

# AKIのエンドポイント

Endpoints in acute kidney injury clinical studies

一色 玲\*<sup>1</sup> 土井研人\*<sup>2</sup>

Rei ISSHIKI and Kent DOI

## はじめに

### AKI 診断基準の確立：ARF から AKI へ

急性腎不全 (acute renal failure : ARF) という言葉が文献上初めて使用されたのは 1941 年、圧挫症候群に生じた急激な腎機能低下についての論文においてである<sup>1)</sup>。以後“ARF”という用語が用いられるようになったが、その明確な定義や診断基準は存在せず、35 以上の急性腎不全の定義が存在した<sup>2)</sup>。これに対して、国際的に統一された診断基準の確立を目指して腎臓内科医や集中治療医などの専門家が集まり 2004 年に RIFLE 基準が、2007 年に AKIN 基準が提唱された。同時期に急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) という概念が提唱されたが、これは、従来の ARF よりも障害が軽度で治療に対する反応性が期待できる病態を含めた疾患概念であり、より早期の介入を目指し予後の改善を期待して作られた概念である。そして、2012 年には RIFLE 分類と AKIN 基準を統合する形で KDIGO (Kidney Disease : Improv-

ing Global Outcomes) 分類が発表され (表 1)、AKI の国際的診断基準が確立されたと言えるであろう。本邦でも、2016 年に日本腎臓学会、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 学会合同で「AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン」が刊行された。統一された AKI のガイドラインが発表されたことで、多施設間での AKI の比較検討がされやすくなり、今後、さらに AKI の臨床研究が増加することが期待されている。

## AKI の臨床研究におけるエンドポイント

### 1. クレアチニン値、尿量：AKI 診断基準

RIFLE 基準、AKIN 基準、KDIGO 分類が発表され、AKI 領域における臨床研究では、これらの基準に準拠したクレアチニン値や尿量をエンドポイントとして用いた研究を多く見かけるようになった。AKI の発症予防の評価を目的とした研究では AKI の診断自体がエンドポイントとなり、

表 1 2012 年に発表された KDIGO による AKI 診断基準

定義		
病期	sCr 値	尿量
stage 1	sCr 0.3 mg/dL 以上上昇 (48 時間以内) or sCr の基礎値から 1.5 ~ 1.9 倍上昇	0.5 mL/kg/時未満, 6 ~ 12 時間持続
stage 2	sCr の基礎値から 2.0 ~ 2.9 倍上昇	0.5 mL/kg/時未満, 12 時間以上持続
stage 3	sCr の基礎値から 3.0 倍以上の上昇 or sCr 4.0 mg/dL 以上 or 腎代替療法開始	0.3 mL/kg/時未満, 24 時間以上持続ないしは 12 時間以上の無尿

\*<sup>1</sup> 東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部, \*<sup>2</sup> 同 救急科

表2 AKI 臨床研究のエンドポイント

	一般的な定義	問題点
Acute Kidney Injury	KDIGO ステージ1~3あるいは2~3	AKI ステージ1 では生存率を悪化させないとの報告もある。一方で, AKI 発症とみなされなくとも subclinical AKI を発症している可能性がある。
増悪	AKI ステージの上昇 あるいは腎代替療法の施行	AKI 診断時にすでに腎傷害が存在している可能性や, 腎代替療法施行の判断は臨床医によって異なる可能性がある。
回復	ベースライン sCr の 1.5 倍未満への低下	ごく軽度の腎機能低下(あるいはバイオマーカーの上昇)が重要である可能性がある。
AKI バイオマーカー	AKI バイオマーカーの上昇(カットオフ値は異なる)	
MAKE		
死亡	フォローアップ期間内の死亡	AKI 以外の疾患が死因である可能性がある。
維持透析への移行	フォローアップ期間内に維持透析へ移行	急性血液浄化とは異なり維持透析の選択は患者背景が強く影響する。
CKD 進展	ベースラインの eGFR から 25% 以上あるいは 50% 以上低下	eGFR 低下の判断には複数回の測定が必要である。

(文献4より引用, 改変)

AKI の治療を評価する研究では AKI の増悪(AKI ステージの上昇ないし腎代替療法の施行), AKI の回復(ベースラインクレアチニン値の 1.5 倍未満への低下)をエンドポイントとすることが考慮される(表2)。

一方で, AKI 診断基準をエンドポイントとして用いることの問題点も指摘されている<sup>3)</sup>。一つには AKI を発症したとしても軽症の AKI (特に AKI ステージ1 で尿基準のみ該当している場合)では生存率が悪化しないとの報告がある<sup>4)</sup>。また, AKI の増悪(AKI ステージの上昇あるいは腎代替療法の施行)を評価する際に問題となるのは, 測定時すでに AKI ステージ3 を発症していた場合に実際には腎機能が増悪している症例を増悪と判定できない点や, 腎代替療法施行の判断は施設や個々の臨床医によりばらつきがあることなどが考えられよう。さらに近年問題視されていることは, クレアチニン値や尿量といったいわゆる“機能マーカー”は正常であっても, 尿細管間質に障害を認める場合の患者予後は不良であると報告され始めていることである<sup>5)</sup>。クレアチニン値や尿量のみで診断すると予後不良な高リスク患者を見逃す可能性がある。

## 2. バイオマーカー上昇

近年 AKI の早期診断に臨床応用されている AKI バイオマーカーもエンドポイントとなりうる。前述の通り, クレアチニン値が正常であっても間質傷害マーカーが上昇している患者は予後が不良であることが報告され始めており, これを受けて近年 Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) は, AKI の診断基準に現行のクレアチニン値, 尿量に加えて neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), L-type

fatty acid-binding protein (L-FABP), kidney injury molecule-1 (KIM-1)といった間質傷害マーカーを組み入れる必要性について検討している<sup>6)</sup>。腎障害を機能(function)と傷害(injury)から捉えることで, 新たに認識される病態, すなわちクレアチニン値の上昇は認めないものの間質傷害マーカーが上昇している病態を subclinical AKI と定義しその臨床的意義が検討されている<sup>7)</sup>(図1)。われわれは, ICU 患者において, 急性期のクレアチニン値に加えて AKI バイオマーカーを測定することで患者の予後予測精度が有意に改善することを報告している<sup>8)</sup>。AKI バイオマーカーは, 今後, AKI 研究でサロゲートエンドポイントとして用いられる可能性があるであろう。

## 3. 死亡, 腎代替療法, CKD 進展: Major Adverse Kidney Events (MAKE)

前述したクレアチニン値や尿量, バイオマーカー値をエンドポイントとした場合の大きな問題点は, クレアチニン値やバイオマーカー値の上昇が臨床的に重大なアウトカムに直結するとは限らない点である。AKI の研究においては, 理想的には死亡や腎代替療法などといったハードエンドポイントを評価することが望ましいと言える。死亡に関しては AKI 患者の死亡率が高いことは広く知られており, 米国の報告によると年間 30 万人が AKI により死亡しており<sup>9)</sup>(図2), AKI 患者のうち腎代替療法を施行した ICU 患者における死亡率は 60% にも上る<sup>10)</sup>。さらに近年では, AKI は致死率が高いのみならず, その後高率に慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)に至るということが明らかになってきており, 急性期に生存することができた患者にお

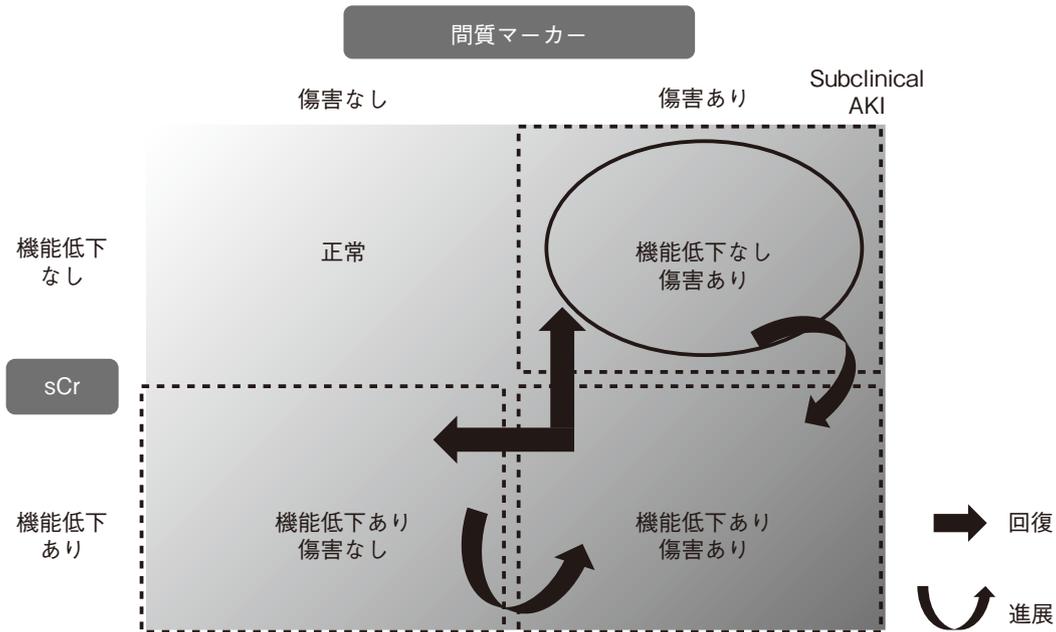


図1 腎機能(function)と傷害(injury)の両面から AKI を評価したシェーマ (文献6より引用, 改変)

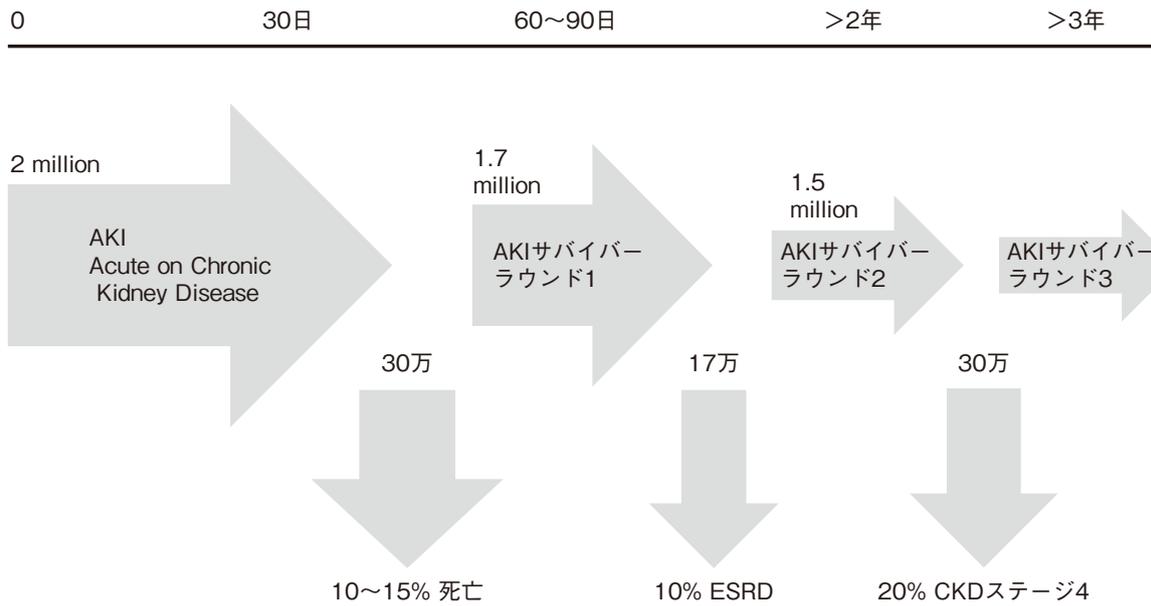


図2 AKIに関連した死亡やCKD進展の推定数(高所得国) (文献9より引用, 改変)

いてもその10%は透析依存状態となり、残りの患者のうち20%は3年以内にCKDステージ4まで進展すると報告されている<sup>9)</sup>(図2)。死亡や維持透析への移行はAKIの臨床研究において重要なエンドポイントである。

一方で、これらのエンドポイントを達成するためには長期間にわたり多くの患者をフォローアップする必要があるが、手間と費用の問題から現実的でない場合が多い。これを解決するために、複合エンドポイントを設定するという

方法がとられることがある。AKIの臨床研究で用いられる複合エンドポイントは、死亡、末期腎不全(end-stage renal disease: ESRD)、CKD進展をまとめた major adverse kidney events (MAKE)である。これらのうち最初に観察されたものをイベントと定義することで、死亡、ESRD、CKD進展のそれぞれ単独のアウトカムを評価する場合よりも必要な対象者数を減らすことができる。

### おわりに

AKIは頻度が高く予後不良な疾患群であることが広く認識されつつある一方で、AKIに対して有効性が証明された治療薬は残念ながら現時点では存在しない。クレアチニン値が上昇する前の早期の段階から介入することで患者予後を改善させることができる可能性を考えると、今後は間質傷害マーカーをサロゲートエンドポイントとして用いる研究が増加するかもしれない。しかし間質傷害マーカーと患者の臨床的に重大なアウトカムとの関連については、現時点ではエビデンスの蓄積が十分ではないといえる。一方で、死亡や維持透析への移行といったハードなエンドポイントを指標とすると、長期の観察が必要となり手間と費用の問題があるため、MAKEといった複合エンドポイントも考慮されるべきである。

適切なエンドポイントの設定により、新規のAKIの治療薬の開発が加速し、AKI患者の予後改善につながることを期待する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文献

1. Beall D, Bywaters EG, Belsey RH, et al. Crush injury with renal failure. *Br Med J* 1941; 1(4185): 432-434.
2. Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8(6): 509-514.
3. Kellum JA, Zarbock A, Nadim MK. What endpoints should be used for clinical studies in acute kidney injury? *Intensive Care Med* 2017; 43(6): 901-903.
4. Lagny MG, Jouret F, Koch JN, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol* 2015; 16: 76.
5. Koyner JL, Shaw AD, Chawla LS, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 (TIMP-2) IGF-binding protein-7 (IGFBP7) levels are associated with adverse long-term outcomes in patients with AKI. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(7): 1747-1754.
6. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int* 2014; 85(3): 513-521.
7. Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI--an emerging syndrome with important consequences. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(12): 735-739.
8. Isshiki R, Asada T, Sato D, et al. Association of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin with long-term renal outcomes in ICU survivors: a retrospective observational cohort study. *Shock* 2016; 46(1): 44-51.
9. Lewington AJ, Cerda J, Mehta RL. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int* 2013; 84(3): 457-467.
10. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(9): 1482-1493.