

特集：AKI・急性腎不全

# AKI・急性腎不全の原因，診断の進め方

菱田 明

## はじめに

近年，急性腎障害(acute kidney injury : AKI)に対する認識の重要性が強調され，「AKI」に対する注目が急速に拡がっている。AKI も従来の「急性腎不全」も，ともに「急激な腎障害を起こす病態」を念頭に置いているが完全に同じものではない。急性腎不全では「腎機能の低下が必須」であるのに対し，AKI の診断では腎機能低下を必要条件とせず，「腎機能低下の発生が予想されるような強い障害が腎臓に加わった病態」が念頭に置かれている。両者の概念の整理は必ずしも明確にされている状況にはない。急性腎不全とAKI の診断基準についての理解をするうえでは，急性腎不全の歴史と，そのなかでAKI が提案されるようになった背景を知ることが重要である。

## 急性腎不全の原因と診断

急性腎不全が注目を集め始めた1940年前後，その主たる原因は「戦争外傷」，「不適合輸血」，「周産期出血」などであった。こうした原因による急性腎不全は，虚血や腎毒性物質で惹起され，病理学的に尿細管壊死や間質の浮腫を認め，臨床的には乏尿を伴うことが多く，原因が除去されると腎機能の自然回復が期待できる，などの特徴を有する。そのため，「虚血や腎毒性物質」，「急激な腎機能の低下」，「尿細管壊死」，「乏尿」，「腎機能の自然回復」がキーワードとなる急性腎不全の概念が作られた。1970年代になって，血清クレアチニン値の測定が日常臨床で広く行われるようになると，虚血や腎毒性物質以外の多くの原因で急激な腎機能低下が起こることが知られるようになり，また，非乏尿性の急性腎不全が多く発見されるようになった。その結

表 1 急性腎不全の診断基準

次のいずれかに該当するもの

- 1) 血清クレアチニン値が 2.0~2.5 mg/dL 以上へ急速に上昇
- 2) 基礎に腎機能低下がある場合には，血清クレアチニン値が前値の 50 %以上上昇
- 3) 血清クレアチニン値が 0.5 mg/dL/day 以上，もしくは血液尿素窒素(BUN)が 10 mg/dL/day 以上，の速度で上昇

果，「虚血や腎毒性物質」，「乏尿」がキーワードから外された。さらに，腎生検の普及により急速進行性腎炎，間質性腎炎などによる「急激な腎機能の低下を示す疾患」が多く発見されると，「尿細管壊死」や「腎機能の自然回復」もキーワードから外されることとなり，「急激な腎機能の低下」のみに力点を置いた急性腎不全の概念(広義の急性腎不全)となった。こうした広義の急性腎不全の概念は広く定着し，急性腎不全は表 1 の診断基準に示されるように，「血清クレアチニン値や血液尿素窒素値の上昇で示される腎機能の急速な低下で診断される」ものであり，疾患概念としては，「腎機能の急激な低下の結果，高窒素血症，溢水・高カリウム血症などの水電解質異常，代謝性アシドーシスなどが出現する症候群」とされた。

広義の急性腎不全は，原因別に腎前性，腎性，腎後性に大別され，腎性急性腎不全が糸球体性疾患によるもの，間質性腎炎によるもの，腎毒性物質や虚血によって生じ尿細管壊死を伴うもの(狭義の急性腎不全)に分類された(表 2)。この分類は，「腎機能低下を起こしている原因に対する特異的治療を行うことで腎機能の回復を図る」という臨床的アプローチに有用であり，図 1 に示すような鑑別診断のフローチャートとともに広く定着した。

急性腎不全の診療では，1)原疾患の鑑別を行い，原疾患に対して適切に治療することと，2)腎不全による尿毒症症状，肺うっ血，高カリウム血症などに対する治療を行い，

表 2 急性腎不全(広義)の原因

1. 腎前性急性腎不全
1) 体液量減少(脱水)：下痢，嘔吐，出血，火傷，利尿薬
2) 心拍出量減少：心筋梗塞
3) 腎血行動態に影響する薬物 非ステロイド系抗炎症薬 アンジオテンシン作用阻害薬(ACEI, ARB) 活性型ビタミン D <sub>3</sub>
2. 腎性急性腎不全
1) 糸球体病変：急性糸球体腎炎，急速進行性糸球体腎炎
2) 急性間質性腎炎：薬物 (ペニシリン，非ステロイド系抗炎症薬など)
3) 急性尿細管壊死(狭義の急性腎不全)
(1) 虚血：出血，ショック，外傷後，火傷
(2) 腎毒性物質：アミノグリコシド系抗生物質，シスプラチン，重金属(水銀，ウランウム)，造影剤
(3) ミオグロビン尿症(横紋筋融解症)
3. 腎後性急性腎不全
1) 両側尿管の閉塞：後腹膜線維症，子宮頸癌などの骨盤腔内浸潤
2) 膀胱・尿道の閉塞：前立腺肥大，前立腺癌

腎機能が回復するまでの間の管理を行うことが重要である。急性腎不全の場合の治療としては，早期の対応が望ましいとしても，原因の鑑別を行うことがより重視されることから，腎機能障害を発見した場合に「急性腎不全か否か」の区別をする診断基準よりも，原因の特定が関心の中心となる。さらに「腎機能の低下は連続値であり，いずれかのレベルで線引きをする明確な根拠がない」という事情も加わって，「腎機能の低下の速度や，低下の程度」について厳密な診断基準は作られてこなかった。急性腎不全の予後や治療の効果などについての臨床研究で診断基準を定義することが必要となる場合には，個々の研究者，臨床医がそれぞれに定義してきた<sup>1)</sup>のが実情である。より早期に腎機能低下を発見するために，血清シスタチン C<sup>2)</sup>を急性腎不全の診断に用いる提案もされたが，測定 of 普及が十分でないこともあって，急性腎不全における腎機能評価の指標として血清クレアチニン値に代わるものとはなっていない。

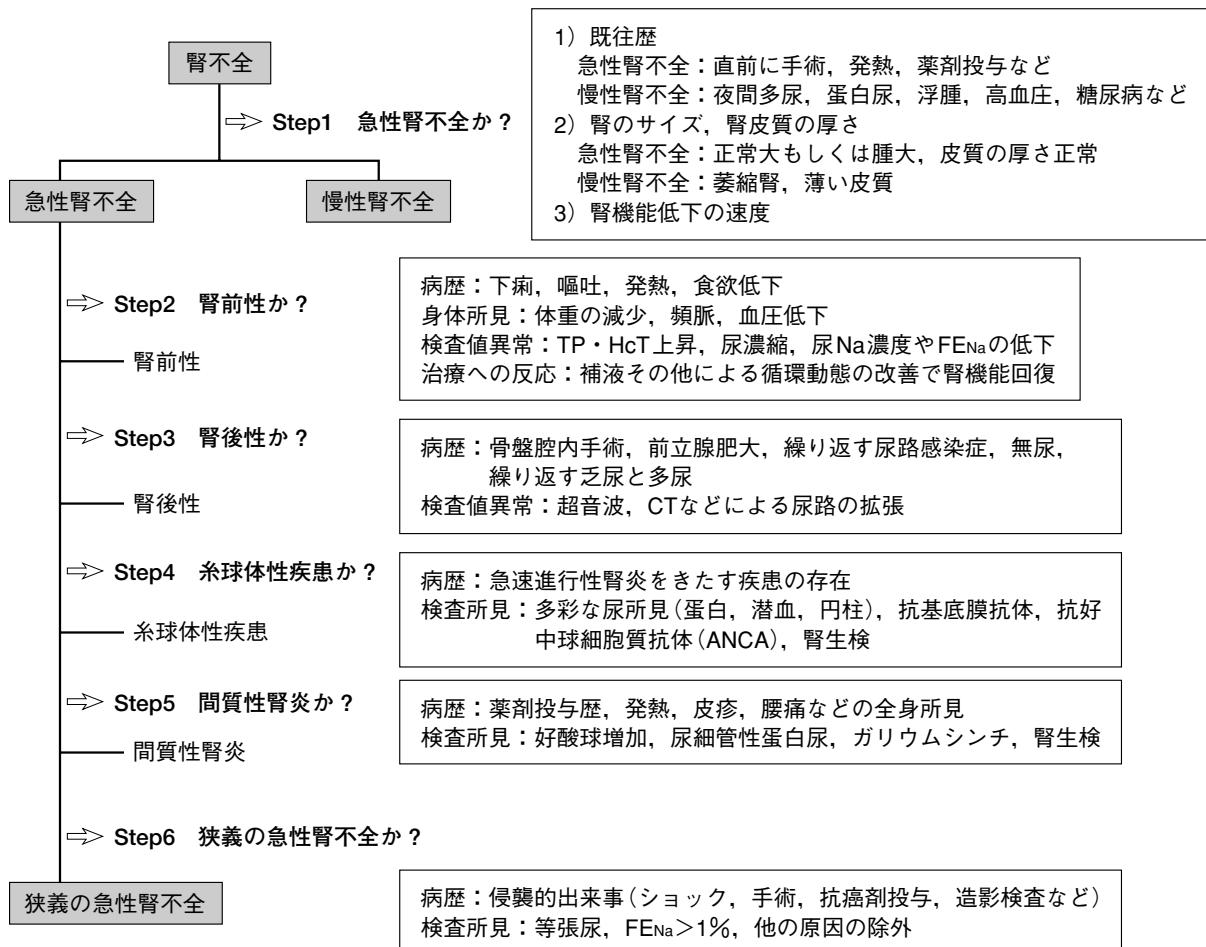


図 1 急性腎不全の鑑別

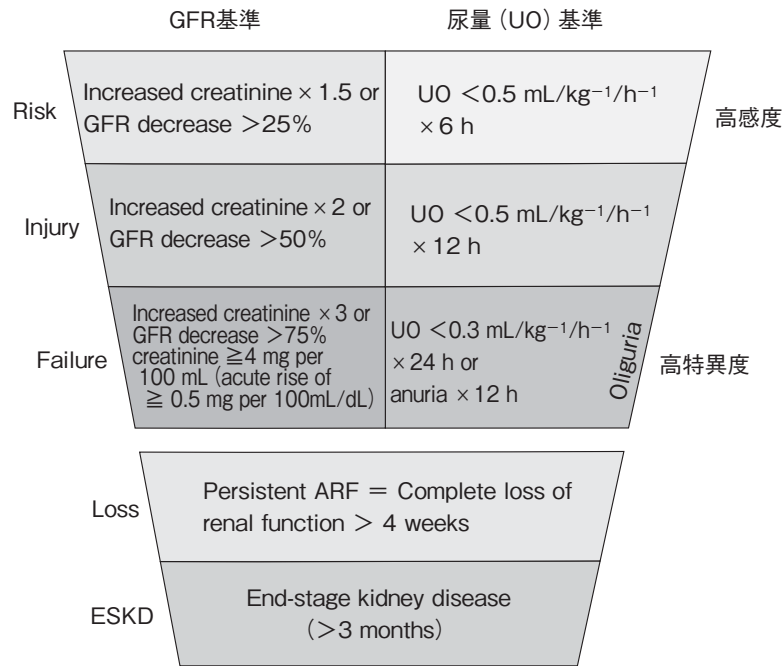


図 2 急性腎不全の RIFLE 分類(文献 6 より引用)

### AKI の提案の背景

透析療法の普及にもかかわらず、急性腎不全を生じた症例の生存率は 50%前後と高いことが多くの報告で示された<sup>3,4)</sup>。その原因は、多臓器不全の一つとして発症する急性腎不全の頻度が高いこととその予後が悪いことにある。急性腎不全が多臓器不全の一つとして発症することが多くなった理由の一つは、高齢者や重症患者に対する侵襲的な手術や血管内インターベンションの普及などによって、重症感染症や不安定な循環動態を有する重症患者の急性腎不全が多くなったことによる。また、血液浄化療法や呼吸器管理が進歩し、急性腎不全や急性呼吸不全など単一の臓器不全で死亡するケースが減少したことも原因となっている。これらのケースでは単一臓器不全の管理が行われても、基礎にある感染症や循環動態の不安定性が持続すれば、心不全、肝不全、消化管出血など他の臓器不全を併発してくることとなる。当然のことながら、こうした多臓器不全の予後は悪い。

多臓器不全の一つとして発症する急性腎不全の多くは集中治療室で発症するため、集中治療の専門医と腎臓内科医が中心となって急性腎不全の予後を改善しようとする動きが起り、その過程で acute kidney injury (急性腎障害) の概念が提出されるようになった<sup>5)</sup>。まず、共通の診断基準に基づく治療法のエビデンスを蓄積する立場から、診断基準

の策定が進められた。そのなかでは、「わずかな腎機能の低下が生命予後に影響する」との認識や、「早期からの介入が予後改善に必要である」との認識を背景に、診断の特異度よりも感度を上げる方向で、わずかな血清クレアチニン値や尿量の減少のみで診断する基準が作成された。当初、RIFLE 分類(図 2)<sup>6)</sup>として提案されたが、その後、その動きのなかで結成された Acute Kidney Injury ネットワークによって AKI 診断基準とそのステージ分類(表 3)<sup>5)</sup>として提案された。これらでは「糸球体濾過量の低下」もしくは「尿量の減少」のいずれかで診断することとされ、腎機能低下が診断の必要条件から外された。「腎機能の低下」を中心的概念とする「急性腎不全」の考え方からの大きな転換である。

### AKI の原因と診断

急性腎不全の診断基準として提案された RIFLE 分類(図 2)では、腎障害を「腎機能の低下」と「尿量の減少」から診断することとしている。またその程度から、Risk, Injury, Failure, Loss, ESKD(end-stage kidney disease)の 5 つのステージに分類することとされている。この提案を受けて急性腎不全の早期発見、予後予測における RIFLE 分類の有用性についての検討が世界各国で行われ、RIFLE 分類が患者の生命予後を予測するうえで有用であるとの肯定的な報告がいくつか出されている<sup>7,8)</sup>。

表 3 AKI(acute kidney injury)の定義とステージ分類

1) 定義

急激(48時間以内)に腎機能が低下(Scr値 0.3 mg/dL 以上上昇, もしくは Scr 値が 1.5 倍以上に上昇, または, 尿量 0.5 mL/kg/時以下が 6 時間以上持続)  
(尿量の減少のみで判断する場合には適正体液量のもと評価する, また, 尿路閉塞・狭窄を除外する。)

2) ステージ分類

ステージ	Scr 値	尿 量
1	0.3 mg/dL 以上上昇 または 1.5~2 倍に上昇	0.5 mL/kg/時以下が 6 時間
2	2 倍<Scr≤3 倍に上昇	0.5 mL/kg/時以下が 12 時間
3	Scr>3 倍に上昇, または急激な Scr≥0.5 mg/dL 上昇を伴う Scr≥4 mg/dL (透析導入患者はステージ 3 とする。)	0.3 mL/kg/時以下が 24 時間 または無尿が 12 時間

Scr: 血清クレアチニン値 (文献 5 より引用)

AKI ネットワークの提案する AKI の診断基準では, 腎機能による診断基準を「48 時間以内に血清クレアチニン値が 0.3 mg/dL 以上上昇すること」として, 腎機能低下の速度を明確にしたうえで, よりわずかな腎機能低下で AKI と診断することに修正されている。また, 尿量の減少のみで診断する際には, 「尿路の閉塞を除外すること」と「体液量が適切に是正された条件でこの診断基準を用いること」とに留意することが明記された。この診断基準を作成するにあたっては, あらゆる年齢や臨床の場, 地域で用いる基準とすることを念頭に置いたうえで, 1) 短時間でのわずかな血清クレアチニン値の上昇が予後の悪化につながる<sup>9)</sup>こと, 2) 検査精度を考慮すると, 血清クレアチニン値の 0.3 mg/dL の変化は検査の誤差ではなく, 有意な変化であると考えべきであること, 3) 集中治療室に入室する患者は循環動態が不安定であり, 脱水などにより血清クレアチニン値が変化すること, などを考慮して作成された。

血清クレアチニン値の上昇の程度と速度については, 24~48 時間以内での血清クレアチニン値の上昇が生命予後に影響するとの報告<sup>10~12)</sup>を根拠にしている。一方, それ以上のゆっくりした血清クレアチニン値の上昇が予後に与える影響は定かでないとしている。また, すでに血清クレアチニン値が高値である患者で, 48 時間以内に 0.3 mg/dL 以上上昇した場合と正常レベルから 0.3 mg/dL 上昇した場合との予後に与える影響が同じかどうかについては明らかでないとして, 「慢性腎不全の急性増悪」を AKI に含めるべきか否かについては今後の検討が必要としている。

RIFLE 分類での腎機能の低下の評価は「血清クレアチニン値の上昇」もしくは「糸球体濾過量の低下」で評価するこ

ととなっているが, 同じ「血清クレアチニン値の変化」をどちらの基準で評価するかで, AKI の診断基準を満たしたり満たさなかったりするケースが生じうる<sup>13)</sup>ことから, AKI ネットワークによる AKI の診断基準では, 糸球体濾過量による診断基準は削除され, 血清クレアチニン値の変化量のみから診断することになった。

診断基準の変化に伴い, ステージ分類についても改訂された(表 3)。AKI ネットワークによる AKI の診断基準では, 「48 時間以内での血清クレアチニン値の上昇」と規定されているが, ステージ分類ではもう少し長い時間でのクレアチニン値上昇度で評価されるとしている(参考として, 「ADQI の RIFLE 分類では 1 週間での上昇の程度で判断する」ことが記されている)。また, RIFLE 分類の Loss, ESKD は「AKI のアウトカムである」と理解すべきであるとして, AKI ネットワークによる AKI のステージ分類には含まないこととされた。また血液浄化療法を開始された場合は, 開始前の血清クレアチニン値や尿量に関係なくステージ 3 に入れられる。

AKI の診断基準では「尿量の減少」のみで診断できる。このことは, 「AKI の診断に腎機能の低下を必須としない」ことを意味しているが, そのようにされた理由は, 腎機能低下よりも早期に診断し, 早期に対応できるようにしたいとの意図がある。こうした動きを受けて, 早期の AKI の診断マーカー候補として, kidney injury molecule-1 (KIM-1), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin (IL)-18, liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) などが提案されている<sup>14)</sup>。これらは「腎機能の指標」ではなく, 「腎に障害が加わったことの指標」である。こうしたマーカーの

開発によって、「その後の腎機能低下の発症とその程度を予測できる」ようになれば、AKIの診断基準とその概念が大きく異なってくる可能性がある。

AKIにおいて腎機能低下でなく腎障害を強調することは、従来の急性腎不全の概念よりも広い概念になる部分もあるが、一方ではAKIに含まれないものも増えてくる。AKIネットワークの提案するAKIの診断基準では、腎機能低下の速度を「48時間以内で判定する」としているが、この短い期間での血清クレアチニン値の上昇で評価することになると、間質性腎炎、急速進行性糸球体腎炎など従来急性腎不全として扱われてきたものの多くが除外される可能性が高い。また、尿量のみで診断する際には、「適正体液量のもとで評価することと尿路閉塞・狭窄を除外すること」が求められていることを考慮すると、腎後性急性腎不全や腎前性急性腎不全も除外されることになる。

「多臓器不全の一つとして、主として集中治療室で発症する急性の腎障害」の治療を、腎機能低下が発見される前に開始することは重要であり、腎障害に重点を置いたAKIの概念の重要性はより強くなると考えられる。一方、外来や一般病棟で遭遇する多くの急性腎不全では、超早期に診断を行うことよりも、「急激な腎機能低下をきたす原因を含めた診断を行い、その原因に対する治療を行う」というアプローチが重要である。「従来の広義の急性腎不全」と「集中治療室でのAKI」とでは、「対象としている疾患」や「診断と治療に求められる考え方」が異なることから、単純な名称の変更として扱うことには難点があり、今後、両者の概念の整理が進められると思われる。

集中治療室で多く発症する多臓器不全の一つとしての急性腎不全の原因としては、感染症、火傷、外傷などによって引き起こされる炎症性変化(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)が重要な役割を果たすと考えられている。また、腎を含む循環の不安定性や使用される薬剤の影響なども関係すると考えられる。これらの関与の度合いや病態生理の細部については必ずしも明らかではないが、臨床の現場では、これらの要素の改善を視野に治療に当たることになる。

文 献

1. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002 ; 8 : 509-514.
2. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. Early detection of acute

- renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1115-1122.
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C ; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST Kidney) investigators. Acute renal failure in critically ill patients : a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005 ; 294 : 813-818.
4. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005 ; 118 : 827-832.
5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A ; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007 ; 11 : R31.
6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P ; Acute Dialysis Quality Initiative 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* 2004 ; 8 : R204-212.
7. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 1203-1210.
8. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury is associated with hospital mortality in critically ill patients : a cohort analysis. *Crit Care* 2006 ; 10 : R73-82.
9. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005 16 : 3365-3370.
10. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery : a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 1597-1605.
11. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 2194-2201.
12. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36 : 1542-1548.
13. Pickering JW, Endre ZH. GFR shot by RIFLE : errors in staging acute kidney injury. *Lancet* 2009 ; 373 (9672) : 1318-9.
14. Devarajan, P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury. *Expert Opin Med Diagn* 2008 ; 2 : 387-398.