

# AKI 診療ガイドライン

—AKI が長期予後に与える影響—

堀野太郎 寺田典生

高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科

key words : 急性腎障害, KDIGO 基準, AKI 診療ガイドライン, 疫学研究, 慢性腎臓病

## 要 旨

急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) は急性腎不全 (acute renal failure; ARF) に代わる新たな疾患概念として提唱され, 20 年近くがたった. ARF は, 急性期, 特に最重症の腎機能低下とされ, 回復したさいには完全治癒し, 長期的な生命予後, 腎予後には影響しないものとして考えられてきた. しかし, 近年, 急性の軽微な腎機能障害が長期予後に大きく影響することが広く認識されるようになり, ARF に関する研究も増加した. ARF の統一診断基準がなかったため, AKI の疾患概念が提唱され, その診断基準も RIFLE 基準, AKIN 基準, KDIGO 基準と変遷し, 多くの疫学研究が報告されてきた. 2016 年に本邦初の AKI 診療ガイドラインが発表され, 診断, 治療, 予後などについてエビデンスの解説と推奨がされている. しかし, これまでの臨床研究・疫学研究の結果からも, いまだに多くのことについて明確な結論がでていない. ここでは AKI の疫学に関して, これまでの研究で明らかとなっていることと, その知見を解釈するさいの注意点などについて概説する. AKI の疫学研究で, 特に多くの関心を持たれている領域, 入院発症 AKI (非 ICU), ICU 発症 AKI, 心臓手術後 AKI, 敗血症性 AKI について個々に解説する.

## はじめに

急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) の概念が提唱され, KDIGO 診断基準が世界的に広まるにつれ,

近年, 多くの研究成果が報告されてきている. 前世紀には, 急性腎不全 (acute renal failure; ARF) が急性の腎機能障害を示す用語として使用され, 可逆的で予後は良好な疾患と認識されていた. 以前には ARF に関して, 急性期, 特に重症の高窒素血症や乏尿・無尿を伴うような最重症の腎機能低下にのみ注意が払われ, 長期的な生命予後, 腎予後に対する影響には興味を向けられていなかった. 近年, 医療技術の発達や高齢者人口の増加に伴い, 急性の腎機能障害が患者の長期予後に大きく影響することが広く認識されるようになった. ARF に関する研究も増加したが, AKI の統一診断基準がなかったため, 報告により結果が大きく異なり有益な研究ができていなかった<sup>1)</sup>. さらに今世紀になり, 急性の軽微な腎機能低下であっても臨床的に重篤な結果をもたらすというエビデンスが集積され<sup>2-6)</sup>, 早期に診断を行う必要性も求められるようになった<sup>2-6)</sup>. 以上をうけて, 2012 年に Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) によって提唱された KDIGO 基準が現在, 世界で広く用いられている統一基準となっている<sup>7)</sup>. 本邦における AKI 診療ガイドライン (2016 年) においても, AKI 診断に KDIGO 基準を用いることを推奨している<sup>8)</sup>.

現在, AKI の長期予後 (発症 12 カ月以上) に関する randomized control trial (RCT) は存在していない<sup>8)</sup>. 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, 腎予後に関するものがあり, 最も信頼性が高いものとして Sawhney らのシステマティックレビューがある<sup>9)</sup>.

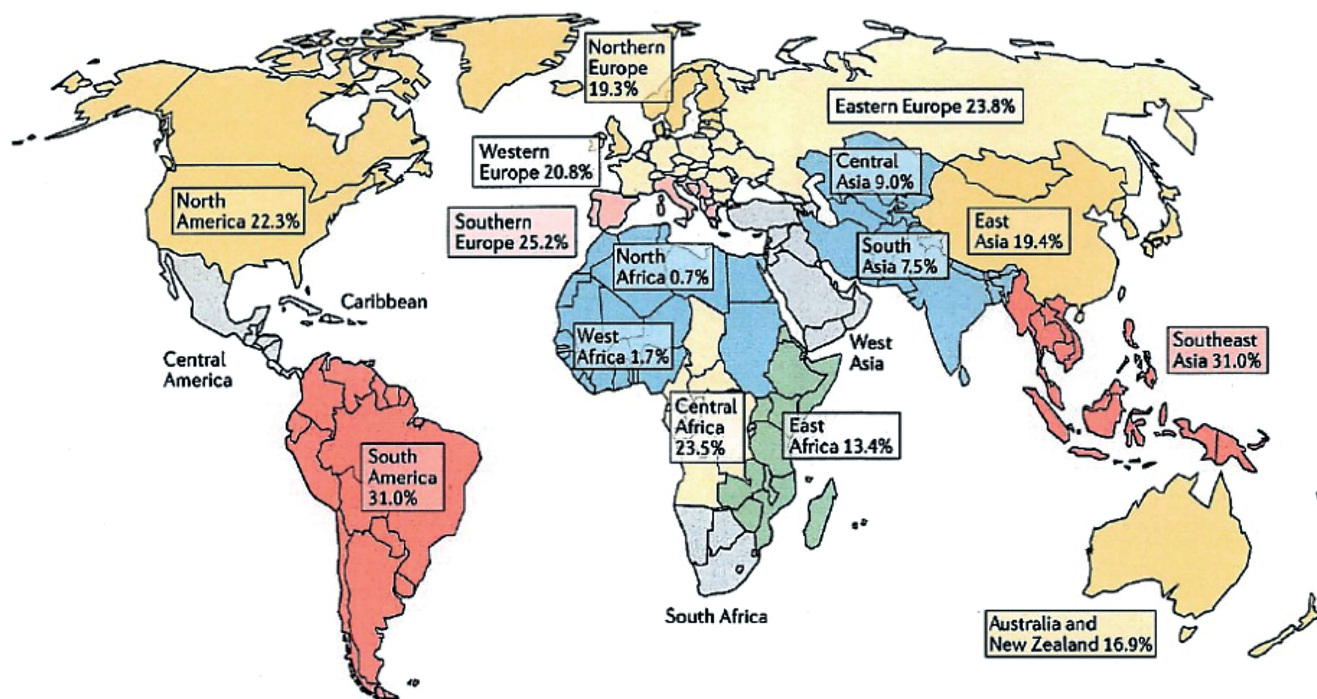


図1 AKI 発症頻度の地域差

数字は全入院患者に対するAKIを有する入院患者の比率を示す。  
(文献10より一部改変)

この結果として、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(QOL)などの臨床的に重要なアウトカムについては明らかにされていない。

Sawhneyらは、最初にAKIの疫学研究についてMEDLINEとEMBASEから検索を行い7,385件を抽出した。次に、それらのうち高水準の研究の質を担保するための基準として、次の6項目の評価項目を満たした報告をシステマティックレビューの検討に含めた。

- ① AKIと比較対象に対する明確で客観的な説明があるか？
- ② AKIおよびベースライン腎機能を特定するための腎機能評価がAKI発症前にされているか？
- ③ AKIの転帰を評価するさいに、退院時または最低でも30日間以上の生存に焦点を合わせていたか？
- ④ AKI発症前のベースラインCKDが、非AKI比較対象に対して結果を層別化または分析するために使用されているか？
- ⑤ AKI後の腎機能回復が明確に評価され、それが非AKI比較対象に対して結果を層別化または分析するために使用されているか？
- ⑥ リスク予測や結果評価のタイミングは、得られ

た結果のばらつきの潜在的な原因として検討されていたか？

しかし、最終的に抽出された論文は16件のみであった<sup>9)</sup>。KDIGO基準が提唱され多くの研究がされている今日にいたっても、AKIの疫学で普遍的で確実な事実として利用できる情報はまだまだ少ないことがわかる。

最近のレビューでは、AKIの発症率に関する世界的な地域差についても報告されている(図1)<sup>10)</sup>。同レビューでは国民平均所得に基づいて低中所得国(平均年収3,955USドル(約43万円)以下)、高所得国(3,956USドル(約43万円)以上)に分けた検討もされており、AKIの発症率や臨床的特徴に差異があることが報告されている<sup>10)</sup>。一例として、高所得国では、典型的なAKI患者は65歳以上が多数を占め、基礎疾患としてCKD、糖尿病、心血管疾患を持っている。また、基礎疾患に対する治療や検査のための処置、すなわち、造影剤、抗生物質、抗癌剤や外科手術などによってAKIが起こるとされている。なお、参考までに本邦における近年の国民平均所得は約420万円と報告されている。AKIによる生命予後や長期的な臓器予後に対する影響はますます重要度が増すことが予想され、予防や早期治療の改善のためにはAKIの疫学と病因の関

連, 異なる集団でどのように異なるかについて, より精度の高い情報と理解が必要である.

## 1 入院発症 AKI

入院患者において, AKI は悪い転帰と相関することが報告されている. 非 ICU 入院 AKI 患者でも, 死亡率は通常 10~20% と報告されている<sup>10,11</sup>. AKI の重症度と死亡率増加の間にも強く段階的な相関が明らかである<sup>11</sup>. AKI の合併や重症度は, 入院期間の増加, 予定外の集中治療室への入室率の増加, 腎代替療法 (renal replacement therapy; RRT) の導入率 (患者の約 10% 未満), およびその後の CKD への進行リスクの増加に相関している<sup>10</sup>. 過去の研究では, 入院患者で AKI 発症後 3 年間の追跡後, CKD への進展は 24.6% と報告されている<sup>12</sup>. 一方で, AKI の入院患者で高い死亡率が報告されているにもかかわらず, 死因は腎障害ではなく併存している疾病・病状を反映しており, AKI による死亡率が状況設定で異なることを示唆している<sup>10</sup>. 異なる状況での AKI 発症率の例としては, 感染による気管支拡張症の悪化 (33%), 心不全 (11~13%), 泌尿器疾患 (7.8%), 肝疾患 (36%), 肺炎 (36.2%) などの報告がある<sup>10</sup>.

入院患者に関する AKI の疫学研究で注意を要する点として, 報告されている多くの研究が, クレアチニン基準のみを使用して AKI を定義し, AKI の原疾患・病因に言及していないため, AKI 発症率については差異が多いことがあげられる. 実際に RIFLE 基準, AKIN 基準および KDIGO 基準を使用したすべての疫学研究をレビューすると, 入院成人患者の AKI 発症率は 3.0~18.3% の範囲であったと報告されている<sup>13</sup>. 具体例としては, 2013 年のデータと KDIGO 基準を使用して実施された中国の二つの多施設研究において, 一方で

入院患者の AKI 発症率は 3.02%<sup>16</sup>, 他方で 11.6%<sup>17</sup> と大きな差があることが報告された. この差異の原因の一つは, 一方では AKI 診断においてクレアチニン検査データ, または保険診療コードを用い, 他方では腎臓専門医の診断に基づいて行われているといった違いが考えられる. また, 別の原因としては, 一方では対象が主要な地域病院の患者のみであり, 他方では大規模な学術センター病院から小規模の病院の患者まで含まれていたことも考えられる.

その他に AKI の疫学研究で注意すべき点として, ベースライン・クレアチニン (ベースライン eGFR) によって検討結果に与える影響に差異がおこることがあげられる<sup>10</sup>. ある報告では, ベースライン・クレアチニンが低レベル (<0.4 mg/dL) の患者では, AKI 合併の有無にかかわらず死亡率がかわらなかったと報告されており<sup>14</sup>, 別の報告ではベースライン eGFR が <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の患者では, AKI の有無が死亡率の差に強い影響を与え, <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の CKD 患者であった場合には AKI の重症度の差による死亡率への影響が少なくなったと報告されている<sup>15</sup>. すなわち, ベースライン・クレアチニンやベースライン eGFR が低値の患者であるほど AKI の確定診断や重症度が過大に評価されている可能性が疑われる.

## 2 ICU 発症 AKI

集中治療室 (ICU) において, AKI は 1/3 から 2/3 の患者に発症する (表 1)<sup>10</sup>. 個々の報告を比較すると, 研究対象のベースライン状態の特性, 観察期間, AKI の定義 (クレアチニン基準, 尿量基準の一方もしくは両方の適応) などの違いによって AKI 発症率の差異がみられている. 大規模多施設研究で, ICU の AKI 患者ではその約 10~11% に RRT が必要とされた

表 1 疫学研究で報告されている AKI の頻度, RRT 使用率, および死亡率

対象	年齢	発症率	RRT 使用率	死亡率
非 ICU 入院患者	成人	<1/5	<10%	10~20%
ICU 患者	成人	1/3~2/3	5~11%	—
	小児	1/4 (10~82%)	1~2%	11%
心臓手術患者	成人	1/5 (2~50%)	<5%	10%
	小児	1/3~1/2	—	6%
敗血症患者	成人	1/20~1/2	15%	30~60%

RRT: renal replacement therapy.  
文献 10 より一部改変



と報告されている<sup>10)</sup>。ICUでのAKI発生率とRRT使用率はいずれも時代とともに増加している。カナダの報告では、1996年から2010年の間に4倍に増加していたと報告されている<sup>16)</sup>。増加の原因には、ICU患者の高齢化、多くの併存症・合併症、RRT開始基準の変化、医療記録管理の改善などによる影響が推察されている。AKIの死亡率に与える影響については、ICU患者では多くの顕性的・潜在的な交絡因子が存在するため正確な評価は難しいが、ある研究では交絡因子補正後のオッズ比はAKIステージ2、ステージ3でそれぞれ2.9、6.9であったと報告されている<sup>17)</sup>。

ICU患者におけるRRTの方法(short-duration RRT: <4時間, continuous RRT, intermediate-duration RRT: 6~12時間/日)と開始時期は、AKI患者の予後に影響を与える可能性があり、研究者や臨床の現場でも強く関心を示される事項であるが、これまでの多くの研究の結果は限定的である。continuous RRTが腎機能回復の改善に関連している可能性や、AKIの早期にRRTを開始したほうが死亡率の低下に関与している可能性を示唆する報告<sup>18)</sup>がある一方で、相反する報告もあり、今だ明確な結論は導き出されておらず今後の研究結果を待たねばならない。

### 3 心臓手術後 AKI

毎年、世界中で約200万件の心臓手術が行われており、AKIは心臓手術の一般的な合併症であり、患者死亡の最も強い危険因子の一つとして特定されている<sup>10)</sup>。心臓手術患者を対象とした疫学研究のメタ解析では、AKI発生率は22.3%と報告されているが、ここでも個々の疫学研究のAKI発生率は診断基準の違いにより大きく異なっていた<sup>19)</sup>。ほとんどの研究では、RIFLE基準、AKIN基準、およびKDIGO基準を使用していたが、クレアチニン基準のみを用いた尿量基準を使用しない研究が多く認められた<sup>19)</sup>。AKI発生率はクレアチニン基準または尿量基準の使用で大きく異なり、ある研究ではクレアチニン基準が適用された場合で9.7%、尿量基準が適用された場合で40.2%、クレアチニン基準は感度が低く、尿量基準は特異性が低いことを報告している<sup>20)</sup>。さらに、AKI診断にクレアチニン基準を適応した場合は、尿量基準を適応した場合よりも1年目の死亡率が高いことが報告されている<sup>20)</sup>。心臓手術後AKIの術前のリスク因子としては、高齢、糖尿病、

うっ血性心不全、CKD、慢性閉塞性肺疾患の併存があげられている<sup>21)</sup>。

心臓手術後AKIの発症は死亡率と合併症罹患率の増加と相関すると報告されている<sup>10)</sup>。冠動脈バイパス移植手術患者の研究では、AKIステージ3患者の76%がRRTを受け、そのうち66%が30日以内に死亡している<sup>22)</sup>。ただし、心臓手術後AKIでは軽症AKIでも、AKIの発症していない場合よりも院内死亡率が高く入院期間が長い<sup>23)</sup>。心臓手術後AKIの患者の長期死亡率は依然として増加しており、10年の追跡調査でAKIの有無による生存率の差は44%であった<sup>10)</sup>。心臓手術後AKIの持続期間は重要な予後指標であり、院内死亡率の増加および5年生存率の低下に相関し、AKIからの早期回復は長期生存率の改善と相関していると報告されている<sup>24)</sup>。心臓手術後AKI患者は、脳血管および心血管イベントと感染を含む術後合併症の発生率が高く、非AKI患者よりも機械的換気の使用期間が長かった<sup>10)</sup>。複合心血管系エンドポイント(脳卒中、心筋梗塞、または心不全)の5年リスクは、心臓手術後非AKI患者で12.1%であったのに対して、心臓手術後AKI患者では24.9%であったと報告されている<sup>25)</sup>。

### 4 敗血症性 AKI

敗血症患者において、AKIは予後に大きく影響する合併症であると考えられるが、AKIと同様に敗血症の概念に対する定義が不完全なものであったため疫学研究の報告に差異が大きい。敗血症に関しては、2016年に「感染に対する宿主の調節不全によって引き起こされる生命を脅かす臓器機能障害」と再定義された<sup>26)</sup>。現時点で、この敗血症の新しい定義を用いた敗血症性AKIの疫学研究はほとんど報告されていない。

これまでの疫学研究によると、ICUでは敗血症はAKIの最も一般的な原因であり、AKI患者の50%が敗血症になると報告されている<sup>10)</sup>。敗血症患者は、低血圧、造影剤使用、大手術、潜在的に腎毒性をもつ薬剤や病状にさらされており、これらはAKIの予後と病因の理解を混乱させている要因である。AKIの発症率は、敗血症の重症度の悪化とともに上昇し、敗血症患者全体、重症敗血症患者、敗血症性ショック患者でそれぞれ4.2%、22.7%、52.8%と報告されている<sup>27)</sup>。敗血症患者のAKI危険因子には、高齢、CKD、糖尿病、

心不全, 癌, 肝疾患, 菌血症, 感染性心内膜炎, および腹部または泌尿生殖器の疾患などが報告されている<sup>10, 28)</sup>.

敗血症性 AKI は非敗血症性 AKI に比べて, 潜在的な交絡因子を調整後の死亡リスクを上昇させること (オッズ比 1.48, 95% CI : 1.17~1.89,  $p=0.001$ ) が報告されている<sup>29)</sup>. また, 敗血症性 AKI は, 非敗血症性 AKI と比較して, ICU および入院期間の延長にも関連していた<sup>29)</sup>.

## まとめ

本邦の AKI 診療ガイドラインでは, 過去の疫学研究の結果を踏まえ, 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であるため, 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と, 初期のフォローアップのタイミングは, CKD への移行の有無を確認するため, 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している<sup>8)</sup>. AKI の治療介入研究や疫学研究においては, 未だ統一の見解の得られてない領域も多く, 結果に差異が大きくなる最大の理由として, AKI が単一の疾患ではなく, 多くの疾患・症候群の集合した疾患概念であり, かつ, 地域別・院内外などによる発症状況によっても結果が大きく異なることが考えられる. 今後の研究成果に期待するとともに, 現在利用できる研究成果の示している限界を深く理解して適応することが必要である.

利益相反自己申告: 申告すべきものなし.

## 文 献

- 1) Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al. : Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8 : 509-514.
- 2) Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. : Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 : 3365-3370.
- 3) Hoste EA, 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* 2006; 10 : R73.
- 4) 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* 2004; 15 : 1597-1605.
- 5) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI : The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275 : 1489-1494.
- 6) Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. : An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34 : 1913-1917.
- 7) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012; 2 (Suppl) : 1-138.
- 8) AKI 診療ガイドライン作成委員会 : AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン 2016. 東京医学社.
- 9) Sawhney S, Mitchell M, Marks A, 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.
- 10) Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. : Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14 : 607-625.
- 11) Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. : An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34 : 1913-1917.
- 12) Horne KL, Packington R, Monaghan J, et al. : Three-year outcomes after acute kidney injury : results of a prospective parallel group cohort study. *BMJ Open* 2017; 7 : e015316.
- 13) Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. : Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI : a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 : 1482-1493.
- 14) Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, et al. : Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9 : 12-20.
- 15) Pannu N, James M, Hemmelgarn BR, et al. : Alberta Kidney Disease Network. Modification of outcomes after acute kidney injury by the presence of CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58 : 206-213.
- 16) Wald R, McArthur E, Adhikari NK, et al. : Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults : a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65 : 870-877.
- 17) Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. : Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients : the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41 : 1411-1423.
- 18) Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, 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* 315 : 2190-2199.
- 19) Vandenberghe W, Gevaert S, Kellum JA, et al. : Acute Kidney Injury in Cardiorenal Syndrome Type 1 Patients : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med* 2016; 6 : 116-128.
- 20) Lagny MG, Jouret F, Koch JN, et al. : Incidence and out-

- comes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol* 2015; 16 : 76.
- 21) Thakar CV, Worley S, Arrigain S, et al. : Improved survival in acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 : 703-711.
- 22) Machado MN, Nakazone MA, Maia LN : Acute kidney injury based on KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) criteria in patients with elevated baseline serum creatinine undergoing cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014; 29 : 299-307.
- 23) Dasta JF, Kane-Gill SL, Durtschi AJ, et al. : Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 : 1970-1974.
- 24) Swaminathan M, Hudson CC, Phillips-Bute BG, et al. : Impact of early renal recovery on survival after cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Thorac Surg* 2010; 89 : 1098-1104.
- 25) Hansen MK, Gammelager H, Jacobsen CJ, et al. : Acute Kidney Injury and Long-term Risk of Cardiovascular Events After Cardiac Surgery : A Population-Based Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29 : 617-625.
- 26) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. : The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 : 801-810.
- 27) Lopes JA, Jorge S, Resina C, et al. : Acute kidney injury in patients with sepsis : a contemporary analysis. *Int J Infect Dis* 2009; 13 : 176-181.
- 28) Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. : Acute kidney injury in septic shock : clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009; 35 : 871-881.
- 29) Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. : Septic acute kidney injury in critically ill patients : clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 : 431-439.