

慢性腎臓病と急性腎傷害における臓器連関

湯澤由紀夫

平成 22 年 11 月 28 日/愛知県「愛知県透析医会研修会」

1 急性腎傷害の生命予後への影響

急性腎不全 (acute renal failure; ARF) では、従来、臨床上ほとんど問題視されなかった 0.3~0.5 mg/dL 程度、あるいは 25~50% 程度のわずかな血清クレアチニン値 (S-Cr) の上昇が患者死亡に大きく関与する。たとえば、開心術後 48 時間後の S-Cr のわずかな上昇 (0.5 mg/dL 以上) により 30 日後の生存率が有意に悪化した¹⁾。

「不全」に陥ってから血液浄化療法を行う対象であった急性腎不全は、現在、急性腎傷害 (acute kidney injury; AKI) へと疾患概念がパラダイムシフトをとげている²⁾。AKI は急性腎不全 (ARF) や急性尿細管性壊死 (ATN) と同義語ではない。AKI の定義は標準化されつつあるが、まだ確定されていない。AKI のステージ分類として、①RIFLE stage³⁾、②AKIN stage⁴⁾ の二つが報告されている。そして現在、治療手順標準化が検討されている。

2 急性腎傷害の現状

急速な医学の進歩にもかかわらず、1990 年代から現在に至るまで ICU 領域の AKI の死亡率は依然として 50% 以上と非常に高い。世界 23 カ国、54 施設の ICU を対象に調査したところ、AKI 患者は 5.7% を占め、それらの内 60.3% が死亡した⁵⁾。AKI の発症原因および血液浄化療法を行っても非常に高い致死率の原因は不明である。現在、世界で年間約 200 万人が原因もわからず、有効な治療方法もないまま AKI により

死亡している。さらに慢性腎臓病は AKI 発症の大きな危険因子である。これは以前から「acute on chronic」という言葉で知られている。しかし透析が早まるだけではなく生命予後が悪化する⁶⁾。

3 血清クレアチニン値と急速な腎機能低下との関係

S-Cr は慢性腎臓病のゴールドスタンダードのバイオマーカーになっている。しかし GFR の急激な変化に対して S-Cr 変化の時間的経過は緩やかとなる^{7,8)}。このため S-Cr を目安に治療していると、我々は透析導入の時期を考えるしかなくなってしまう。AKI に対する有効な治療介入のゴールデンタイムを失ってしまう。

4 AKI の早期診断と治療の必要性

AKI 治療のためには、AKI を生命予後に直接影響する予後不良の疾患としてとらえ、S-Cr の上昇以前のより早期、あるいは軽症の段階から積極的に診断・治療介入することが重要である。このためには AKI 発症を予測可能で、早期治療介入を可能にする、より鋭敏なバイオマーカーの確立が急務である。S-Cr が上昇した時の病態はすでに尿細管上皮が死滅した状態である。一方、尿細管上皮細胞が虚血や中毒により傷害されてもまだ生きている段階で、S-Cr が上昇する前の早期に検出できる化合物が AKI バイオマーカーの概念である⁹⁾。

5 AKI のバイオマーカー

AKI のバイオマーカーには、

- ① いわゆる急性尿細管壊死 (ATN) に相当する狭義の AKI を, 他の腎疾患と区別する鑑別診断能
- ② S-Cr 上昇に先行して診断を可能にする早期診断能力
- ③ 生命予後あるいは腎予後をみきわめる予後・重症度診断能

の三つの側面がある。特に検体を侵襲無く収集可能という点から, 尿中のバイオマーカー探索は特に盛んに行われてきた。

以下に四つの代表的尿中バイオマーカーを掲げた。

- ① NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin, 好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン)

NGAL は活性化した好中球から分泌される 25 kDa の蛋白質である。リポカインファミリーに属する。腎尿細管で少量産生され, 腎傷害時に発現増強し, 尿中の NGAL 濃度が顕著に上昇する。

心臓の開心術を受けた小児を対象として, 術後の尿中 NGAL 濃度を測定したところ, 術後 S-Cr 上昇を生じた患者はすべて尿中 NGAL 濃度が術後 4 時間までに上昇した。術後尿中 NGAL 濃度が上昇しない患者はその後, S-Cr は上昇しなかった¹⁰⁾。NGAL は AKI 早期診断に良い指標である。ただし成人の肥満患者を対象とするとここまで明瞭ではなくなる。

- ② KIM-1 (kidney injury molecule-1)

虚血や腎毒性腎傷害により近位尿細管から分泌される。I 型膜貫通蛋白である。尿中 KIM-1 濃度を測定すると AKI の時だけ上昇する。このため AKI かその他の疾患かの鑑別診断に良い指標である¹¹⁾。

- ③ L-FABP (liver type fatty acid binding protein, 肝臓型脂肪酸結合蛋白)

正常腎の近位尿細管に発現する 14 kDa の蛋白質である。心臓手術後 AKI を生じた群は, AKI を生じなかった群と比較して, 心臓手術 4 時間後の尿中 L-FABP 濃度が有意に高値であった¹²⁾。

AKI 早期診断に有用なバイオマーカーの一つである。

- ④ midkine

虚血刺激により近位尿細管上皮から midkine の発現が亢進する¹³⁾。midkine は分泌型蛋白質である。尿中 midkine 濃度を測定することにより近位尿細管傷害が診断可能となる。

腹部大動脈瘤グラフト手術患者の術中より尿中 midkine 濃度を測定した。その結果, 術中の尿中 midkine

濃度は, 術後 AKI 発症群のほうが術後未 AKI 発症群と比較して有意に高値であった。すなわち, 手術中の時点での有無を予測できるバイオマーカーと考えられた。一方, 術後 AKI 発症群の尿中 IL-18 と尿中 L-FABP は術後に上昇した。また尿中 NAG は術後 AKI 発症群, 未 AKI 発症群の間に有意の差は認められなかった。

急性心筋梗塞では H-FABP が最も早期に血中へ出現する。ついで CK-MB, Troponin, LDH の順である。

同様に, AKI では midkine が最初に発現し, ついで NGAL が動き, ついで IL-18, KIM-1, そして最後に S-Cr が上昇する順が想定される。このような測定系により, 大手術のさい, 術後 ICU へ移る前に AKI 発現の有無を検出できる可能性がある。

6 AKI と臓器関連

AKI になると死亡率が高くなる理由として, AKI 発現により全身の主要な臓器 (脳, 心臓, 肺, 肝臓, 消化管, 骨髄等) が影響を受け, 腎傷害を契機に多臓器不全に陥りやすいとの説がある¹⁴⁾。

6-1 心・腎関連の新たな定義

心・腎関連 (cardiorenal syndrome; CRS) とは, 心臓と腎臓の二つの臓器間で, 一方の臓器の急性または慢性の傷害がもう一方の臓器に急性または慢性の病理・生理学的傷害を及ぼす関連である。以下の五つに分類される^{15, 16)}。

- ① CRS type I (急性 CRS)

急激な心機能低下 (急性心源性ショック・心不全など) に続発する急性腎傷害 (AKI)

- ② CRS type II (慢性 CRS)

慢性の心機能傷害 (慢性心不全など) に続発する急性腎傷害 (AKI)

- ③ CRS type III (急性腎心症候群)

急激な腎機能低下 (急性腎虚血・糸球体腎炎など) に続発する急性心機能傷害 (心不全・不整脈・虚血など)

- ④ CRS type IV (慢性腎心症候群)

CKD (慢性腎炎など) に続発する心機能低下・心肥大・冠動脈疾患発症リスクの上昇

- ⑤ CRS type V (2 次性 CRS)

全身性疾患 (糖尿病・敗血症など) に続発する心腎同時傷害

6-2 脳

AKI を発症させたマウスの海馬領域の神経細胞はアポトーシスを生じた。またマクロファージに相当する microglia 細胞の活性化が亢進した。また脳内に chemokines が増多した。さらに AKI にてマウスの行動異常が生じた¹⁷⁾。このように AKI と脳の傷害の連関が明らかになってきた。

6-3 AKI における腎・肺連関

慢性腎不全の場合、心臓との連関が重要であるが、AKI では肺と腎臓の間に密接な連関が認められる。すなわち AKI では腎臓機能と共に呼吸状態など全身管理に注意を払うべきである。

虚血性 AKI マウスおよび両腎摘出マウスにおいて、無尿の影響がまだ及ばない時間である 4 時間目においてすでに血中 IL-6 濃度が上昇し、肺内へ好中球が浸潤し chemokines 活性が亢進した¹⁴⁾。肺胞上皮細胞と腎臓集合管は機能的に類似している。腎臓では水とナトリウムイオンを尿管腔側から血管側へ移動させるチャンネルが存在しているが、肺胞上皮細胞にも同様に肺胞内から血管内へ水とナトリウムイオンを移動させる機能が備わっている。AKI では肺の水・ナトリウムチャンネルの発現異常を生じ、これらのチャンネルの発現が減少する。腎不全になると肺胞の中からナトリウムイオンおよび水をくみ出すチャンネルが減少した。

すなわち AKI になると肺の炎症と肺水腫を生じる。そして ARDS を生じ、全身の虚血がまた AKI を悪化させる。このように、マウス実験結果では、AKI では肺と腎臓とは密接な関係がある。

では、ヒトでは同様の関係が認められるであろうか。名古屋大学医学部付属病院集中治療室で人工呼吸器治療を受けた 2,027 名の患者を対象として検討した。その内、AKI 発症が 30.7% を占めた。これら AKI 発症患者と非 AKI 発症患者 (69.3%) との間にて抜管の状況、死亡率を検討した。その結果、AKI を合併した群のほうが予後は悪かった。ICU 入室患者の生命予後に影響を与える因子として、年齢、高血圧とともに AKI 発症が最も有意な危険因子としてあげられた。また人工呼吸器離脱失敗率についても AKI 合併群のほうが有意に高値であった。

7 まとめ

- ① AKI は生命予後に影響する。AKI は腎を起点として主要臓器との連関があり、これが AKI の予後不良の原因となっている。
- ② AKI の臓器連関の中で、心・腎連関に加えて、肺・腎連関の重要性が注目されている。
- ③ AKI の新たなバイオマーカーとして NGAL, KIM-1, L-FABP, midkine などがある。

文 献

- 1) Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. : Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery : a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol*, 15; 1597-1605, 2004.
- 2) Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, et al. : Improving outcomes of acute kidney injury : report of an initiative. *Nat Clin Pract Nephrol*, 3; 439-442, 2007.
- 3) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. : The ADQI workgroup : 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 204-R 212, 2004.
- 4) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. : Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*, 11; R 31, 2007.
- 5) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. : Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. *JAMA*, 294; 813-818, 2005.
- 6) Dear JW, Yuen PS : Setting the stage for acute-on-chronic kidney injury. *Kidney Int*, 74; 7-9, 2008.
- 7) Moran SM, Myers BD : Course of acute renal failure studied by a model of creatinine kinetics. *Kidney Int*, 27; 928-937, 1985.
- 8) Star RA : Treatment of acute renal failure. *Kidney Int*, 54; 1817-1831, 1998.
- 9) Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV : Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 48; 463-493, 2008.
- 10) 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.
- 11) Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. : Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) : a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*, 62; 237-244, 2002.
- 12) Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. : Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*, 73; 465-472, 2008.

- 13) Sato W, Kadomatsu K, Yuzawa Y, et al. : Midkine is involved in neutrophil infiltration into the tubulointerstitium in ischemic renal injury. *J Immunol*, 167; 3463-3469, 2001.
- 14) Klein CL, Hoke TS, Fang WF, et al. : Interleukin-6 mediates lung injury following ischemic acute kidney injury or bilateral nephrectomy. *Kidney Int*, 74; 901-909, 2008.
- 15) Ronco C, Chionh CY, Haapio M, et al. : The cardiorenal syndrome. *Blood Purif*, 27; 114-126, 2009.
- 16) Ronco C, Haapio M, House AA, et al. : Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 52; 1527-1539, 2008.
- 17) Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al. : Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol*, 19; 1360-1370, 2008.

*

*

*