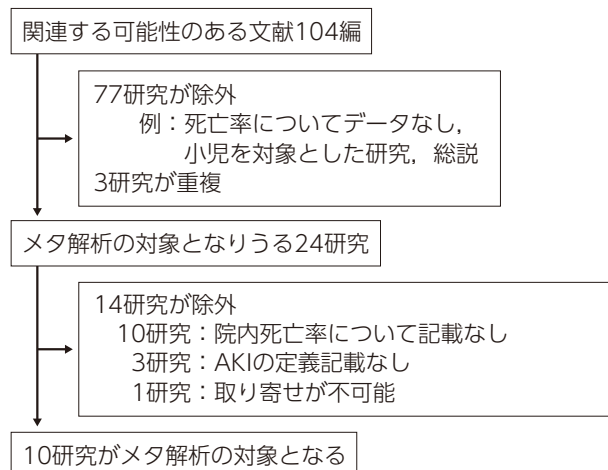


図 文献検索フローチャート

表 対象となった10研究における患者特性とアウトカム

著者. 発表年	AKIの定義	全患者数	腎前性AKI患者数	腎前性AKIステージ1患者数	腎前性AKIステージ2患者数	腎前性AKIステージ3患者数	腎性AKI患者数	腎性AKIステージ1患者数	腎性AKIステージ2患者数	腎性AKIステージ3患者数	腎前性AKI透析施行数	腎性AKI透析施行数	腎前性AKI院内死亡	腎性AKI院内死亡
Perinel et al. 2015	AKIN 基準	283	108				175							
Yang et al. 2014	AKIN 基準	225	99				126						27	24
Koyner et al. 2014	RIFILE 基準	54	13	13	0	0	41	21	16	4			0	6
Park et al. 2013	AKIN 基準	213	86				127				0	35	0	34
Doi et al. 2012	RIFILE 基準	129	51	39	11	1	78	15	20	43			5	21
Singer et al. 2011	RIFILE 基準	107	32				75				1	14	1	23
Soto et al. 2010	RIFILE と AKIN 基準	289	159				130						5	15
Nickolas et al. 2008	RIFILE 基準	118	88				30				2	9	5	4
Santacruz et al. 1996	腎疾患がない場合は sCr>2 mg/dL, 既存の腎疾患がある場合に50%以上の急激な sCrの上昇	55	17				33				14 (腎前性+腎性)		6	21
Kaufman et al. 1991	入院時 sCr>2 mg/dL でありかつ以下の上昇を認めるもの ①sCr>0.5 mg/dL (ベースラインの sCr<1.9 mg/dL の場合) ②sCr>1.0 mg/dL (ベースラインの sCr が 2.0~4.9 mg/dL の場合) ③sCr>1.5 mg/dL (ベースラインの sCr>5.0 mg/dL の場合)	81	70				11				0	3	5	6

sCr：血清クレアチニン

CQ 5-1

AKIの早期診断として 尿中バイオマーカーを用いるべきか？

推奨

尿中 NGAL, L-FABP は AKI の早期診断に有用な可能性があり測定することを提案する。尿中シスタチン C の有用性は限定的で明確な推奨はできない。

尿中 NGAL, 尿中 L-FABP : 推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **B**
尿中シスタチン C : 推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

尿中 NGAL, L-FABP とともに、複数のシステマティックレビュー/メタ解析において AKI の早期診断マーカーとしての有用性が示唆されている。ただし、従来の血清クレアチニン上昇による診断に基づいた AKI への介入と、尿中バイオマーカーによる診断に基づいた AKI への介入を比較した研究がないため、新規尿バイオマーカーによる診断が真に有用か否かは、今後の検討課題である。

シスタチン C に対する評価は 1 編のシステマティックレビュー/メタ解析に限られており、AKI の早期診断マーカーとしての有用性は限定的であった。

解説

これまで急性腎不全 (acute renal failure : ARF) として認識されていた病態は、不全 (failure) に陥るよりも早期あるいは軽症の段階から死亡のリスクであることが広く認識され、急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) へとパラダイムシフトを遂げた。しかし、現在の血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) 値上昇および尿量減少に基づく診断では治療介入のタイミングを逸していることが多く、より鋭敏なバイオマーカーの臨床応用が急務である。AKI を早期に診断すれば、より早い段階での腎臓専門医へのコンサルテーション、適切な腎の血行動態管理、腎毒性物質曝露の回避が可能となる。そこで AKI の早期診断として尿中バイオマーカーを用いるべきか否かを、比較的報告の多い成人の心血管術後や集中治療室 (intensive care unit : ICU) における AKI の研究をもとに検討した。

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) はリポカリンファミリーに属する分子量約 25,000 の低分子蛋白で、活性化した好中球から分泌され、腎分化誘導、腎保護、抗菌などの作用を有するほか、腎障害においては遠位ネフロンに発現する。尿中 NGAL の早期診断能については複数のシステマティックレビュー/メタ解析があり、有用であることが示されている^{1~6)}。これらのシス

テマティックレビュー/メタ解析に引用された研究のうち本 CQ に関連したのは 16 研究・総数 2,194 例であった (表 1)^{7~22)}。対象は心血管手術後 (14 研究・総数 1,531 例^{7~9,11~15,17~22)}、ICU 症例 (2 研究・総数 663 例^{10,16)} であった。大部分が sCr の上昇に基づき RIFLE, AKIN 基準、あるいはそれに準じた基準で AKI を定義し、549 例 (25%) が AKI と診断されていた。術直後あるいは ICU 入室後から 6 時間までの尿中 NGAL で早期診断能が評価されており、receiver operating characteristic (ROC) 曲線下面積は 0.50 ~ 0.98 (重み付けのない平均で 0.77) であり、75% (12/16) の研究で 0.70 以上と中等度以上の診断精度を呈し、尿中 NGAL の早期診断に対する有用性が示唆された。ただし、本 CQ に関連した臨床研究は、体外診断薬として薬事承認を受けていない測定法が使用されていること、複数の測定方法が存在しその標準化がなされていないこと、カットオフ値が定まっていないこと、尿路感染症や泌尿器疾患により上昇すること²³⁾、日本人を対象とした臨床研究がほとんどないこと、保険収載されていないことなど、臨床応用に向けての課題が残る。

L 型脂肪酸結合蛋白 (L-type fatty acid-binding protein : L-FABP) は、ヒト腎臓の近位尿細管細胞の細胞質に局在する分子量約 14,000 の低分子蛋白で、遊離脂肪酸と結合し、ミトコンドリアやペルオキシソームへ輸送するこ

表1 尿中 NGAL の AKI 早期診断能に関する臨床研究

引用文献	著者, 発表年	対象	症例数	AKI 症例		AKI の定義		尿採取時間	カットオフ値	感度	特異度	AUC (95%CI)
				症例数	割合 (%)	sCr 基準	尿量基準					
7	Koyner et al. 2008	心血管手術	72	34	47%	3 日間以内に $\geq 25\%$ 増もしくは RRT 導入	無	ICU 入室時	572 ng mgCr ⁻¹	0.61	0.73	0.71 (0.58-0.83)
8	Tuladhar et al. 2009	心血管手術	50	9	18%	48 時間以内に ≥ 0.5 mg/dL 増	無	術後 2 時間	393 ng mmolCr ⁻¹	0.93	0.78	0.96 (0.90-1.00)
9	Paarmann et al. 2013	心血管手術	136	29	21%	AKIN ≥ 1	無	術後 6 時間	NR	NR	NR	0.61 (0.48-0.73)
10	de Geus et al. 2011	ICU	632	171	27%	RIFLE $\geq R$	無	ICU 入室時	NR	NR	NR	0.80
11	Wagener et al. 2006	心血管手術	81	16	20%	RIFLE $\geq R$	無	術後 18 時間	213 ng mL ⁻¹	0.73	0.78	0.80 (0.57-1.03)
12	Wagener et al. 2008	心血管手術	426	85	20%	AKIN ≥ 1	無	術後 18 時間	65 ng mL ⁻¹	0.39	0.78	0.61 (0.54-0.68)
13	Xin et al. 2008	心血管手術	33	9	27%	AKIN ≥ 1	AKIN ≥ 1	術後 2 時間	250 μ g mmolCr ⁻¹	0.81	0.78	0.93
14	Han et al. 2009	心血管手術	90	36	40%	72 時間以内に ≥ 0.5 mg/dL 増	無	術後 3 時間	456 ng mgCr ⁻¹	0.71	0.39	0.65 (0.54-0.76)
15	Liangos et al. 2009	心血管手術	103	13	13%	72 時間以内に $\geq 50\%$ 増	無	人工心肺回収後 2 時間	166 ng mgCr ⁻¹	0.67	0.11	0.50 (0.33-0.68)
16	Makris et al. 2009	ICU	31	11	35%	RIFLE $\geq R$	無	ICU 入室時	25 ng mL ⁻¹	0.91	0.95	0.98 (0.82-0.98)
17	Heise et al. 2011	心血管手術	50	38	76%	AKIN ≥ 1	AKIN ≥ 1	ICU 入室後 6 時間以内	16.8 μ g L ⁻¹	0.82	0.78	0.77 (0.63-0.88)
18	Ejaz et al. 2012	心血管手術	100	27	27%	AKIN ≥ 1	無	手術開始後 24 時間	NR	NR	NR	0.62 (0.49-0.75)
19	Sargentini et al. 2012	心血管手術	52	15	29%	AKIN ≥ 1	AKIN ≥ 1	術後 4 時間	55.2 μ g gCr ⁻¹	0.55	0.73	0.71 (0.56-0.85)
20	Liebetrau et al. 2013	心血管手術	141	19	13%	KDIGO ≥ 2	KDIGO ≥ 2	術後 4 時間	NR	NR	NR	0.90 (0.81-0.99)
21	Liu et al. 2013	心血管手術	109	26	24%	AKIN ≥ 1	無	術後 2 時間	33.73 ng mgCr ⁻¹	0.81	0.83	0.87 (0.78-0.97)
22	Munir et al. 2013	心血管手術	88	11	13%	AKIN ≥ 1	AKIN ≥ 1	術後 4 時間	87ng mL ⁻¹	0.91	0.99	0.91 (0.83-0.96)

ICU : 集中治療室, sCr : 血清クレアチニン, RRT : 腎代替療法, NR : not reported 情報なし, 95%CI : 95% 信頼区間

とにより β 酸化を促し, エネルギー産生・恒常性の維持に寄与している。近位尿細管が虚血や酸化ストレスの負荷を受けると発現が増強し, 尿中への排出が増加する。尿中 L-FABP の早期診断能については複数のシステマティックレビュー/メタ解析があり, 有用であることが示されている^{1,2,24})。これらのシステマティックレビュー/メタ解析に引用された研究のうち, 本 CQ に関連したのは 7 編 (総数 2,416 例) であった (表 2)^{21,25~30})。対象は心血管手術後 (3 研究・総数 271 例^{21,25,26}), ICU 症例 (4 研究・総数 2,145 例^{27~30}) であった。AKI は概ね血清 Cr の上昇に基

づき RIFLE, AKIN 基準で定義され, 298 例 (12%) が AKI と診断されていた。術直後あるいは ICU 入室後から 12 時間までの尿中 L-FABP で早期診断能が評価されており, ROC 曲線下面積は 0.70 ~ 0.95 (重み付けのない平均で 0.81) であり, 全ての研究で 0.70 以上と中等度以上の診断精度を呈し, 尿中 L-FABP の早期診断に対する有用性が示唆された。ただし, 多様な AKI の病態に応じて, 適切な測定タイミングを選択すべき点に注意が必要である。なお, 現在わが国で利用可能な L-FABP の測定試薬は標準化されており, 保険収載されている。

表 2 尿中 L-FABP の AKI 早期診断能に関する臨床研究

引用文献	著者・発表年	対象	症例数	AKI 症例		AKI の定義		尿採取時間	カットオフ値	感度	特異度	AUC (95%CI)
				数	割合 (%)	sCr 基準	尿量基準					
21	Liu et al. 2013	心血管手術	109	26	24%	AKIN \geq 1	No	術後 0 時間	2226.5 μ g gCr ⁻¹	0.85	0.82	0.84
25	Katagiri et al. 2012	心血管手術	77	28	36%	AKIN \geq 1	No	術後 12 時間	51.6ng mL ⁻¹	0.64	0.79	0.76 (0.62-0.86)
26	Matsui et al. 2012	心血管手術	85	48	56%	AKIN \geq 1	No	術後 0 時間	54.6ng mgCr ⁻¹	0.77	0.92	0.86 (0.78-0.94)
27	Doi et al. 2011	ICU	339	66	19%	RIFLE \geq R	No	ICU 入室後 12 時間以内	NR	NR	NR	0.80 (0.73-0.86)
28	Matsui et al. 2011	ICU	26	14	54%	AKIN \geq 1	No	ICU 入室時	44.1 μ g gCr ⁻¹	0.86	1.00	0.95
29	Cho et al. 2013	ICU	145	54	37%	AKIN \geq 1	No	ICU 入室時	28.45ng mL ⁻¹	0.72	0.76	0.78 (0.70-0.86)
30	Nickolas et al. 2012	ICU	1,635	62	4%	RIFLE \geq R	No	救急外来受診時	12.9ng mL ⁻¹	0.50	0.80	0.70 (0.65-0.76)

ICU : 集中治療室, sCr : 血清クレアチニン, NR : not reported 情報なし, 95%CI : 95% 信頼区間

シスタチン C は全身の有核細胞で産生される分子量約 13,000 の低分子蛋白で, システインプロテアーゼによる細胞障害を抑制している。細胞外に分泌されたシスタチン C は糸球体で濾過され, 99% が近位尿細管から再吸収・異化される。従って尿細管の障害はシスタチン C の再吸収に影響するため, 尿におけるシスタチン C 濃度は AKI のバイオマーカーとして検討されている。尿中シスタチン C の早期診断能については 1 編のシステムティックレビュー/メタ解析があり³¹⁾, 引用された研究は 6 編^{7,15,17,32~34)}であった。尿中クレアチニン補正データを用いた 4 つの研究^{15,32~34)}をプール解析したところ, 尿中シスタチン C の早期診断能の感度は 0.52, 特異度 0.70, ROC 曲線下面積 0.64 (95% 信頼区間 0.62-0.66) と低い診断精度であり, 尿中シスタチン C の早期診断に対する有用性は限定的であることが示唆された。なお, 尿検体でのシスタチン C 測定は, 保険適用ではない。尿中アルブミンが AKI の早期診断マーカーになりうるとの報告³⁵⁾もあるが, 報告数が限られておりその有用性は明らかでない。

以上, 尿中 NGAL, L-FABP は AKI の早期診断マーカーとしての有用性が示唆されるが, 従来の sCr 上昇による診断に基づいた AKI への介入と, 尿中 NGAL, L-FABP による診断に基づいた AKI への介入を比較した研究がないため, 真に有用か否かは, 今後の検討課題である。

文献検索

文献は PubMed で 2015 年 8 月までの期間で検索を行い, 検索結果の

中から本 CQ に関連する論文を抽出した。

検索式 : ((("acute kidney injury"[MeSH Terms] OR "acute kidney injury"[tw] OR "acute renal failure"[tw])AND("biological markers"[MeSH Terms] OR "biological markers"[All Fields] OR "biomarker"[All Fields]))AND("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]))AND(Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB])

文献

1. Ho J, et al. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults : A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 993-1005. PMID : 26253993
2. Parikh CR, et al. Tubular proteinuria in acute kidney injury : a critical evaluation of current status and future promise. *Ann Clin Biochem* 2010 ; 47 : 301-312. PMID : 20511371
3. Coca SG, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury : a systematic review. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1008-1016. PMID : 18094679
4. Haase-Fielitz A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury : a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014 ; 51 : 335-351. PMID : 24518531
5. Hjortrup PB, et al. Clinical review : Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Crit Care* 2013 ; 17 : 211. PMID : 23680259
6. Haase M, et al. 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. PMID : 19850388

7. Koyner JL, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1059-1069. PMID : 18650797
8. Tuladhar SM, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009 ; 53 : 261-266. PMID : 19247188
9. Paarmann H, et al. Duration of cardiopulmonary bypass is an important confounder when using biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury in cardiac surgical patients. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2013 ; 17 : 284-297.
10. de Geus HR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 907-914. PMID : 20935115
11. Wagener G, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006 ; 105 : 485-491. PMID : 16931980
12. Wagener G, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 425-433. PMID : 18649981
13. Xin C, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail* 2008 ; 30 : 904-913. PMID : 18925531
14. Han WK, et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 873-882. PMID : 19406962
15. Liangos O, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers* 2009 ; 14 : 423-431. PMID : 19572801
16. Makris K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med* 2009 ; 47 : 79-82. PMID : 19055468
17. Heise D, et al. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and α 1-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011 ; 39 : 38-43. PMID : 20650648
18. Ejaz AA, et al. Post-operative serum uric acid and acute kidney injury. *J Nephrol* 2012 ; 25 : 497-505. PMID : 22684655
19. Sargentini V, et al. Assessment of NGAL as an early biomarker of acute kidney injury in adult cardiac surgery patients. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012 ; 26 : 485-493. PMID : 23034268
20. Liebetrau C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest* 2013 ; 73 : 392-399. PMID : 23668886
21. Liu S, et al. Urinary L-FABP and its combination with urinary NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adult patients. *Biomarkers* 2013 ; 18 : 95-101. PMID : 23167703
22. Munir MU, et al. Rapid detection of acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass surgery. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013 ; 23 : 103-106. PMID : 23374511
23. Schnstock CA, et al. Urinary is more specific and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is more sensitive for early detection of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 1175-1185. PMID : 22529161
24. Susantitaphong P, et al. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 61 : 430-439. PMID : 23228945
25. Katagiri D, et al. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2012 ; 93 : 577-583. PMID : 22269724
26. Matsui K, et al. Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Circ J* 2012 ; 76 : 213-220. PMID : 22094907
27. Doi K, et al. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med* 2011 ; 39 : 2464-2469. PMID : 21705884
28. Matsui K, et al. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 220-225. PMID : 21153750
29. Cho E, et al. The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients. *J Korean Med Sci.* 2013 ; 28 : 100-105. PMID : 23341719
30. Nickolas TL, et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage : a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 59 : 246-255. PMID : 22240130
31. Zhang Z, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury : a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 356-365. PMID : 21601330
32. Nejat M, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care* 2010 ; 14 : R85. PMID : 20459852
33. Soto K, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1745-1754. PMID : 20576828
34. Koyner JL, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2154-2465. PMID : 20798258
35. Ware LB, et al. Renal cortical albumin gene induction and urinary albumin excretion in response to acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 ; 300 : F628-F638. PMID : 21147844

CQ 5-2

AKI 重症度や生命予後の予測に 尿中バイオマーカーを用いるべきか？

推奨

AKI 重症度や生命予後の予測において尿中 NGAL の有用性は限定的であるが測定することを提案する。尿中 NAG, L-FABP, シスタチン C の有用性は不明である。

尿中 NGAL：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

尿中 L-FABP, 尿中シスタチン C：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

尿中 NGAL の AKI 重症度や生命予後の予測に関しては複数のシステマティックレビュー/メタ解析があり、死亡や腎代替療法開始などの重症度の予測に限定的であるが有用である可能性が示されている。尿中 L-FABP, シスタチン C に関しては報告が限られており、死亡や腎代替療法開始などの重症度予測に関する有用性は不明である。

解説

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) においては、短期的な腎障害だけでなく、その後の腎予後および生命予後にも関与することが示されている。従って、その予後を予測することは、临床上重要である。腎機能を示す血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) やシスタチン C および推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) に加えて、腎障害を示す尿中バイオマーカーとして NGAL, NAG, L-FABP, シスタチン C などが検討されている^{1~6)}。また、近年それらの報告をまとめたシステマティックレビューおよびメタ解析の結果も複数報告されている。

尿中 NGAL の腎予後、生命予後に関しては複数のシステマティックレビュー/メタ解析があり、死亡や腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) 開始などの重症度の予測に有用であることが示唆されている。9 研究 (総数 1,948 例) のメタ解析の結果では、尿および血清 NGAL の上昇による RRT 必要性に対するオッズ比は 12.9 であり、院内死亡のオッズ比は 8.8 であった⁷⁾。一方、腎移植後の腎機能回復に関する 13 の研究 (総数 1,079 例) の検討では、NGAL の有用性は、receiver operatorating characteristic (ROC) 曲線下面積が 0.87 であることが示されている⁸⁾。しかしながら、これらのメタ解析は、対象検体として尿および血液が混在した解析結果であり、その解釈

には注意を要する。また、NGAL の測定においては、複数の測定キットによる報告があり、測定可能な上限および下限の値が異なる点も注意すべきである。なお、NGAL の測定は現時点において保険適用外である。

尿中 L-FABP による RRT の必要性 (3 編, 総数 436 例) および院内死亡 (3 編, 総数 561 例) に関するメタ解析では、RRT の必要性に関しては有意差を認めないものの、院内死亡に対しては、オッズ比 13.7 倍のリスク ($p=0.008$) であることが示されている⁹⁾。尿中 L-FABP 測定は保険適用であるが、原則として 3 カ月に 1 回に限り算定可能とされている。また、糖尿病や慢性腎臓病などでも上昇することが報告されている。

シスタチン C に関する検討では、7 研究 (総数 2,941 例) のメタ解析の結果、シスタチン C 高値が死亡に対するリスク (オッズ比 2.3 倍) であることが示されている¹⁰⁾。しかし、本解析は対象サンプルが血液および尿の結果を合わせた解析となっている。なお、血中シスタチン C の測定は保険適用であるが、尿中シスタチン C の測定は保険適用外である。

尿細管上皮から逸脱して上昇する NAG や、尿細管上皮細胞の再吸収障害として上昇する β_2 microglobulin (β_2 MG) および α_1 microglobulin (α_1 MG) も AKI のマーカーとして用いられてきた。これらマーカーは、尿中 pH の変化など検体中の安定性の問題や、血清濃度の影響を受けるなどの問題点がある。また、糸球体障害による蛋白尿の影

響を受けた尿細管障害によっても上昇することがある。

これら尿中バイオマーカーを測定および判定する際にはサンプル採取の時期に注意が必要である。人工心肺を用いた手術においては、術後 2～6 時間で尿中 NGAL および L-FABP が上昇し、その後徐々に低下する²⁾。ほかのバイオマーカーも比較的短時間の間にピークを示し、その後低下する。従って、AKI 発症時期が明らかでない場合は、これらバイオマーカーの上昇時期に一致して検査を施行しているか考慮する必要がある。

文献検索

文献は PubMed で 2015 年 8 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。検討した論文については付録 p34 表 1, 2 に示す。

検索式：(((("acute kidney injury"[MeSH Terms] OR "acute kidney injury"[tw] OR "acute renal failure"[tw])AND("biological markers"[MeSH Terms] OR "biological markers"[All Fields] OR "biomarker"[All Fields]))AND("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]))AND(Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB])

文献

1. Coca SG, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury : a systematic review. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1008-1016. PMID : 18094679
2. Parikh CR, et al. Tubular proteinuria in acute kidney injury : a critical evaluation of current status and future promise. *Ann Clin Biochem* 2010 ; 47 : 301-312. PMID : 20511371
3. McCullough PA, et al. Novel markers and therapies for patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med* 2015 ; 128 : e311-322. PMID : 25446297
4. Ho J, et al. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults : A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 993-1005. PMID : 26253993
5. Zhang Z, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury : a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 356-365. PMID : 21601330
6. Hjortrup PB, et al. Clinical review : Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Crit Care* 2013 ; 17 : 211. PMID : 23680259
7. Haase M, et al. 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. PMID : 19850388
8. Haase-Fielitz A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury : a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014 ; 51 : 335-351. PMID : 24518531
9. Susantitaphong P, et al. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 61 : 430-439. PMID : 23228945
10. Feng Y, et al. Relationship of cystatin-C change and the prevalence of death or dialysis need after acute kidney injury : a meta-analysis. *Nephrology(Carlton)* 2014 ; 19 : 679-684. PMID : 24995372

付録：CQ5-2 バイオマーカーに関する臨床研究

表1 バイオマーカーのRRT必要性に関する臨床研究

著者. 発表年	PubMed ID	対象	症例数	検体	バイオマーカー	感度	特異度	AUC	LR
Haase-Fielitz et al. 2009	19114878	心血管手術	100	血清	NGAL	0.75	1.00	NR	N/A
Cruz et al. 2010	19956925	ICU	301	血清	NGAL	NR	NR	0.82	N/A
Constantin et al. 2010	19781900	ICU	88	血清	NGAL	NR	NR	0.79	N/A
Siew et al. 2009	19628673	心血管手術	451	血清	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Kokkoris et al. 2012	22889061	ICU	91	血清	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Linko et al. 2013	23556459	ICU	369	血清	NGAL	NR	NR	0.73	N/A
Koyner et al. 2008	18650797	心血管手術	72	血清/尿	NGAL	0.71	0.57	0.86/0.57	1.66
de Geus et al. 2011	20935115	ICU	632	血清/尿	NGAL	NR	NR	0.88/0.89	N/A
Wagener et al. 2006	16931980	心血管手術	81	尿	NGAL	0.80	0.41	NR	1.35
Wagener et al. 2008	18649981	心血管手術	426	尿	NGAL	0.63	0.64	NR	1.74
Makris et al. 2009	19055468	ICU	31	尿	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Endre et al. 2011	21307838	ICU	528	尿	NGAL	NR	NR	0.79	N/A
Mårtensson et al. 2010	20397003	ICU	45	尿	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Metzger et al. 2010	20827258	ICU	20	尿	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Katagiri et al. 2012	22269724	心血管手術	77	尿	L-FABP	1.00	0.47	NR	18.40
Doi et al. 2011	21705884	ICU	339	尿	L-FABP	NR	NR	NR	N/A

RRT：腎代替療法, ICU：集中治療室, L-FABP：L型脂肪酸結合蛋白, NR：not reported 情報なし, AUC：ROC曲線下面積, LR：likelihood ratio 尤度比, N/A：not applicable 該当なし

表2 バイオマーカーの総死亡に関する臨床研究

著者. 発表年	PubMed ID	対象	症例数	検体	バイオマーカー	感度	特異度	AUC	LR
Cruz et al. 2010	19956925	ICU	301	血清	NGAL	NR	NR	0.67	N/A
Constantin et al. 2010	19781900	ICU	88	血清	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Siew et al. 2009	19628673	心血管手術	451	血清	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Kokkoris et al. 2012	22889061	ICU	91	血清	NGAL	NR	NR		N/A
Linko et al. 2013	23556459	ICU	369	血清	NGAL	NR	NR	0.58	N/A
Koyner et al. 2008	18650797	心血管手術	72	血清/尿	NGAL	0.75	0.50	1.00/0.75	1.50
de Geus et al. 2011	20935115	ICU	632	血清/尿	NGAL	NR	NR	0.63/0.64	N/A
Wagener et al. 2006	16931980	心血管手術	81	尿	NGAL	0.83	0.39	NR	1.36
Wagener et al. 2008	18649981	心血管手術	426	尿	NGAL	0.81	0.43	NR	1.42
Makris et al. 2009	19055468	ICU	31	尿	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Endre et al. 2011	21307838	ICU	528	尿	NGAL	NR	NR	0.66	N/A
Mårtensson et al. 2010	20397003	ICU	25	尿	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Metzger et al. 2010	20827258	ICU	20	尿	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Doi et al. 2011	21705884	ICU	339	尿	L-FABP	NR	NR	0.83	N/A
Kwon et al. 2011	21419594	ICU	66	血清	シスタチンC	NR	NR	1.00	N/A
Spahillari et al. 2012	22809763	心血管手術	1,150	血清	シスタチンC	NR	NR	5.42	N/A

ICU：集中治療室, L-FABP：L型脂肪酸結合蛋白, NR：not reported 情報なし, AUC：ROC曲線下面積, LR：likelihood ratio 尤度比, N/A：not applicable 該当なし

CQ 5-3

腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別に 尿中バイオマーカーを用いるべきか？

推奨

腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別において尿中 NGAL の有用性は限定的であるが測定することを提案する。尿中 NAG, L-FABP, シスタチン C の有用性は不明である。

尿中 NGAL : 推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

尿中 NAG, L-FABP, シスタチン C : 推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

尿中 NGAL は腎前性 AKI で軽度、腎性 AKI では高度に上昇するため、両者の鑑別に有用である可能性があることが観察研究にて報告されている。しかし、尿中 NGAL の測定ポイントやカットオフ値は明らかでない。そのため、両者の鑑別は、その他の検査所見や身体所見を参考にして行うことを推奨する。他の尿中バイオマーカーでは、有用性は不明である。

解説

腎前性急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) と腎性 AKI の鑑別には、尿浸透圧、ナトリウム排泄分画 (FENa)、尿素窒素排泄分画 (FEUN)、尿沈渣所見などが従来から用いられているが、いずれの検査も感度・特異度ともに十分高いとは言えない。両者の鑑別を目的とした尿中バイオマーカー研究においてはシステムティックレビュー/メタ解析はなく、少数の観察研究しか存在しない。尿中 NGAL については、AKI と診断された患者を腎前性 AKI と腎性 AKI に分けて比較検討した複数の研究があり、その上昇の程度で鑑別に有用である可能性がある。

Nickolas らの救急外来受診後に入院加療を受けた 635 例の患者を対象とした尿中 NGAL の検討では、腎前性 AKI 患者 (88 例) の平均値 $30.1 \pm 92.0 \mu\text{g/gCr}$ に対して、腎性 AKI 患者 (30 例) では $416 \pm 387 \mu\text{g/gCr}$ と有意に上昇していた¹⁾。Singer らの 145 例の入院患者を対象とした報告では、腎前性 AKI 患者 (32 例) の中央値 $31.3 \mu\text{g/L}$ ($15.9\text{--}75.5 \mu\text{g/L}$) に対して、腎性 AKI 患者 (75 例) では $255.6 \mu\text{g/L}$ ($98.5\text{--}872.9 \mu\text{g/L}$) と有意に上昇していた²⁾。また、カットオフ値を $104 \mu\text{g/L}$ とすると腎性 AKI 診断に対する感度 0.75、特異度 0.88、陽性尤度比 5.97 とそれぞれ高値を示した²⁾。Seibert らの報告では、入院 3 日以内の尿中 NGAL は腎前性 AKI の平均値 $64.8 \pm 62.1 \text{ng/mL}$ に対し、腎性 AKI では $458.1 \pm 695.3 \text{ng/mL}$ と有意に上昇し

ていた。さらにカットオフ値を 52ng/mL とすると、腎性 AKI 診断に対する感度 0.75、特異度 0.72、receiver operating characteristic (ROC) 曲線下面積が 0.89 とそれぞれ高値を示した³⁾。

腎前性 AKI では、尿中 NGAL は上昇しないという報告⁴⁾がある一方で、非 AKI 患者と比較して腎前性 AKI 患者でも尿中バイオマーカーが軽度であるが有意に上昇することが報告されている。Doi らの報告では、集中治療室 (intensive care unit : ICU) 入室患者 337 例のうち 129 例が AKI と診断されたが、48 時間以内にベースラインから 0.3mg/dL の上昇以内に血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) が回復したものを一過性 AKI (腎前性 AKI) と定義すると、一過性 AKI と診断されたのは 51 例であった⁵⁾。一過性 AKI 患者の ICU 入室時の尿中 NGAL、尿中 L-FABP、NAG、尿中アルブミンは、軽度であるが有意に非 AKI 患者と比較して上昇していた⁵⁾。Nejat らは、非 AKI 患者 285 例、FENa < 1.0% かつ 48 時間以内に sCr が回復した腎前性 AKI 患者 61 例、腎性 AKI 患者 114 例を対象に ICU 入室時の尿中バイオマーカーを比較検討した⁶⁾。尿中 NGAL は、非 AKI 患者で中央値 $7.7 \mu\text{g/mmolCr}$ ($3.3\text{--}35 \mu\text{g/mmolCr}$)、腎前性 AKI 患者で $14 \mu\text{g/mmolCr}$ ($6.5\text{--}56 \mu\text{g/mmolCr}$) と腎前性 AKI 患者でも軽度上昇する傾向を認めた ($p=0.052$)⁶⁾。また、腎性 AKI 患者では $44 \mu\text{g/mmolCr}$ ($16\text{--}345 \mu\text{g/mmolCr}$) と、腎前性 AKI と比較しては有意に上昇した⁶⁾。尿中シスタチン C は、非 AKI 患者

で中央値0.026 mg/mmolCr (0.010-0.12 mg/mmolCr), 腎前性 AKI 患者で 0.054 mg/mmolCr (0.017-0.53 mg/mmolCr) であり, 非 AKI 患者と比較して腎前性 AKI 患者で有意に上昇していた⁶⁾。また, 腎前性 AKI 患者と比較して, 腎性 AKI 患者では 0.21 mg/mmolCr (0.05-1.9) と有意に上昇していた⁶⁾。

このように尿中 NGAL は腎前性 AKI では軽度の上昇し, 腎性 AKI では高度に上昇するため, その鑑別に有用である可能性があるが, 測定ポイントやカットオフ値, また尿中クレアチニン補正が必要であるかなどが定まっておらず, 今後の検討課題と考えられる。従って尿中 NGAL のみで両者の鑑別をすることはできず, その他の検査所見や身体所見を加味して総合的に判断することを推奨する。なお, 尿中 NGAL, シスタチン C 測定は現時点において保険適用外である。

文献検索

文献は PubMed で 2015 年 11 月までの期間で検索を行い, 検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。検討した論文については付録 p37 表に示す。

"acute kidney injury"[MeSH Terms] OR acute kidney failure[tw] OR acute renal failure[tw] OR acute kidney injure[tw] OR acute kidney injuries[tw] OR acute kidney injury[tw] OR acute kidney injury,[tw] OR acute renal injuries[tw] OR acute renal injury[tw] OR acute kidney insufficiencies[tw] OR acute kidney insufficiency[tw] OR acute renal insufficiencies[tw] OR acute renal insufficiency[tw] OR acute tubular necrosis[tw] OR ARI[tw] OR AKI[tw] OR

ARF[tw] OR AKF[tw] OR ATN[tw] AND (NGAL [tw] OR neutrophil gelatinase-associated lipocalin[tw] OR L-FABP[tw] OR liver-type fatty acid-binding protein[tw] OR NAG[tw] OR N-acetyl-β-D-glucosaminidase[tw]) AND ("pre-renal"[tw] OR "pre-renal azotaemia"[tw] OR prerenal[tw]) NOT (child[tw] OR children[tw] OR infant[tw] OR pediatrics[tw])

文献

1. Nickolas TL, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 810-819. PMID : 18519927
2. Singer E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 405-414. PMID : 21412214
3. Seibert FS, et al. Calprotectin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the differentiation of pre-renal and intrinsic acute kidney injury. *Acta Physiol(Oxf)* 2013 ; 207 : 700-708. PMID : 23336369
4. Jayaraman R, et al. Post cardiac surgery acute kidney injury : a woebegone status rejuvenated by the novel biomarkers. *Nephrourol Mon* 2014 ; 6 : e19598. PMID : 25068144
5. Doi K, et al. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 1114-1120. PMID : 22854644
6. Nejat M, et al. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 1254-1262. PMID : 22418979

付録：CQ5-3 腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別に関するバイオマーカー研究

尿中バイオマーカー	著者	対象	症例数	AKI の定義		尿採取時間	単位	非 AKI (例数)		腎前性高窒素血症 (例数)		腎性 AKI (例数)		カットオフ値	感度	特異度	AUC (95% CI)	LR
				sCr 基準	尿量 基準													
NGAL	Nickolas et al	入院患者	635	RIFLE ≥ R	なし	入院時	µg/gCr	15.5 ± 15.3	411	30.1 ± 92.0	88	416 ± 387	30	130	0.90	0.995	NR	181.5
NGAL	Singer et al	入院患者	145	RIFLE ≥ R	不明	登録時	µg/L	N/A	N/A	31.3 (15.9-75.7)	32	255.6 (98.5-872.9)	75	104	0.75	0.88	0.87 (0.81-0.94)	5.97
NGAL	Seibert et al	腎臓内科 コンサルト	62	AKIN ≥ 1	不明	入院から 3 日以内	ng/mL	N/A	N/A	64.8 ± 62.1	24	458.1 ± 695.3	38	52	0.75	0.72	0.76	NR
NGAL	Jayaraman et al	心血管手術	100	RIFLE ≥ R	不明	術後 24 時間	N/A	N/A	N/A	N/A	11	N/A	20	N/A	NR	NR	0.96	N/A
NGAL	Doi et al	ICU	337	RIFLE ≥ R	不明	ICU 入室時	N/A	N/A	208	N/A	51	N/A	78	N/A	NR	NR	NR	N/A
NGAL	Nejat et al	ICU	489	AKIN ≥ 1	不明	ICU 入室時	µg/ mmolCr	7.7 (3.3-35)	285	14 (6.5-56)	90	44 (16-345)	114	N/A	NR	NR	NR	N/A
L-FABP	Doi et al	ICU	337	RIFLE ≥ R	不明	ICU 入室時	N/A	N/A	208	N/A	51	N/A	78	N/A	NR	NR	NR	N/A
Cystatin C	Nejat et al	ICU	489	AKIN ≥ 1	不明	ICU 入室時	mg/ mmolCr	0.026 (0.010-0.12)	285	0.054 (0.017-0.53)	90	0.21 (0.05-1.9)	114	N/A	NR	NR	NR	N/A
α ₁ MG	Nickolas et al	入院患者	635	RIFLE ≥ R	なし	入院時	mg/gCr	17.4 ± 39.8	411	44.5 ± 66.7	88	201 ± 274	30	35	0.80	0.81	NR	4.13
NAG	Nickolas et al	入院患者	635	RIFLE ≥ R	なし	入院時	U/gCr	6.7 ± 21.9	411	11.1 ± 17.8	88	24.8 ± 31.7	30	4.5	0.70	0.63	NR	1.91
NAG	Doi et al	ICU	337	RIFLE ≥ R	不明	ICU 入室時	N/A	N/A	208	N/A	51	N/A	78	N/A	NR	NR	NR	N/A

ICU：集中治療室, NR：not reported 情報なし, AUC：ROC 曲線下面積, 95%CI：95% 信頼区間, LR：likelihood ratio 尤度比, N/A：not applicable 該当なし

CQ 5-4

AKIの早期診断や重症度予測に 血清シスタチンCを用いるべきか？

推奨

AKIの早期診断において血清シスタチンCの有用性は限定的であるが測定することを提案する。重症度予測における有用性は不明である。

早期診断：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**
重症度予測：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

血清シスタチンCに関する複数のシステマティックレビュー/メタ解析では、AKIの早期診断についての有用性が示されている。しかし、いずれの報告も介入研究ではなく、対象者の背景や測定条件も異なるため、解析結果の妥当性は限られる。一方、血清シスタチンCによるAKIの重症度(死亡、腎代替療法導入)の予測については、報告が少なく有用性は不明である。

解説

シスタチンCは全身の有核細胞で産生される分子量約13,000の低分子蛋白で、細胞内外での環境変化に影響を受けずに恒常的に産生分泌されているため、血中濃度が一定である。また、炎症、加齢、性別、筋肉量の減少、運動などの影響も受けない。血中シスタチンCは糸球体基底膜を自由に通過し糸球体濾過を受け、99%以上が近位尿細管から再吸収・異化を受けるため健常者ではごく少量しか尿中排泄されない。従って血清シスタチンCは糸球体濾過量(glomerular filtration rate: GFR)を反映し、尿シスタチンCは尿細管再吸収障害を反映すると考えられる。血清シスタチンCを含む急性腎障害(acute kidney injury: AKI)バイオマーカーに関するシステマティックレビュー^{1~3)}では、血清シスタチンCはAKIの診断精度、早期診断に有用性を示唆されているが、AKIの重症度(死亡、腎代替療法(renal replacement therapy: RRT)導入)に関する有用性は認められていない。また、メタ解析でもAKIの早期診断に関しては有用性が示唆されている^{3,4)}。一方で、重症度については前向き試験を用いた解析にて有用性を示唆する報告が1編あるが⁵⁾、引用した報告は少数かつエビデンスレベルが低いため有用性については明確となったとは言い難い。

これらのシステマティックレビュー/メタ解析に引用された文献で、血清シスタチンCの早期診断に関する文献は

28編であった(付録 p41 表 1^{6~20,22~34)})。早期診断の特異度の記載のある13編^{6,8,13,15,18~20,24~28,34)}のうち1編²⁰⁾を除いた12編で特異度77%以上と高い診断精度を示し、receiver operatorating characteristic (ROC) 曲線下面積も記載のある21編^{6~8,11,14~16,18~20,22~30,33,34)}のうち2編^{16,23)}以外は0.71以上と高い有用性を示している。報告によって感度、特異度、ROC 曲線下面積の結果にばらつきが認められる理由としては、対象症例、測定方法(分析法、採血時間)、判定カットオフ値(0.98-2.04 mg/L)などが報告により異なっているためと考えられる。

システマティックレビュー/メタ解析に引用された血清シスタチンCの重症度(ICU期間、在院日数、AKI重症度、死亡、RRT導入)に関する文献は13編であった(付録 p42 表 2^{7,8,19~21,24,26~32)})。対象はそれぞれ集中治療領域5編^{7,8,28,30,31)}、心血管手術4編^{19,20,27,32)}、肝移植・肝硬変2編^{26,29)}、造影剤1編²⁴⁾、入院患者1編²¹⁾と心血管手術や集中治療領域の報告が目立った。また、重症度エンドポイントは、11編でICU期間/在院日数/死亡/RRT導入、3編でAKI重症度が評価項目とされていた。ただし、重症度予測に関する感度、特異度、ROC 曲線下面積を検討した報告は5編のみで^{8,19,21,29,30)}、感度、特異度、ROC 曲線下面積ともに高値ではあるが報告が少なく、十分なエビデンスが確立しているとは言い難い。ほかの報告では、それぞれ異なった統計的手法で検討しており、重症度が高い群ほど血清シスタチンCが相対的に高い傾向として報告されて

いるが、カットオフ値も明確でないため、重症度予測に対する有用性についてさらに検討が必要と考えられる。

血清シスタチンCは、わが国では保険収載されており、AKIの早期診断に有効に活用できることが期待されるが、現在、測定は3カ月に1回の範囲で認められているため、AKI発症が予測される対象であっても頻回測定ができないことに留意が必要である。

文献検索

文献はPubMedで2015年8月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連するシステマティックレビュー/メタ解析の論文を抽出した。

検索式："acute kidney injury"[MeSH Terms] OR acute kidney failure[tw] OR acute renal failure[tw] OR acute kidney injure[tw] OR acute kidney injuries[tw] OR acute kidney injury[tw] OR acute kidney injury,[tw] OR acute renal injuries[tw] OR acute renal injury[tw] OR acute kidney insufficiencies[tw] OR acute kidney insufficiency[tw] OR acute renal insufficiencies[tw] OR acute renal insufficiency[tw] OR acute tubular necrosis[tw] OR ARI[tw] OR AKI[tw] OR ARF[tw] OR AKF[tw] OR ATN[tw] AND("serum cystatin C"[tw] OR "serum CysC"[tw] OR "plasma cystatin C"[tw] OR "CysC"[tw] OR "cystatin-C"[tw] OR "Cys-C"[tw])AND(Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB])NOT(child[tw] OR children[tw] OR infant[tw] OR pediatrics[tw])

文献

- Parikh CR, et al. Tubular proteinuria in acute kidney injury : a critical evaluation of current status and future promise. *Ann Clin Biochem* 2010 ; 47 : 301-312. PMID : 20511371
- Coca SG, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury : a systematic review. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1008-1016. PMID : 18094679
- Zhang Z, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury : a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 356-365. PMID : 21601330
- Ho J, et al. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults : A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 993-1005. PMID : 26253993
- Feng Y, et al. Relationship of cystatin-C change and the prevalence of death or dialysis need after acute kidney injury : a meta-analysis. *Nephrology(Carlton)*2014 ; 19 : 679-684. PMID : 24995372
- Stabuc B, et al. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C : use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem* 2000 ; 46 : 193-197. PMID : 10657375
- Ahlström A, et al. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004 ; 62 : 344-350. PMID : 15571178
- Herget-Rosenthal S, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1115-1122. PMID : 15327406
- Mazul-Sunko B, et al. Proatrial natriuretic peptide(1-98), but not cystatin C, is predictive for occurrence of acute renal insufficiency in critically ill septic patients. *Nephron Clin Pract* 2004 ; 97 : c103-107. PMID : 15292687
- Abu-Omar Y, et al. Evaluation of Cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 ; 27 : 893-898. PMID : 15848332
- Villa P, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005 ; 9 : R139-143. PMID : 15774046
- Benöhr P, et al. Cystatin C—a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy. *Kidney Blood Press Res* 2006 ; 29 : 32-35. PMID : 16582575
- Biancofiore G, et al. Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006 ; 12 : 285-291. PMID : 16447198
- Zhu J, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta* 2006 ; 374 : 116-121. PMID : 16876777
- Ling Q, et al. Alternative definition of acute kidney injury following liver transplantation : based on serum creatinine and cystatin C levels. *Transplant Proc* 2007 ; 39 : 3257-3260. PMID18089366
- Koyner JL, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1059-1069. PMID18650797
- Bachorzewska-Gajewska H, et al. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C : are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? *Int J Cardiol* 2008 ; 127 : 290-291. PMID : 17566573
- Liang XL, et al. [Prospective study of cystatin C for diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2008 ; 28 : 2154-2156. in Chinese. PMID : 19114344
- Haase-Fielitz A, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—a prospective cohort study. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 553-560. PMID : 19114878
- Haase M, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 2009 ; 88 : 124-130. PMID : 19559209
- Perianayagam MC, et al. Serum cystatin C for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury : a comparative study. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54 : 1025-1033. PMID : 19660848
- Ristikankare A, et al. Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2010 ; 89 : 689-694. PMID : 20172110

23. Wald R, et al. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1373-1379. PMID : 20522534
24. Briguori C, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010 ; 121 : 2117-2122. PMID : 20439784
25. Che M, et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron Clin Pract* 2010 ; 115 : c66-72. PMID:20173352
26. Chung MY, et al. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2010 ; 16 : 301-307. PMID : 20924213
27. Krawczeski CD, et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1552-1557. PMID : 20538834
28. Soto K, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1745-1754. PMID : 20576828
29. Portal AJ, et al. Neutrophil gelatinase--associated lipocalin predicts acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2010 ; 16 : 1257-1266. PMID : 21031541
30. Nejat M, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3283-3289. PMID : 20350927
31. Kwon SH, et al. Subtle change of cystatin C, with or without acute kidney injury, associated with increased mortality in the intensive care unit. *J Crit Care* 2011 ; 26 : 566-571. PMID : 21419594
32. Spahillari A, et al ; TTIBE-AKI Consortium. TRIBE-AKI Consortium. Serum cystatin C- versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery : a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 922-929. PMID : 22809763
33. Liebetrau C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest* 2013 ; 73 : 392-399. PMID : 23668886
34. Prowle JR, et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Ren Fail* 2015 ; 37 : 408-416. PMID : 25585949

付録：CQ5-4 血清シスタチン C に関する臨床研究

表 1 血清シスタチン C の AKI 早期診断能に関する臨床研究

引用文献	著者、発表年	対象	対象症例数	AKI 症例		AKI の定義		採血時間	カットオフ値	感度	特異度	AUC (95%CI)	LR
				(例数)	(百分率)	sCr 基準	尿量基準						
6	Stabuc et al. 2000	シスプラチン	72 (60)	43	60%	Ccr<78 mL/分/1.73 m ²	無	化学療法後 2 日	1.33 mg/L	0.87	1.00	0.97 (NR)	infinity
7	Ahlström et al. 2004	ICU	202	54	27%	≥3 倍 増 も し く は 4 mg/dL 以上 の CKD で ≥0.5 mg/dL 増	24 時間 <0.3mL/kg/時	ICU 入室後 1 日, 2 日, 3 日	NR	NR	NR	0.89, 0.89, 0.90	N/A
8	Herget-Rosenthal et al. 2004	ICU	85	44	52%	RIFLE ≥ R (R, I, F)	無	AKI 発症 2 日前	NR	0.52	0.82	0.82 (0.71-0.92)	2.89
9	Mazul-Sunko et al. 2004	ICU (sepsis)	29	10	34%	>267 mmol/L	<30 mL/時	ICU 入室時	NR	NR	NR	NR	NR
10	Abu-Omar et al. 2005	心血管手術 (CABG)	60	8	13%	NR	無	術後 2 日	NR	NR	NR	NR	N/A
11	Villa et al. 2005	ICU	50	25	50%	Ccr<80 mL/分/1.73 m ²	無	24 時間 採尿 後 早朝	NR	NR	NR	0.93 (0.86-0.99)	N/A
12	Benöhr et al. 2006	シスプラチン	41	NR	NR	NR (Cys C 増)	無	化学療法後 5 日	NR	NR	NR	NR	N/A
13	Biancofiore et al. 2006	肝移植	68	50	74%	7 日間以内に GFR の ≥ 30% 減 (ROC : GFR < 60)	無	術後 1 日, 3 日, 5 日, 7 日	1.7 mg/L	0.97	0.85	NR	6.40
14	Zhu et al. 2006	心血管手術 (CPB)	60	26	43%	Ccr<80 mL/分/1.73 m ²	無	術後 3 日	NR	NR	NR	0.88 (0.82-0.93)	N/A
15	Ling et al. 2007	肝移植	30	NR	NR	移植後 1 週間に Ccr <80 mL/分/1.73 m ²	無	NR	1.57 mg/L	0.85	0.85	0.94 (0.86-0.98)	5.67
16	Koyner et al. 2008	心血管手術	72	34	47%	3 日間以内に ≥25% 増 も し く は RRT 導入	無	ICU 入室後 6 時間	NR	NR	NR	0.63 (0.49-0.76)	N/A
17	Bachorzewska-Gajewska et al. 2008	造影剤	60	6	10%	48 時間以内に ≥25% 増	無	造影後 8 時間, 24 時間	25% 増	NR	NR	NR	N/A
18	Liang et al. 2008	心血管手術	132	29	22%	RIFLE ≥ R (R, I, F)	無	術後	≥50% 増	0.92	0.95	0.99 (NR)	18.4
19	Haase-Fielitz et al. 2009	心血管手術 (CPB)	100	23	23%	① 術後 5 日 以 内 に >50% 増 ② RIFLE ≥ R (R, I, F)	無	ICU 入室時	1.1 mg/L	①0.77 ②0.64	①0.86 ②0.79	①0.83 (0.68-0.98) ②0.75 (0.59-0.90)	①5.50 ②3.05
20	Haase et al. 2009	心血管手術 (CPB)	100	46	46%	AKIN ≥ 1	AKIN ≥ 1	ICU 入室時	1.1 mg/L	0.74	0.67	0.76 (0.61-0.91)	2.24
22	Ristikankare et al. 2010	心血管手術 (CPB, >70yrs)	110	62	56%	(5 日間に) RIFLE ≥ R (R, I, F)	RIFLE ≥ R	術後 1 日	NR	NR	NR	0.71 (0.61-0.81)	N/A
23	Wald et al. 2010	心血管手術 (CPB)	150	47	31%	3 日間以内に ≥50% 増 も し く は ≥0.3 mg/dL 増	無	術後 2 時間	NR	NR	NR	0.68 (0.58-0.78)	N/A
24	Briguori et al. 2010	造影剤	410	34	8%	造影剤投与後 48 時間 に ≥0.3 mg/dL 増 も し く は 透析	無	造影後 24 時間	≥10% 増	1.00	0.86	0.92 (NR)	7.14
25	Che et al. 2010	心血管手術	29	14	48%	造影剤投与後 48 時間 に ≥0.3 mg/dL 増	無	ICU 入室後 10 時間	1.31 mg/L	0.71	0.92	0.83 (0.67-1.00)	8.88
26	Chung et al. 2010	肝硬変	53	9	17%	>1.2 mg/dL かつ ≥50% 増	無	入院時	1.23 mg/L	0.67	0.86	0.74 (0.53-0.95)	4.79
27	Krawczeski et al. 2010	心血管手術 (小児, CPB)	374	119	32%	術後 48 時間以内に ≥50% 増	無	術後 12 時間	1.16 mg/L	0.73	0.85	0.81 (0.74-0.88)	4.87
28	Soto et al. 2010	救急医療	616	130	21%	≥50% 増 も し く は ≥0.3 mg/dL 増	無	来院時	0.98 mg/L	0.81	0.77	0.87 (0.83-0.90)	3.52

29	Portal et al. 2010	肝移植	80	30	38%	AKIN \geq 1	無	術直後	2.04 mg/L	NR	NR	0.78 (0.63-0.93)	N/A
30	Nejat et al. 2010	ICU	442	198	45%	AKIN \geq 1 (\geq 0.3 mg/dL 増または \geq 50% 増)	無	ICU 入室時	NR	NR	NR	0.78 (0.73-0.83)	N/A
31	Kwon et al. 2011	ICU	274	84	31%	AKIN \geq 1 (\geq 0.3mg/dL 増)	6時間以上 <0.5mL/kg/時	ICU 期間	NR	NR	NR	NR	N/A
32	Spahillari et al. 2012	心血管手術 (CABG)	1,150	400	35%	5日以内に \geq 25% 増	無	術後 5日	NR	NR	NR	NR	N/A
33	Liebetau et al. 2013	心血管手術	141	47	33%	KDIGO \geq 1 (1, 2, 3)	無	術後 4時間	NR	NR	NR	0.76 (0.65-0.94)	N/A
34	Prowle et al. 2015	心血管手術	93	25	27%	(5日以内に) RIFLE \geq R (R, I, F)	無	ICU 入室時/術後 24時間	1.24/1.57 mg/L	0.76/0.64	0.63/0.78	0.69 (0.56-0.82) /0.72 (0.59-0.85)	2.05/2.91

ICU：集中治療室, CABG：冠動脈バイパス術, Ccr：クレアチニンクリアランス, CKD：慢性腎臓病, NR：not reported 情報なし, CysC：シスタチン C, CPB：人工心臓, GFR：糸球体濾過量, RRT：腎代替療法, AUC：ROC 曲線下面積, 95%CI：95% 信頼区間, LR：likelihood ratio 尤度比, N/A：not applicable 該当なし

表 2 血清シスタチン C の重症度 (RRT・総死亡) に関する臨床研究

引用文献	著者, 発表年	対象	対象症例数	AKI 症例		AKI の定義		重症度・転帰	採血時間	カットオフ値	感度	特異度	AUC (95%CI)	LR
				(例数)	(百分率)	sCr 基準	尿量基準							
7	Ahlström et al. 2004	ICU	202	54	27%	\geq 3 倍増もしくは 4 mg/dL 以上の CKD \geq 0.5 mg/dL 増	24時間で<0.3 mL/kg/時	院内死亡	ICU 入室後 1~3日	NR	NR	NR	0.62	N/A
8	Herget-Rosenthal et al. 2004	ICU	85	44	52%	RIFLE \geq R (R, I, F)	無	RRT	AKI 発症時	NR	0.82	0.93	0.76 (0.69-0.85)	11.70
19	Haase-Fielitz et al. 2009	心血管手術	100	23	23%	AKIN \geq 1	No	RRT/院内死亡	ICU 入室時	1.4 mg/L	1.00	0.90	0.99 (0.98-0.99)	10.00
20	Haase et al. 2009	心血管手術	100	46	46%	AKIN \geq 1	AKIN \geq 1	ICU 日数/在院日数	ICU 入室時	NR	NR	NR	NR	N/A
21	Perianayagam et al. 2009	院内発症 AKI	200	200	100%	\leq 1.9 mg/dL で \geq 0.5 mg/dL 増, 2.0-4.9 で \geq 1.0 増, もしくは \geq 5 で \geq 1.5 増	無	院内死亡/RRT	登録時	NR	NR	NR	0.65 (0.58-0.73)	N/A
24	Briguori et al. 2010	造影剤	410	34	8%	造影剤投与後 48 時間に \geq 0.3 mg/dL 増もしくは透析	無	有害事象 (死亡/維持透析)	造影後 24 時間	\geq 10% 増	NR	NR	NR	N/A
26	Chung et al. 2010	肝硬変	53	9	17%	>1.2 mg/dL かつ \geq 50% 増	無	死亡	入院時	1.23 mg/L	NR	NR	NR	N/A
27	Krawczeski et al. 2010	心血管手術 (小児, CPB)	374	119	32%	術後 48 時間以内に \geq 50% 増	無	AKI 重症度/AKI 期間/在院日数/院内死亡	術後 12 時間	NR	NR	NR	NR	N/A
28	Soto et al. 2010	救急医療	616	130	21%	\geq 50% 増もしくは \geq 0.3 mg/dL 増	無	AKI 重症度 (AKIN)	来院時	NR	NR	NR	NR	N/A
29	Portal et al. 2010	肝移植	80	30	38%	AKIN \geq 1	無	AKI 重症度 (AKIN)	術直後	2.34 mg/L	NR	NR	0.78 (0.63-0.93)	N/A
30	Nejat et al. 2010	ICU	442	198	45%	AKIN \geq 1 (\geq 0.3 mg/dL 増または \geq 50% 増)	無	①RRT ②死亡 (30 日目)	ICU 入室時	NR	NR	NR	①0.84 (0.69-0.99) ②0.62 (0.53-0.72)	N/A
31	Kwon et al. 2011	ICU	274	84	31%	AKIN \geq 1 (\geq 0.3 mg/dL 増)	6時間以上 <0.5mL/kg/時	院内死亡/ICU 日数/在院日数	ICU 期間	NR	NR	NR	NR	N/A
32	Spahillari et al. 2012	心血管手術	1,150	400	35%	5日以内に \geq 25% 増	無	ICU 日数/在院日数/院内死亡/RRT	術後 5日間	NR	NR	NR	NR	N/A

ICU：集中治療室, CABG：冠動脈バイパス術, Ccr：クレアチニンクリアランス, CKD：慢性腎臓病, NR：not reported 情報なし, CysC：シスタチン C, CPB：人工心臓, GFR：糸球体濾過量, RRT：腎代替療法, AUC：ROC 曲線下面積, 95%CI：95% 信頼区間, LR：likelihood ratio 尤度比, N/A：not applicable 該当なし

CQ
6-1AKIの予防および治療に低用量心房性
ナトリウム利尿ペプチドの投与は推奨されるか？

推奨

低用量の心房性ナトリウム利尿ペプチドはAKI予防における有用性が示唆されているが、現時点のエビデンスは不十分である。AKI治療における低用量心房性ナトリウム利尿ペプチドのエビデンスは乏しい。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

わが国ではうっ血性心不全治療薬として心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide : ANP) 製剤のカルペリチドが保険収載されているため、本稿ではANPのRCTについては、カルペリチドを用いたもののみを検討した。2009年のコクランレビュー¹⁾では、低用量ANPはAKIの予防において腎代替療法の頻度を減らす可能性があるとして提唱された。しかしながら2012年のKDIGOによるAKI診療ガイドライン²⁾および2013年のコクランレビュー³⁾では、個々のエビデンスが慎重に評価され、低用量ANPがAKIの治療あるいは予防に有効である十分なエビデンスは存在しないと結論が修正された。AKI予防に焦点を当てた2009年、2011年の心臓血管手術に関する論文^{4,5)}についてはランダム化・盲検化の手法などに一部疑問が呈された。2011年の論文では低用量ANPにより1年後の腎代替療法が有意に減少した⁵⁾。その後のAKI予防に関する新規RCTは2編存在するが、例数が不十分であり統計学的に十分なパワーがないと判断した。効果がない強いエビデンスがあるのではなく、効果を示唆するエビデンスはあるが質が十分でないのが現状である。

解説

心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide : ANP) は、脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide : BNP) やC型ナトリウム利尿ペプチド (C-type natriuretic peptide : CNP) とともにわが国で発見された循環ホルモンで、ナトリウム利尿ペプチドファミリーを構成する^{6~8)}。ANPは健常時には心房にて産生されるが、心不全時には心房・心室の両方からの産生と分泌が亢進する^{8,9)}。ANPは血管拡張作用、ナトリウム再吸収抑制作用、水再吸収抑制作用、輸入細動脈拡張および輸出細動脈収縮による糸球体濾過量増加作用、血中レニン活性・アンジオテンシンII濃度・アルドステロン濃度の低下作用、交感神経抑制作用など、複数の独立した作用機序を有し^{10,11)}、全体としてANPあるいはBNPの持続点滴は実験動物やヒトにおいて強力なナトリウム利尿効果を発揮する¹²⁾。従って、急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の予防あるいは治療において利尿や糸球体濾過量増加により

腎保護効果が期待され、多くの臨床研究が行われてきた。一方、高用量のANPは全身血圧を低下させるため、上記の腎保護効果がキャンセルされる可能性を有し、腎保護効果を得るための至適投与量の設定の重要性も明らかになってきている。本稿ではANPの投与量に関して、KDIGOによるAKI診療ガイドラインの記述を参考に50 ng/kg/分以下を低用量、100 ng/kg/分以上を高用量と定義した²⁾。

発症後のAKIに対するANPの治療効果を評価した大規模ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) (2群で200症例以上) としては、高用量ANP (200 ng/kg/分、24時間) を投与したものが2報あるが、いずれも腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) の頻度を減少させなかった^{13,14)}。その後、低用量ANP (50 ng/kg/分、平均127時間) を投与した小規模RCTが行われ、ANP群でプラセボ群よりもRRTの頻度が有意に減少した¹⁵⁾。しかし、それ以降には低用量ANPによる治療効果に関するRCTは報告されておらず、今回のガイドラインでは明確な推奨はできなかった。

一方で、造影剤腎症以外のAKIに対して予防目的でANPが投与されたRCTは13編存在し、全てが低用量ANPを用いたわが国の臨床試験であった。そのほとんどにおいて、ANP群では対照群よりも血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) 値が有意に低値であったが、2012年のKDIGOによるAKI診療ガイドラインのAKI診断基準²⁾を厳密に当てはめて、ANP群でAKIの頻度が有意に減少したとの報告は見当たらなかった。

2009年のNigwekarらのコクランレビュー¹⁾の中では、低用量ANPの投与は特に心臓血管手術などの大手術でのAKIの予防において、RRTの必要性を減らす可能性があるとの報告された。一方で、AKI治療での高用量ANP投与は低血圧や不整脈などの有害事象を増やすことが指摘された。2012年のKDIGOによるAKI診療ガイドライン²⁾および2013年のZachariasらのコクランレビュー³⁾では、症例数、ランダム化・盲検化の詳細、エンドポイントの定義の厳密さなどが不十分であると評価され、低用量ANPがAKIの予防に有効と結論付けることはできないとされた。

わが国で行われた低用量ANPのRCTは、AKIの予防に対する有用性を示唆するが、研究方法の質について議論の余地がある。「低用量ANP」は予防、治療ともにエビデンスが不十分であり、明確な推奨はできないと結論付ける。なお、ANP製剤としてわが国では、カルペリチド(製品名ハンプ®)、欧米ではアナリチドのRCTが発表されている。カルペリチドはうっ血性心不全治療薬として1995年より国内で販売されているが、AKIの予防あるいは治療に対する用法は保険適用外である。ウロジラチン(製品名ウラリチド®)はANPのN末端に4アミノ酸残基が付加されたANP関連ホルモンで、腎臓の遠位ネフロンで産生される¹⁶⁾。諸外国ではウラリチドに関する臨床試験も報告されているが¹⁷⁾、本ガイドラインでは言及しなかった。

文献検索

2008年1月から2015年8月の論文に対して文献検索を行った。2007年以前に出版された文献については2009年のNigwekarらのコクランレビュー¹⁾より引用した。造影剤腎症に対するRCTは除外した。ANPを用いたAKI予防および治療に関するRCTのエビデンスサマリーを付録p45表1,2に示す。

文献

1. Nigwekar SU, et al. Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; CD006028. PMID : 19821351
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.

- Kidney Int 2012 ; 2 : S1-138.
3. Zacharias M, et al. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 : CD003590. PMID : 24027097
4. Sezai A, et al. Influence of continuous infusion of low-dose human atrial natriuretic peptide on renal function during cardiac surgery : a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54 : 1058-1064. PMID : 19744614
5. Sezai A, et al. Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting : the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose HANP Infusion Therapy during cardiac surgery) trial for CKD. *J Am Coll Cardiol*. 2011 ; 58 : 897-903. PMID : 21851876
6. Kangawa K, et al. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide(alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984 ; 118 : 131-139. PMID : 6230082
7. Nakao K, et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I : Natriuretic peptides. *J Hypertens* 1992 ; 10 : 907-912. PMID : 1328371
8. Mukoyama M, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 1402-1412. PMID : 1849149
9. Yasue H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994 ; 90 : 195-203. PMID : 8025996
10. 中尾一和, ほか. ANPの生合成と分泌. 蛋・核・酵 1988 ; 33 : 25-39.
11. Yoshimura M, et al. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol* 2001 ; 79 : 730-735. PMID : 11558682
12. Yoshimura M, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991 ; 84 : 1581-1588. PMID : 1914098
13. Allgren RL, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 828-834. PMID : 9062091
14. Lewis J, et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 767-774. PMID : 11007679
15. Swärd K, et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure : A randomized placebo-controlled trial. *Critical Care Medicine* 2004 ; 32 : 1310-1315. PMID : 15187512
16. Goetz K, et al. Evidence that urodilatin, rather than ANP, regulates renal sodium excretion. *J Am Soc Nephrol* 1990 ; 1 : 867-874. PMID : 1966524
17. Brenner P, et al. Significance of prophylactic urodilatin (INN : ularitide) infusion for the prevention of acute renal failure in patients after heart transplantation. *Eur J Med Res* 1995 ; 1 : 137-143. PMID : 9389675

付録：CQ6-1 AKIにおけるANP投与RCT

表1 AKI治療におけるANP投与RCT

著者, 発表年	PubMed ID	臨床的シナリオ	平均ANP投与量	症例数(ANP/対照)	アウトカム
Sands et al. 1991	1832982	死体腎移植	100 ng/kg/分, 4時間	10/プラセボ 10	ANP群で腎機能改善なし
Rahman et al. 1994	7933821	虚血, 腎毒性物質などによる腎性AKI	200 ng/kg/分, 24時間(あるいは80 ng/kg/分腎動脈内注入, 8時間)	30/コントロール 23	ANP群で有意にRRTが減少
Allgren et al. 1997	9062091	急性尿管細管壊死	200 ng/kg/分, 24時間	243/プラセボ 255	ANP群で有意なRRT減少なし, 乏尿例ではANP群でRRT有意に減少
Lewis et al. 2000	11007679	乏尿性AKI	200 ng/kg/分, 24時間	111/プラセボ 111	ANP群で有意なRRT減少なし
Sward et al. 2004	15187512	術前腎機能正常で, 心臓手術後昇圧薬を要する心不全およびAKI発症例	50 ng/kg/分, 127時間	29/プラセボ 30	ANP群で21日以内RRTが有意に減少

RCT: ランダム化比較試験, ANP: 心房性利尿ペプチド, RRT: 腎代替療法

表2 AKI予防におけるANP投与RCT

著者, 発表年	PubMed ID	臨床的シナリオ	ANP投与量	症例数(ANP/対照)	軽微な腎アウトカム		重大な腎アウトカム ANP/プラセボ			利尿薬
					sCr	AKI*	RRT	院内死亡	重篤な低血圧	
Hayashida et al. 2000	11081892	僧帽弁手術	50 ng/kg/分, 6時間	9/コントロール 9 盲検化なし	18時間後までのCcrはANP群で高い傾向	?	?	0/0	なし	ANP群は利尿薬投与なし
Sezai et al. 2000	10750752	冠動脈バイパス手術	30~50 ng/kg/分, 24時間	20/プラセボ 20	ANP群で72時間後GFRが有意に高値	?	?	?	なし	ANP群は有意にフロセミド投与量が少ない
Hayashi et al. 2003	14576512	腹部大動脈瘤手術	25~35 ng/kg/分, 24~72時間	24/コントロール 26 盲検化なし	ANP群で術後3日間のピークsCrが有意に低値	?	0/0	0/0	なし	ANP群は有意にフロセミド投与量が少ない
Sezai et al. 2006	17062965	冠動脈バイパス手術(術前腎機能正常)	10~20 ng/kg/分, 約12時間	75/プラセボ 75	ANP群で術後3日間のピークsCrが有意に低値	0/1	0/1	0/0	なし	利尿薬投与量記載なし
Sezai et al. 2007	17721018	緊急冠動脈バイパス手術	20 ng/kg/分, 投与時間不詳	63/プラセボ 61	ANP群で術後ピークsCrが有意に低値	?	0/2	4/5	記載なし	ANP群は有意にフロセミド投与量が少ない
Izumi et al. 2008	18989245	心臓手術(術前腎機能低下)	20 ng/kg/分, 125時間	10/コントロール 8 盲検化なし	ANP群で術前よりもsCr低下(プラセボ群と有意差なし)	?	0/0	0/0	なし	フロセミド投与量に有意差なし
Mitaka et al. 2008	18431264	腹部大動脈瘤手術	20 ng/kg/分, 48時間	20/プラセボ 20	ANP群で術後3日間のピークsCrが有意に低値	?	0/0	?	記載なし	フロセミド投与はプラセボ群のみで行われた
Hata et al. 2008	18812677	急性非代償性心不全	24 ng/kg/分, 87時間	26/コントロール 23 盲検化なし	治療4日後sCr有意差なし	?	?	?	記載なし	フロセミド投与量に有意差なし
Sezai et al. 2009	19744614	冠動脈バイパス手術(術前腎機能正常)	20 ng/kg/分, 40時間	251/プラセボ 253	手術1, 3, 7日後にANP群でsCrが有意に低値	40/92(有意差あり)	0/4	4/6	なし	記載なし
Sezai et al. 2010	20413036	冠動脈バイパス手術(術前左室不全)	20 ng/kg/分, 67時間	68/プラセボ 65	ANP群で1, 6, 12カ月後のsCrが有意に低値。術前sCr1.5 mg/dL以上の症例を除外すると, ANP群で手術1, 3日後からsCrが有意に低値	7/26(有意差あり)	0/1	0/2	なし	ANP群は有意にフロセミド投与量が少ない
Sezai et al. 2011	21851876	冠動脈バイパス手術(術前腎機能低下)	20 ng/kg/分, 58時間	141/プラセボ 144	手術1, 3, 7日後, および1, 6, 12カ月後にANP群でsCrが有意に低値	36/85(有意差あり)	1/8(有意差あり)	0/4	なし	ANP群は有意にフロセミド投与量が少ない
Hisatomi et al. 2012	22237735	心臓血管手術(術前腎機能低下)	20 ng/kg/分, 146時間	40/コントロール 30(盲検化なし)	手術3, 4, 7日後にANP群でsCrが有意に低値	?	0/1	0/3	なし	ANP群でフロセミド投与量が少ない傾向
Mori et al. 2014	24384584	大動脈弓手術	13 ng/kg/分, 30時間	20/プラセボ 22	手術1-4日後にANP群でsCrが低値, 1日後のみ有意差あり	6/16(有意差あり)	0/0	0/1	なし	ANP群でフロセミド投与頻度が低い傾向

RCT: ランダム化比較試験, ANP: 心房性ナトリウム利尿ペプチド, Ccr: クレアチニンクリアランス, GFR: 糸球体濾過量, sCr: 血清クレアチニン, RRT: 腎代替療法, AKI*: AKIの定義はKDIGO基準ではない点に注意が必要

CQ 6-2

AKIの予防および治療に ループ利尿薬の投与は推奨されるか？

推奨

AKIの予防を目的としてループ利尿薬を投与しないことを推奨する。また、体液過剰を補正する目的での使用を除き、AKIの治療としてループ利尿薬を投与しないことを提案する。

予 防：推奨の強さ **1** エビデンスの強さ **B**
治 療：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

これまでに発表された諸外国のAKIに関するガイドラインおよびシステマティックレビューでは、予防および治療目的にループ利尿薬を投与することは推奨されていない。その後もこれまでの臨床試験の結果と相反する新規のRCTは発表されていない。

解説

ループ利尿薬は、ヘンレ係蹄の太い上行脚に存在しているNa-K-2Cl共輸送体への阻害作用によって、ナトリウム再吸収能を抑制し、利尿作用をもたらす。利尿作用の確保によって尿細管内の脱落細胞による閉塞を予防することができ、加えて髄質内の酸素濃度の上昇や腎髄質の血流増加など、急性腎障害(acute kidney injury: AKI)に対して有効性を示しうる理論的背景があり、古くから臨床研究が行われている。

現在までにAKIの予防を目的として、プラセボまたは標準的治療とループ利尿薬の投与を比較したランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)は、主に3編報告されている^{1~3)}。Hoらが行ったメタ解析によると、ループ利尿薬の投与によって院内死亡率および腎代替療法(renal replacement therapy: RRT)を必要とした症例数の割合は、有意な改善を示さなかった⁴⁾。また、AKIの定義がRCTによってさまざまであるという考慮すべき点はあるが、ループ利尿薬投与群でAKIの発生頻度が統計学的に有意に低下したという報告はみられなかった。むしろ、LassniggらのRCTでは、ループ利尿薬の投与群で腎機能障害がより高頻度に発症していた(14.6% vs 0%, $p < 0.01$)²⁾。以上から本ガイドラインではAKIの予防を目的としたループ利尿薬の投与は推奨しない。

一方、AKIの症例に対して、プラセボまたは標準的治療

とループ利尿薬の投与を比較検討したRCTは、7編報告されている^{5~11)}。前述のメタ解析によると、院内死亡率およびRRTを必要とした症例数の割合において、ループ利尿薬の投与群での有意な改善は示されなかった⁴⁾。腎機能障害からの回復に関しては、RCTによって定義が一樣ではないが、いずれの研究でも腎機能障害から回復した症例の割合が、ループ利尿薬の投与群で有意に高いという報告はみられなかった。また、RRTを受けているAKIに限定した場合、2編のRCTが報告されているが、ループ利尿薬の投与群におけるRRTの施行日数の有意な低下は示されず、腎機能障害からの早期の回復も示されなかった^{10,11)}。加えて、AKIで使用されることが多い高用量のフロセミドは、耳鳴りや難聴などの症状が対象群と比較して有意に増加することが1編のメタ解析で示された¹²⁾。以上から、本ガイドラインではAKIの治療に対して、ループ利尿薬を投与することは推奨しない。

他方で、尿量が減少したAKIに対してループ利尿薬を投与することで、体液過剰の是正や高カリウム血症などの電解質異常の改善を可能にすることがある。しかしながら、このような臨床的徴候を伴ったAKIに限定してループ利尿薬を投与したRCTは現状では報告されていない。そのため、本ガイドラインでは上記のように提案する。これまでにKDIGOおよびNICE(National Institute for Health and Clinical Excellence: 国立医療技術評価機構)より発表されたガイドラインでも、AKIに対して体液過剰の是正

を目的とした投与は否定されていない^{13,14)}。

ループ利尿薬以外の利尿薬ではマンニトールについてはAKIの予防を目的としてのRCTが行われている。Yangらが報告したメタ解析では、マンニトールの明確な有効性は示されなかった¹⁵⁾。その後に行われたRCTでもマンニトールの投与群でRRTの導入率および院内死亡率の有意な改善は示されなかった^{16,17)}。

文献検索

文献はPubMedで2012年1月から2015年4月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。2012年1月より以前の文献は急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドラインより引用した。ループ利尿薬を用いたAKI予防および治療に関するRCTのエビデンスサマリーを付録p48表1,2に示す。

文 献

- Hager B, et al. Effect of postoperative intravenous loop diuretic on renal function after major surgery. *Schweiz Med Wochenschr* 1996 ; 126 : 666-673. PMID : 8658094
- Lassnigg A, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 97-104. PMID : 10616845
- Mahesh B, et al. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 ; 33 : 370-376. PMID : 18243724
- Ho KM, et al. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010 ; 65 : 283-293. PMID : 20085566
- Cantarovich F, et al. Frusemide in high doses in the treatment of acute renal failure. *Postgrad Med J* 1971 ; 47 Suppl : 13-17. PMID : 5579763
- Karayannopoulos S. Letter : High-dose frusemide in renal failure. *Br Med J* 1974 ; 2 : 278-279. PMID : 4827098
- Kleinknecht D, et al. Furosemide in acute oliguric renal failure. A controlled trial. *Nephron* 1976 ; 17 : 51-58. PMID : 778649
- Brown CB, et al. High dose frusemide in acute renal failure : a controlled trial. *Clin Nephrol* 1981 ; 15 : 90-96. PMID : 7011622
- Shilliday IR, et al. Loop diuretics in the management of acute renal failure : a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2592-2596. PMID : 9430857
- Cantarovich F, et al. High-dose furosemide for established ARF : a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 402-409. PMID : 15332212
- van der Voort PH, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients : a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 533-538. PMID : 19114909
- Ho KM, et al. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 2006 ; 333 : 420. PMID : 16861256
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group : KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 1-138. PMID : 25018919
- National Institute for Health and Care Excellence : Acute kidney injury : prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy : NICE clinical guideline 169. London : NICE, 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14258/65056/65056.pdf>.
- Yang B, et al. Intravascular administration of mannitol for acute kidney injury prevention : a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2014 ; 9 : e85029. PMID : 24454783
- Esfahani HS, et al. The effect of mannitol administration to kidney donor on short-term outcomes of kidney transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014 ; 25 : 1154-1159. PMID : 25394430
- Kalimeris K, et al. Mannitol and renal dysfunction after endovascular aortic aneurysm repair procedures : a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014 ; 28 : 954-959. PMID : 24332919

付録：CQ6-2 AKIの予防・治療目的にループ利尿薬を投与したRCT

表1 AKIの予防目的にループ利尿薬を投与したRCT

著者. 発表年	PubMed ID	臨床的シナリオ	ループ利尿薬投与量	症例数(ループ利尿薬/対照)	重大なアウトカム		その他
					RRT	院内死亡	
Maresh et al. 2008	18243724	心血管手術	フロセミド 4 mg/時 麻酔導入から術後12時間後まで	21/ 21	1/0	1/2	腎機能障害の発生頻度に有意差なし
Lassnigg et al. 2000	10616845	心血管手術	フロセミド 0.5 μg/kg/分 ICU入室から退室まで または術後48時間後まで	41/ 40	2/0	4/1	sCr 0.5 mg/dL 以上の上昇の発生頻度は介入群で有意に高かった。
Hager et al. 1996	8658094	胸部・腹部大動脈および血管手術	フロセミド 1 mg/時 ICU入室から退室まで	62/ 59	0/0	6/3	Ccr は両群ともに低下、群間での有意差なし

RCT：ランダム化比較試験, ICU：集中治療室, RRT：腎代替療法, sCr：血清クレアチニン, Ccr：クレアチンクリアランス

表2 AKIの治療目的にループ利尿薬を投与したRCT

著者. 発表年	PubMed ID	臨床的シナリオ	ループ利尿薬投与量	症例数(ループ利尿薬/対照)	重大なアウトカム		その他
					RRT	院内死亡	
van der Voort et al. 2009	19114909	CRRT+人工呼吸器	フロセミド 0.5 mg/kg/時	36/ 35	13/7	13/11	腎機能障害からの回復した割合に有意差なし
Cantarovich et al. 2004	15332212	RRTを必要とするAKI	フロセミド 25 mg/kg/日 経静脈的投与または35 mg/kg/日経口投与	166/ 164	?/?	59/50	RRTを必要とした日数に有意差なし
Shilliday et al. 1997	9430857	sCr 2.03 mg/dL 以上のAKI	フロセミド 3 mg/kg 6時間ごと投与	32/ 30	10/12	20/17	腎機能障害からの回復した割合に有意差なし
Kleinknecht et al. 1976	778649	乏尿を伴ったAKI	フロセミド 1.5～6.0 mg/kg 4時間ごと投与	33/ 33	31/31	13/12	無尿・乏尿の日数に有意差なし
Karayannopoulos. 1974	4827098	AKI	フロセミド 1～3g/日	10/10	1/7	?/?	乏尿の期間は介入群で有意に短かった。
Cantarovich F et al. 1971	5579763	尿量 400 mL/日以下のAKI	フロセミド 100～3,200 mg/日	34/ 13	?/?	15/7	高用量フロセミドの投与をされた症例では、耳鳴りなどの副作用を認めた。

RCT：ランダム化比較試験, sCr：血清クレアチニン, RRT：腎代替療法, CRRT：持続的腎代替療法

CQ 6-3

AKIの予防および治療に 低用量ドーパミンの投与は推奨されるか？

推奨

AKIの予防および治療目的で低用量ドーパミンを使用しないことを推奨する。

推奨の強さ **1** エビデンスの強さ **A**

エビデンスの総括

KDIGO ガイドラインでは、AKI の予防および治療目的で低用量ドーパミンを使用しないことを推奨する、と記載されている。KDIGO ガイドライン以降にも、低用量ドーパミンの AKI 予防効果を検証する 5 編の RCT が施行されているが、いずれも有効性を示していない。

解説

ドーパミンは、2000 年以前には重症患者において一般的に広く利用されていた。特に低用量(1～3 μg/kg/分)のドーパミン投与は健常人においては、腎血管拡張、ナトリウム利尿、糸球体濾過量(glomerular filtration rate : GFR)増加を引き起こすとされ、腎保護効果が期待されていた。しかしながら、ドーパミンに関する臨床研究の多くは、少数、不適切なランダム化、検出力の不足、臨床的有用性に関して不適切なアウトカム設定など、研究の質が低いことが指摘されていた。さらに、適切な検出力とサイズで行われた複数のランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)において否定的な結果が出たことにより、今日ではその使用が推奨されることが少なくなっている¹⁾。また健常人でみられる腎血管拡張効果は急性腎障害(acute kidney injury : AKI)患者においては認められない²⁾ことも指摘されている。

一方、低用量ドーパミンを AKI の予防または治療に用いた場合の害についても限られたエビデンスしか存在しない。2012 年に行われた Friedrich らによるメタ解析は低用量ドーパミンが有意に副作用を増やすという結果ではなかったが、ドーパミンの副作用に関する文献は多数存在する。ドーパミンは、頻脈、心筋虚血、腸管血流の減少、下垂体機能低下症、および T 細胞の機能抑制を起こしうる³⁾。

Friedrich らは低用量ドーパミンが AKI の治療目的または予防目的として使用された研究に関してメタ解析を行っ

た⁴⁾。61 編のランダム化または準ランダム化された研究を解析して、低用量ドーパミンが生存期間を延長しないこと、透析導入率を低下させないこと、腎機能を改善しないこと、および尿量の改善がドーパミン治療開始日のみに認められること、を明らかにした(表 1,2)。上記のように AKI の予防および治療目的でドーパミンを使用した肯定的な研究が存在しないこと、および、前述のドーパミンの副作用の情報を考慮した結果、2012 年に発表された KDIGO ガイドラインにおいては、AKI の予防および治療目的では低用量ドーパミンを使用しないことが推奨されている(1A)。

今回われわれは、KDIGO 以降の新規エビデンスの検索のため文献検索を行った。検索式は別項目で示す。文献検索およびアブストラクトの評価の結果、既存のメタ解析に含まれておらず、新規エビデンスの可能性のある文献は 5 編検索された^{5～9)}。心不全の患者を対象にした研究が 3 編、腹腔鏡手術中の研究が 1 編、重症閉塞性黄疸患者を対象とした研究が 1 編であった。心不全患者を対象にした 3 編の研究においては、いずれの研究においてもドーパミンは予後を改善しておらず、腹腔鏡手術中の論文、および閉塞性黄疸患者における研究は臨床的に有用なアウトカムについて検討していなかった。

上記 KDIGO ガイドラインにおける推奨の背景および KDIGO ガイドライン後の文献検索において有効性を示す論文が検索されなかった結果を考慮して、KDIGO ガイドラインと同様なエビデンスの強さ、および推奨の強さとする事とした。

表1 低用量ドーパミンの死亡率に対する効果

	著者, 出版年	低用量ドーパミン群 (症例数)	対照群(症例数)	重み (%)	リスク比	95%CI
心臓手術	Schnelder et al. 1999	0/50	2/50	0.5	0.2	0.01-4.06
	Lassnigg et al. 2000	0/42	1/42	0.5	0.33	0.02-7.96
	Woo et al. 2002	2/25	0/25	0.5	5	0.25-99.16
血管手術	Baldwin et al. 1994	2/18	0/19	0.5	5.26	0.27-102.66
	de Lasson et al. 1995	0/13	1/17	0.5	0.43	0.02-9.74
その他 外科手術	Swygert et al. 1991	3/22	2/25	1.6	1.7	0.31-9.28
	Schulze et al. 1999	7/173	0/174	0.6	15.09	0.87-262.12
	Blancoflore et al. 2004	1/50	1/47	0.6	0.94	0.06-14.60
造影検査	Gare et al. 1999	0/34	1/34	0.5	0.33	0.01-3.54
新生児	DiSessa et al. 1981	0/7	2/7	0.6	0.2	0.01-3.54
	Serl et al. 1984	0/8	1/8	0.5	0.33	0.02-7.14
	Cuevas et al. 1991	10/40	7/20	7	0.71	0.32-1.99
	Baenzlger et al. 1999	0/18	1/15	0.5	0.28	0.01-6.43
その他 (ICU)	ANZICS. 2000	69/161	66/163	68.1	1.06	0.82-1.37
	Sanchez et al. 2003A	8/20	11/20	10.2	0.73	0.37-1.42
	Sanchez et al. 2003B	7/20	9/20	7.7	0.78	0.36-1.68
総計		701	686	100.0	0.96	0.78-1.19

ICU：集中治療室, 95%CI：95%信頼区間

表2 低用量ドーパミンのRRT必要性に対する効果

	著者, 出版年	低用量ドーパミン群 (症例数)	対照群(症例数)	重み (%)	リスク比	95%CI
心臓手術	Sumeray et al. 2001	2/24	0/24	5.00	0.5	0.25-98.96
その他外科 手術	Grundmann et al. 1982	19/25	19/25	1.00	44.6	0.73-1.37
	Swygert et al. 1991	1/22	1/25	1.14	0.6	0.08-17.11
	Carmellini et al. 1994	6/30	10/30	0.60	5.6	0.25-1.44
	Schulze et al. 1999	5/173	0/174	11.06	0.5	0.62-198.56
	Blancoflore et al. 2004	1/50	2/47	0.47	0.8	0.04-5.01
造影検査	Weisberg et al. 1994	1/15	3/15	0.33	0.9	0.04-2.85
	Abizaid et al. 1999	4/36	0/36	9.00	0.5	0.50-161.29
腎毒性物質	Somlo et al. 1995	1/21	0/21	3.00	0.4	0.13-69.70
その他 (ICU)	Lumlertgul et al. 1989	5/9	8/10	0.69	9.9	0.36-1.35
	ANZICS. 2000	35/161	40/163	0.89	27.4	0.60-1.32
	Sanchez et al. 2003A	7/20	6/20	1.17	5.4	0.48-2.86
	Sanchez et al. 2003B	4/20	4/20	1.00	2.8	0.29-3.45
総計		606	610	100.0	0.93	0.76-1.15

RRT：腎代替療法, ICU：集中治療室, 95%CI：95%信頼区間

文献検索

ドーパミンおよびAKIおよびRCTを検索語として、2009年12月24日から2014年12月22日までの間の文献検索をPubMedを用いて行った。

("dopamine"[MeSH Terms] OR "dopamine"[All Fields])AND ("kidney"[MeSH Terms] OR "kidney"[All Fields])OR renal[All Fields])AND low[All Fields])AND(Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "2009/12/24"[PDAT] : "2014/12/22"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms])

文献

1. Bellomo R, 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 : 2139-2143. PMID : 11191541
2. Lauschke A, et al. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1669-1674. PMID : 16572117
3. Murray PT. Use of dopaminergic agents for renoprotection in the ICU. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer-Verlag : Berlin, Germany 2003 : 637-648.
4. Friedrich JO, et al. Meta-analysis : low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 510-524. PMID : 15809463
5. Shah RA, et al. A prospective, randomized study to evaluate the efficacy of various diuretic strategies in acute decompensated heart failure. *Indian Heart J* 2014 ; 66 : 309-316. PMID : 24973836
6. Triposkiadis FK, et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion : the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int J Cardiol* 2014 ; 172 : 115-121. PMID : 24485633
7. Chen HH, et al ; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction : the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 2013 ; 310 : 2533-2543. PMID : 24247300
8. Russo A, et al. Dopamine infusion and fluid administration improve renal function during laparoscopic surgery. *Minerva Anestesiol* 2014 ; 80 : 452-460. PMID : 24193233
9. Naranjo A, et al. Renal function after dopamine and fluid administration in patients with malignant obstructive jaundice. A prospective randomized study. *J Gastrointest Liver Dis* 2011 ; 20 : 161-167. PMID : 21725513

CQ
6-4

AKI の治療において推奨される栄養療法はあるか？

推奨

エネルギーや蛋白質投与量については重症度および基礎疾患に応じた栄養療法を提案する。重症 AKI に対しては、可能であれば消化管経由での栄養投与を行い、高度の電解質異常などを伴わなければ厳しい蛋白質制限は行わない。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

KDIGO ガイドラインの発表以降、AKI の患者のみを対象にした RCT はない。KDIGO ガイドラインではどの病期の AKI 患者に対してもエネルギー摂取量 20 ~ 30 kcal/kg/日を推奨している。透析を必要とせず異化亢進状態である AKI 患者では 0.8 ~ 1.0 g/kg/日の蛋白質を、CRRT を行い異化亢進状態にある患者では最高 1.7 g/kg/日の蛋白質を、可能であれば消化管経由で与えることが望ましいとされている。

解説

重症患者においては多臓器不全のうち最も障害を受けやすい不全臓器として急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) を捉える。従って、原疾患や栄養障害の重症度、他の合併臓器不全の有無、腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) 施行の有無によって代謝動態は大きく変化するため、目標投与エネルギー量や必要蛋白質は、それぞれの病態に見合った投与量が望ましいが、AKI に限定した栄養療法の有効性は示されていない^{1,2)}。

経腸栄養療養法は経静脈栄養療法に比較して、腸管粘膜の維持やバクテリアルトランスロケーション、および臓器障害の予防に有効とされている。経腸栄養療法の開始時期に関しては、AKI を含む重症患者を対象にしたメタ解析で、24 時間以内の経腸栄養療法導入により有意な死亡率の低下、感染性合併症の有意な低下、入院日数の短縮などが示されているが、否定的な解析結果も報告されている^{3~6)}。十分なエネルギーおよびアミノ酸・蛋白質を投与するためには経静脈および経腸両者を併用することも考慮されるが、経腸栄養に加えて経静脈栄養を開始するにあたり、初期 7 日間はビタミン・微量元素の投与のみとし 8 日目以降に開始する群で有意に集中治療室 (intensive care unit : ICU) ・病院での早期生存退室の増加、感染症発生率低下、2 日以上的人工呼吸器装着患者数減少、RRT 施行期間および医療費の低下が認められた⁷⁾。

投与エネルギーは、簡便な体重換算式 (25 kcal/kg/日)、消費エネルギー予測式 (Harris-Benedict 式) あるいは間接熱量計による消費エネルギーの計測などを使用して、目標値を設定する。重症化以前に栄養障害がない患者の敗血症治療の初期 7 日間においては、経腸栄養によるエネルギー補給を推奨するが、さらに目標エネルギーを目指して補足的経静脈栄養を行うことは、予後悪化の危険性があるため推奨しない⁸⁾。少量から開始し、経腸栄養逆流量・下痢の有無などを参考に、目標エネルギーに向けて徐々に増量することが望ましい。なお、肥満患者で実測体重を用いて予測式を利用すると目標の過大評価となるので注意が必要である。血糖管理に関しては、強化インスリン療法は有益でないという報告を受けて、血糖値 180 mg/dL 以上でインスリンプロトコールを開始することや 144 ~ 180 mg/dL を目標血糖値とすることが重症な AKI の場合でも妥当と言える^{9~11)}。一方、入院時に血糖値 200 mg/dL 以上を示す急性心筋梗塞患者では、AKI 発症が多いことも報告されている^{12,13)}。

RRT 開始を防ぐ、もしくは遅らせる目的で蛋白質制限を行うことは推奨されていないが、高度の電解質異常を来している場合には、蛋白質制限も検討する。RRT を必要とせず異化亢進状態にない AKI 患者では 0.8 ~ 1.0 g/kg/日の蛋白質投与が推奨されているが、特に持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy : CRRT) 中は、約 10 ~ 15g/日のアミノ酸が喪失するなど、RRT を施行

している患者に対して、蛋白質投与量が1 g/kg/日未満の場合には、窒素欠乏状態が悪化することがある。このため異化亢進状態にあるCRRT中の患者では、蛋白喪失量を考慮してKDIGOガイドラインでは1.7 g/kg/日が推奨され、CRRT中の患者の窒素バランスを正にするためには、2.5g/kg/日の蛋白質を摂取する必要があることも報告されている^{14,15)}。しかしながら、過剰なアミノ酸投与は高窒素血症を招き、RRT施行を延長する可能性も指摘されている¹⁶⁾。CRRT中では市販の透析液・補充液により低カリウム血症・低リン血症を来すことがある。低リン血症が人工呼吸器離脱を遅延させるという報告もあり、経静脈的あるいは経腸栄養からの適宜補充が有益な場合もある^{1,17~19)}。海外ではカリウム4.0 mEq/Lおよびリン3.7 mg/dLを含むCRRT用透析液も開発されている²⁰⁾。一方、CRRTから間欠腎代替療法(intermittent renal replacement therapy: IRRT)へ移行するときには電解質異常を来しやすいので、総輸液量を含めた経静脈栄養あるいは経腸栄養の内容を見直す必要があり、特に高カリウム血症には留意する。

体液過剰あるいは脱水および電解質異常を伴わない軽症AKIに関しての栄養療法の明らかなエビデンスはない。最近、International Nutrition Surveyの呼びかけによりICUにおける栄養療法に関して国際的な横断研究がなされ、わが国からも9施設が参加したが、わが国ではエネルギー充足率、蛋白質充足率、栄養投与率などほとんど全ての面で世界の平均を下回り、経腸栄養開始時期も遅いことが明らかとなっており、さらなる研究が必要である²¹⁾。

文献検索

文献はPubMedで2012年1月から2016年4月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。2012年1月より以前の文献は急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドラインより引用した。

文献

1. Cano N, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Adult renal failure. *Clin Nutr* 2006 ; 25 : 295-310. PMID : 16697495
2. Li Y, et al. Nutritional support for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 8 : CD005426. PMID : 22895948
3. Marik PE, et al. Early enteral nutrition in acutely ill patients : a systematic review. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 2264-2270. PMID : 11801821
4. Heyland DK, et al, Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines C. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003 ; 27 : 355-373. PMID : 12971736
5. Doig GS, et al. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury* 2011 ; 42 : 50-56. PMID : 20619408
6. Bost RB, et al. Timing of (supplemental) parenteral nutrition in critically ill patients : a systematic review. *Ann Intensive Care* 2014 ; 4 : 31. PMID : 25593747
7. Casaer MP, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 506-517. PMID : 21714640
8. Dhaliwal R, et al. Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients : harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 1666-1671. PMID : 15185069
9. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Section 3 : Prevention and Treatment of AKI. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 37-68. PMID : 25018919
10. NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 1108-1118. PMID : 22992074
11. Fiaccadori E, et al. Hyper/hypoglycemia and acute kidney injury in critically ill patients. *Clin Nutr* 2016 ; 35 : 317-321. PMID : 25912231
12. Moriyama N, et al. Admission hyperglycemia is an independent predictor of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2014 ; 78 : 1475-1480. PMID : 24694768
13. Shacham Y, et al. Admission Glucose Levels and the Risk of Acute Kidney Injury in Nondiabetic ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiorenal Med* 2015 ; 5 : 191-198. PMID : 26195971
14. Scheinkestel CD, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003 ; 19 : 909-916. PMID : 14624937
15. Wooley JA, et al. Metabolic and nutritional aspects of acute renal failure in critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutr Clin Pract* 2005 ; 20 : 176-191. PMID : 16207655
16. Gunst J, et al. Impact of early parenteral nutrition on metabolism and kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 995-1005. PMID : 23539756
17. Marin A, et al. Practical implications of nutritional support during continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001 ; 4 : 219-225. PMID : 11517356
18. Bozfakioglu S. Nutrition in patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 (Suppl 6) : 21-22. PMID : 11568231
19. Zhao Y, et al. Effect of hypophosphatemia on the withdrawal of mechanical ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Rep* 2016 ; 4 : 413-416. PMID : 27073623
20. Besnard N, et al. Electrolytes-Enriched Hemodiafiltration Solutions for Continuous Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury : A Crossover Study. *Blood Purif* 2016 ; 42 : 18-26. PMID : 26949936
21. 東別府直紀, ほか. 国際栄養調査から見える本邦ICUにおける栄養療法の現状と問題点. *日集中医誌* 2014 ; 21 : 243-252.

CQ
7-1

AKI に対して血液浄化療法を早期に開始すべきか？

推奨

AKI に対して早期の血液浄化療法開始が予後を改善するエビデンスは乏しく、臨床症状や病態を広く考慮して開始の時期を決定すべきである。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

9 編の RCT のうち 3 編の単一施設 RCT (心臓手術後 2 編, ICU 1 編) においては、早期の血液浄化療法開始が死亡率低下と関連していた。しかし、多施設 RCT を加えたメタ解析では早期の有効性は支持されなかった。

解説

生命の危機にある重篤な病態の場合に緊急的に血液浄化療法を開始することはコンセンサスが得られており、KDIGO による急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) 診療ガイドラインにおいても、体液量、電解質、酸塩基平衡の致命的になりうる変化がある場合は速やかに腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) を開始する (グレードなし)、と記載されている。実際の臨床においては緊急 RRT の適応として表に示した項目があげられる。

血液浄化療法開始の時期を検討した 1960 年代の観察研究においては、AKI が高度に進展して尿毒症症状が明らかになってからの開始ではなく、それ以前に血液浄化療法を開始することで生存率が改善することが示されている。2000 年以降、前述の観察研究よりもさらに低い血液尿素窒素 (blood urea nitrogen : BUN) レベルでの開始について複数の観察研究による検討がなされた。Bagshaw らは 15 編の臨床研究 [2 編のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT), 4 編の前向き観察研究, 9 編の後向き観察研究] を対象にメタ解析¹⁾を行った。早期

の血液浄化療法開始が良好な予後と関連するとの結果が得られたものの、解析対象となった臨床研究の間に開始時期について有意な異質性が存在するため、早期の血液浄化療法開始を推奨するには至らないと結論づけられた。

Bagshaw らのメタ解析に含まれなかったものも含めて、これまで合計 9 編の RCT によって早期の血液浄化療法開始が死亡に与える影響が検討されている。Bouman らは、乏尿を呈した集中治療室 (intensive care unit : ICU) 患者を early high-volume, early low-volume, late low-volume にランダムに割り付け、一次エンドポイントとして 28 日後の生存と腎機能回復を評価したが、28 日後の生存率および腎機能回復について 3 群間で差は認められなかった²⁾。インドでの院外発症 AKI を対象とした RCT では、BUN 70 mg/dL あるいは血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) 値 7 mg/dL 以上で血液浄化療法を開始する早期群 (n=102) と、溢水や高カリウム血症など、いわゆる緊急透析の適応 (結果的には BUN100.9 ± 32.6 mg/dL, sCr 10.41 ± 3.3 mg/dL) で血液浄化療法を開始した対照群 (n=106) との比較において、死亡率および腎機能回復について有意差はみられなかった³⁾。カナダにて施行された非盲検のパイロット研究⁴⁾が 2015 年に報告されている。十分な補液に反応しない腎性 AKI を早期治療群 (n=48) と通常治療群 (n=52) にランダム化し死亡率と腎機能回復が検証されたが、両者において 2 群間の有意差は認められなかった。心臓術後症例を対象とした 2 編の単一施設 RCT^{5,6)}では、早期の血液浄化療法開始が死亡率低下と関連していた。一方、多施設 RCT (HEROICS 研究)⁷⁾で

表 緊急 RRT の適応

- ・利尿薬に反応しない溢水
- ・高カリウム血症あるいは急速に血清カリウム濃度が上昇する場合
- ・尿毒症症状 (心膜炎, 原因不明の意識障害など)
- ・重度代謝性アシドーシス

RRT : 腎代替療法

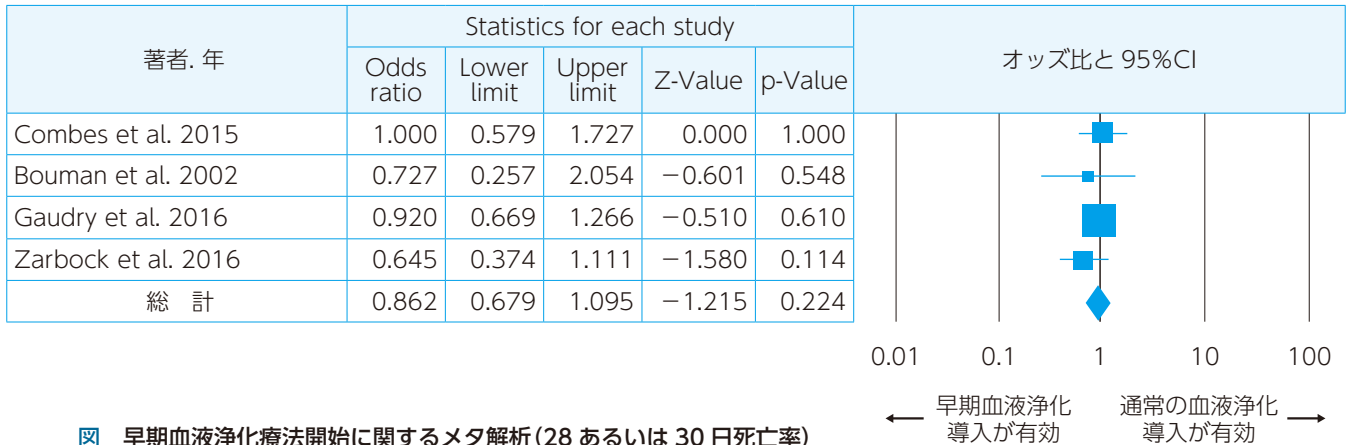


図 早期血液浄化療法開始に関するメタ解析(28 あるいは 30 日死亡率)

は心臓手術後にカテコラミンサポートを必要とするショック症例が、早期の血液濾過(hemofiltration: HF) (80 mL/kg/時, 48 時間施行)を行う群と、必要があれば持続血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)を施行する通常治療群にそれぞれ 112 例ずつランダムに割り付けられた。その結果、死亡率、腎機能回復についていずれも有意差はなかった。

さらに 2016 年 5 月には ICU における AKI を対象とした 2 編の RCT が発表された。フランスの多施設 RCT (AKIKI 研究)⁸⁾では重症 AKI(ステージ 3)かつ人工呼吸あるいはカテコラミンなどを必要とする重症例を、ランダム化直後より開始する Early 群(n=311)と、高カリウム血症、代謝性アシドーシス、肺水腫、BUN(>112 mg/dL)、乏尿(72 時間以上)などによる基準を満たすまで開始しない Delayed 群(n=308)にランダムに割り付け、早期血液浄化療法の有用性が検討されたが、60 日死亡率に有意差を認めなかった。ドイツの単一施設 RCT (ELAIN 研究)⁹⁾では AKI 重症度ステージ 2 かつ血漿 NGAL が 150 ng/mL 以上の重症 231 症例を Early 群(ランダム化直後より開始)と Delayed 群(ステージ 3 に進行あるいはいわゆる絶対基準に該当した場合に開始)にランダム化し、90 日死亡率を評価したところ Early 群が有意に低い死亡率を示した。ただし、RRT 導入時期でみると AKIKI の Early 群はステージ 3 での導入と遅く、これは ELAIN の Delayed 群の導入時期に相当する。また、ELAIN では、全例持続的腎代替療法(continuous renal replacement therapy: CRRT)で導入し、最低 1 週間は CRRT が施行されているが、AKIKI では CRRT は全 RRT の 30%に過ぎなかった。早期開始を検討した RCT といっても、開始時期が異なることや治療モダリティに相違があることに留意すべきである。

これまで報告された 9 編の RCT のうち、28 日あるいは 30 日死亡率が記載された RCT についてメタ解析を行ったところ、早期開始の有効性は支持されなかった(図)(詳細は付録 p57)。また、AKIKI⁸⁾および ELAIN⁹⁾研究を含めたメタ解析が 2016 年 8 月に発表された¹⁰⁾。これら 2 つの RCT に、先に述べた非心臓手術後 AKI を対象とした 3 つの RCT^{2~4)}を含めて合計 6 つの RCT を対象とした解析では、死亡率(相対危険度 0.93, 95% 信頼区間 0.68-1.26)および腎機能回復(相対危険度 0.88, 95% 信頼区間 0.48-1.62)のいずれにおいても早期の血液浄化療法開始の明らかな有効性は認められなかった。

2016 年 8 月現在、多施設 RCT である STARRT 研究¹¹⁾が進行中である。フランスにおいては敗血症性 AKI (KDIGO 重症度ステージ 3 相当)に対する早期血液浄化療法開始の有用性を評価する多施設 RCT (IDEAL-ICU 研究¹²⁾)が行われている。どちらの RCT もこれまでの検討に比べ規模が大きいため、結果が得られればこの早期開始の問題については新たな知見が得られる可能性がある。

文献検索

PubMed で 2015 年 8 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。また、検索期間以降に発表された重要論文(8, 9, 10)を加えて推奨を作成した。

文献

1. Karvellas CJ, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2011; 15: R72. PMID: 21352532
2. Bouman CS, et al: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal

- function in intensive care patients with acute renal failure : a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 2205-2211. PMID : 12394945
3. Jamale TE, et al. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury : a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62 : 1116-1121. PMID : 23932821
 4. Wald R, et al. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int* 2015 ; 88 : 897-904. PMID : 26154928
 5. Durmaz I, et al. Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : 859-864. PMID : 12645707
 6. Sugahara S, et al. 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. PMID : 19379436
 7. Combes A, et al. Early High-Volume Hemofiltration versus Standard Care for Post-Cardiac Surgery Shock. The HEROICS Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015 ; 192 : 1179-1190. PMID : 26167637
 8. Gaudry S, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 122-133. PMID : 27181456
 9. Zarbock A, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury : The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016 ; 315 : 2190-2199. PMID : 27209269
 10. Xu Y, et al. Timing of initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Clin Exp Nephrol* 2016[Epub ahead of print]. PMID : 27485542
 11. Smith OM, et al. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI) : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013 ; 14 : 320. PMID : 24093950
 12. Barbar SD, et al. Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock : the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit) : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014 ; 15 : 270. PMID : 24998258

付録：CQ7-1 推奨作成に際して施行したメタ解析

文献検索

'timing', 'initiation', 'start', 'early', 'late' という検索語に 'renal replacement therapy', 'dialysis', 'hemodiafiltration', 'hemofiltration', 'continuous', 'ultrafiltration' を組み合わせ、さらに 'acute kidney injury', 'acute kidney failure', 'acute renal failure', 'AKI', 'ARF' という検索語を組み合わせ、2015年8月までの文献をPubMedを用いて検索した。2人の担当者が独立してヒットした文献のスクリーニングを行い、本CQに合致する研究を同定した。結果、14編の文献がヒットし、検索期間以降に発表された重要論文2編を加えた。9編の文献がメタ解析の対象となりうるものとして同定された。これらのうち5編の文献は最終的に除外され、4編の文献がAKIに対する早期血液浄化療法開始に関するメタ解析の対象となった(図, 表)。

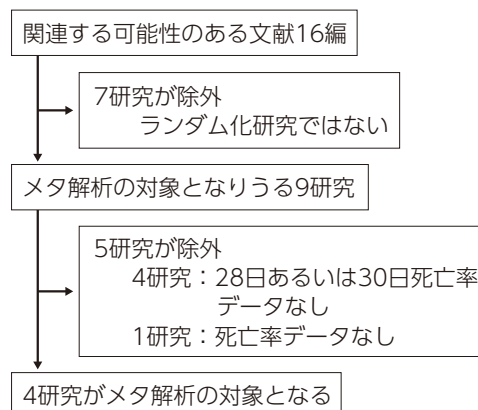


図 文献検索フローチャート

表 メタ解析の対象となった4研究における患者特性とアウトカム

著者・発表年	文献	対象	症例数		開始基準		RRT モダリティ	RRT施行(%)		sCr(mg/dL)		APACHE II		死亡		観察期間 (日)
			Early	Late	Early	Late		Early	Late	Early	Late	Early	Late			
Bouman et al. 2002	2	混合ICU	35	36	組み入れ後12時間以内	BUN>40 mmol/L, K>6.5 mmol/L, 高度肺水腫	CHF	100	83.3	NR	NR	21.7 ±5.5	23.6 ±8.3	11	9	28
Combes et al. 2015	7	心臓手術後敗血症性ショック	112	112	組み入れ直後	AKIN ステージ3, BUN>36 mmol/L, 致死性高カリウム血症	HVHF 48時間その後CHDF	100	57	1.67 ±0.92	1.83 ±0.87	NR	NR	112	112	30
Gaudry et al. 2016	8	混合ICU	311	308	KDIGO ステージ3を満たして6時間以内	72時間以上持続する高カリウム血症, 代謝性アシドーシス, 肺水腫, 高度乏尿, 尿毒症	IHD, CRRT	98.1	51	3.25 ±1.40	3.20 ±1.32	NR	NR	129	134	28
Zarbock et al. 2016	9	外科術後ICU	112	119	KDIGO ステージ2を満たして8時間以内	BUN>100 mg/dL, K>6 mEq/L, Mg>8 mEq/L, 乏尿(12時間200mL以下), 利尿剤抵抗性浮腫, KDIGO ステージ3となり12時間以内	CHDF	100	90.8	1.95 ±0.64	2.00 ±1.1	30.6 ±7.5	32.7 ±8.8	34	48	28

ICU：集中治療室, BUN：血液尿素窒素, RRT：腎代替療法, CHF：持続血液濾過, HVHF：高濾過液流量血液濾過, CHDF：持続血液濾過透析, IHD：間欠血液透析, CRRT：持続的腎代替療法, sCr：血清クレアチニン, NR：情報なし, not reported

CQ 7-2

AKI に対して何を指標に 血液浄化療法を終了すべきか？

推奨

臨床データの改善と尿量により終了の時期を判断することを検討してもよい。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

血液浄化療法終了に関する RCT は存在せず、3 編の観察研究において、尿量と SOFA スコアが離脱の予測因子として報告されている。

解説

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) に対する血液浄化療法は腎機能の回復により終了される。しかしながら、AKI に対する血液浄化療法に関してその終了基準を検討した報告はほとんどない。文献検索上、これまで 3 編の観察研究が血液浄化療法離脱可否の予測因子を報告している。Wu らは外科術後に集中治療室 (intensive care unit : ICU) で血液浄化療法を必要とした AKI 症例 (n=304) を後ろ向きに検討した¹⁾。血液浄化療法を終了した 94 症例のうち 30 症例は、その後 30 日間以内に血液浄化療法を必要とした離脱不成功例であり、血液浄化療法の期間 (オッズ比 1.06, 95% 信頼区間 : 1.02-1.10)、終了時 SOFA スコア (オッズ比 1.44, 95% 信頼区間 : 1.13-1.83) (表)、乏

尿 (8 時間で 100 mL 以下) (オッズ比 4.17, 95% 信頼区間 : 1.07-16.13)、65 歳以上の高齢 (オッズ比 6.35, 95% 信頼区間 : 1.61-24.99) が離脱不成功の予測因子として報告されている。Kawarazaki らはわが国の ICU における持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy : CRRT) を必要とした AKI 症例 (n=343) を後ろ向き検討した²⁾。CRRT 開始後 48 時間以内に終了可能であった早期離脱群 (n=52) と早期死亡を除いた対照群 (n=239) を比較した結果、CRRT 開始時の尿量 (mL/時) (オッズ比 1.02, 95% 信頼区間 : 1.01-1.03) と SOFA スコア (オッズ比 0.87, 95% 信頼区間 : 0.78-0.96)、ICU 入室から CRRT 開始までの時間 (日) (オッズ比 0.65, 95% 信頼区間 : 0.43-0.87) が早期離脱と有意に関連していた。尿量と SOFA スコアは CRRT 開始時のデータであること、48 時

表 SOFA スコア

		0	1	2	3	4
呼吸器	PaO ₂ /FiO ₂ 比	>400	≤400	≤300	≤200 (人工呼吸器)	≤100 (人工呼吸器)
凝固系	血小板数 (×10 ³ /mm ²)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
肝	ビリルビン値 (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
心血管系	低血圧	なし	平均動脈圧 <70 mmHg	ドーパミン ≤5γ あるいはドブタミン投与 (投与量を問わない)	ドーパミン >5γ あるいはエピネフリン ≤0.1γ あるいはノルエピネフリン ≤0.1γ	ドーパミン >15γ あるいはエピネフリン >0.1γ あるいはノルエピネフリン >0.1γ
中枢神経系	Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
腎機能	sCr (mg/dL) あるいは尿量	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 あるいは <500 mL/日	>5.0 あるいは <200 mL/日

PaO₂ : 動脈血酸素分圧, FiO₂ : 吸入酸素濃度, sCr : 血清クレアチニン

間以内に離脱した症例の中には血液浄化療法が不要であった症例も存在する可能性があるため、解釈には注意が必要である。

臨床的に最も重視されると思われる尿量については、Uchinoらが23カ国のICUにおけるAKI症例を検討したBEST研究のサブ解析(n=1,006)が参考となる³⁾。終了後7日間以上血液浄化療法を必要としなかった症例を離脱成功と定義し(n=313)、再導入群(終了後7日以内に血液浄化療法を再開)(n=216)と比較した。血液浄化療法離脱予測因子として尿量が最も有用であり、カットオフ値は利尿薬投与時で2,330 mL/日(約100 mL/時)、利尿薬非投与時で436 mL/日(約20 mL/時)であった。

先に述べたBEST研究のサブ解析においては、血清クレアチニン(serum creatinine : sCr)も有意な離脱予測因子(オッズ比 0.996, 95% 信頼区間 : 0.994-0.998)として報告されている。筋肉組織においてクレアチンから産生されて血中に放出されたクレアチニンは、血液浄化療法によって持続的に除去されるとともに、自身の腎臓においても排泄されており、この出納バランスがsCrを規定している。従って、sCrが少なくとも2～3日以上同じレベルであれば、産生と除去が同程度であると判断できる。量を変えない状況で数日間一定であったsCrが急に低下する現象はspontaneous fallと呼ばれ、腎機能が回復していることを意味する。AKIに対する血液浄化量と予後の関連を検討したVA/NIH ATN study⁴⁾では、6時間蓄尿にて尿量が30 mL/時以上あるいはsCrの低下(spontaneous fall)が認められた場合を腎機能回復と定義し、6時間蓄尿によるクレアチンクリアランスが20 mL/分以上であればCRRTを離脱、12 mL/分以下であれば継続、中間は担当医

の判断にゆだねる、というプロトコルを採用している。

一方、AKIあるいは進展した慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)においては、クレアチニンが糸球体濾過のみならず尿管からの再分泌によっても尿中に排泄されるため、クレアチンクリアランスが実際の糸球体濾過量(glomerular filtration rate : GFR)よりも大きくなる。また、6時間の蓄尿中にもsCrが低下し続けた場合、計算式に代入するsCrの選択によって、GFRの過大・過小評価が生じうる。腎機能がダイナミックに変動しているAKIの回復期において、sCrおよびクレアチンクリアランスの信頼性は著しく低いが、ほかに適当な評価項目が存在しないことから、このような背景を理解したうえでsCrを血液浄化療法終了の判断材料として用いてもよいかもしれない。

文献検索

PubMedで2015年8月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。

文献

1. Wu VC, et al. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 101-108. PMID : 17701162
2. Kawarazaki H, et al. Who may not benefit from continuous renal replacement therapy in acute kidney injury? *Hemodial Int* 2013 ; 17 : 624-632. PMID : 23651363
3. Uchino S, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy : a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 2576-2582. PMID : 19623048
4. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 7-20. PMID : 18492867

CQ 7-3

AKI に対する血液浄化療法において 血液浄化量はどのように設定すべきか？

推奨

至適な血液浄化量を推奨できる根拠となるエビデンスはなく、病態に応じた設定が必要である。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **B**

エビデンスの総括

AKI に対して海外の推奨量 (20 ~ 25 mL/kg/時) 以上に血液浄化量を増やすことで予後が改善できたとする報告はない。日本の保険診療で認められる血液浄化量 (10 ~ 15 mL/kg/時) と海外の推奨量を比較した RCT はなく、2 編の観察研究があるのみで、死亡率に有意差は認めなかった。従って、日本の浄化量を海外の推奨量に変更する明確なエビデンスもない。

解説

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) に対する腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) の浄化量に関する議論はこれまで多くなされている。浄化量を増加させても予後改善にはつながらないことが報告されており^{1~4)}、至適血液浄化量を見出せるほどのエビデンスはない。

AKI に対する持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy : CRRT) に関して、浄化量が最初に注目されるようになったのは 2000 年の Ronco らの報告⁵⁾ である。持続血液濾過 (continuous hemofiltration : CHF) が必要な AKI 患者 425 例を、濾過流量 (filtration flow rate : QF) により 3 群 (20 mL/kg/時, 35 mL/kg/時, 45 mL/kg/時) にランダム化し比較した。生存率はそれぞれ 41%, 57%, 58% で、QF が 20 mL/kg/時群が他の 2 群と比較して生存率は有意に低く、35 mL/kg/時群と 45 mL/kg/時群では有意差を認めなかった。その後 2008 年, 2009 年に 2 編の多施設大規模ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT)^{3, 4)} が報告され、Ronco らの報告とは逆に AKI に対する RRT において浄化量の増加が予後改善につながらないことが報告された。ATN study³⁾ は、RRT が必要な AKI 患者 1,124 例を標準治療群と強化治療群にランダム化し、死亡率と腎機能回復率を比較している。標準治療群では循環動態の安定している患者に対し週 3 回の血液透析 (hemodialysis : HD)、不安定な患者では 25 mL/kg/時の持続血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF)、

あるいは週 3 回の持続的低効率血液透析 (sustained low-efficiency dialysis : SLED) を施行した。一方、強化治療群では循環動態の安定している患者に対して週 6 回の HD を、不安定な患者に対しては 35 mL/kg/時の CHDF あるいは週 6 回の SLED を施行した。この結果死亡率、腎機能回復率とも両群に有意差を認めなかった。一方、RENAL study⁴⁾ は 1,508 例の AKI 患者を強化治療群 (35 mL/kg/時の CHDF) と標準治療群 (25 mL/kg/時の CHDF) にランダム化し、死亡率、腎機能回復率を比較した。この検討においても死亡率、腎機能回復率ともに両群に有意差を認めなかった。2 編の多施設大規模 RCT の結果をふまえ、最新の AKI に対する KDIGO のガイドライン⁶⁾ においては CRRT の浄化量として 20 ~ 25 mL/kg/時を推奨量としている。しかし ATN, RENAL study のどちらの検討においても、虚血、腎毒性的物質、敗血症などさまざまな原因の AKI がまとめて検討されており、原因疾患別の至適血液浄化量の検討はこれまでほとんど行われていない。敗血症性 AKI においては、浄化量が 35 ~ 45 mL/kg/時より多い大用量 (65 ~ 100 mL/kg/時) の CRRT との比較で予後を検討した RCT が 4 編^{7~10)} 報告されているが、浄化量をさらに多くしても予後改善効果は認められなかった。以上より、原因疾患別に至適血液浄化量を推奨できる明確なエビデンスは今のところ存在しない。しかし、原因疾患別の至適血液浄化量の推奨がないとはいえ、例えば腫瘍崩壊症候群などで急激な高カリウム血症が生じた場合には、一時的に浄化量を増加させるなど、個々の病態に応じた設定は必要となる。

海外での AKI に対する CRRT の浄化量の推奨量が 20 ~

25 mL/kg/時であるのに対して、わが国では10～15 mL/kg/時が一般的で海外と比較して少ない。わが国における保険診療では15L/日程度の浄化量しか認められていないことが大きな理由であると思われる。日本の標準的な浄化量である10～15mL/kg/時と海外の推奨量20～25 mL/kg/時を比較したRCTはなく、2編の後ろ向き観察研究^{11,12)}では日本の標準量が予後悪化につながるという結論には至らなかった。これまでの経緯よりRoncoらの浄化量(35 mL/kg/時)が至適血液浄化量であることは2編の大規模RCTにより否定されたが、20～25 mL/kg/時を至適血液浄化量とするに十分なエビデンスは現時点ではなく、日本の標準量との検証も必要である。また、日本の標準量である10～15 mL/kg/時よりも浄化量を少なくすることで予後が悪化するかについても不明であるが、10～15 mL/kg/時よりも少ない浄化量を推奨するエビデンスは存在しないことも強調しておく。

AKIに対するHDの浄化量を検討したRCTは3編^{1,3,13)}ある。生存率および腎機能回復率ともに両群に有意差を認めなかった。AKIに対するKDIGOのガイドラインでは間欠腎代替療法(intermittent renal replacement therapy: IRR)または長時間RRTでは週当たりの標準化透析量(Kt/V)は3.9を推奨している。しかしながら、この量をAKIにおける至適血液浄化量とするだけの十分なエビデンスはない。HDの浄化量の比較ではなくHDとon-line predilution 血液濾過(hemofiltration: HF)を比較したRCTも2012年に報告された¹⁴⁾。on-line predilution HFの平均置換液量は81 Lで、両群間で死亡率、腎機能回復率ともに有意差は認めなかった⁴⁾。Schiffらでは連日HD群と隔日HD群を前向きに比較した¹³⁾。死亡率は連日HD群で有意に低く、腎機能回復も連日HD群で有意に早期に認められた。しかしながらこの検討は、各HDの血液浄化量が非常に少ないこと、ランダム化が不適切であること、など問題点も指摘されている。また、Hannover Dialysis Outcomes StudyではAKI患者156例を通常透析群と強化透析群にランダム化し、死亡率と腎機能回復率を比較した¹⁵⁾。通常透析群は血液尿素窒素(blood urea nitrogen: BUN)が120～150 mg/dLと維持できるよう施行し、強化透析群はBUNの目標値を90 mg/dL未満とした。結果は死亡率、腎機能回復率ともに両群に有意差を認めなかった。

文献検索

文献はPubMedで2015年7月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。

文献

1. Bouman CSC, et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205-2211. PMID: 12394945
2. Tolwani AJ, et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1233-1238. PMID: 18337480
3. Palevsky PM, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7-20. PMID: 18492867
4. Bellomo R, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627-1638. PMID: 19846848
5. Ronco C, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 26-30. PMID: 10892761
6. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Dialysis interventions for treatment of AKI*. *Kidney Int* 2012; (Suppl 2): 89-115.
7. Ghani RA, et al. Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11: 386-393. PMID: 17014550
8. Boussekey N, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1646-1653. PMID: 18542921
9. Zhang P, et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 967-973. PMID: 21891773
10. Joannes-Boyau O, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1535-1546. PMID: 23740278
11. Fujii T, et al. Low-dose continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2012; 35: 525-530. PMID: 22661111
12. Uchino S, et al. Validity of low-intensity continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2013; 41: 2584-2591. PMID: 23939357
13. Schiff H, et al. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305-310. PMID: 11821506
14. Škofic N, et al. Intermittent high-volume predilution on-line haemofiltration versus standard intermittent haemodialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4348-4356. PMID: 22513706
15. Faulhaber-Walter R, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2179-2186. PMID: 19218540

CQ 7-4

AKI に対して血液浄化療法は 持続，間欠のどちらを選択すべきか？

推奨

循環動態が安定した症例に対しては，持続，間欠のどちらを選択しても構わない。
循環動態が不安定な症例に対しては持続が望ましい。

循環動態が安定した症例：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **B**
循環動態が不安定な症例：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

CRRT と IRRT を比較するいくつかの RCT が行われ，メタ解析も存在する中で，死亡率に差があることを示したものは存在しなかった。これらの中には循環動態の不安定な症例を除外した RCT も含まれていた。循環動態が不安定な症例を対象とした RCT の報告はない。両者の長所を取り入れた SLED に関するメタ解析では，CRRT との比較において死亡率に差を認めなかった。

解説

急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) に対する血液浄化療法の至適なモダリティに関しては，これまで多くの議論がなされてきた。現在わが国で用いられている主なモダリティは，持続では持続血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF)，間欠では血液透析 (hemodialysis : HD) である¹⁾。これらの治療法については患者の循環動態，血液凝固能，施設の設備，スタッフの経験とマンパワーなどを考慮し選択されているのが実状だと思われる。両者の利点・欠点を表にまとめた。CHDF を中心とした持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy : CRRT) は，体液や溶質を緩徐に除去することで循環動態に与える影響を最小限に抑えていることが最大の

長所といえる。血液浄化療法を施行することで生じる脳浮腫のリスク低下にもつながる²⁾。しかし，持続的な施行は患者を長時間拘束してしまうだけでなく，医療スタッフへ大きな負担をかけることとなる。また，抗凝固薬の持続的投与が出血のリスクを増加させる。HD を中心とした間欠腎代替療法 (intermittent renal replacement therapy : IRRT) は，体液や溶質を急速に除去するために循環動態に影響を与えやすく，脳浮腫のリスクも増加させる。一方で短時間の施行であり，スタッフへの負担，出血のリスクは CRRT に比べ小さい。明らかに異なる特徴を有することから直接その有用性を比較することは意味がないとする報告もある³⁾。

AKI に対する腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) において 2 つのモダリティの有用性を比較した

表 IRRT と CRRT の比較

	利点	欠点
IRRT	<ul style="list-style-type: none"> 急速に体液異常の是正が可能 患者の拘束時間が短い 抗凝固薬の曝露が少ない コストが安い 	<ul style="list-style-type: none"> 循環変動が大きい 治療終了後のリバウンド現象
CRRT	<ul style="list-style-type: none"> 循環動態が安定 生体恒常性を維持しやすい 	<ul style="list-style-type: none"> 体液異常の是正が遅い 持続的に抗凝固薬の投与が必要 長時間患者を拘束する コストが高い 24 時間監視可能なマンパワーと設備が必要

IRRT：間欠腎代替療法，CRRT：持続的腎代替療法

ランダム化比較試験(randomized controlled trial : RCT)は今回の検討において計 15 編抽出され^{4~18)}, メタ解析も 8 編抽出された^{19~26)}。主なメタ解析としてはコ克蘭共同計画により 2008 年に報告されたものがある²⁵⁾。RRT を必要とした AKI 患者 1,550 例を対象とした 15 編の RCT を解析した結果, 院内死亡率, ICU 死亡率, および生存例での透析離脱率すべてにおいて CRRT 群と IRRT 群で有意差を認めなかった。いくつかのメタ解析でも同様の結果であった^{20~23)}。しかしながら, 13 の研究(RCT は 3 編)を対象とした Kellum らのメタ解析では, CRRT 群と IRRT 群で死亡率に有意差は認めなかったが, 重症度や研究の質で補正すると, CRRT 群で有意に死亡のリスクが低下した(相対危険度 0.72, 95% 信頼区間 : 0.60-0.87)¹⁹⁾。また, 透析依存率に関して 23 の研究(RCT は 7 編)を対象とした Schneider らのメタ解析では IRRT 施行群で有意に透析依存のリスクが高い(相対危険度 1.73, 95% 信頼区間 : 1.35-2.20)が, RCT に限れば有意差は認めなかった²⁴⁾。KDIGO ガイドラインや Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) 2012²⁷⁾でも本 CQ と同一の内容が取り上げられているが, 前述の結果から推奨も同様の記述となっている。留意しなければならないのは抽出された RCT のうちの 2 編^{5,14)}は循環動態が不安定な症例を除外しているという点である。これまで理論的にも, そして経験的にも循環動態が不安定な症例に対しては CRRT が有用と考えられ, 実際に CRRT が用いられてきた。このような循環動態が不安定な症例において, CRRT と IRRT を比較した RCT は存在しない。以上より, 今回エキスパートオピニオンとして循環動態の不安定な症例に対しては CRRT が望ましい, とした。しかし, どの程度不安定な場合に CRRT を選択するのかについて一定の見解はない。また当然ながら循環動態が不安定な症例には重症例が多く, 播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation : DIC)を合併するなど凝固異常を来している可能性がある。高度の出血傾向があり出血が持続している症例の場合, 短時間の抗凝固薬投与で施行可能な HD がより有用であるかもしれない。加えてモダリティの選択には施設の設備やスタッフの経験, マンパワーなど対象症例の要因以外にも考慮すべき項目が多岐にわたる。どちらのモダリティを選択するかは, 血液浄化療法の十分な知識と経験をもった医師(集中治療医, 腎臓医, 透析医)がその症例の病態に応じて判断すべきである。

最近では両者の長所を取り入れ, 血液流量や透析液流量を通常の HD よりも低下させ施行回数を増やした持続的低

効率血液透析(sustained low-efficiency dialysis : SLED), あるいは連日透析(extended daily dialysis : EDD)も広く行われるようになってきた。SLED と間欠血液透析(intermittent hemodialysis : IHD)を比較した RCT はないが, SLED の循環動態への影響は CRRT と変わらないとの報告がある²⁸⁾。また, 最近 Zhang らは AKI に対する RRT として EDD と CRRT を比較した 17 編の研究(RCT は 7 編)をもとにメタ解析を行った²⁶⁾。結果は死亡率に関しては RCT では両群間で有意差は認めなかったが, 10 編の観察研究では EDD 施行群で死亡のリスクが低かった(相対危険度 0.86, 95% 信頼区間 : 0.74-1.0)。また, 腎機能回復率は RCT, 観察研究ともに両群間に有意差は認めなかった。循環動態が不安定な症例に対しても施行条件を適切に設定することにより, CRRT と同様に施行可能であると考えられる。

文献検索

文献は PubMed で 2015 年 7 月までの期間で検索を行い, 検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。

文 献

1. Kaizu K, et al. Current status of blood purification in critical care in Japan. *Contrib Nephrol* 2010 ; 166 : 4-10. PMID : 20472986
2. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with acute neurological injury. *Semin Dial* 2009 ; 22 : 165-168. PMID : 19426422
3. Vanholder R, et al. Pro/con debate : Continuous versus intermittent dialysis for acute kidney injury : a never-ending story yet approaching the finish? *Crit Care* 2011 ; 15 : 204. PMID : 21345275
4. Misset B, et al. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : 742-746. PMID 8880241
5. Mehta RL, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1154-1163. PMID : 11532112
6. John S, et al. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients : a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 320-327. PMID 11158407
7. Gasparović V, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD) --what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003 ; 25 : 855-862. PMID : 14575293
8. Augustine JJ, et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am*

- J Kidney Dis 2004 ; 44 : 1000-1007. PMID 15558520
9. Kielstein JT, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients : a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 342-349. PMID : 14750100
 10. Kumar VA, et al. Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure : a two-year single center report. *Int J Artif Organs* 2004 ; 27 : 371-379. PMID : 15202814
 11. Uehlinger DE, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1630-1637. PMID : 15886217
 12. Vinsonneau C, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome : a multi-centre randomised trial. *Lancet* 2006 ; 368 : 379-385. PMID : 16876666
 13. Abe M, et al. Comparison of sustained hemodiafiltration with continuous venovenous hemodiafiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury. *Artif Organs* 2010 ; 34 : 331-338. PMID : 20420616
 14. Lins RL, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit : results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 512-518. PMID : 18854418
 15. Baldwin I, et al. A pilot randomized controlled comparison of extended daily dialysis with filtration and continuous venovenous hemofiltration : fluid removal and hemodynamics. *Int J Artif Organs* 2007 ; 30 : 1083-1089. PMID : 18203070
 16. Abe M, et al. Comparison of sustained hemodiafiltration with acetate-free dialysate and continuous venovenous hemodiafiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Nephrol* 2011 ; 2011 : 432094. PMID : 21660302
 17. Schwenger V, et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial : the REal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts. *Crit Care* 2012 ; 16 : R140. PMID : 22839577
 18. Schefold JC, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT) : a prospective randomized controlled trial. *Crit Care* 2014 ; 18 : R11. PMID : 24405734
 19. Kellum JA, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy : a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002 ; 28 : 29-37. PMID : 11818996
 20. Tonelli M, et al. Acute renal failure in the intensive care unit : a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 : 875-885. PMID : 12407631
 21. Pannu N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure : a systematic review. *JAMA* 2008 ; 299 : 793-805. PMID : 18285591
 22. Bagshaw SM, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury : a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 610-617. PMID : 18216610
 23. Ghahramani N, et al. A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure. *Nephrology* 2008 ; 13 : 570-578. PMID : 18518933
 24. Schneider AG, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 987-997. PMID : 23443311
 25. Rabindranath K, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 18 : CD003773. PMID : 17636735
 26. Zhang L, et al. Extended daily dialysis versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury : A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 322-330. PMID : 25843704
 27. Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 165-228. PMID : 23361625
 28. Fieghen HE, et al. The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2010 ; 11 : 32. PMID : 21106112

CQ 7-5

AKI に対する血液浄化療法において抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットを用いるべきか？

推奨

出血のリスクの高い症例においてはメシル酸ナファモスタットを使用することを検討してもよい。また、活動性出血が生じている症例に対しては抗凝固薬を用いない血液浄化療法も検討する。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

AKI に対する血液浄化療法における抗凝固薬としてメシル酸ナファモスタットに関する RCT は 2 編(メシル酸ナファモスタット vs 無抗凝固薬)しかなく、生命予後には有意差は認めなかった。また、ヘパリンと比較した 2 編の観察研究でも生命予後に関しては有意差を認めなかった。

解説

血液は血管内皮細胞以外と接触すると凝固する特性を有しており、体外循環を伴う治療である腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) では、抗凝固薬が必要となることが多い。RRT を必要とする重症の急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) 患者では何らかの出血性合併症を併発していることが多いため、可能な限り出血のリスクの少ない抗凝固薬を使用する必要がある。現在、わが国で RRT の抗凝固薬として保険適用が認められているのは未分画ヘパリン、低分子ヘパリン (low molecular weight heparin : LMWH)、メシル酸ナファモスタット (nafamostat mesilate : NM)、アルガトロバンの 4 種類である。海外で広く用いられているクエン酸はわが国でも抗凝固薬として使用可能であるが、RRT の抗凝固薬としては用量・用法外となるため、RRT の抗凝固薬として使用される頻度はまだ多くはない。BEST Kidney study¹⁾ では AKI に対する持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy : CRRT) 施行時の抗凝固薬についても検討しているが、未分画ヘパリンが 42.9% と最多で、次いで無抗凝固薬 (33.1%)、クエン酸 (9.9%)、NM (6.1%)、LMWH (4.4%) である。

AKI 患者に対して抗凝固薬を使用せず CRRT 施行が可能なら、出血のリスクを上昇させることなく、最も安全に CRRT を施行できるが、フィルター・回路寿命の短縮が危惧され、全例が無抗凝固薬にて CRRT の施行ができるわけ

ではない。わが国では AKI に対する CRRT の抗凝固薬としては NM が広く使用されている。半減期が短く、出血のリスクが他の抗凝固薬と比較し低いためである。しかしながら、欧米では承認が得られていない。また、NM には、顆粒球減少、高カリウム血症、アナフィラキシー反応などの副作用がある^{2~5)}。未分画ヘパリンは慢性透析患者に対する血液透析 (hemodialysis : HD) 施行時の抗凝固薬としてはわが国で最も一般的に使用されている。しかし、AKI に対する CRRT 施行時の抗凝固薬としては出血のリスクが懸念され、わが国では使用されることは少ない。LMWH に関しても同様で、未分画ヘパリンに比し出血のリスクは軽減されるものの、抗凝固作用の指標となる検査 (抗 Xa 活性) が一般的でないことなどから、AKI に対する CRRT の抗凝固薬としては用いられることは少ない¹⁾。

AKI に対する CRRT における抗凝固薬として NM に関する研究は 5 編ある^{1,6~9)}。そのうちランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) はわずか 2 編^{6,7)} であり、前向き観察研究が 1 編¹⁾、2 編^{8,9)} は後ろ向き研究である。2 編の RCT はいずれも無抗凝固薬との比較で、生命予後に関しては両群間で有意差を認めなかった。また、フィルター寿命に関しては、1 編の RCT で NM 群が無抗凝固薬群に比し有意に延長した。出血性合併症に関しては、両群で有意差を認めなかった。前向きの観察研究 (BEST Kidney study¹⁾) と Hwang らの後ろ向き研究⁹⁾ も生命予後に関しては有意差を認めなかった。Baek らは出血のリスクが高く無抗凝固薬にて持続血液濾過透析 (continuous

hemodiafiltration : CHDF) を施行した結果、フィルター寿命が 12 時間以内であった症例に対してのみ NM を使用した後ろ向き観察研究を報告している⁸⁾。院内死亡に関しては、NM 群で有意に低く(無抗凝固薬群 vs NM 群 = 64.6% vs 41.9%, $p=0.003$)、輸血量は両群で有意差は認めなかった(無抗凝固薬群 vs NM 群 = 0.7 単位/日 vs 0.7 単位/日)。5 編の研究以外にも、最近わが国からの NM に関する研究¹⁰⁾が発表された。ヘパリンと比較した後ろ向きの観察研究であるが、傾向スコアを使用したマッチングコホートによる解析を施行している。予後に関する検討は施行されていないが、出血性合併症の頻度は NM 群で有意に低下しており、フィルター寿命に関しては、両群で有意差を認めなかった。

クエン酸は海外では AKI に対する CRRT の抗凝固薬として一般的に使用されており、安全性・効果とも評価されているが、わが国では用法・用量外の使用となるため、ほとんど使用されていない。クエン酸と NM を比較した RCT はなく、未分画ヘパリンと比較した RCT は 10 編^{11~20)}で、そのうち生命予後を検討した RCT は 6 編^{12,15~17,19,20)}でいずれも有意差は認めなかった。フィルター寿命については 8 編の研究ではクエン酸群が有意に長く^{11,12,15~20)}、2 編で両群間に有意差を認めなかった^{13,14)}。出血性合併症の発症頻度に関してはクエン酸が未分画ヘパリンより同等か有意に少なかった。また、CRRT 施行時の抗凝固薬として LMWH を検討した RCT は 5 編^{21~25)}であり、そのうち 3 編^{21,22,24)}が未分画ヘパリンとの比較、2 編^{23,25)}がクエン酸との比較であるが、予後に関して検討しているのはわずか 1 編²³⁾のみであり、クエン酸群において有意に死亡率が低かった。出血に関しては 1 編の RCT²⁴⁾以外は有意差を認めなかったものの、フィルター寿命については、研究により異なっていた。

文献検索

文献は PubMed で 2015 年 12 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。文献 10 は検索期間の範囲外ではあるが、ハンドサーチでこの文献を加えた。

文献

1. Uchino S, et al. Continuous renal replacement therapy : a worldwide practice survey. The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 1563-1570. PMID : 17594074
2. Okada H, et al. Agranulocytosis in a haemodialysed patient induced by a protease inhibitor, nafamostat mesilate. *Nephrol*

- Dial Transplant 1992 ; 7 : 980. PMID : 1328951
3. Muto S, et al. Mechanisms of hyperkalemia caused by nafamostat mesilate. *Gen Pharmacol* 1995 ; 26 : 1627-1632. PMID : 8745149
4. Maruyama H, et al. Anaphylactoid reaction induced by nafamostat mesilate in a hemodialysis patient. *Nephron* 1996 ; 74 : 468-469. PMID : 8893192
5. Higuchi N, et al. Anaphylactoid reaction induced by a protease inhibitor, nafamostat mesilate, following nine administration in a hemodialysis patient. *Nephron* 2000 ; 86 : 400-401. PMID : 11096324
6. Lee YK, et al. Ability of nafamostat mesilate to prolong filter patency during continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding : a randomized controlled study. *PLoS One* 2014 ; 9 : e108737. PMID : 25302581
7. Choi JY, et al. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous renal replacement therapy in patients with high bleeding risk. *Medicine (Baltimore)* 2015 ; 94 : e2392. PMID : 26717390
8. Baek NN, et al. The role of nafamostat mesilate in continuous renal replacement therapy among patients at high risk of bleeding. *Ren Fail* 2012 ; 34 : 279-285. PMID : 22251267
9. Hwang SD, et al. Nafamostat mesilate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Int J Artif Organs* 2013 ; 36 : 208-216. PMID : 23404639
10. Makino S, et al. Comparison of nafamostat mesilate and unfractionated heparin as anticoagulants during continuous renal replacement therapy. *Int Artif Organs* 2016 ; 39 : 16-21. PMID : 26868216
11. Monchi M, et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration : a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 260-265. PMID : 14600809
12. Kutsogiannis DJ, et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Kidney Int* 2005 ; 57 : 2361-2367. PMID : 15882280
13. Betjes MG, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding : similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *J Nephrol* 2007 ; 20 : 602-608. PMID : 17918147
14. Fealy N, et al. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 2007 ; 30 : 301-307. PMID : 17520566
15. Tiranathanagul K, et al. Regional citrate anticoagulation reduces polymorphonuclear cell degranulation in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Ther Apher Dial* 2011 ; 15 : 556-564. PMID : 22107692
16. Hetzel GR, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration : a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 232-239. PMID :

- 20876598
17. Schilder L, et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury : a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care* 2014 ; 18 : 472. PMID : 25128022
 18. Brain MJ, et al. Randomised trial of software algorithm driven regional citrate anticoagulation versus heparin in continuous renal replacement therapy : the filter life in renal replacement therapy pilot trial. *Crit Care Resusc* 2014 ; 16 : 131-137. PMID : 24888284
 19. Gattas DJ, et al. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. *Crit Care Med* 2015 ; 43 : 1622-1629. PMID : 25853591
 20. Stucker F, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy : a randomized controlled trial. *Crit Care* 2015 ; 19 : 91. PMID : 25881975
 21. Reeves JH, et al. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 2224-2228. PMID : 10548211
 22. Joannidis M, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration : a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 1571-1579. PMID : 17563874
 23. Oudemans-van Straaten HM, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 545-552. PMID : 19114912
 24. Garcés EO, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as anticoagulant for continuous venovenous hemodialysis : a randomized open-label trial. *Ren Fail* 2010 ; 32 : 320-327. PMID : 20370447
 25. Wu B, et al. Randomized controlled trial to evaluate regional citrate anticoagulation plus low-dose of dalteparin in continuous veno-venous hemofiltration. *Blood Purif* 2015 ; 39 : 306-312. PMID : 26022434

CQ 7-6

AKI に対する血液浄化療法において 浄化膜の素材は何を選択すべきか？

推奨

各種浄化膜の中で、予後改善を目的として特定の膜素材の選択を推奨する根拠は得られていない。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

わが国で現在主に用いられている浄化膜は、いずれも生体適合性が良いハイフラックス膜がほとんどであるが、これらの浄化膜の違いが AKI 症例に対する予後や腎機能回復に影響を与えるとする報告はない。AKI の中でも特に敗血症性 AKI に対しては、わが国において吸着の原理による高サイトカイン血症の是正を目的とした血液浄化療法が行われることもあるが、これについても予後の改善について高いレベルでのエビデンスは存在しない。

解説

現在わが国で用いられる浄化膜の素材としては、セルロース系としてセルローストリアセテート (cellulose triacetate : CTA), 合成高分子系としてポリメチルメタクリレート (polymethylmethacrylate : PMMA), エチレンビニルアルコール共重合体 (ethylene vinyl alcohol : EVAL), ポリスルホン (polysulfone : PS), ポリエーテルスルホン (polyethersulfone : PES), ポリアリルエーテルスルホン (polyarylethersulfone : PAES), ポリエステル系ポリマーアロイ (polyester polymer alloy : PEPA) などがある。これらの素材は 1960 年代より用いられてきたキュプロファンなど再生セルロースの浄化膜と比べいずれも補体の活性化が起こりにくい、いわゆる生体適合性が高い膜とされている。また、現在用いられているこれらの膜の多くは、 β_2 microglobulin (β_2 MG) などの小分子蛋白の除去も目的とし、高い透析性をもつハイフラックス (high flux : HF) 膜として開発されたという経緯もある。

膜の素材別の治療効果の比較についてはこれまで小規模なランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が散見されるが、その中心は再生セルロースと合成高分子膜の比較である。同時に HF 膜が開発される前の、ローフラックス (low flux : LF) 膜との比較も行われている。膜の比較について今回の検索では計 7 編の RCT がピックアップされた^{1~7)}。

RCT 5 編は主に膜の生体適合性の違い、および LF と HF の違いの影響を比較したものである。Schiff ら¹⁾は再生セルロースであるキュプロファン® (LF 膜) と、合成高分子のポリアクリロニトリル [polyacrylonitrile : PAN (HF 膜)] を術後急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の各 26 例ずつで比較した。その後 Jörres ら²⁾はキュプロファン® (LF 膜) 76 例と PMMA (LF 膜) 84 例を、Gastaldello ら³⁾, Albright ら⁴⁾はそれぞれキュプロファン®の改良型である酢酸セルロース (LF 膜) と PS (HF 膜) の比較を AKI 症例に対して行ったが、いずれも予後や腎機能の回復の割合について両者に差を認めなかった。2008 年にはこれら 5 編の RCT を含む 10 編の研究から計 1,100 例のメタ解析が行われ、生体適合膜 (合成高分子膜, n=575) と非適合膜 (再生セルロース膜, n=525) の比較が行われたが、死亡率 (相対危険度 : 0.93, 95% 信頼区間 : 0.81-1.07), 腎機能の回復 (n=1,038, 相対危険度 : 1.09, 95% 信頼区間 : 0.90-1.31) とともに差を認めなかったと Cochrane から報告されている⁸⁾。この結果は現在主に用いられている合成高分子膜同士を比較する際に直接参考になるものではないが、生体“非”適合膜と呼ばれる再生セルロースと比較して有意差がない状況を認識すべきである。

Jones ら⁵⁾は AKI 合併人工呼吸器装着患者に対する持続血液透析 (continuous hemodialysis : CHD) において、PAN (n=97) と PS (n=100) の 2 つの合成高分子膜 (どちらも HF 膜) を用いた場合の生存率をそれぞれ比較したが、

PAN 29%, PS 27%と差を認めなかった。また2000年代には同じ膜素材でHFとLFの比較も行われた。Ponikvarら⁶⁾はAKI症例に対し、PSを膜素材としたHF 34例とLF 38例の比較を行ったが結果は同様であった。以上より、現在わが国で用いられている血液浄化膜の中で、AKIの治療に対しより良いアウトカムをもたらさう特定の膜は存在しない。

敗血症性AKIでは、病態の中心となる高サイトカイン血症の改善が全身状態およびAKIの改善に有用である可能性がある。このため各種サイトカインの除去を企図した血液浄化療法が試みられている。Haaseら⁷⁾はRIFLE分類でFailureに分類された敗血症症例10例に対し、通常のHF膜(*in vivo*でのカットオフ値15～20kD)と、それよりも孔径を大きくした膜(50～60kD)を用いて血液透析(hemodialysis:HD)を行い、サイトカインの除去効率をcrossoverのRCTにて比較検討した。この結果、大孔径膜を用いることによってHD4時間後に有意に血中のIL-6, 8, 10といったサイトカイン濃度を低下させたとしている。わが国では吸着の原理を用いたサイトカイン除去効果が高いとされるPMMA膜⁹⁾やAN69ST膜¹⁰⁾を用いた血液浄化療法が試みられている。特にAN69ST膜については、2014年に重症敗血症および敗血症性ショック患者を適応として保険収載された。しかし、これらの大孔径膜、吸着膜のいずれにおいても臨床効果についての高いレベルでのエビデンスは存在しない。このためKDIGOガイドラインにおいても、敗血症を治療するための血液浄化療法は“詳細なエビデンスが得られるまで経験的な治療法と考えるべき”としており、今後のエビデンスの蓄積が期待されている。

文献検索

文献はPubMedで2015年7月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。

文献

1. Schiff H, et al. Biocompatible membranes in acute renal failure : prospective case-controlled study. *Lancet* 1994 ; 344 : 570-572. PMID : 7914959
2. Jörres A, et al. Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure : a prospective randomised multicentre trial. International Multicentre Study Group. *Lancet* 1999 ; 354 : 1337-1341. PMID : 10533862
3. Gastaldello K, et al. Comparison of cellulose diacetate and polysulfone membranes in the outcome of acute renal failure. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 224-230. PMID : 10648669
4. Albright RC Jr, et al. Patient survival and renal recovery in acute renal failure : randomized comparison of cellulose acetate and polysulfone membrane dialyzers. *Mayo Clin Proc* 2000 ; 75 : 1141-1147. PMID : 11075743
5. Jones CH, et al. Hemodynamics and survival of patients with acute renal failure treated by continuous dialysis with two synthetic membranes. *Artif Organs* 1998 ; 22 : 638-643. PMID : 9702314
6. Ponikvar JB, et al. Low-flux versus high-flux synthetic dialysis membrane in acute renal failure : prospective randomized study. *Artif Organs* 2001 ; 25 : 946-950. PMID : 11843761
7. Haase M, et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure : a phase 1 randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 296-304. PMID : 17660031
8. Alonso A, et al. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008 : CD005283. PMID : 18254074
9. Hirayama Y, et al. Comparison of interleukin-6 removal properties among hemofilters consisting of varying membrane materials and surface areas : an *in vitro* study. *Blood Purif* 2011 ; 31 : 18-25. PMID : 21135545
10. Shiga H, et al. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock : a preliminary report. *Blood Purif* 2014 ; 38 : 211-218. PMID : 25531978



AKI 患者を長期にフォローアップすべきか？

推奨

AKI の長期予後は不良である。よって、発症 3 カ月後を目安に患者の状態を確認し、それに応じて長期にフォローアップすることを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

AKI の長期予後(発症 12 カ月以上)に関する RCT は、現時点で存在しない。一方で、観察研究を対象としたシステマティックレビューまたはメタ解析は、生命予後・脳心血管予後・腎予後に関してなされており、最も信頼性が高く新しいものが Sawhney らによるものである。このシステマティックレビューで用いられた検索式を参考に、生命予後・脳心血管病予後・腎予後をアウトカムとし、検索期間を追加して、それぞれのアウトカムについて文献検索を行った。その結果、新たな生命予後・腎予後に関する報告に加え、脳心血管病予後に関する観察研究のメタ解析が報告されており、結果は一貫して予後不良であった。また、メタ解析は存在しないが、長期的な QOL に関する観察研究が存在し、AKI の発症が長期的な QOL 低下にも関連することが報告されている。

解説

急性腎不全(acute renal failure: ARF)という用語は、1802年に Heberden らによる最初の記述¹⁾が確認されている。かつて ARF は可逆的で予後が良いと考えられてきたが、2002年に菱田は、ARF 患者の生命予後が極めて不良であり、その背景として多臓器不全の存在が重要であることを報告している²⁾。当時すでに多数の ARF の定義が存在³⁾していた。ARF の定義による混乱を避け、より広い範囲で腎機能の急性症候群を定義する概念として、急性腎障害(acute kidney injury: AKI)が国際的に定義された。

AKI の概念が世界的に広まるにつれて複数の臨床研究が行われ、AKI の生命予後が不良である可能性^{4~7)}、長期予後が不良である可能性⁸⁾、集中治療室(intensive care unit: ICU)における AKI の重症度分類と死亡率が相関する可能性⁹⁾が示され、AKI の予後に関する考え方は変わりつつある。2015年に Sawhney らにより個別の研究結果をまとめたシステマティックレビューの結果が報告され¹⁰⁾、AKI 発症 1 年以降の生命予後と腎予後は、いずれも不良であることが示された。しかし、脳心血管予後や生活の質(quality of life: QOL)などの臨床的に重要なアウトカムについては検討されなかった。

1. 生命予後

Sawhney らのシステマティックレビューの結果、AKI 発症後の長期生命予後は不良であることが報告されている¹⁰⁾。それ以降 AKI 発症後の長期生命予後に関して異なる結論が得られている論文はなかった。

2. 脳心血管障害予後

2015年に既存の観察研究についてメタ解析の報告が複数ある^{11~13)}。いずれの報告も、対象およびエンドポイントの設定は異なっているが、一貫して脳心血管障害長期予後が不良であることが示されている。これら 3 編の対象は、全て心血管手術後(大動脈瘤修復術後¹¹⁾、大動脈弁置換術後¹²⁾、心肺バイパス手術後¹³⁾)に限定されている。

3. 腎予後

Sawhney らのシステマティックレビューの結果、AKI 発症後の長期腎予後は不良であることが報告されている¹⁰⁾。それ以降 AKI 発症後の長期腎予後に関して異なる結論が得られている論文はなかった。

4. QOL

AKI 発症後の長期的な QOL に関しては、2015 年末の時点で報告が少なくメタ解析の結果は存在しなかったが、EQ5D スコアを使用した Nisula らの観察研究¹⁴⁾と SF36 を使用した Hofhuis らの観察研究¹⁵⁾が存在した。ともに AKI 発症群は AKI 非発症群に比し QOL は不良であった。ADL や骨折などをアウトカムとした AKI 長期予後に関する報告は今回の検索では該当するものが存在しなかった。

以上、AKI 発症後の生命予後・脳心血管予後・腎予後は長期的に不良と言える。そのため、AKI を発症した患者においては、長期的な全身状態のフォローアップが必要と思われる。また、初回のフォローアップのタイミングは、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)への移行有無を確認する理由で、発症 3 カ月の時点で全身状態や合併症の有無を含めて評価することを推奨する。これは現在の CKD 診断基準を 3 カ月以上持続する腎障害と定義しているため、発症 3 カ月での腎機能評価などが妥当と考えられること、また、急性腎障害のための KDIGO ガイドライン¹⁶⁾との整合性を考慮し決定した。

文献検索

検索式は、Sawhney らのシステマティックレビュー¹⁰⁾で用いられたものを参考に、生命予後・脳心血管予後・腎予後・QOL の 4 つのアウトカムについて作成した。検索対象期間は 2005 年 1 月 1 日～2015 年 4 月 30 日に設定し、検索範囲は PubMed とした。長期生命予後と長期腎予後に関しては、既存のシステマティックレビューで用いられた対象期間以降について抽出した。タイトルとアブストラクトについて一次査読を実施、該当する可能性のある論文を選択、それらを対象に二次査読(全文評価)を行い、対象論文を確定した。

文献

- Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol* 2002 ; 22 : 225-230. PMID : 12097745
- 菱田 明. 急性腎不全. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 94-101. PMID : 11974952
- Kellum JA, et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002 ; 8 : 509-514. PMID : 12454534
- Hoste EA, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients : a cohort analysis. *Crit Care* 2006 ; 10 : R73. PMID : 16696865
- Uchino S, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 1913-1917. PMID : 16715038
- Ricci Z, et al. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury : A systematic review. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 538-546. PMID : 18160961
- Joannidis M, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009 ; 35 : 1692-1702. PMID : 19547955
- Ali T, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury : a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1292-1298. PMID : 17314324
- Cruz DN, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI) Investigators. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROS-AKI) : targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 418-425. PMID : 17699446
- Sawhney S, et al. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI) : what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open* 2015 ; 5 : e006497. PMID : 25564144
- Saratzis A, et al. Intervention Associated Acute Kidney Injury and Long-Term Cardiovascular Outcomes. *Am J Nephrol* 2015 ; 42 : 285-294. PMID : 26495853
- Gargiulo G, et al. Impact of postoperative acute kidney injury on clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation : A meta-analysis of 5,971 patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015 ; 86 : 518-527. PMID : 25641565
- Pickering JW, et al. Acute kidney injury and prognosis after cardiopulmonary bypass : a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 65 : 283-293. PMID : 25445101
- Nisula S, et al. FINNAKI-QOL Study Group. Six-month survival and quality of life of intensive care patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2013 ; 17 : R250. PMID : 24148658
- Hofhuis JG, et al. The effect of acute kidney injury on long-term health-related quality of life : a prospective follow-up study. *Crit Care* 2013 ; 17 : R17. PMID : 23356544
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 1-138. PMID : 25018915

CQ 9-1

小児における AKI 診断に際して KDIGO 診断基準を用いるべきか？

推奨

3 カ月以上：KDIGO 診断基準を用いて生命予後を予測することを提案する。
3 カ月未満：KDIGO 診断基準を推奨することはできないが、新生児修正 KDIGO 診断基準を参考にする。

3 カ月以上：推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**
3 カ月未満：推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

- 3 カ月以上：2 編の単一施設後ろ向き観察研究で十分な症例数をもって KDIGO 診断基準が評価され、死亡率などの予後予測に対して一定の有用性が示されている。
- 3 カ月未満：2 編のレビュー論文が新生児における AKI 診断について検討し、合計 11 編の観察研究を採用して得られた結果を解説している。KDIGO 分類をベースにした新生児修正 KDIGO 診断基準が提唱され、AKI 発症と死亡率や神経学的予後などとの関連が示唆されている。

解説

小児においても急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の早期発見、早期治療は予後の改善に重要であり、Pediatric RIFLE (pRIFLE)、AKIN、KDIGO という複数の診断基

準(表 1)が提案されてきた。小児では血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) 値の正常値が年齢とともに変化し(表 2)¹⁾、蓄尿も困難なため pRIFLE 分類では、Schwartz の式²⁾を用いた推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) を採用している³⁾。日本人と欧米人

表 1 pRIFLE, AKIN, KDIGO 診断基準と重症度分類

病期	pRIFLE		AKIN		KDIGO	
	eGFR	尿量	sCr	尿量	sCr	尿量
1	Risk : eGFR が 25% 以上 低下	8~16 時間で <0.5 mL/kg/時	基礎値の 1.5~1.9 倍 または ≥0.3 mg/dL の増加	6~12 時間で <0.5 mL/kg/時	基礎値の 1.5~1.9 倍 または ≥0.3 mg/dL の増加	6~12 時間で <0.5 mL/kg/時
2	Injury : eGFR が 50% 以上 低下	16 時間以上で <0.5 mL/kg/時	基礎値の 2.0~2.9 倍	12 時間以上で <0.5 mL/kg/時	基礎値の 2.0~2.9 倍	12 時間以上で <0.5 mL/kg/時
3	Failure : eGFR が 75% 以上 低下 または eGFR < 35 mL/分/ 1.73 m ²	24 時間以上で <0.3 mL/kg/時 または 12 時間以上の無尿	基礎値の 3 倍以上 または ≥4.0 mg/dL の増加で 0.5 mg/dL 以上の急な増加 または RRT の開始	24 時間以上で <0.3 mL/kg/時 または 12 時間以上の無尿	基礎値の 3 倍以上 または ≥4.0 mg/dL の増加 または RRT の開始 または eGFR < 35 mL/分/ 1.73 m ² (18 歳未満)	24 時間以上で <0.3 mL/kg/時 または 12 時間以上の無尿
	Loss : 腎代替療法を要する腎不全が 4 週間以上					
	ESKD : 腎代替療法を要する腎不全が 3 カ月以上					

eGFR : 推定糸球体濾過量, sCr : 血清クレアチニン, RRT : 腎代替療法

表 2 sCr 基準値(mg/dL)

3 カ月以上 12 歳未満(男女共通)

年齢	2.5 パーセンタイル	50 パーセンタイル	97.5 パーセンタイル
3~5 カ月	0.14	0.20	0.26
6~8 カ月	0.14	0.22	0.31
9~11 カ月	0.14	0.22	0.34
1 歳	0.16	0.23	0.32
2 歳	0.17	0.24	0.37
3 歳	0.21	0.27	0.37
4 歳	0.20	0.30	0.40
5 歳	0.25	0.34	0.45
6 歳	0.25	0.34	0.48
7 歳	0.28	0.37	0.49
8 歳	0.29	0.40	0.53
9 歳	0.34	0.41	0.51
10 歳	0.30	0.41	0.57
11 歳	0.35	0.45	0.58

12 歳以上 17 歳未満(男女別)

年齢	2.5 パーセンタイル		50 パーセンタイル		97.5 パーセンタイル	
	男児	女児	男児	女児	男児	女児
12 歳	0.40	0.40	0.53	0.52	0.61	0.66
13 歳	0.42	0.41	0.59	0.53	0.80	0.69
14 歳	0.54	0.46	0.65	0.58	0.96	0.71
15 歳	0.48	0.47	0.68	0.56	0.93	0.72
16 歳	0.62	0.51	0.73	0.59	0.96	0.74

sCr : 血清クレアチニン

では体格や腎機能に差があり, Schwartz の式による eGFR は日本人小児の GFR の評価に適切ではないとされ⁴⁾, 日本人小児の GFR 推算式が報告されている⁵⁾。AKIN, KDIGO 分類は sCr と 0.5 mL/kg/時未満の乏尿・無尿の持続時間により定義されている。これら複数の診断基準を小児 AKI において比較検討した報告を以下に述べる。

Sutherland らは, 14,795 例の入院した 18 歳未満の小児 AKI を対象に, pRIFLE, AKIN, KDIGO 分類を比較し検討している⁶⁾。sCr 値を用いた AKIN と KDIGO は病期分類がほぼ一致するが, eGFR を用いた pRIFLE 分類では AKIN, KDIGO のステージ 1 の基礎となる sCr 値の 1.5 倍という基準より低く, 軽症例をより多く捉えていた。いずれの分類においても非 AKI に比較し AKI で死亡率が高く, 特に集中治療室(intensive care unit : ICU)内ではいずれ

表 3 新生児修正 KDIGO 診断基準と重症度分類

病期	sCr	尿量
0	変化なし または <0.3 mg/dL の増加	≥0.5 mL/kg/時
1	48 時間以内に ≥0.3 mg/dL の増加 または 7 日以内に基礎値 ^{a)} の 1.5~1.9 倍	6~12 時間で <0.5 mL/kg/時
2	基礎値 ^{a)} の 2.0~2.9 倍	12 時間以上で <0.5 mL/kg/時
3	基礎値 ^{a)} の 3 倍以上 または ≥2.5 mg/dL の増加 ^{b)} または 腎代替療法の開始	24 時間以上で <0.3 mL/kg/時 または 12 時間以上の無尿

a : sCr の基礎値とは, 診断以前の sCr の最低値と定義する。
b : sCr 2.5mg/dL は GFR < 10 mL/分/1.73 m² を意味する。
sCr : 血清クレアチニン

の AKI 分類でも重症度が高くなるにつれて死亡率が高かった。Selewski らは, 2,415 例を対象に小児 ICU での AKI の転帰について KDIGO 分類を用いて検討している⁷⁾。AKI を発症していない患児に比べ AKI では有意に人工呼吸器装着期間, ICU 滞在期間, 入院日数, 死亡率が高い。また ICU 滞在期間については KDIGO 分類の重症度にも比例している。これら 2 編の単一施設後ろ向き観察研究で, 十分な症例数をもって KDIGO 分類にて小児 AKI の診断を行う有用性が示されている。また, GFR の推算を行わずとも sCr 値で病期分類ができる点で pRIFLE 分類に比べ KDIGO 分類は利便性が高いと言える。従って, 3 カ月以上の小児 AKI について KDIGO 診断基準を用いることを提案する。ただし, 日本人小児についての検討は未だされていないことに留意する必要がある。

新生児期を含む 3 カ月未満の小児については, 未熟性や周産期因子など特有な背景があるため, 小児の中でも 3 カ月以上と分けて検討する必要がある。新生児領域に関しても AKI の診断や治療, 予後などの検討が行われてきたが, 以前は明確な新生児 AKI の診断基準が存在していなかった^{8,9)}。成人領域において RIFLE, AKIN, KDIGO などの診断基準が普及すると, それに引き続いてこれらの診断基準を用いた新生児 AKI 診断が検討された研究が報告されるようになった。小児領域で提案されている pRIFLE^{2,3)}は eGFR を計算する必要があり, eGFR を算出できない新生児には不向きである。2014 年, Jetton らと Askenazi らは, KDIGO 診断基準をベースに作成した新生児修正 KDIGO 診断基準(表 3)を提唱した^{8,9)}。新生児修正 KDIGO 診断基準は, 成人や小児の KDIGO 診断基準と同

様に、主に sCr が基礎値の 1.5~1.9 倍、2.0~2.9 倍、3 倍以上に増加した場合を各々病期 1, 2, 3 と定義した。sCr の基礎値は AKI 診断以前の最低値とされているが、わが国では sCr の基準値が確立されているのが 3 カ月以上の小児であり¹⁾、3 カ月未満の小児については確立されていない。新生児の出生直後の sCr 値は母体の sCr 値と非常に近い値となること(概ね 1 mg/dL 以下)¹⁰⁾、日齢 0~3 でピークとなり、その後 1 週間から 2 カ月程度かけて最低値(0.2~0.5 mg/dL)に低下すること^{10~12)}、未熟性(在胎週数や出生体重)によって出生後の sCr 値や減少速度に差があること^{10,12)}などが報告されており、今後日本人の新生児におけるデータを集積し基準値を作成する必要がある。ベースラインの基準値が定まっていない現状では複数回の測定を必要とするが、その点を考慮した運用が望ましい。

Koralkar らは出生体重 500 ~ 1,500g、在胎 36 週未満で出生した極低出生体重児 229 例を対象に、新生児修正 KDIGO 診断基準を用いて AKI と死亡率について検討した¹³⁾。この結果、AKI と診断された極低出生体重児は、AKI と診断されなかった児と比べて有意に死亡率が高かった。また、Carmody らは、455 例の極低出生体重児について新生児修正 KDIGO 診断基準を用いて検討し、AKI が死亡率と入院の長期化に関連していたことを報告している¹⁴⁾。さらに、在胎 28 週未満は AKI 発症と強い関連があり、24 週未満は全例 AKI と診断されたことから、未熟性と AKI の関連がみられた。Rhone らは 107 例の極低出生体重児を対象に、腎障害性薬剤(アシクロビル、アムホテリシン B、ゲンタマイシン、イブプロフェン、インドメタシン、イオヘキソール、トブラマイシン、バンコマイシン)と AKI 発症の関連について新生児修正 KDIGO 診断基準を用いて検討し、これらの薬剤投与と AKI 発症との関連を示した¹⁵⁾。Sarkar らは中等度~重症新生児仮死に対する低体温療法を施行した 96 例の新生児について検討し、日齢 7~10 に施行した頭部 MRI において異常所見が認められた割合は、新生児修正 KDIGO 診断基準によって AKI と診断された症例のほうが有意に多かったことを示した¹⁶⁾。以上のように、新生児 AKI に対しても新生児修正 KDIGO 診断基準を利用した多くの報告が最近行われている。

文献検索

文献は PubMed で 1980 年 1 月 1 日~2015 年 8 月 1 日までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。

文献

1. Uemura O, et al. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by : (an enzymatic method in Japanese children : a multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 694-699. PMID : 21505953
2. Schwartz GJ, et al. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987 ; 34 : 571-590. PMID : 3588043
3. Akcan-Arikan A, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 1028-1035. PMID : 17396113
4. Uemura O, et al. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? *Eur J Pediatr* 2012 ; 171 : 1401-1404. PMID : 22714551
5. Uemura O, et al. Creatinine - based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014 ; 18 : 626-633. PMID : 24013764
6. Sutherland SM, et al. AKI in hospitalized children : comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015 ; 10 : 554-561. PMID : 25649155
7. Selewski DT, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med* 2014 ; 40 : 1481-1488. PMID : 25079008
8. Jetton JG, et al. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol* 2014 ; 41 : 487-502. PMID : 25155722
9. Selewski DT, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015 ; 136 : e463-473. PMID : 26169430
10. Guignard JP, et al. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics* 1999 ; 103 : e49. PMID : 10103341
11. Boer DP, et al. Reference values for serum creatinine in children younger than 1 year of age. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 2107-2113. PMID : 20505955
12. Bateman DA, et al. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age. *Pediatr Res* 2015 ; 77 : 696-702. PMID : 25675426
13. Koralkar R, et al. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011 ; 69 : 354-358. PMID : 21178824
14. Carmody JB, et al. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 2036-2043. PMID : 25280497
15. Rhone ET, et al. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 ; 27 : 1485-1490. PMID : 24168068
16. Sarkar S, et al. Relationship between acute kidney injury and brain MRI findings in asphyxiated newborns after therapeutic hypothermia. *Pediatr Res* 2014 ; 75 : 431-435. PMID : 24296799

CQ 9-2

小児において AKI の早期診断・生命予後予測に バイオマーカーを用いるべきか？

推奨

小児 AKI の早期診断・生命予後予測におけるバイオマーカーの有用性は限定的で明確な推奨はできない。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

NGAL, シスタチン C, L-FABP, IL-18, KIM-1 などのバイオマーカーの検討が小児に対しても多数行われ、早期診断あるいは生命予後予測において有用である可能性が示唆されている。しかし、これらの指標に基づく治療介入が AKI の腎予後や生命予後を改善したとの報告は未だになく、その結果は限定的である。

解説

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) は活性化した好中球や尿細管上皮細胞から分泌される分子量 25,000 の分泌蛋白で、腎障害が生じてから 2～4 時間の超急性期に血中・尿中濃度とも上昇することが知られている。心肺バイパス (cardiopulmonary bypass: CPB) 術後の小児 71 例の検討¹⁾において、急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) 発症群で血清 NGAL・尿中 NGAL とも術後 2 時間で有意に上昇し、receiver operating characteristic (ROC) 解析における曲線下面積はそれぞれ 0.998, 0.906 と、AKI 早期診断のバイオマーカーとして有用であることが最初に報告された。3 施設から登録された先天性心疾患に対する心臓手術後の小児 311 例の検討²⁾でも、ROC 曲線下面積は 0.71 とやや低値ながら尿中 NGAL の早期診断に対する有用性が示された。人工呼吸器および尿道カテーテル管理された小児集中治療室 (pediatric intensive care unit: PICU) 症例という比較的不均質な患者群での検討³⁾においても、尿中 NGAL の早期診断に対する有用性が報告された。また、19 研究を対象としたシステマティックレビュー/メタ解析⁴⁾において、小児症例のみを母集団とする 6 研究でサブグループ解析が行われたが、同様に NGAL の早期診断に対する有用性が示された。生命予後については 2 編の報告が NGAL と死亡率についての有意な関連を報告している^{5,6)}。なお、尿中 NGAL 測定は現時点において保険適用外である。

シスタチン C は全身の有核細胞で産生される分子量約

13,000 の低分子蛋白で、細胞内外での環境変化に影響を受けずに恒常的に産生分泌されているため、血中濃度が一定である。また、炎症、年齢、性別、筋肉量、運動などの影響も受けない。血中シスタチン C は糸球体基底膜を自由に通過し糸球体濾過を受け、99%以上が近位尿細管から再吸収・異化を受けるため健常者ではごく少量しか尿中排泄されない。血清シスタチン C は、AKI の診断精度、早期診断に有用性を示唆されており、腎障害が生じてから 12～24 時間後の早期に血中濃度・尿中濃度とも上昇することが知られている。CPB 術後の小児 374 例の検討⁷⁾において、AKI 発症群で術後 12, 24 時間後の血清シスタチン C は有意に上昇し、ROC 曲線下面積はそれぞれ 0.81, 0.84 と AKI 早期診断のバイオマーカーとして有用なことが示された。心臓手術後の小児 288 例の検討⁸⁾においても、同様に血清シスタチン C の早期診断に対する有用性が報告された。なお、血清シスタチン C の測定は保険適用のある検査であるが、尿中シスタチン C は保険適用外である。

IL-18 (interleukin-18) は近位尿細管で誘導される炎症性サイトカインである。CPB 術後の小児 55 例の検討⁹⁾では、AKI 発症群で尿中 IL-18 は術後 4～6 時間の急性期で有意な上昇を示し、12 時間後にピークとなり、術後 48 時間でも高値を維持した。ピークとなる術後 12 時間の ROC 曲線下面積は 0.75 と AKI 早期診断のバイオマーカーとして有用なことが示された。18 研究を対象としたシステマティックレビュー/メタ解析¹⁰⁾における、小児症例のみを母集団とする 5 研究に対するサブグループ解析でも同様に早期診断に対する有用性が示された。なお、尿中 IL-18 測

定は保険適用外である。

その他、L型脂肪酸結合蛋白(L type fatty acid-binding protein : L-FABP)、KIM-1(kidney injury molecule-1)、尿中アルブミンも腎障害を受けると尿中濃度が顕著に上昇することが知られ、AKIの早期診断に対する有用性が報告されている。L-FABPは肝臓、小腸、近位尿管上皮細胞などに発現している分子量14,000の蛋白質で、2011年に保険収載されたバイオマーカーである。CPB術後の小児40例の検討¹¹⁾において、AKI発症群で尿中L-FABPは術後4時間の急性期で有意な上昇を示した。KIM-1は近位尿管上皮細胞に発現する細胞膜貫通糖蛋白で、CPB術後の小児40例の検討¹²⁾において、AKI発症群で尿中KIM-1は術後12時間の急性期で有意な上昇を示した。また、心臓手術を施行された294例の小児患者の前向き研究によると、術後0～6時間の尿中アルブミン/クレアチニン比が、AKIの予測に有用であることが報告されている¹³⁾。

AKIでは多彩な病態が関与して糸球体濾過量(glomerular filtration rate : GFR)の低下が起るため、単一のバイオマーカーのみを用いて早期診断の精度を高めることには限界がある。バイオマーカーによるAKIの診断精度を上げる試みとして、複数のバイオマーカーやAKI発症リスクの評価指標の一つであるRAI(renal angina index)を組み合わせる「パネル化」^{14,15)}が試みられている。パネル化のもう一つの利点としては、各バイオマーカーで感度・特異度の良い時間帯が異なるため、時相のずれを互いに補完することが可能になる。

このように、成人症例に比較して少数であるものの、小児症例でもバイオマーカーの検討が行われており、早期診断マーカーあるいは生命予後予測において有用である可能性が示唆される。しかし、CPB術後など比較的均質な患者群を対象とした評価が多く、多様な病態の患者集団での有用性の評価の蓄積は十分ではない。また、これらの指標に基づく治療介入がAKIの腎予後や生命予後を改善したとの報告は未だになく、その結果は限定的である。

文献検索

文献はPubMedで1980年1月から2015年7月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。

文献

1. Mishra J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac sur-

- gery. *Lancet* 2005 ; 365 : 1231-1238. PMID : 15811456
2. Parikh CR, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1737-1347. PMID : 21836147
3. Zappitelli M, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children : a prospective cohort study. *Crit Care* 2007 ; 11 : R84. PMID : 17678545
4. Haase M, et al. 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. PMID : 19850388
5. Bennett M, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery : a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 665-673. PMID : 18337554
6. Dent CL, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery : a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007 ; 11 : R127. PMID : 18070344
7. Krawczeski C, et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 1552-1557. PMID : 20538834
8. Zappitelli M, et al. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 655-662. PMID : 21525851
9. Parikh CR, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 199-203. PMID : 16710348
10. Liu Y, et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury : a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 62 : 1058-1067. PMID : 23830182
11. Portilla D, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 465-472. PMID : 18094680
12. Han WK, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 863-869. PMID : 18059454
13. Zappitelli M, et al. The association of albumin/creatinine ratio with postoperative AKI in children undergoing cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 1761-1769. PMID : 22917706
14. Krawczeski CD, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; 58 : 2301-2309. PMID : 22093507
15. Basu RK, et al. Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014 ; 64 : 2753-2762. PMID : 25541128

CQ 9-3

小児 AKI における血液浄化療法の適応決定に際して 体液過剰をどう考慮すべきか？

推奨

小児 AKI における血液浄化療法の適応決定に絶対的適応に加えて体液過剰の評価を勘案することを提案する。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括

多くの観察研究において、小児 AKI の死亡患者は生存者に比較して体液過剰であったことが報告されている。一方、新生児 AKI で体液過剰に言及した文献は少なく、血液浄化療法の適応決定に際して新生児では体液過剰の評価を優先させるエビデンスは乏しい。

解説

成人と同様、小児の急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) においても保存的治療に抵抗する生命を脅かすような電解質異常 (高カリウム血症など)、体液過剰 (溢水、肺水腫、心不全など)、代謝性アシドーシス、尿毒症症状 (心膜炎、意識障害、痙攣など) の場合は血液浄化療法の絶対的適応であり、速やかに血液浄化療法を開始する必要がある。一方、ただちに生命を脅かすことのないと思われる体液過剰や高尿素窒素血症などの相対的適応については、血液浄化療法の開始基準は明確にされていない。小児の AKI において血液浄化療法の適応や開始時期を評価したランダム化試験は存在しない。

近年、観察研究ではあるが血液浄化療法開始時の体液過剰が生命予後に影響するといった論文が多数報告されている。小児は成人と比較すると体重に占める体内水分の割合が高いことが知られているが、体液過剰の評価として水分過負荷を定量化した体液過剰率 (%Fluid overload : %FO) が有用とされている。

$$\% \text{Fluid overload (\%FO)} = \frac{(\text{Fluid in} - \text{Fluid out})}{\text{PICU 入室時体重}} \times 100 (\%)$$

Fluid in - Fluid out : PICU 入室後のインアウトバランス

Goldstein らは、2001 年の単一施設研究に続き¹⁾、2005 年に持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy : CRRT) を施行した小児 AKI の大規模な多

施設研究の結果を報告した²⁾。本研究では、The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy (ppCRRT) Registry に登録され多臓器不全で CRRT を開始した 116 例の小児を対象に、生存者と非生存者との予後予測因子を検討しているが、疾患の重症度を pediatric risk of mortality (PRISM) スコアを用いて調整しても、CRRT 開始時の %FO が独立した生命予後予測因子であり、生存者は非生存者と比較して有意に %FO が低く (生存者群 : 14.2 ± 15.9 vs 非生存者 25.4 ± 32.9, p < 0.05)、CRRT 開始時の %FO が 20% 以上では有意に死亡率が高い (20% 未満 : 40% vs 20% 以上 : 58%) と報告している。同グループは、その後も血液浄化療法開始時の %FO と死亡率は相関していることを示している (10% 未満 : 29.4%, 10 ~ 20% : 43.1%, 20% 以上 : 65.6%)³⁾。また Modem らも、体液過剰が生命予後不良因子になると報告している⁴⁾。多臓器不全^{5~7)} や造血幹細胞移植後⁸⁾、心臓手術後の膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation : ECMO) 下^{9,10)} などで AKI においても、開始時の %FO が低いほど生命予後が良いとする報告が多い。また、入院時や集中治療室 (intensive care unit : ICU) 入室時と血液浄化療法開始時の体重差による評価でも同様の結果であることが報告されている¹¹⁾。従って、早期の血液浄化療法導入による体液過剰の予防が生命予後を改善させる可能性があり、血液浄化療法の適応決定にあたっては絶対適応に加えて体液過剰の評価を含めて検討することを提案する。

しかしながら、これらはすべて観察研究によるものであ

り、前向き研究による高いエビデンスは存在しない。また、心臓手術後の血液浄化療法で効果的な開始時期について見出せなかったという報告¹²⁾や、体液過剰は生命予後の絶対的な予測因子ではないという報告¹³⁾もある。速やかに腎機能が回復する軽症 AKI に不要な血液浄化療法を行うことは避けるべきである。血液浄化療法は、カテーテル感染、抗凝固薬による出血リスクの上昇、体格の小さな小児特有の循環動態の変動など、重篤な合併症もあり、その適応や開始時期は総合的に検討する必要がある。

新生児 AKI も小児と同様に乏尿・無尿の遷延によって体液・電解質・窒素の適切な調整ができない場合には、腎代替療法 (renal replacement therapy : RRT) を考慮する。新生児 AKI の死亡率は、新生児全体で 11.3~48.3%^{14~24)}、病態別では、未熟児 4.1~71.7%^{25~29)}、新生児仮死 13.9~70.0%^{21,30,31)}、人工心肺・心臓術後 2.9~11.6%^{32~34)}、敗血症 71.2%³⁵⁾、血液浄化療法を施行した新生児 AKI 50~100%^{15,19~21)}などと報告されている。各文献で AKI の定義が異なること、新生児集中治療の医療水準は各国間・施設間で差が大きいことなどより、過去の報告を一律に比較し論じることは困難である。新生児 AKI の死亡リスクは、人工呼吸器管理、%FO 7%以上の水分過負荷、慢性心不全、低出生体重児、低酸素、乏尿・無尿、透析、代謝性アシドーシスなどが報告されている¹⁴⁾。特に乏尿群での死亡リスクは高い^{14~18,25,30,31)}。一方、新生児 AKI で体液過剰に言及した文献は少なく、血液浄化療法の適応決定に際して体液過剰の評価を優先させる根拠は乏しい。低体重児ではバスキュラーアクセスなどの技術的な問題もあるが、新生児の急性血液浄化療法は個々の症例で総合的に適応を判断し、遅滞なく導入する必要がある。

文献検索

文献は PubMed で 1980 年 1 月~2015 年 7 月までの期間検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。また解説を記載する上で補足となる論文を適宜ハンドサーチした。

文献

- Goldstein SL, et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 1309-1312. PMID : 11389248
- Goldstein SL, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 653-658. PMID : 15673313
- Sutherland SM, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy : the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 316-325. PMID : 20042260
- Modem V, et al. Timing of continuous renal replacement therapy and mortality in critically ill children. *Crit Care Med* 2014 ; 42 : 943-953. PMID : 24231758
- Foland JA, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children : a retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 1771-1776. PMID : 1528655
- Gillespie RS, et al. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 1394-1399. PMID : 1551741
- Hayes LW, et al. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2009 ; 24 : 394-400. PMID : 19327959
- Michael M, et al. Fluid overload and acute renal failure in pediatric stem cell transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2004 ; 19 : 91-95. PMID : 14634863
- Selewski DT, et al. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 2694-2699. PMID : 22743776
- Sanchez-de-Toledo J, et al. Early initiation of renal replacement therapy in pediatric heart surgery is associated with lower mortality. *Pediatr Cardiol* 2015 ; 37 : 623-628. PMID : 26687178
- Selewski DT, et al. Weight-based determination of fluid overload status and mortality in pediatric intensive care unit patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2011 ; 37 : 1166-1173. PMID : 21533569
- Kara OD, et al. Success of continuous veno-venous hemodiafiltration treatment in children monitored in the intensive care units. *Ren Fail* 2014 ; 36 : 1411-1415. PMID : 25246342
- de Galasso L, et al. Continuous renal replacement therapy in children : fluid overload does not always predict mortality. *Pediatr Nephrol* 2016 ; 31 : 651-659. PMID : 26563114
- Duzova A, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1453-1461. PMID : 20512652
- Agras PI, et al. Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail* 2004 ; 26 : 305-309. PMID : 15354981
- Bolat F, et al. Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. *World J Pediatr* 2013 ; 9 : 323-329. PMID : 24235066
- Bezerra CT, et al. Defining reduced urine output in neonatal ICU : importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 901-909. PMID : 23348885
- Hui-Stickle S, et al. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 96-101. PMID : 15696448
- Askenazi DJ, et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy independently predict mortality in neonatal and pediatric noncardiac patients on extracorporeal oxygenation. *Pediatr*

- Crit Care Med 2011 ; 12 : e1-e6. PMID : 20351617
20. Alabbas A, et al. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates : a retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2013 ; 28 : 1127-1134. PMID : 23519522
 21. Selewski DT, et al. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr* 2013 ; 162 : 725-729. PMID : 23149172
 22. Sutherland SM, et al. AKI in hospitalized children : epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 1661-1669. PMID : 2383312
 23. Cataldi L, et al. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants : a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 ; 90 : F514-519. PMID : 16244211
 24. Mortazavi F, et al. Acute kidney failure in neonatal period. *Iran J Kidney Dis* 2009 ; 3 : 136-140. PMID : 19617661
 25. Viswanathan S, et al. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatr Nephrol* 2012 ; 27 : 303-311. PMID : 21809002
 26. Askenazi DJ, et al. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants : a matched case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2009 ; 24 : 991-997. PMID : 19238451
 27. Walker MW, et al. Elevation in plasma creatinine and renal failure in premature neonates without major anomalies : terminology, occurrence and factors associated with increased risk. *J Perinatol* 2011 ; 31 : 199-205. PMID : 20651693
 28. Morgan CJ, et al. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2013 ; 162 : 120-127. PMID : 22878115
 29. Koralkar R, et al. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011 ; 69 : 354-358. PMID : 21178824
 30. Gupta BD, et al. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr* 2005 ; 42 : 928-934. PMID : 16208054
 31. Perlman JM, et al. Renal injury in the asphyxiated newborn infant : relationship to neurologic outcome. *J Pediatr* 1988 ; 113 : 875-878. PMID : 3054034
 32. Morelli S, et al. Renal replacement therapy in neonates with congenital heart disease. *Contrib Nephrol* 2007 ; 156 : 428-433. PMID : 17464154
 33. Blinder JJ, et al. Congenital heart surgery in infants : effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 ; 143 : 368-374. PMID : 21798562
 34. Zappitelli M, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 885-892. PMID : 19641482
 35. Mathur NB, et al. Acute renal failure in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2006 ; 73 : 499-502. PMID : 16816511

CQ 9-4

小児 AKI に対して どのような血液浄化療法を選択すべきか？

推奨

血液浄化療法が必要な AKI 症例において、患児の体格や病態に見合った適切な血液浄化療法を検討する。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

小児・新生児において CRRT を含めた血液浄化療法が施行された症例を対象とした観察研究が存在するが、血液浄化療法の違いによる予後への影響、腹膜透析と比較しての優位性を示したエビデンスは存在しない。

解説

小児急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) に対する血液浄化療法として、腹膜透析 (peritoneal dialysis : PD)、体外循環を用いる間欠腎代替療法 (intermittent renal replacement therapy : IRRT)、および持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy : CRRT) がある。以前は PD が第一選択となることが多かったが、血管確保の技術、カテーテルの種類、血液透析 (hemodialysis : HD) 装置などの進歩や、小児集中治療管理の技術の向上などにより、体外循環による CRRT の選択が増えている。現時点で、PD と体外循環による CRRT を比較した研究はいずれも観察研究^{1,2)}であり、優位性を示したエビデンスは存在しない。ただし成人と同様に、血行動態が不安定な患者に対しては、IRRT よりも CRRT が望ましいと考えられる。小児 AKI に対する血液浄化療法の選択は、成人と同様の原則が多く該当するが、小児 AKI の発症は入院小児の 1% 未満³⁾、ICU に入室した小児の 4.5%⁴⁾であり、地域や施設ごとの知識および医療資源が血液浄化療法の選択に多大な影響を与える可能性がある。今後、データの集積により真に適切な血液浄化療法の選択に関するエビデンスの構築が必要である。

新生児を除く小児の血液浄化療法は、低充填量の回路やモジュール、多用途血液処理用装置を組み合わせることにより安全に施行することができる。また、バスキュラアクセスは、患者の体格に適合したサイズのカテーテルを使用する(表 1)。血液流量 (quantity of blood flow : QB)

は 1 ~ 5 mL/kg/分、透析液流量 (dialysate flow rate : QD) は QB の 0.2 ~ 2.0 倍、濾過流量 (filtration flow rate : QF) は QB の 0 ~ 20% を目安とする。HD 開始前の回路プライミングに関して、プライミングボリュームが循環血液量の 10% 以上では透析開始時に低血圧となるため、血液製剤によるプライミングを行うのが望ましい^{5,6)}。血液製剤によるプライミング後、回路内プライミング血を透析して電解質と酸塩基平衡などの調整を行い、血液製剤に含まれるカリウムやクエン酸を十分除去し透析開始時の血圧低下の予防が推奨されている^{5,6)}。

新生児を含めた低体重の症例に対して、以前は技術的な問題から PD が選択されていた。しかし現在では、合併症への注意を必要とするが、安全に体外循環を用いた血液浄化療法が行われている。わが国では血液浄化装置 (QB : 1 mL/分から可能)、血液浄化器、周辺機器が 2001 年以降に販売されるようになり技術的に可能となった。症例報告^{7~12)}なども多くあり、2013 年に「小児急性血液浄化ハンドブック」⁶⁾が新生児に対する血液浄化療法について記載し、同年に「体外循環による新生児急性血液浄化療法ガイドライン」¹³⁾が作成された。さらに 2014 年には、「体外循環による新生児急性血液浄化マニュアル」¹⁴⁾が発行され、新生児に対する急性血液浄化療法の準備が整ってきた状況にある。一方で、主に小児 (新生児を除外せず一部新生児を含む) に対する急性血液浄化療法の報告は、日本^{12,15)}、海外^{16~18)}に多数存在する (The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy (ppCRRT) Registry の詳細は CQ9-3 参照)。

表 1 新生児・小児に対する血液浄化療法治療条件

体重 (kg)		0 ~	1	2	3	5	10	15	20	25			
血液浄化器	膜面積 (m ²)	← 0.03 →			← 0.3 →			← 0.7 →					
プライミング	赤血球±アルブミン (A)	A	A	A	A	A	A/B	C	C	C			
	アルブミン (B)												
	生食 (C)												
カテーテル	サイズ (G, Fr)	18G	17G	→ ←	6Fr	→ ←	7Fr	→ ←	8Fr	→ ←	9Fr	10Fr	11Fr
多用途血液処理用装置	ACHΣ	可能 →											
	TR55X/JUN55X	可能 →											
血液ポンプ (QB)	1 ~ 5 (mL/分) × 体重				3 ~ 15			10 ~ 50					
透析液ポンプ (QD)	QB × (0.2 ~ 2.0)				36 ~ 1,800			120 ~ 6,000					
補液ポンプ (QF)	QB × (0 ~ 0.2)				0 ~ 180			0 ~ 600					
濾液ポンプ	QD + QF (除水 0)				36 ~ 1,980			120 ~ 6,600					
抗凝固薬	ナファモスタット				1.5 ~ 3 mg/時			5 ~ 10 mg/時					
	ヘパリン				30 ~ 60 μ/時			100 ~ 200 μ/時					

QB：血液流量，QD：透析液流量，QF：濾過流量

新生児を含めた低体重に対する血液浄化療法では、バスキュラーアクセスが重要かつ特殊であり、通常の中静脈ルートに加えて、臍動静脈、末梢動脈も利用可能である（低流量においては、末梢静脈も可能なことがある）。わが国では 500g 以下の患児に施行した症例報告¹⁹⁾も存在するが、2kg 以下の症例に対する血液浄化療法は熟練を要するとされる。中心静脈カテーテルは太く短いことが基本である。施設によって差はあるが、体重 1kg で 17G、2kg では 15G、3kg では 6Fr のカテーテルを使用する。小児と同様に、低血圧防止のため混合血による回路充填を基本とする。充填した血液製剤を、再循環させて透析をかけ、カリウム、クエン酸除去などを行ってから開始する^{5,6)}。また、低体温に対する予防策も必要である。詳細は上記で紹介したガイドライン、ハンドブックなど^{6,13,14)}を参照していただきたい(表 1)。

海外における、新生児を含めた低体重の症例に対する急性血液浄化療法も、2000 年以前までは主に腹膜透析^{20~22)}であったが、近年は血液浄化装置が改良されて体外循環による急性血液浄化療法が増加しつつある^{23~25)}。ただし、日本、海外にも体外循環による血液浄化療法のランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) は存在しない。

病態によっても、最適な血液浄化療法の方法を選択する必要がある(表 2)。急性脳障害、頭蓋内圧亢進、脳浮腫な

表 2 病態別の血液浄化療法の選択

適応となる病態	方法	選択理由
循環動態不安定	CRRT・PD	IHD に比較して除水が緩徐で血圧低下が回避される
高カリウム血症	IRRT	最も速やかに血清カリウム濃度を下げることが可能
	CRRT	IHD には劣るが、IHD ができない低体重患者に可能
急性脳症/頭蓋内圧亢進	CRRT・PD	IHD に比較して脳圧が大きく変動しない
出血傾向	PD	抗凝固薬が不要で出血傾向を悪化させない
	IRRT	CRRT より抗凝固薬の使用時間が短い
高度の溢水	CRRT	正確で持続的な除水が可能
人工呼吸管理中	CRRT	除水により、人工呼吸器からの抜管時の状態を改善する
腸管穿孔	CRRT	PD 実施不可能かつ循環動態不安定となることが多いため

PD：腹膜透析，IRRT：間欠腎代替療法，CRRT：持続的腎代替療法，IHD：間欠血液透析

どの存在する AKI に対しては、CRRT (持続血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration : CHDF)、24 時間持続の PD) が推奨されている。IRRT では、頭蓋内圧亢進、不均衡症候群、血圧低下の危険性があるからである²⁶⁾。

文献検索

文献はPubMedで1980年1月～2015年7月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。また、解説に際し必要な文献に関しては、PubMedから適宜、ハンドサーチを行った。

文献

1. Bunchman TE, et al. Pediatric acute renal failure : outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 1067-1071. PMID : 11793102
2. Maxvold NJ, et al. Management of acute renal failure in the pediatric patient : hemofiltration versus hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 30 : S84-88. PMID : 9372984
3. Vachvanichsanong P, et al. Childhood acute renal failure : 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics* 2006 ; 118 : e786-791. PMID : 16894011
4. Bailey D, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children : A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med* 2007 ; 8 : 29-35. PMID : 17251879
5. Hackbarth RM, et al. Zero balance ultrafiltration (Z-BUF) in blood-primed CRRT circuits achieves electrolyte and acid-base homeostasis prior to patient connection. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 : 1328-1333. PMID : 15947984
6. 伊藤秀一, ほか(監修). 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 東京 : 東京医学社. 2013.
7. 徳久琢也, ほか. 新生児敗血症性ショックに対する血液浄化法の有用性の検討. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2006 ; 10 : 127-132.
8. 澤田真理子, ほか. 当院で新生児に行った continuous renal replacement therapy. *小児腎不全研究会誌* 2009 ; 29 : 285-287.
9. 相馬洋紀, ほか. 出生体重 3kg 未満の新生児に対する急性血液浄化療法の安全性の検討. *ICU と CCU* 2009 ; 33 : S157-158.
10. 亀井宏一, ほか. 1歳未満の急性血液浄化療法. *日小児会誌* 2011 ; 115 : 1307-1313.
11. 上原正嗣, ほか. 当院 NICU で施行した CRRT 症例における % FO. *日小児腎不全会誌* 2011 ; 31 : 217-219.
12. 伊藤秀一, ほか. わが国の小児急性血液浄化療法の実態調査. *日小児腎不全会誌* 2012 ; 32 : 231-232.
13. 茨 聡, ほか(監修). 日本未熟児新生児学会, 医療の標準化検討委員会, 新生児血液浄化療法ガイドライン作成小委員会. 体外循環による新生児急性血液浄化療法ガイドライン. *日未熟児新生児会誌* 2013 ; 25 : 89-97.
14. 茨 聡(編著). 体外循環による新生児急性血液浄化療法マニュアル. 大阪 : メディカ出版, 2014.
15. 永瀬弘之, ほか. 小児急性血液浄化療法の実態調査～小児急性血液浄化ワーキンググループからの報告～. *日急性血浄化会誌* 2012 ; 3 : 1-6.
16. Goldstein SL, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 653-658. PMID : 15673313
17. Symons JM, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy : a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 732-738. PMID : 17699489
18. Askenazi DJ, et al. Continuous renal replacement therapy for children ≤10 kg : a report from the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *J Pediatr* 2013 ; 162 : 587-592. PMID : 23102589
19. 福島達夫, ほか. 体重 348g の極小未熟児に対する血液浄化療法の経験. *ICU と CCU* 2005 ; 29 : S245-S247.
20. Yu JE, et al. Acute peritoneal dialysis in very low birth weight neonates using a vascular catheter. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 367-371. PMID : 19885681
21. Auron A, et al. Use of the multipurpose drainage catheter for the provision of acute peritoneal dialysis in infants and children. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 650-655. PMID : 17472847
22. Warady BA, et al. Dialysis therapy for children with acute renal failure : survey results. *Pediatr Nephrol* 2000 ; 15 : 11-13. PMID : 11095002
23. Symons JM, et al. Continuous renal replacement therapy in children up to 10 kg. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 41 : 984-989. PMID : 12722032
24. Ronco C, et al. Continuous renal replacement therapy in neonates and small infants : development and first-in-human use of aminiaturised machine (CARPEDIEM). *Lancet* 2014 ; 383 : 1807-1813. PMID : 24856026
25. Coulthard MG, et al. Haemodialysing babies weighing <8 kg with the Newcastle infant dialysis and ultrafiltration system (Nidus) : comparison with peritoneal and conventional haemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 1873-1881. PMID : 25125229
26. Ronco C, et al. Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis. *Nephrol* 1999 ; 12 : 173-178. PMID : 10440514

CQ
9-5

重篤な障害，生命予後不良が予想される 新生児，小児が AKI を合併した場合の治療方針は， どのように話し合って決定していけばよいか？

推 奨

医療スタッフ内で患児の現状や生命予後などを検討し，腎代替療法の適応などについて話し合ったうえで，患児家族に治療についての利益や不利益を十分に説明し，治療方針を相談していく。日本小児科学会の「重篤な疾患を持つ子どもの医療をめぐる話し合いのガイドライン」などを参考にしながら，各症例の状況に応じた対応を行うことが望ましい。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **D**

エビデンスの総括

複数の症例報告，ケースシリーズの報告はあるが，高いレベルのエビデンスは存在しない。

解 説

染色体異常，多発奇形，新生児仮死(低酸素脳症)などによる重症心身障害児の発生率は，出生人口1,000人あたり約0.3人と推定されている¹⁾。重症仮死や感染症などが原因の新生児の急性腎障害(acute kidney injury: AKI)はしばしば経験するが，血液浄化療法を必要とするAKIを合併した新生児は重篤な脳障害を合併していることが多い。また，大島分類(図)の1~4に相当する重症心身障害児は，感染症などが重症化するリスクが高く，AKIに対する腎代替療法(renal replacement therapy: RRT)がしばしば必要となる。しかしながら，重篤な障害を有する児のRRTの既報告のほとんどが慢性透析施行に関するものである。わが国からの報告が多く，計23編37例で，内訳は慢性腹膜透析(peritoneal dialysis: PD)導入(または予定)20編32例^{2~21)}，慢性HD導入2編4例^{22,23)}，AKIに対するPDおよび持続血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)1編1例²⁴⁾であったが，導入せず経過をみた報告²⁵⁾もある。これらの報告では，多職種からなる医療チーム内で十分に検討し，最終的には患児家族と相談して決定すべきとするものが多い。一方，海外からは，精神運動発達遅滞児に対するPD療法は，患児家族の献身的(dedicated)な協力やサポートがあればそれ以外の患児と比較して腹膜炎の頻度に差はないという報告もある。また，染色体異常患者での透析導入の症例報告^{27~29)}もある。これらの報告から，重症心身障害児でも比較的安全に

					(IQ)
21	22	23	24	25	80
20	13	14	15	16	70
19	12	7	8	9	50
18	11	6	3	4	35
17	10	5	2	1	20
					0
	走れる	歩ける	歩行障害	座れる	寝たきり

図 大島分類

重症心身障害児とは重度の肢体不自由と重度の知的障害とが重複した状態で，大島分類の1~4に相当する。

RRTを行えることが示されているが，主治医や担当科や看護師を含めたパラメディカルなどの労力や心理的負担も大きく，関わっている医療チームへのサポートも必要であると言える。

重篤な障害をもつ児へのRRTの適応決定の明確な基準はなく，個々の患児で検討していく必要がある。その際，患児の現状と長期的な生命予後について，医療チーム内で十分に検討し，患児家族に治療内容を十分に説明し，治療した場合，しない場合，各々の利益と不利益を十分に説明したうえで，治療方針を決定していくことが重要である。各種指針^{30~32)}を参考にしてもよい。ここでは，shared

decision making (共有意思決定)という考え方, すなわち医療者と患児家族が情報を共有して, 一緒に治療方針を決定していくことが必要となってくる。その診療の進め方を下記に記す。

1. 医療チームでの方針に関する話し合い

患児家族へ情報提供する前に, 医療チームで十分な現状の把握をするため, 情報収集を行い, チーム内で情報を共有しておく。主治医が所属する主科のほか, 集中治療医師, 新生児集中治療医師, 看護師のほか, 必要があれば臨床心理士, 緩和ケアチーム, 医療ソーシャルワーカーなど, 複数科, 複数職種で話し合うのがよい。そのうえで考えられる治療の選択肢をあげ, それらの問題点や侵襲性などを抽出する(例えば急性血液浄化療法の場合, カテーテル挿入に伴う合併症, 透析開始に伴う低血圧のリスク, 輸血など)。また, 患児の予想される予後(生命予後および後遺症)を推測し, 治療の利益・不利益を考慮して, 患児に望ましい方針を検討する。

なお, 治療の差し控えや中止を検討する際, 必要に応じて当該施設の倫理委員会や倫理的問題を議論するカンファレンスを開催することを検討する。

2. 患児家族への説明

患児家族への説明の際は, 両親同席が原則であり, 必要があれば両親が信頼する人(祖父母など)を立ち会わせてもよい。現在の診断名, 病態, 血液浄化療法などの治療をした場合, しない場合, 各々の利益と不利益(合併症), 予後(後遺症および生命予後)を, 十分に, かつわかりやすく説明する。このとき, 重要な内容は文書にて提供するのが望ましい。また, AKIに対する急性血液浄化療法であっても, 永続的なRRTが必要となる可能性があること, およびその場合の患児と患児家族の負担についての説明も必要である。また, いったん方針が決まっても, その後, 患児家族の気持ちの変化に基づいて見直すことができることも伝えておく。

患児家族への説明内容や決定した方針については, その経過を診療録に記載する必要がある。特に, 治療を差し控えた場合, その根拠を話し合いの経過や内容とともに記載することは重要である。なお, 患児家族と医療チームの間で方針についての合意が得られない場合は, 倫理委員会など複数の専門家からなる委員会より助言を得るのが望ましい。

3. その後のフォローと治療方針の見直し

いったん方針が決定した後も, 患児家族への継続的な精神的支援が必要である。血液浄化療法を開始していても, その後不可逆的な障害が進行し, 中止することも起こりうる。一方で, 行わないと決まった後に, 気持ちの変化などで行うことになることもありうる。このような治療方針の見直しを考慮する場合などは, 再度話し合いの場を設ける。また, 治療方針の変更の際は, 適宜医療チーム内で合意を得ることが望ましい。

継続していた透析の中止を御家族が希望された場合などの際は, それが一時的な感情などではなく, 十分に状況を把握して熟慮したうえで決定されたものであることを確認する必要がある。また, その場合, 中止後早期に死亡する可能性もあり, 治療を中止するタイミングについても相談して決定する。

なお, 急性脳炎・脳症や頭部外傷など, 後天的な要因で重度の脳障害を合併した場合も, 上記の手順で行う。また, 患児本人の意識が明確で, 意思表示ができるけれども生命予後が不良であるような場合(年長児の末期の悪性腫瘍など)では, 本人の意思を最優先とし, 尊重する。その場合, 本人にどの程度の医療情報を伝えるかは, 患児家族と相談のうえ, 事前に決めておく必要がある。

文献検索

文献はPubMed および医中誌で, 2015年8月30日以前の期間で検索を行い, 検索結果から本CQに関連する論文を抽出した。

文献

1. 杉本健郎, ほか. 超重症心身障害児の医療的ケアの現状と問題点 全国8府県のアンケート調査. 日小児会誌 2008; 112: 94-101. 医中誌: 2008244184
2. 日比野 聡, ほか. 腹膜透析および経管栄養管理中に甲状腺機能低下を認めた重症心身障害児の1例. 日小児腎不全会誌 2013; 33: 67-69. 医中誌: 2014059745
3. 秋岡祐子, ほか. 6年間の在宅腹膜透析治療を継続している超重症心身障害児の1例. 東女医大誌 2013; 83 臨増: E670-E674. 医中誌: 2013355111
4. 渡邊常樹, ほか. 末期腎不全に至り透析導入を考慮している4p-症候群の1例. 日小児腎不全会誌 2012; 32: 73-74. 医中誌: 2013016403
5. 田中悦子, ほか. 重症心身障害児に透析を導入した2例. 日小児腎不全会誌 2012; 32: 58-60. 医中誌: 201301639
6. 太田和秀, ほか. 重症心身障害児における腹膜透析導入の試み 障害児への腎不全治療に関して考察する. 日小児腎不全会誌 2010; 30: 258-259. 医中誌: 2010340471

7. 上原朋子, ほか. 低形成/異形成腎を伴わず, 透析導入に至った Williams 症候群の 1 例. 日小児腎不全会誌 2010; 30: 253-254. 医中誌: 2010340469
8. 里村憲一, ほか. 在宅腹膜透析を行った重症心身障害児 5 例の検討. 日小児腎不全会誌 2010; 30: 184-186. 医中誌: 2010340443
9. 奥川奈津美, ほか. 重症 Lowe 症候群患者の PD 導入と管理. 小児 PD 研究会誌 2009; 21: 29-31. 医中誌: 2010203823
10. 近本裕子, ほか. 障害をもった児における腹膜透析療法の問題点 精神運動発達遅滞を併せもつ腹膜透析患児における生体腎移植の経験. 小児 PD 研究会誌 2007; 19: 36-37. 医中誌: 2010203819
11. 石倉健司, ほか. 腎不全透析期の複合的障害児の実態. 小児 PD 研究会誌 2007; 19: 23-25. 医中誌: 2010203815
12. 久保田千賀子, ほか. 脳性麻痺・MRSA 保菌者である腎不全患児の PD 導入へ向けての関わり. 小児 PD 研究会誌 2007; 19: 17-20. 医中誌: 2010203813
13. 古宅真琴, ほか. 知的障害のある学童への腹膜透析導入や腎移植のためのプレパレーション. 日小児腎不全会誌 2009; 29: 258-260. 医中誌: 2010070098
14. 柳原俊雄. 【末期腎不全の治療選択】 実地医療の現場における諸問題 小児 治療をしないという選択はあるか. 腎と透析 2007; 62: 1078-1081. 医中誌: 2007275065
15. 大和田葉子, ほか. 脳性麻痺児の慢性透析を経験して. 日小児腎不全会誌 2005; 25: 196-198. 医中誌: 2006166468
16. 犬塚信子, ほか. 重複障害を有する小児 CAPD の一症例. 小児 PD 研究会誌 2001; 14: 30-33. 医中誌: 2003174704
17. 宿谷明紀, ほか. 慢性腎不全に対し CAPD 施行中の有馬症候群の 1 例. 日小児腎不全会誌 2000; 20: 112-115. 医中誌: 2003158113
18. 波多江 健, ほか. Mental retardation を伴う小児の CARD. 日小児腎不全会誌 1996; 16: 198-199. 医中誌: 1997039195
19. 小林裕之, ほか. 先天異常を伴った小児 CAPD の 3 例. 小児腎不全研究会誌 1992; 12: 173-175. 医中誌: 1993178184
20. 風張幸司, ほか. 脳性麻痺患児における CAPD 管理. 小児腎不全研究会誌 1991; 11: 181-183. 医中誌: 1992158901
21. 田中弘之, ほか. 重症心身障害児の慢性腎不全例に対する CAPD 療法の試み. 小児腎不全研究会誌 1985; 5: 169-172. 医中誌: 1986018283
22. 鈴木 大, ほか. 急性腎障害から腎機能が回復せず早期に末期腎不全へ進行し, 長期留置型カテーテルを用いて血液維持透析を行っている Lowe 症候群の 1 例. 日小児腎臓病会誌 2015; 28: 75-80. 医中誌: 2015252752
23. 菅原典子, ほか. 血液透析を導入した精神発達遅滞を伴う慢性腎不全の 3 症例. 日本小児腎臓病会誌 2009; 22: 1-5. 医中誌: 2009174805
24. 設楽佳彦, ほか. 一過性骨髄増殖性疾患による胎児水腫から急性腎不全を呈したダウン症候群の 1 例. 日小児腎不全会誌 2010; 30: 162-164. 医中誌: 2010340434
25. 佐々木裕之, ほか. 慢性腎不全患者に対し腎代替療法を導入し得なかった Down 症の 1 例. 日小児腎不全会誌 2011; 31: 339-341. 医中誌: 2012001948
26. Aksu N, et al. Chronic peritoneal dialysis in children with special needs or social disadvantage or both: contraindications are not always contraindications. Perit Dial Int 2012; 32: 424-430. PMID: 22045099
27. Yavascan O, et al. Chronic peritoneal dialysis treatment in a pediatric patient with Down syndrome. Perit Dial Int 2008; 28: 558-559. PMID: 18708556
28. Kupferman JC, et al. Chronic peritoneal dialysis in a child with Down syndrome. Pediatr Nephrol 1994; 8: 644-645. PMID: 7819019
29. Webb N, et al. Renal replacement therapy in Down's syndrome. Pediatr Nephrol 1993; 7: 771. PMID: 8130101
30. 公益社団法人日本小児科学会 倫理委員会小児終末期医療ガイドラインワーキンググループ. 重篤な疾患を持つ子どもの医療をめぐる話し合いのガイドライン. 2012. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/saisin_120808.pdf
31. 日本集中治療医学会, 日本救急医学会, 日本循環器学会. 救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン～3学会からの提言～. 2014. <http://www.jsicm.org/pdf/1guidelines1410.pdf>
32. 日本透析医学会血液透析療法ガイドライン作成ワーキンググループ. 透析非導入と継続中止を検討するサブグループ. 維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言. 日透析医学会誌 2014; 47: 269-285. 医中誌: 2014259380

10章

高齢者における AKI と倫理的側面

1. AKI 発症リスクとしての加齢

超高齢社会を迎えているわが国において、加齢がリスクとなる病態を把握して、先制的に予防措置をとることは、確実な治療法の確立されていない疾患領域ではますます重要となっている。その中でも、急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) は代表的な病態である。AKI 患者に占める高齢者の割合は高く、近年に至っても経時的に増加している¹⁾。またこの 25 年に渡って報告されてきた多数の観察研究において、加齢は AKI 発症の有意なリスクとされてきた^{2,3)}。

あらゆる AKI のリスク病態として、発症前の腎機能低下があげられ、慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者は AKI の高リスク群である。腎硬化をベースとして加齢とともに糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) が低下することから、加齢は CKD の原疾患とも考えられ、このことから AKI の普遍的なリスクといえる^{4,5)}。また本ガイドラインでは個々の AKI 病態におけるリスク因子を検討しているが、心臓手術 (CQ3-1)、急性心不全 (CQ3-3) および敗血症 (CQ3-4) における AKI の発症においては、加齢が AKI 発症の独立したリスクとされている。本ガイドラインでは CQ として取り扱わなかったが、院外発症の AKI として重要な脱水による腎前性 AKI についても、もともと高齢者においては体液量が少ないことや動脈硬化などにより腎血流が限定されていることから、高齢者は脱水による AKI 発症の高リスク群である⁶⁾。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬や利尿薬、高齢者に多用される非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drug : NSAID) やビタミン D 製剤 (による高カルシウム血症) などはその増悪因子として関与する⁷⁾。さらに造影剤やアミノグリコシド系抗菌薬などによる薬剤性 AKI に関して、高齢者は高リスク群であることが知られている^{8,9)}。これらの AKI に関連する薬剤に関しては、高齢者への曝露を必要最小限にすることが重要である。また、尿路閉塞による閉塞性腎障害や ANCA 関連血管炎による急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) は、高齢者に多く認められ

る AKI の原因である。

AKI の診断に際して、本ガイドラインでは KDIGO 診断基準を推奨しているが、高齢者においてはその使用に注意が必要である。KDIGO 診断基準を用いた AKI 診断にはベースラインの腎機能が必要であるが、実臨床では不明なことも多く、簡便的に推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) = 75 と仮定して MDRD 式 [もしくは日本人用の血清クレアチニン (serum creatinine : sCr) - eGFR 推算法] を用いて逆算した sCr を用いることが許容される。ただし高齢者の腎機能の標準値として eGFR = 75 は過大であることが多く、その場合にこれを用いて逆算した sCr は過小となることから、AKI 診断の偽陽性 (過剰診断) が増加すると推定される。一方、高齢者における AKI は腎再生能力の低下から重症化しやすく、また身体の脆弱性や心血管合併症などから、成人を対象とした生命・腎機能予後の予測結果とは異なる経過をたどる可能性が高い。以上より、AKI 発症のリスクが高い高齢者においては AKI 診断に高い正確性が求められることから、高齢者に特化した AKI 診断基準の整備が今後の課題と考えられる。

2. 高齢者 AKI に対する血液浄化療法

前述のように、加齢は AKI 発症の高リスクとなることが明らかになっている^{1,2)}。わが国をはじめ先進国では、人口の高齢化を背景に AKI の発症頻度は増加している。特にその傾向は男性に強い^{3~5)}。血液浄化療法を必要とする症例は高齢者 (特に 75 歳以上) にて頻度が増加しつつある⁶⁾。トルコからの観察研究では、平均年齢 79.99 歳の KDIGO の AKI 基準にて診断された 193 例中 43 例 (22%) に血液浄化療法が施行され、退院後に必要となった 16 例 (12.7%) の患者を含めると血液浄化療法は 37.7% の患者が必要となっている⁷⁾。

AKI が高度に進展して尿毒症症状を呈した場合に、高齢者を含む AKI 症例にて血液浄化療法施行が生命予後を改善してきたことは間違いない⁸⁾。しかしながら、高度に進展した血液浄化療法の適応となるべき高齢者 AKI に対して、

血液浄化療法を施行する群と施行しない群にて、生命予後を主要評価項目に行われたランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) 研究ならびにシステマティックレビューはない。これまでに後ろ向きコホート研究が、少数ではあるが高齢者 AKI で報告されている。中国・北京における持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy : CRRT) を必要とした 80 ~ 100 歳の高齢者 AKI 例 41 例にて、生命予後に及ぼす因子を検討した Liu らの報告がある⁹⁾。この報告では CRRT が施行された AKI では、APACHE II スコアが最も強い生命予後関連因子であり、そのほかには侵襲臓器数と低アルブミン血症の重要性が指摘されており、年齢自体は生命予後には無関係であったとしている。これは高齢者のみではなく、AKI 症例全般に比較的普遍的に認められる結果であり、AKI ステージが進行性で重症化が認められれば、高齢者であっても血液浄化療法の施行も考慮すべきことを示唆しているのかもしれない。しかしながら、もう少し幅広い年齢層 (≥ 65 歳) で同様の観察を行った Kayatas らの報告では、低いヘモグロビン (hemoglobin : Hb) ・血圧低下・高 CRP に加えて加齢も予後関連因子にあげている⁷⁾。このほか、わが国においては大きな争点にはならないが、アメリカにおいては血液浄化療法が必要な高齢者の ICU 収容症例において、非白人症例にて予後が悪いと報告され、人種差が注目されている^{10,11)}。

高齢者の AKI は、AKI のみならず従来からもっている合併症が予後を左右することも少なくない。この現象は維持血液透析 (hemodialysis : HD) 症例でも認められており、AKI 症例のみでなく高齢者では普遍的なようである¹²⁾。ICU に入室した高齢 AKI 症例では、明らかに認知症や譫妄状態の発症が多いことが報告され¹⁰⁾、フレイル (虚弱) の高齢者においては AKI の罹患率が高く、血液浄化療法が必要とされる可能性が高く、予後としての ADL 低下も進むという報告もある^{11,13)}。従って、高齢者 AKI 症例においては単なる歴年齢のみでは判断せず AKI の重症度や進行速度に加え、AKI 発症前の健康状態の情報収集を十分に行い、血液浄化療法施行を考慮すべきと考えられる。上記に述べたような限られた報告ではあるが、高齢 AKI 症例であっても、AKI 発症前には大きな健康障害が認められず日常生活を営んでいた症例においては、高齢者ということのみで血液浄化療法をいたずらに回避することは推奨しない。逆に言うと、AKI 発症前に数多くの併存合併症を有し、既に AKI 発症前から ADL が低い症例においては腎予後はもちろん生命予後も悪い可能性が高く、血液浄化療法の施行は十分

に考慮し決定する必要がある¹³⁾。こうした議論に確かな答えを出すには、高齢 AKI 症例において前向きに多数例で RCT にて血液浄化療法の有効性とサブ解析による有効群を明らかにする必要があるが、容易ではないだろう。しかしながら、Yale 大学の Coca らは、こうした高齢者 AKI に対する RCT の実施を推奨している¹⁴⁾。

本来ならば医療経済的な要素が最も患者サイドからすると決定要因としては大きいですが、わが国では医療経済学的には恵まれた公的医療保険状況にあるため、医療経済の側面 (費用負担) が血液浄化療法の有無を決定する要因としては大きなインパクトをもたない。このため、患者側の社会的な要因と、医学的な観点と医療施設における診療能力の医療側の要因で決定されてくると考えられる。

3. 高齢者 AKI と CKD への移行

AKI の腎予後は必ずしも良好ではない。AKI 生存者の中で 20 ~ 50% がいずれかの時点で CKD へ移行することを示す観察研究も報告されている。AKI は CKD の新規発症に関与するだけでなく、既存の CKD の加速因子ともなりうる。もともと腎機能正常者に AKI が発症すると、発症前の状態に回復することがなければ、以下の 3 経路をたどる。① AKI 発症後、直接末期腎不全 (end-stage kidney disease : ESKD) へと至る (AKI to ESKD)、② AKI からの腎機能が不完全に回復し CKD へ移行する (AKI to CKD)、③ AKI 発症からいったん腎機能は回復するが、その後、CKD へ移行する (AKI to subclinical CKD)。さらに 30% の AKI 患者は基礎に CKD を有していることが示されている。この場合は前記 3 経路に加えて、AKI 後の CKD 増悪 (AKI to worsening CKD) が加わる。

CKD の有病率は成人の 10% 以上と推定されている。高齢とともに腎機能は低下するため、高齢者では CKD の有病率はさらに高く、65 歳以上では 30 ~ 40% が CKD に該当する。AKI 発症後の CKD への移行リスク因子として糖尿病、高血圧、心不全、腎機能低下、低アルブミン血症などと並んで加齢が抽出されている。高齢者と非高齢者における AKI 発症率の相違、腎機能予後の相違に関して詳細な比較検討は十分になされていない。しかしながら、高齢者で CKD の有病率が高く、加齢自体が CKD 移行リスクと関与することを勘案すると、AKI 後の腎機能予後が非高齢者より良好であることは想定しづらい。非若年者以上に AKI の発症予防、早期発見、重症化予防に留意する必要があるだろう。

アメリカの高齢者 (65 歳以上) 医療保険制度であるメ

ディケア加入者を対象として、高齢者における AKI の腎予後が解析されている¹⁾。23 万人余りを対象に調査した結果、12%がCKDに該当し、3.1%にAKI発症が認められた。AKIを発症した患者の34%がCKDを有していた(AKI+CKD)。AKI + CKD患者はAKI単独と比較してその後の生存率が不良であった。退院後2年間以内にESKDへ移行するリスクも解析され、ESKD発症のハザード比は、AKI+CKDでは41.19、AKI単独で13.0、CKD単独で8.43であることが示された。CKDを有する高齢者がAKIを発症するとその後の腎予後が不良であることが明らかになった。

AKIの重症度、頻度も独立してCKDへの移行リスクに関与することも報告されている。メディケア加入者のうち心筋梗塞で入院した高齢者を対象として、入院後のAKI発症と予後との関係が後ろ向きに解析されている²⁾。sCrの上昇を0.1~3.0 mg/dLの間で4分位に分割して解析すると、最もsCrの上昇率の高い4分位では、糖尿病、高血圧、心筋梗塞・うっ血性心不全・脳血管障害の既往率が高く、腎機能が低下していた。これら諸因子で補正したところ、sCrの上昇率とAKI発症後の末期腎不全への移行率、死亡との間に有意な相関があることが示された。高齢者においてAKIの重症度が腎予後、生命予後と関連することが示された。AKIの発症回数とCKDへの移行率との間に関連があることも示されている。糖尿病を合併するアメリカ退役軍人を対象とした研究では、AKI単回発症群と比較して複数回発症群において、ステージG4 CKDへの移行率が高く、AKI発症回数とCKD移行率との間に相関があることが示された³⁾。高齢者にはCKD合併率が高く、CKD合併例におけるAKI後の腎機能予後が不良であることを勘案すると、非高齢者以上にAKI発症に関して注意を払う必要があると言える。

4. 高齢者 AKI 治療にあたっての倫理的考察

高齢者は AKI の高リスクであり、腎予後・生命予後は若年者より不良である

この点については、すでに本ガイドラインで論じられているところであり、文献的にも報告は多い^{1~3)}。AKI患者における透析、非透析の比較研究において、sCrが3.8 mg/dL未満の透析は非透析と比較して害となると結論しており、Wilsonらは筋肉量減少状態、すなわちフレイル患者での透析が有害であるとの見解をとっている⁴⁾。これらの知見から得られるメッセージとして、高齢者においては、AKIは治癒する一過性の病態ではなく、むしろ長期入

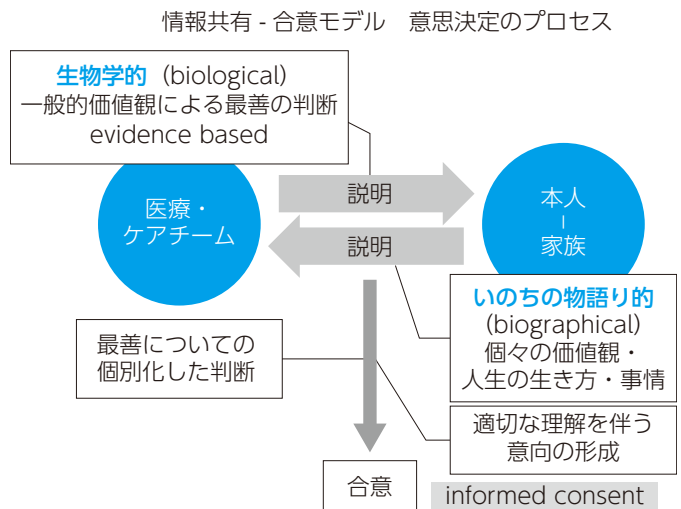


図 情報共有モデルに基づく意思決定プロセス
(文献 8 より引用、一部改変)

院、合併症増加、そして死亡率上昇につながる重篤な状況であると認識する必要がある。そして高齢者 AKI 患者においては透析開始という選択は生命予後や慢性透析移行という予後の面に対する影響のみならず、患者の生活の質 (quality of life : QOL) にも重大な影響をもつことも意識する必要がある。

高齢者 AKI 患者治療における留意点

Crewsらは、高齢者 AKI 患者において、より早期からの透析導入はむしろ害をなす可能性があることを示し、また下記の shared decision making を透析導入にあたって実施することで、より患者中心のケアが行え、そしてこのプロセスを経た高齢者は、透析導入を控える傾向があることを明らかにした⁵⁾。これらの事実を踏まえて高齢者 AKI 患者の透析療法開始にあたっては、純粋な病態からの適応判断に留まらない総合的な判断、および適切な患者 (もしくは代諾者) との対話とそこから得られる合意形成が極めて重要であると考えられる。この過程は shared decision making (情報共有モデルに基づく意思決定プロセス) と呼ばれ (図)、アメリカでは Renal Physicians Association から [Shared Decision Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis, 2nd Edition] としてガイドラインが刊行されている⁶⁾。適宜参考にしていただきたい。また、このガイドラインを基に改変、作成された「高齢者 AKI 患者の透析療法適応評価調査票」を試案として提示しておく (表)⁷⁾。また、わが国でも高齢者への透析導入にあたって患者とともに考えるプロセス

表 高齢者 AKI 患者の血液浄化療法適応評価調査票 (試案)

高齢者 AKI 患者の透析実施に関する評価項目	
(1)	患者の年齢は？
(2)	患者の合併症の有無とその重症度は？
(3)	推定される予後，特に透析実施下での予後はどうか？
(4)	患者の ADL 状況と，介護施設入所状況は？
(5)	患者の栄養状態はどの程度か？
(6)	患者は意思決定能力を有しているか？もし意思能力がないなら，事前指示はあるか？それがなければ，代諾者はだれか？
(7)	患者は痛みや苦痛があってもできるだけ長く生きたいと望んでいたか？それとも痛み，苦痛のない状況で生存期間が短くなってもよいと考えていたか？また，医療機器に依存して生存することを望んでいたか？
(8)	患者は透析関連合併症の高リスク者か？また，安全に透析を実施できるよう協力可能な状態か？
(9)	限られた時間の中で行う試行的透析療法によって，患者の透析への耐性と患者の全般的安寧状態が改善するか否かを判断することは適切か？
(10)	慢性透析への移行可能性はどの程度と見積られるか？もし慢性透析となるなら，患者は維持透析の適応状態か？

(文献 7 より引用，一部改変)

ノートが作成されており，こちらも参考になるかと思われる⁸⁾。今後診療の場で，このような観点から高齢者 AKI 患者の治療適応を考える (shared decision making) 機運が一層進展することを期待したい。

高齢化の進行とそれに伴う社会保障費の増大

わが国は国際的にみても比類なき超高齢社会であり，今後もその傾向は続くことが予測されている。平成 26 年度の高齢化率は 26.0% に至っており，内訳としては，65～74 歳で総人口の 13.4%，75 歳以上で 12.5% を占めている。未来予測では平成 37 年には高齢化率は 30% を超えるとされる。また平成 24 年度の国民全体の社会保障給付費は 108 兆 5,568 億円となり過去最高の水準となった。その国民所得に占める割合は，昭和 45 年度の 5.8% から 30.9% に増加しているが，高齢者関係給付は平成 24 年度支出の 68.3% を占める⁹⁾。医療費に限ってみると，平成 24 年度の国民医療費約 45 兆円のうち約 18 兆円 (44%) が後期高齢者 (75 歳以上，総人口の 12.5%) の医療費となっている。このような医療経済的な要因も，高齢者における AKI 診療に少なからず影響を与えようことを認識すべきであろう。

文 献

1. AKI 発症リスクとしての加齢

- Hsu CY, et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 208-212. PMID : 17507907
- Uchino S, et al. Acute renal failure in critically ill patients : A

- multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 ; 294 : 813-818. PMID : 16106006
- Zhang L, et al. The clinical features and outcome of crush patients with acute kidney injury after the Wenchuan earthquake : Differences between elderly and younger adults. *Injury* 2012 ; 43 : 1470-1475. PMID : 21144512
- Rule AD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 561-567. PMID : 20439574
- Grams ME, et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 591-601. PMID : 25943717
- Samir AH. Renal disease in the elderly. *Med Clin N Am* 1983 ; 67 : 463-480. PMID : 6338324
- Chaumont M, et al. Acute kidney injury in elderly patients with chronic kidney disease : do angiotensin-converting enzyme inhibitors carry a risk? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016 ; 18 : 514-521. PMID : 27080620
- Mehran R, 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. PMID : 15464318
- Kane-Gill SL, et al. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness : a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 65 : 860-869. PMID : 25488106

2. 高齢者 AKI に対する血液浄化療法

- Uchino S, et al. Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients : A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 ; 294 : 813-818. PMID : 16106006
- Zhang L, et al. The clinical features and outcome of crush

patients with acute kidney injury after the Wenchuan earthquake : Differences between elderly and younger adults. *Injury* 2012 ; 43 : 1470-1475. PMID : 21144512

3. Hsu CY, et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 208-212. PMID : 17507907
4. Skarupskiene I, et al. Changes of etiology, incidence and outcomes of severe acute kidney injury during a 12-year period (2001-2012) in large university hospital. *Nephrol Ther* 2016. [Epub ahead of print] PMID : 27320371
5. Bagshaw SM, et al. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand : a multi-centre cohort analysis. *Crit Care* 2009 ; 13 : R45. PMID : 19335921
6. Carlson N, et al. Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury in Denmark 2000-2012 : Time Trends of Incidence and Prevalence of Risk Factors-A Nationwide Study. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0148809. PMID : 26863015
7. Kayatas K, et al. Acute kidney injury in the elderly hospitalized patients. *Ren Fail* 2014 ; 36 : 1273-1277. PMID : 24986184
8. Palevsky PM. Renal replacement therapy in acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013 ; 20 : 76-84. PMID : 23265599
9. Liu S, et al. Application of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in elderly patients. *Int J Clin Exp Med* 2015 ; 8 : 9973-9978. PMID : 26309685
10. Chima-Melton C, et al. The Impact of Race on Intensity of Care Provided to Older Adults in the Medical Intensive Care Unit. *J Racial Ethn Health Disparities* 2016 ; 3 : 365-372. PMID : 27271078
11. Wilson FP, et al. Dialysis versus nondialysis in patients with AKI : a propensity-matched cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 673-681. PMID : 24651073
12. Lin YT, et al. High Cost and Low Survival Rate in High Comorbidity Incident Elderly Hemodialysis Patients. *PLoS One* 2013 ; 8 : e75318. PMID : 24040407
13. Abdel-Kader K, et al. Acute Kidney Injury in the Elderly. *Clin Geriatr Med* 2009 ; 25 : 331-358. PMID : 19765485
14. Coca SG. Acute Kidney Injury in Elderly Persons. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 122-131. PMID : 20346560

3. 高齢者 AKI と CKD への移行

1. Ishani A, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD

among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 223-228. PMID : 19020007

2. Newsome BB, et al. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Archives of internal medicine* 2008 ; 168 : 609-616. PMID : 18362253
3. Thakar CV, et al. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2567-2572. PMID : 21903988

4. 高齢者 AKI 治療にあたっての倫理的考察

1. Abdel-Kader K, et al. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2009 ; 25 : 331-358. PMID : 19765485
2. Ishani A, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 223-228. PMID : 19020007
3. Wong SP, et al. Healthcare intensity at initiation of chronic dialysis among older adults. *J Am Soc Nephrol*. 2014 ; 25 : 143-149. PMID : 24262795
4. Wilson FP, et al. Dialysis versus nondialysis in patients with AKI : a propensity-matched cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 673-681. PMID : 24651073
5. Crews DC, et al. Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness (DEcIDE) Patient Outcomes in End Stage Renal Disease Study Investigators. Predialysis health, dialysis timing, and outcomes among older United States adults. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 370-379. PMID : 24158988
6. Shared Decision Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis, 2nd Edition. <https://www.renalmd.org/catalogue-item.aspx?id=682>
7. Akbar S, et al. The ethics of offering dialysis for AKI to the older patient : time to re-evaluate? *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 1652-1656. PMID : 24812422
8. 大賀由花, ほか(著), 会田薫子(編), 清水哲郎(監修). 高齢者ケアと人工透析を考える—本人・家族のための意思決定プロセスノート—. 東京 : 医学と看護社, 2015.
9. 平成 27 年版高齢社会白書 : <http://www8.cao.go.jp/kourei/white-paper/w-2015/html/zenbun/index.html>

欧文

α ₁ MG	32
β ₂ MG	32
AKIN	1, 2, 73
AN69ST 膜	69
ANCA 関連血管炎	86
CRRT	62
FENa	25, 35
FEUN	25, 35
ICU	22
IL-18	75
IRRT	62
KDIGO	1, 3, 73
KIM-1	75
L-FABP	28, 32, 75
L 型脂肪酸結合蛋白	28
MDRD 式	5
MELD スコア	12
NGAL	28, 32, 35, 75
PMMA 膜	69
pRIFLE	72, 73
QOL	70
RIFLE	1, 2
shared decision making (共有意思決定)	83, 88
SLED	62, 63
SOFA スコア	58
The 0by25 initiative GLOBAL SNAP-SHOT 研究	19

ア行

アミノグリコシド系抗菌薬	86
アルガトロバン	65
医療チーム	84
院外発症 AKI	19
院内発症 AKI	19
栄養療法	52
オフポンプ手術	10

カ行

カルペリチド	43
肝移植	12
間欠腎代替療法	80
肝臓手術	12
急性心不全	15
急性腎不全	1
急速進行性糸球体腎炎	86
クエン酸	65, 66
血液浄化量	60
血液浄化療法	54
血液透析	60, 62

血液濾過	55
血糖管理	52
高カリウム血症	46
抗凝固薬	65
高齢者	86
高齢者 AKI 患者の透析療法適応評価調査票	88
極低出生体重児	74
コ克蘭レビュー	43

サ行

サイトカイン	69
シスタチン C	28, 32, 38, 75
持続血液濾過	60
持続血液濾過透析	55, 60, 62
持続的腎代替療法	58, 60, 62, 80
持続的低効率血液透析	60
周術期	9
重症心身障害児	83
術前腎機能低下	9
術中低血圧	12
術中輸血量	12
腫瘍崩壊症候群	60
循環動態	62, 63
浄化膜	68
小児	72
小児急性血液浄化ハンドブック	80
小児集中治療管理	80
腎灌流圧	25
心機能低下	15
人工心肺	9, 10
腎後性	1, 25
心腎症候群	15
腎性	1, 25
腎性 AKI	25, 35
新生児	72, 73, 77
新生児 AKI	77
新生児修正 KDIGO 診断基準	73
腎前性	1, 25
腎前性 AKI	25, 35
心臓手術	9
腎代替療法	54
心不全	15
心房性ナトリウム利尿ペプチド	43
腎予後	70
生活の質	70
造影剤	86
早期診断マーカー	28

タ行

体液過剰	46, 77
------	--------

体液過剰率	77
多臓器	1
蛋白質制限	52
長期予後	70
低分子ヘパリン	65
低用量ドーパミン	49
電解質異常	52
ドーパミン	49

ナ行

ナトリウム排泄分画	25, 35
尿浸透圧	35
尿素窒素排泄分画	25, 35
尿中浸透圧	25
尿沈渣	25, 35
尿量	7, 58
脳心血管予後	70
脳性ナトリウム利尿ペプチド	43

ハ行

敗血症	1, 17, 22
肺手術	13
ハイフラックス膜	67
播種性血管内凝固	63
発症前腎機能低下	17
非ステロイド性抗炎症薬	86
ビタミンD製剤	86
非敗血症性	22
肥満手術	13
腹膜透析	80
閉塞性腎障害	86
ヘパリン	65

マ行

慢性腎臓病	71
マンニトール	47
未分画ヘパリン	65
無抗凝固薬	65
メシル酸ナファモスタット	65

ラ行

ループ利尿薬	46
レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬	17
連日透析	63
濾過流量	60