

Critical care nephrology の概念

織田成人

千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学

key words : 救命医療, 急性腎不全, 多臓器不全, 急性腎傷害, 多面的アプローチ

要 旨

Critical care nephrology とは、主に ICU で治療を受ける重症急性腎不全 (ARF) 患者を対象とした学問領域であり、1990 年代後半に提唱された新しい概念である。重症 ARF の多くは多臓器不全の一分症として発症し、その病態は複雑かつ重篤なため、これらの患者の診断・治療には多臓器不全の病態生理に関する知識や持続腎補助療法 (CRRT) の施行法等に精通することが必要となっている。欧米ではこの概念の導入によって、集中治療領域と腎臓領域のエキスパートの協力のもと、acute kidney injury (AKI) の概念の導入や診断基準の統一化、腎補助療法の適応標準化やガイドラインの作成等が精力的に行われつつある。この領域の発展と重症 ARF 患者の救命率向上のために、わが国においても救急・集中治療医と腎臓内科医、透析医などの多方面のさらなる連携が不可欠であると考えられる。

はじめに

Critical care とは、危機的状況にある患者、すなわち重症患者に対する救命医療、集中治療を意味する言葉である。Critical care nephrology とは、主に救急・集中治療領域における急性腎不全 (acute renal failure; ARF) を対象とした新しい学問領域であり、イタリアの腎臓内科医である Claudio Ronco とオーストラリアの集中治療医 Rinaldo Bellomo によって

1998 年にはじめて提唱された^{1,2)}。わが国では未だなじみの薄い言葉であり適切な訳語も見当たらないが、この概念は欧米における近年の ARF の診断や治療に対する関心の高まりの大きな原動力となっている。

従来欧米では、主に腎臓内科医 (nephrologist) が急性・慢性腎不全の診断や治療、特に腎補助療法の適応決定や実施に大きく関与する一方、重症 ARF 患者に対する治療は ICU で行われるため、近年は集中治療医が主体となっている施設も増加してきており、腎臓内科医と集中治療医の間で意見が食い違う場面も見られるようになっていた。しかしこの概念の提唱により、腎臓内科医と集中治療医 (intensivist) が連携して重症 ARF の治療にあたること (multidisciplinary approach) の重要性が認識され、両者が一体となって ARF の病態解明や、診断基準の統一化、治療の標準化に着手し始めている。

本稿では、わが国ではまだなじみの薄いこの critical care nephrology の概念を紹介するとともに、最近の ARF に関する診断、治療の進歩、およびわが国における ARF 治療の今後の方向性について著者の意見も含めて概説する。

1 救急集中治療領域における ARF

従来より、救急・集中治療領域における ARF は、多くが多臓器不全 (multiple organ failure; MOF) の一分症として発症し、その背景には、敗血症や出血性ショック、虚血/再灌流障害、心不全などの様々な

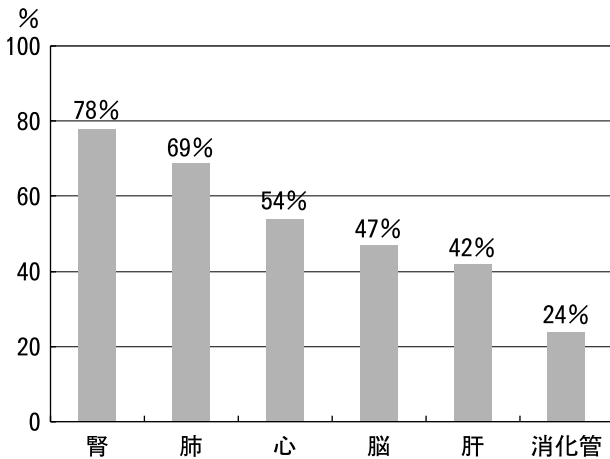


図1 MOF症例における不全臓器の割合
(千葉大学大学院救急集中治療医学 1985.5~2001.3)

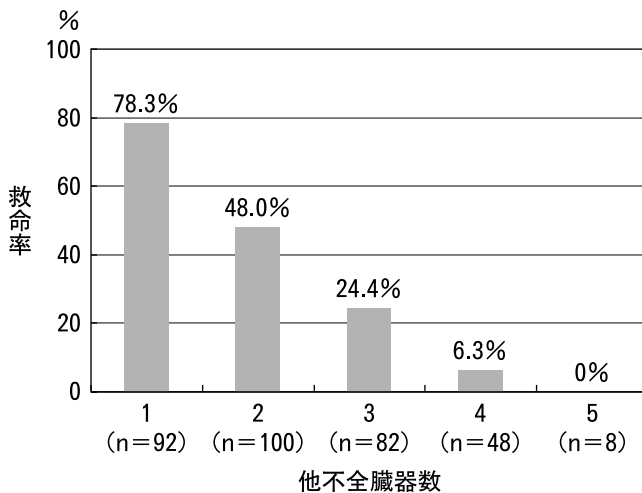


図2 ARF症例の他合併臓器不全数別救命率
(千葉大学大学院救急集中治療医学 1985.5~2001.3)

病態が関与していることが知られている^{3,4)}。

われわれの検討でも、図1に示すようにMOF症例の不全臓器の中ではARFが最も多く、次いで肺、心の順であった。つまりMOF患者の多くが腎補助療法を必要とすることを示している。図2は腎以外の他臓器不全の合併数別ARF症例の救命率を比較したものであるが、腎以外に1臓器の場合は78.3%であるのに対し、2臓器では48%、3臓器では24.4%と、不全臓器数が増えるにつれて救命率は直線的に低下することを示している。すなわちMOFの一分症として発症したARFでは、腎補助療法を行ったとしても臓器不全数が増加するとその転帰は依然として不良であり、その治療においてはMOFの病態生理を理解し、その対策を講じることが重要であることを示している⁵⁾。

従来これらの患者に対しても、慢性腎不全と同様に

血液透析(hemodialysis; HD)が腎補助療法として施行されてきた。しかし、1977年のKramerらの報告⁶⁾以来、持続的血液濾過(continuous hemofiltration; CHF)や持続的血液透析濾過(continuous hemodiafiltration; CHDF)などの持続腎補助療法(continuous renal replacement therapy; CRRT)がこのような重症ARF患者の管理に導入され、ICUで広く普及・発展してきた⁷⁾。さらにMOFの一分症としてのARFの認識と病態生理の解明、さらには重症患者の腎補助療法として開発されたCRRTをはじめとする新しい血液浄化法が、敗血症や多臓器不全の治療そのものを目的として施行されるようになったことなどから、この領域の研究は近年急速に発展してきた^{8,9)}。

このような中で、従来HDを主体に慢性腎不全治療を行ってきた透析医や腎臓内科医に代わり、集中治療医がCRRTをはじめとする急性血液浄化法に関わり、MOFの一分症としてのARFをはじめとする重症患者の診断、治療の主体となってきている。

2 Critical care nephrologyの提唱

このような背景のもと、RoncoとBellomoは、重症ARFを対象とする新しい医学の領域をcritical care nephrologyという名称で呼ぶことを提唱し、集中治療医と腎臓内科医が密接に連携してARFの診療・研究に当たるとともに、この領域の専門医育成の必要性を呼びかけるに至った^{1,2)}。

彼らは“Critical care nephrology: the time has come”¹⁾と題する論文の中でその理由を次のように述べている。すなわち科学的な見地からみると、重症患者管理が飛躍的に進歩し、ARF患者の治療に関する知識が非常に多岐にわたるようになったために、一領域のみの知識だけでは対応できなくなった。また臨床的な面では、ARF患者の病態が以前と比べてはるかに重症化、多様化したため、その治療には様々な領域の専門家が協力する必要がでてきた。さらに実践的な面では、CRRTの適応や施行に関して腎臓内科医と集中治療医がそれぞれのサブスペシャリティとして協力することにより、よりよい治療が可能となり、さらなる発展が期待できることなどである。

図3は、この論文¹⁾に掲載された欧米における重症ARF患者に対する腎臓内科医と集中治療医の役割を

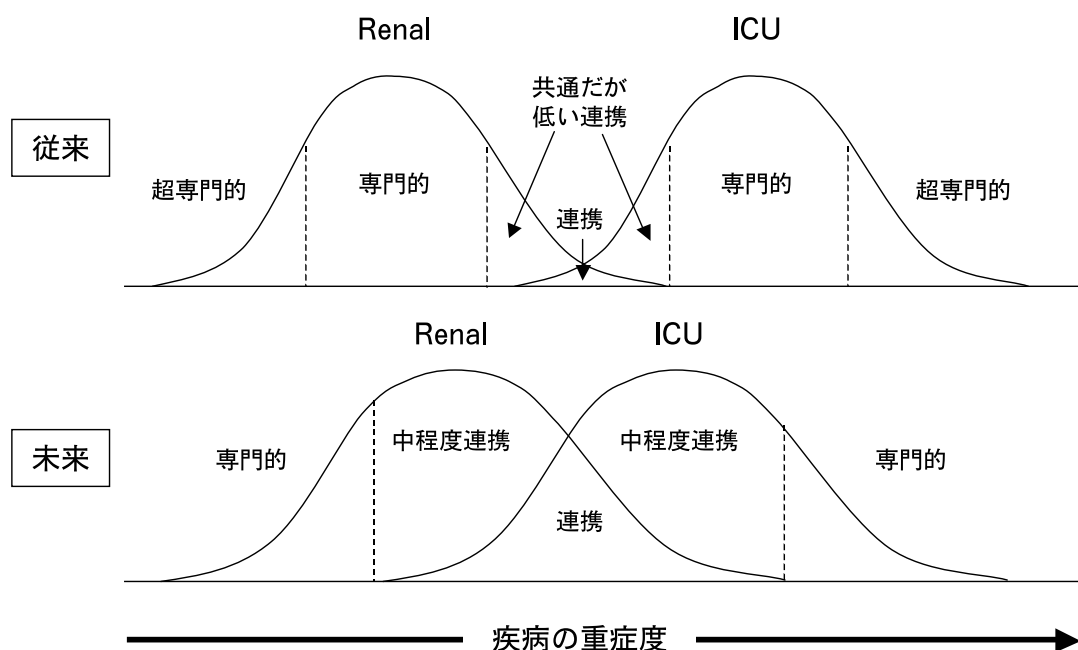


図3 ARF 治療における腎臓内科医 (renal) と集中治療医 (ICU) の関わり
(文献1より引用改変)

模式化したものである。従来は両者が患者の重症度に応じてそれぞれに専門的医療を行い、連携する部分は少なかった。しかし将来は、両者が歩み寄って連携する部分を増やすことにより、ARF 患者により良い医療を提供するとともに、ARF の研究をさらに推進することが可能となることを示している。そしてその目的を達成するために、腎臓内科医と集中治療医が互いに相手の領域を少なくとも1年間は研修するシステムを構築し、critical care nephrology のスペシャリストを養成していく必要があると述べている。

3 Critical care nephrology の展開

この Ronco と Bellomo の呼びかけの後、ARF をサブスペシャリティとする救急集中治療領域と腎臓内科のエキスパートによる合同カンファレンスが開催されるようになり、ARF の診断・治療に関していくつかの進展がみられた。

1998年5月にイタリアの Vicenza で、最初の International Course on Critical Care Nephrology が開催された。また、同年 Ronco と Bellomo は“Critical Care Nephrology”と題するテキスト²⁾を発表している。この中では、集中治療領域における ARF の病態生理と疫学、診断、モニタリング、多臓器障害の病態生理と呼吸・循環管理、ARF と他臓器との関連、各臓器不全に対する人工補助療法、腎補助療法、なかで

も CRRT の適応と施行方法などが詳細に記載されている。さらに、慢性腎不全の急性増悪や、様々な病態に合併した ARF の治療、肝・腎移植患者の管理等まで網羅されている。

2000年8月には、Ronco, Kellum らを中心に、重症患者に対する腎補助療法の標準化と至適施行方法に関するコンセンサスや、エビデンスに基づく治療ガイドラインの作成を目標として Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) が組織され (<http://www.ADQI.net>: この名称は慢性腎不全に対する K/DOQI を参考にしたと思われる)、ニューヨークで最初のカンファレンスが開催された。本カンファレンスでは CRRT の適応や施行方法に関する詳細な討議が行われ、その結果が Kidney International に発表された¹⁰⁾。

さらに2001年には、Bellomo, Kellum, Ronco の3人が、ARF の統一された診断基準の必要性を訴える論文をヨーロッパ集中治療医学会の機関紙である Intensive Care Medicine 誌に発表した¹¹⁾。そして2002年5月に、ARF の定義に関するカンファレンスがイタリアの Vicenza で開催され、ARF の新しい分類法である RIFLE (ライフル) クライテリアが提唱された¹²⁾。このクライテリアは、ARF を GFR (glomerular filtration rate, 具体的には血清クレアチニン) と尿量 (urine output; UO) によって、Risk, Injury, Failure, Loss, ESKD (end stage kidney

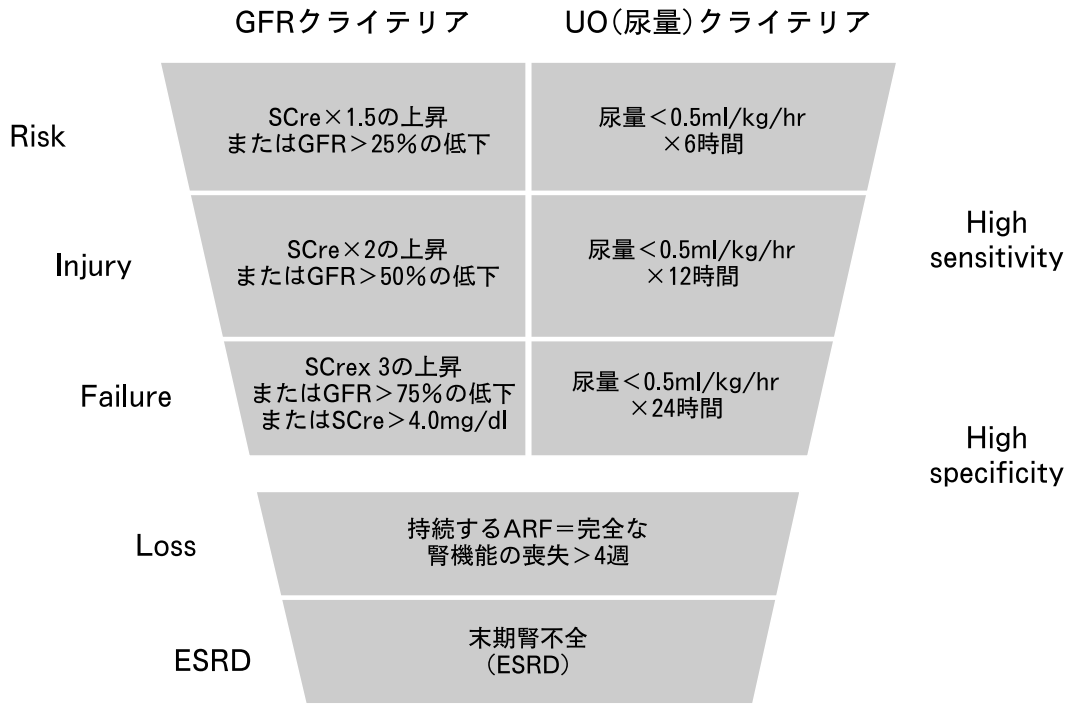


図4 ADQIが提唱する新しいARFの分類
(文献12より引用改変)

表1 AKIの診断基準

急激な(48時間以内)腎機能の低下 S-Cre ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 μ mol/l) または $\geq 50\%$ (ベースラインの1.5倍)の上昇 または、尿量 ≤ 0.5 ml/kg/hrの乏尿の6時間以上の持続
(文献13より引用改変)

表2 AKIの分類とステージング

stage	S-Cre	尿量
1	≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.4 μ mol/l)の上昇 または ベースラインから150~200% (1.5~2倍)の上昇	≤ 0.5 ml/kg/hrが6時間以上
2	ベースラインから200~300% (2~3倍)の上昇	≤ 0.5 ml/kg/hrが12時間以上
3	ベースラインから $>300\%$ (>3 倍)の上昇 または S-Cre ≥ 4.0 mg/dl (≥ 354 μ mol/l)で少なくとも 0.5 mg/dl (44 μ mol/l)の急増を伴う	≤ 0.3 ml/kg/hrが24時間 または12時間の無尿

(文献13より引用改変)

disease)の5段階に分類するものである(図4)。この分類は重症患者における腎機能の低下を、軽度の障害から腎補助療法を必要とする腎不全の状態までの動的な病態として捉え、早期に診断することを目的としている。

そしてさらに、ADQIグループとAmerican Society of Nephrology (ASN), International Society of Nephrology (ISN), National Kidney Foundation (NKF), および European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)の代表者が集まって

2004年9月にイタリアのVicenzaで会合(Acute Kidney Injury Network)を開き、急性腎傷害(acute kidney injury; AKI)という用語をはじめて提唱した。そして、AKIを48時間以内の急激な腎機能の低下(Cre ≥ 0.3 mg/dlの上昇またはベースラインから $\geq 50\%$ (1.5倍)、または尿量 < 0.5 ml/kg/hrが6時間以上持続)と明確に定義するとともに、腎機能障害の程度をADQIのRIFLEクライテリアをもとに、stage 1~3の3段階に分類する新しい診断基準を提唱した(表1, 2)^{13, 14)}。

最近, RIFLE クライテリアあるいは AKI の診断基準に基づいたいくつかの研究成果や総説が発表されている¹⁵⁻¹⁹⁾. Hoste ら^{16, 17)}は, ICU 入室患者の 67% が AKI の診断基準を満たし, その内訳は Risk 12%, Injury 27%, Failure 28% であった. そして院内死亡率は, Risk 8.8%, Injury 11.4%, Failure 26.3% と障害が進むにつれて増加することを明らかにした. 一方, Maccariello ら¹⁸⁾は, 腎補助療法を必要とした ICU 患者で RIFLE クライテリアと他の因子の転帰に及ぼす影響を比較検討し, 年齢, 臓器障害数, 並存病変, 腎補助療法の有無が主な予後規定因子であり, AKI 自体は転帰に影響を与えなかったと報告している. さらに Vieira ら¹⁹⁾は, AKI の診断基準を満たした患者は AKI でない患者と比較して, 人工呼吸器装着期間が有意に長く, 死亡率も高かったことを報告し, AKI が人工呼吸器からの離脱を遅らせる独立した因子となりうることを報告した.

以上のように, critical care nephrology の概念の導入により ARF の統一された診断基準が作成され, 現在これらに基づいた重症患者における ARF の病態の検討や, 治療の標準化, ガイドライン作成等が行われつつある.

4 わが国の現状

わが国では腎不全患者の診断・治療においては日本透析医学会が中心となり, 慢性腎不全治療の標準化やガイドラインの作成等が行われてきた. その成果が, 現在の世界最高水準の治療成績の原動力となってきたことは論を待たない. 欧米と異なり, わが国の透析医学会は, 腎臓内科医のみならず, 外科医, 泌尿器科医など, もともと多分野にわたる multidisciplinary な学会である. ARF も透析医学会のテーマの一つとして取り上げられてきたが, 近年の集中治療の発達や CRRT の普及・発展に伴い, ARF 患者の多くは ICU で治療されるようになり, 治療の主体も救急・集中治療医へと移行していった.

これらの背景の下, 主に重症患者の血液浄化療法に関する研究, 討議を行う目的で 1990 年に日本急性血液浄化研究会が発足し, その後学会へと発展し, 今年で第 18 回目を数えるに至っている. 日本急性血液浄化学会は, ARF のみならず敗血症性ショックや肝不全など, 救急・集中治療領域の各種急性血液浄化の適

応となる病態や疾患の診断, 治療を論議する場であり, 会員は救急医, 集中治療医, 腎臓内科医, 透析医, 臨床工学技士, ICU 看護師などで構成されている.

昨年の日本急性血液浄化学会で, はじめて“Critical Care Nephrology の薦め”というシンポジウムが開催され活発な討論が行われた. 今後, 日本急性血液浄化学会がわが国における critical care nephrology を議論する場となって行くものと考えられる.

5 今後の展望

ヨーロッパ集中治療医学会のリーダーの一人である Jean Louis Vincent は, critical care nephrology に関する最近の総説²⁰⁾の中で, ARF を合併した重症患者の治療は, ICU での全身管理や MOF の病態生理に精通した集中治療医が主体となり, これに腎臓内科医が協力する形で行うべきであると述べている. これはわれわれが従来から主張してきた, 集中治療医は呼吸不全患者に自分で呼吸管理が行えるのと同じように, ARF 患者に自分自身で CHDF を組み立て, 適応を判断して自ら施行できなければならないという考え方と一致している.

一方では欧米と日本では腎不全患者の診断・治療や, 腎補助療法に関する考え方, 関与する職種や仕組みは大きく異なっている. 今後はこれらの違いを認識した上で日本急性血液浄化学会が中心となって, critical care nephrology の概念に基づいて欧米で進められている診断基準の統一化や, 腎補助療法の標準化等に関して, わが国におけるデータを蓄積すると共に, わが国独自の治療ガイドラインを作成していくことが重要であると考えられる. そのためには, 救急・集中治療医のみでなく, 腎臓内科医, 透析医などの各分野の医師が協力することが不可欠であり, これがわが国の ARF 治療, ひいては ICU に入室する重症患者の救命率向上に寄与するものと考えられる.

文 献

- 1) Ronco C, Bellomo R: Critical care nephrology: the time has come. *Nephrol Dial Transplant*, 13; 264-267, 1998.
- 2) Ronco C, Bellomo R (eds.): *Critical Care Nephrology*; Kluwer Academic Pub, Dordrecht, The Netherlands, 1998.
- 3) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RL, et al.: The effect

- of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*, 275; 1489-1494, 1996.
- 4) 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.
 - 5) 平山 陽, 平澤博之, 織田成人, 他: 急性腎不全の今日の実態. *日本臨牀*, 60; 501-507, 2002.
 - 6) Kramer P, Wigger W, Rieger J, et al.: Arteriovenous hemofiltration: a new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr*, 55; 1121-1122, 1977.
 - 7) 平澤博之, 菅井桂雄, 織田成人, 他: CHDF の原理と施行方法 1: なぜ持続的血液浄化法なのか, なぜ CHDF なのか. *集中治療*, 8; 1213-1220, 1996.
 - 8) Hirasawa H, Oda S, Shiga H, et al.: Endotoxin adsorption or hemodiafiltration in the treatment of multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care*, 6; 421-425, 2000.
 - 9) 平澤博之, 織田成人, 志賀英敏, 他: 持続的血液濾過透析 (CHDF) の適応と臨床的有用性. *日本臨牀*, 62; 2094-2100, 2004.
 - 10) Kellum JA, Mehta RL, Angus DC, et al.: The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kid Intern*, 62; 1855-1863, 2002.
 - 11) Bellomo R, Kellum J, Ronco C: Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med*, 27; 1685-1688, 2001.
 - 12) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, 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*, 8; R 212(DOI 10.1186/cc2872), 2004.
 - 13) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al.: Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcome in acute kidney injury. *Crit Care*, 11; R 31 (doi:10.1186/cc5713), 2007.
 - 14) Ronco C, Levin A, Warnock, et al.: Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): report on an initiative. *Intern J Artif Organs*, 30; 373-376, 2007.
 - 15) Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al.: Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*, 16; 3365-3370, 2005.
 - 16) Hoste EAJ, Kellum JA: Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care*, 12; 531-537, 2006.
 - 17) Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, et al.: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*, 10; R 73(doi:10.1186/cc4915), 2006.
 - 18) Maccariello E, Soares M, Valente C, et al.: RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need for renal replacement therapy. *Intensive Care Med*, 33; 597-605, 2007.
 - 19) Vieira JM, Castro I, Curvello-Neto A, et al.: Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med*, 35; 184-191, 2007.
 - 20) Vincent JL: Critical care nephrology: a multidisciplinary approach. *Contrib Nephrol Basel*, Karger, 156; 24-31, 2007.