

急性腎不全

—病態と治療の課題—

菱田 明

浜松医科大学第一内科

key words : 急性腎不全, 多臓器不全, 血液浄化療法, 早期発見マーカー

要 旨

急性腎不全は、医療の足かせとなるばかりでなく、高い死亡率を有する疾患である。死亡率の高い理由は多臓器不全の一つとして発症する急性腎不全が多いことによる。現在治療として行われている利尿薬や低用量ドパミンなどの薬剤、持続的血液ろ過透析などは十分な治療効果を得られていない。今後、急性腎不全の病態の解明とそれに基づく治療薬の開発とともに、腎不全の早期発見マーカーの開発が必要である。

はじめに

急性腎不全は腎臓内科学の分野においてはもちろん、透析医療の分野でも重要な疾患である。しかし、近年の急性腎不全は手術後などに多臓器不全の形で出現すること、また集中治療室（ICU）で発症し管理されることが多いため、腎臓内科医や透析に携わる医師が、全身管理へ関与する度合いが慢性腎不全に比しやや距離感のあるものとなっている。特に臨床研究を行い、その臨床的課題を解決するという取り組みにはさらに遠い存在となっている感がある。

著者は虚血性急性腎不全、シスプラチンや重金属による動物の急性腎不全モデルを使い、急性腎不全の発症機序を検討してきた。その立場から今日の急性腎不全の課題について考えてみたい。

1 なぜ急性腎不全が問題か

急性腎不全の発症頻度については正確な統計情報は無いが、一般的には入院患者の5%に急性腎不全が発症するとされており、日本では年間約7万5千人の患者が発生し、約1万5千人/年が透析療法を受けていると推定されている。急性腎不全の発症頻度の経年的変化について検討したNashら¹⁾によると、入院患者数に占める急性腎不全患者の割合は1979年の4.9%に比し、1996年では7.2%であったと報告しており、医学・医療の進歩にもかかわらず、むしろ増加する傾向にあると考えられる。

急性腎不全の原因としては図1のようなものがあげられる。腎前性腎不全、急性尿細管壊死、間質性腎炎などの原因として薬剤によるものが多いこと、手術後・造影検査後の腎症など医療行為に関連したものが多いことなど、切れ味の鋭い薬剤や、より侵襲的医療の増加が急性腎不全の発症を増加させる要因になっていると考えられる。

急性腎不全の臨床的問題点としては次のような三つの問題がある。第一は、急性腎不全が侵襲的医療の足かせとなっていることであり、第二はその死亡率が高いことである。また第三に、急性腎不全もしくは急激な腎機能低下が、原疾患の予後を悪化させていることである。

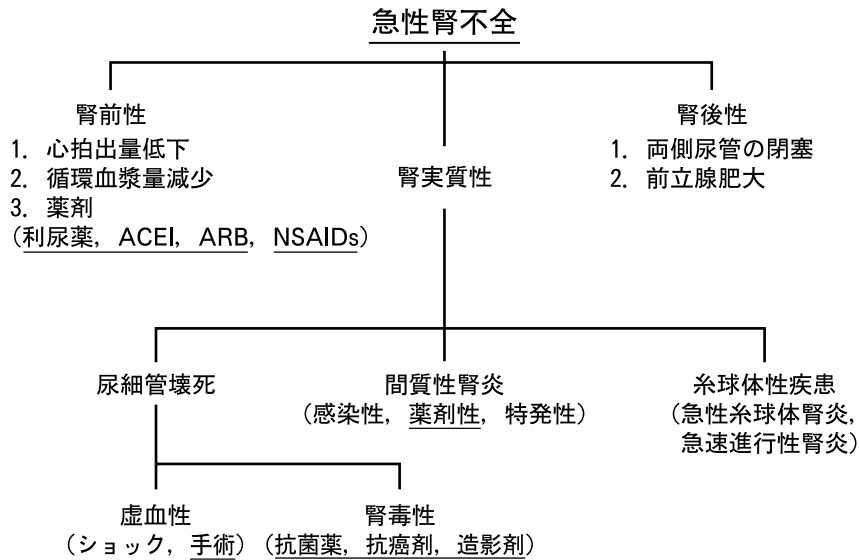


図1 急性腎不全の原因

下線は医療行為が関係するものを示す。

1) 侵襲的医療の足かせ

急性腎不全の原因のところでも述べたように、今日の急性腎不全は医療行為に関連して発症することが多い。シスプラチンによる急性腎不全を例にあげると、シスプラチン投与を受けた患者の2%程度に血清クレアチニン値3 mg/dl以上の腎障害が発症する。この率そのものは決して高くないため、シスプラチンは臨床の場で頻用されている。

しかし、シスプラチンの投与を繰り返すにつれ、腎障害発症頻度が増加する上、徐々に糸球体濾過値が低下し、使用ができなくなるケースが出現する。また、シスプラチン投与時には腎毒性軽減のため2L以上の水分(食塩水)負荷が必要とされている。そのため、腎不全患者や心不全患者ではシスプラチンの恩恵に浴せない、といった問題がある。さらに、シスプラチンの投与量の設定は「腎障害を起こしにくい量」という判断が加えられており、「腎障害という副作用は、がん治療への制約」を加えているという側面を有している。また、腎障害のために開発が断念された新薬の問題を考えると、癌の化学療法に対する足かせとしての腎障害の意味は少なくない。

2) 高い死亡率

急性腎不全を起こした症例の死亡率は、40~60%と高い。この高い死亡率は1956~2003年で変化がない²⁾(図2)。また、世界23カ国で集中治療室内で発症した急性腎不全患者の死亡率を調べた報告³⁾では、平均死

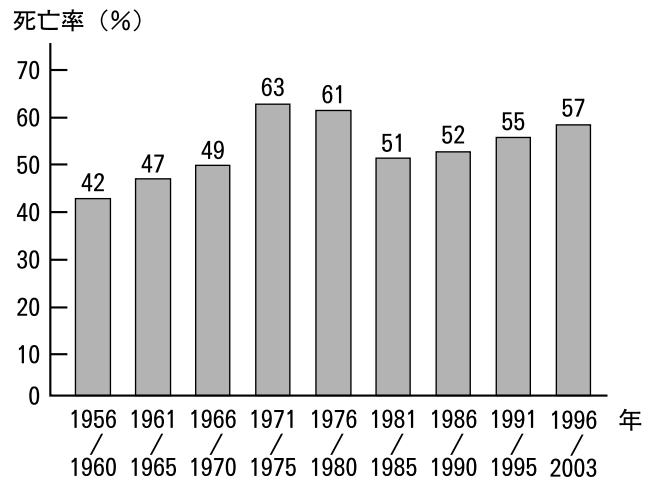


図2 1956~2003年における急性腎不全の死亡率の変化
85論文, 15,987人の急性腎不全の死亡率(文献2より)

亡率が60%前後であり、すべての国で死亡率は50%を超えていた(図3)。

急性腎不全の死亡率が高い原因は「多臓器不全の一つとして発生する急性腎不全」が多いことと、多臓器不全の死亡率が高いことによっており、多臓器不全の救命率の向上が強く要請されている。多臓器不全の発症機序は明らかではないが、炎症を背景に出現する酸化ストレスの増加、好中球の活性化、各種サイトカインの増加(高サイトカイン血症)などがあり、これらとともに組織の虚血が加わることが発生に関与していると考えられている(図4)。

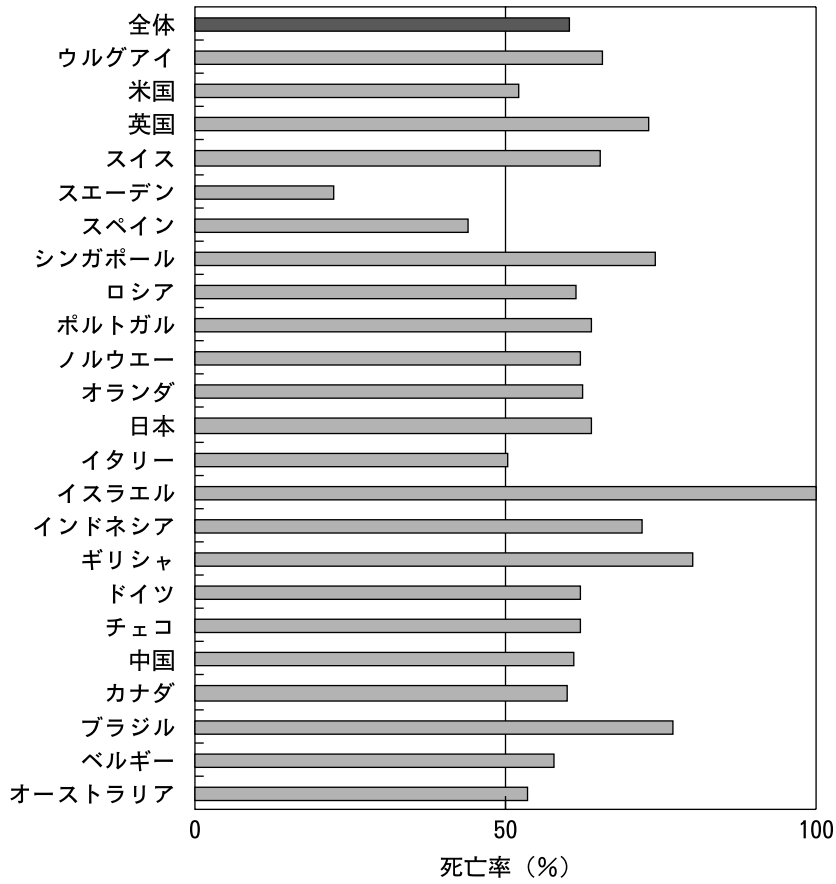


図3 国別の急性腎不全死亡率 (文献3より)

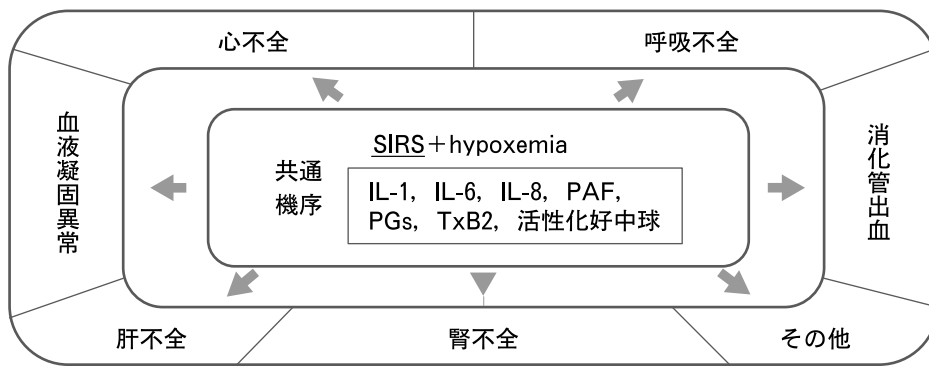


図4 多臓器不全の発症機序
SIRS: systemic inflammatory response syndrome

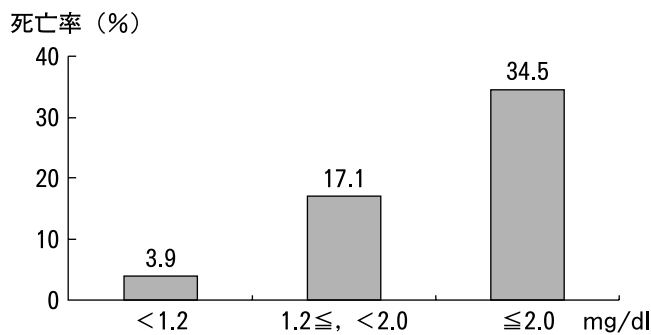


図5 経皮的冠動脈拡張術施行後のScr上昇 (文献6より)

3) 原疾患の予後の悪化

心疾患その他生命予後にかかわる病態がある場合、急性の腎障害が加わると原疾患の生命予後が悪化する。たとえば、心臓手術前後での糸球体濾過値の低下率が高いものでは死亡リスクが高い^{4, 5)}。また、急性心筋梗塞患者での PCI (percutaneous coronary intervention) 施行後の血清クレアチニン値の上昇が高いものでは死亡リスクが高い⁶⁾ (図 5) という報告もある。さらに、心、肝、肺などの移植術後に急性腎不全を発症したものは、その後の死亡リスクが高いとする結果も報告されている^{7, 8)}。

2 急性腎不全の予後改善の取り組み

1) 血液浄化療法の工夫

多臓器不全に伴う急性腎不全の予後改善に向けて、生体適合性膜の使用、持続的血液浄化療法、頻回透析などがなされてきた。しかし、積極的サイトカイン除去や、緩徐な水分除去を目的とした持続的血液浄化療法 (CRRT) と間歇的血液透析 (IHD) を比較した六つの無作為割付研究 (約 600 人を対象) のメタアナリシスの結果では、死亡率においても腎機能回復率においても差なしとの結果に終わり、持続的血液浄化療法が有効という結果はでていない⁹⁾。より生体適合性の良い透析膜を用いることが、生存率の向上に有用であろうとする Hakim¹⁰⁾ や Schiffll ら¹¹⁾ の仮説についても多くの検証が行われた。生体適合性膜はキュプロファン膜を用いた透析よりも良い成績を出すことができることは確認されたものの、臨床の場で広く用いられているほかのセルロース膜に対する優位性はなく、生体適合性膜を使用しても死亡率を大きく低下させることはできないとの残念な結果に終わっている。

こうした試みの中で、透析を連日行うなど頻回透析を行うことは、合併症の発生、在院日数、死亡率、などの指標の改善に貢献することが報告されている¹²⁾ (表 1)。従って十分な透析を心がけることは必要であろうし、その効果も期待できると言えよう。

2) 治療薬の開発

急性腎不全の成績を薬物によって改善しようとする取り組みもいくつかなされている。その中の一つが、急性腎不全の臨床の現場で用いられることの多いループ利尿薬や低用量ドパミンが、急性腎不全の発症や死亡率の減少に有用であるかどうかを検証しようとする研究である。もう一つは、急性腎不全の病態から有効性が推測される薬剤を用いての新たな治療薬開発のための臨床研究である。

ループ利尿薬は急性腎不全患者の尿量を増加させ、水・Na 管理を容易にするという利点はあるものの、急性腎不全の死亡率、入院期間、透析への移行、などに有益な貢献はしないことが多くの研究とそのメタアナリシスで明らかとなった。また、低用量ドパミンの効果に関するメタアナリシスの結果¹³⁾でも、急性腎不全の患者や、急性腎不全に陥る危険のある患者で、低用量のドパミンは尿量を増加させるが、死亡率、透析の必要度を減少させないとの結論が出されている。

新薬の開発に関しては、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド¹⁴⁾や成長因子の一つである IGF-1¹⁵⁾などが動物実験での有効性を根拠に臨床治験が行われたが、これらについては、その効果を示すことはできなかった。多くの薬剤が急性腎不全に対する有効性を示す結果をだせない中で、acetylcysteine が造影剤腎症に対する予防効果を示すとの報告が多くだされ、メタアナリシ

表 1 連日間歇的 HD と隔日 HD の比較

	連日 HD	隔日 HD	
平均 BUN (mg/dl)	60	104	p<0.001
平均 Scr (mg/dl)	5.3	9.5	p<0.001
血圧低下 (%)	5	25	p<0.001
乏尿に進展 (%)	21(8/38)	73(30/40)	
SIRS 発症 (%)	22	46	p=0.005
呼吸不全 (%)	35	69	p<0.001
消化管出血 (%)	15	36	p=0.007
死亡率 (%)	28	46	p=0.01
回復までの日数 (日)	9	12	p=0.001

(文献 12 より)

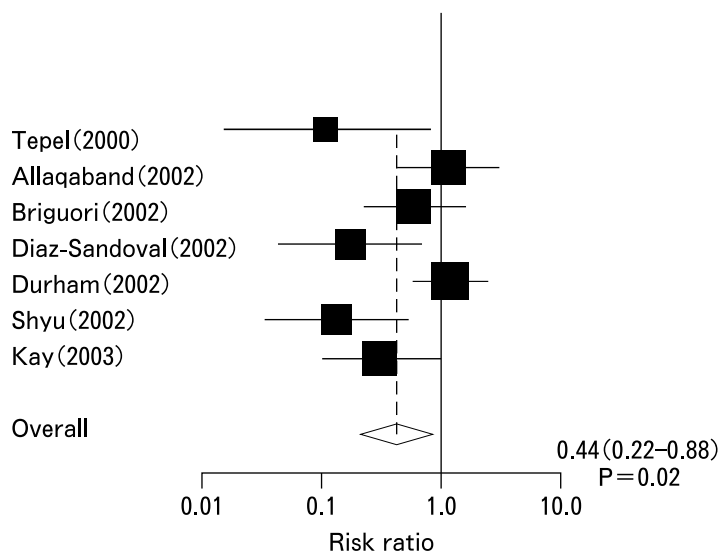


図6 腎不全患者を対象とする acetylcysteine の造影剤腎症予防効果 (メタアナリシス)
(文献16より)

スの結果でも acetylcysteine は造影剤腎症の発症を56%減少させるとして期待が持たれている¹⁶⁾ (図6)。

3) 腎臓専門医の役割

有効な薬剤や透析方法が開発されないなかで、腎臓を専門とする医師は急性腎不全の予後改善に役立っていないのであろうか? この点について、興味深い報告が出されている。

四つの米国教育病院の集中治療室に入室した急性腎不全患者215人を、腎臓専門医へのコンサルトのタイミングで、delayed consultation (集中治療室入室48時間以降のコンサルト)とearly consultation (集中治療室入室48時間未満のコンサルト)に分類して解析した。その結果、delayed consultationの患者は全体の28%を占め、コンサルトの時点での血清クレアチニン値が低く(5.7 vs. 3.1 mg/dl)、尿量が多い(648 vs. 1,137 ml/day)状態であり、急性腎不全の程度が軽度であったと思われるにもかかわらず、透析を必要とした患者の死亡率、透析を必要としない患者の死亡率、入院期間、集中治療室在室日数、すべてのパラメーターでearly consultationのグループが好成績であったという¹⁷⁾。この結果は、腎臓専門医のきめ細かい観察と、適切な全身管理が急性腎不全の予後改善に重要であることを示しているのではなかろうか?

3 急性腎不全の課題の解決に向けて

急性腎不全の予防法・治療法の開発のためには、急

性腎不全の病態を解明し、そのキーとなる部分への介入を行うことが重要となる。現在までの研究の結果、介入の視点からの病態の解明について、いくつかのことが判明してきている。すなわち、アポトーシスによる細胞死が尿細管障害に重要であり、活性酸素、炎症、血管作動性物質などが障害促進因子として、一方、抗アポトーシス関連物質や熱ショック蛋白(HSP)、細胞周期調節因子、DNA修復関連物質などが防御的に関与する可能性があることが知られるようになってきた。こうした因子をターゲットとした薬剤の有効性が動物実験では証明されており、人での有効性確認が望まれている。

急性腎不全治療薬の開発の困難さは、①急性腎不全での腎障害の進行が急速であり、わずかの時間の遅れが介入のタイミングを失することになる、②その原因の種類や程度により発症する急性腎不全の重症度が大きく異なる、という点にもある。腎が強く障害された後では、投与された薬剤の作用が強力であっても有効性を示すのは困難と予想される。一方、障害が軽度の場合は放置しておいても軽快する可能性がある。

急性腎不全の治療薬がその有効性を証明するには、こうした対象の不均一性から生じるばらつきの問題を解決する必要がある。その一つの解決策は、急性腎不全の将来の発症とその程度を予測できる早期マーカーの開発にある。表2に示すように、近年急性腎不全の早期発見マーカーに関する多くの研究成果が発表されている。中でも、neutrophil gelatinase-associated

表2 提唱される急性腎不全の早期マーカー

1. 障害された腎臓に誘導される（遊出する）物質
• KIM-1 (kidney injury molecule-1)
• CYR 61 (cystein rich protein 61)
• SSAT (supermidine/supermine N1-acetyltransferase)
• cytochrome c
• liver-type fatty acid-binding protein
2. 炎症関連物質
• IL-18
• NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)

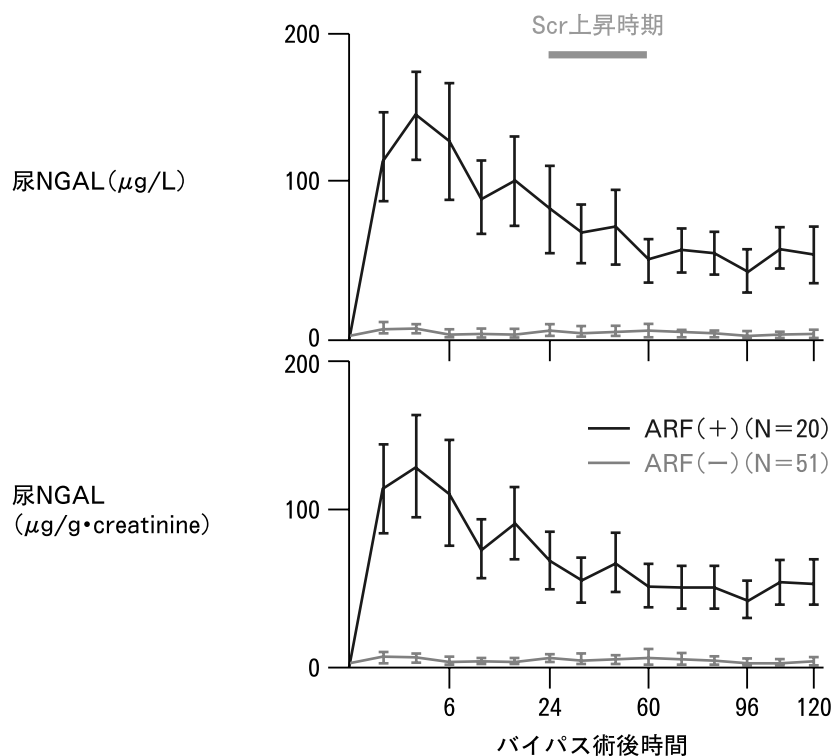


図7 心手術後の急性腎不全マーカーとしての Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)
(文献 18 より)

lipocalin (NGAL) は、小児の心手術後の急性腎不全の発症を予測することがヒトで示されており、その臨床応用に期待が寄せられている¹⁸⁾ (図7)。

おわりに

近年、急性腎不全の臨床的課題の大きさが明らかになるとともに、病態の解明や早期発見マーカーの開発が急速に進んでいる。急性腎不全の課題解決が現実のものとなる日が近いことを期待したい。

文 献

1) Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 39; 930-936, 2002.

2) Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, et al.: Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med*, 118; 827-832, 2005.

3) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al.: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multi-center study. *JAMA*, 294; 813-818, 2005.

4) Bove T, Calabro MG, Landoni G, et al.: The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 18; 442-445, 2004.

5) Thakar CV, Worley S, Arrigain S, et al.: Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int*, 67; 1112-1119, 2005.

6) Yamaguchi J, Kasanuki H, Ishii Y, et al.: Prognostic significance of serum creatinine concentration for

- in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful primary percutaneous coronary intervention (from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction [HIJAMI] Registry). *Am J Cardiol*, 93; 1526-1528, 2004.
- 7) Wyatt CM, Arons RR: The burden of acute renal failure in nonrenal solid organ transplantation. *Transplantation*, 78; 1351-1355, 2004.
 - 8) Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, et al.: Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. *Am J Transplant*, 5; 1469-1476, 2005.
 - 9) Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: 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*, 40; 875-885, 2002.
 - 10) Hakim RM, Wingard RL, Parker RA: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. *N Engl J Med*, 331; 1338-1342, 1994.
 - 11) Schiff H, Lang SM, Konig A, et al.: Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet*, 344; 570-572, 1994.
 - 12) Schiff H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*, 346; 305-310, 2002.
 - 13) Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al.: Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*, 142; 510-524, 2005.
 - 14) Lewis J, Salem MM, Chertow GM, et al.: Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis*, 36; 767-774, 2000.
 - 15) Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, et al.: Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int*, 55; 2423-2432, 1999.
 - 16) Birck R, Krzossok S, Markowitz F, et al.: Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet*, 362; 598-603, 2003.
 - 17) Mehta RL, McDonald B, Gabbai F, et al.: Nephrology consultation in acute renal failure. *Am J Med*, 113; 456-461, 2002.
 - 18) Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*, 365; 1231-1238, 2005.