

急性腎障害 (AKI) における新たな知見

New findings in acute kidney injury

小丸陽平*¹ 山下徹志*¹ 土井研人*²

Yohei KOMARU, Tetsushi YAMASHITA, and Kent DOI

はじめに

急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) における診断はこの 10 年間で目覚ましい進歩を遂げた。2004 年に Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) コンセンサスカンファレンスから発表された RIFLE 診断基準¹⁾に端を発し、2012 年に Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) から発表された AKI 診療ガイドライン²⁾内において提唱された KDIGO 診断基準に至る一連の国際的に統一された AKI 診断基準は、数多くの疫学研究において広く用いられ、AKI があらゆる臨床場面において高頻度に発症していること、重症度が高くなるにしたがって死亡率も増加することが明らかとなった。加えて、AKI 早期診断を目指して新たな AKI バイオマーカーの開発が試みられ、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン (neutrophil gelatinase-associated lipocalin: NGAL), L 型脂肪酸結合蛋白 (L-type fatty acid-binding protein: L-FABP), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2)/insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) といった新たな診断指標が、わが国のみならず EU あるいは米国の臨床現場において測定可能となった。このように、診断の分野における AKI 研究の成果は顕著である一方で、治療における進歩が見劣りする状況であることは否定できない。本稿においては 2016 年の 1 年間に発表された AKI 治療に関する主な基礎研究および臨床研究について紹介する。

迷走神経刺激と AKI

近年、迷走神経刺激が免疫系を介して炎症反応を抑制す

ることが注目されている³⁾。敗血症、関節リウマチ、急性膵炎、炎症性腸疾患、急性心筋梗塞などの病態において迷走神経刺激が保護的に作用すること、その炎症制御機構には $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ nAChR) を介する経路が重要であることが報告された⁴⁾。 $\alpha 7$ nAChR は $\alpha 7$ サブユニット 5 つで構成される神経型 nAChR で、主に大脳皮質や海馬に存在し学習や記憶などの神経伝達に関与しているが、そのほかに $\alpha 7$ nAChR がマクロファージに存在していること、リポポリサッカライド (LPS) によって惹起される TNF- α 産生を迷走神経刺激あるいはニコチンが $\alpha 7$ nAChR に作用して抑制することが報告されている^{5,6)}。この神経-免疫連関は敗血症のみならず、虚血性 AKI においても免疫系細胞を介した腎保護作用に関連していることが報告された⁷⁾。Inoue らは、腎虚血再灌流障害を惹起する 24 時間前に迷走神経刺激を行うことで腎保護作用が得られること、そして脾摘によってその効果が消失することを見出した。さらに脾細胞移入実験により、迷走神経刺激を受けたマウスから採取した脾細胞が腎保護効果を示すこと、ドナーマウスとして $\alpha 7$ nAChR ノックアウトを用いた場合には、脾細胞移入が無効になることを確認し、迷走神経刺激による保護効果が脾細胞における $\alpha 7$ nAChR を介していることを証明した。迷走神経刺激は EU および米国において難治性てんかん、難治性うつに対して臨床応用されており、わが国においては 2010 年に難治性てんかんへの保険適用を取得している状況であり、AKI に対する画期的な治療方法として臨床応用されることが期待される。

腎における代謝・ミトコンドリア障害と AKI

腎尿細管は絶え間なく原尿を再吸収していることから、尿管上皮細胞はエネルギー需要が非常に大きい細胞であ

*¹ 東京大学医学部腎臓・内分泌内科, *² 同救急科

ると考えられ、そのため虚血性障害に感受性が高いと想定されている。ミトコンドリア新生 (mitochondrial biogenesis) の主たる制御因子である peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α (PGC-1 α) は、マウス敗血症性 AKI モデルにおいてその発現が低下し、さらに PGC-1 α ノックアウトマウスでは LPS による敗血症性 AKI が増悪することがすでに報告されていた⁸⁾。PGC-1 α は脂肪酸酸化に必要なエネルギーキャリアであるニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) 合成にも関与することが知られており、NAD による腎保護作用についても新たな報告が加えられた⁹⁾。敗血症性 AKI モデルと同様に、腎虚血再灌流モデルでも、PGC-1 α の発現低下、尿細管のミトコンドリアの腫大、脂肪の蓄積がみられ、PGC-1 α ノックアウトマウスではこれらの所見が増悪した。腎メタボライトを用いたパスウェイ解析によって NAD 前駆体であるナイアシンアミド (NAM) が抽出され、NAM を外因性に投与することで腎臓の NAM 濃度は上昇し、虚血後の脂肪の蓄積が正常化され、PGC-1 α ノックアウトマウスでの虚血性 AKI を軽減することが明らかとなった。尿細管上皮細胞特異的 PGC-1 α 発現亢進マウスは、野生型と比較して腎虚血後の腎臓 NAD 濃度が高値であり、腎機能、生存率とも良好であった。尿細管上皮細胞特異的 PGC-1 α 発現亢進マウスでは、脂肪酸の代謝産物である β -ヒドロキシ酪酸 (β -OHB)、およびそれにより誘導されるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) が高値であり、 β -OHB のシグナルを阻害、あるいはプロスタグランジンの生合成を阻害すると、腎保護作用が消失した。また、NAM の外因性投与による腎保護効果は NAM を NAD に変換する酵素を阻害することでも消失した。以上の結果を統合すると、PGC-1 α は NAD の *de novo* 生合成を介して PGE₂ を産生し腎保護的に作用しているが、腎虚血再灌流後には発現が低下していること、また、NAM の外因性投与は *de novo* での生合成が低下した NAD のサル

ベージ経路での合成を誘導することで腎保護効果を有することが示された (図)。

AKI に対する腎代替療法開始のタイミング

全入室患者の 30～50% に AKI が発症する集中治療室 (ICU) においては、AKI の適切な診断とマネジメントが日々の臨床のなかで常に模索されている。多彩な病態を呈する AKI 全般に効果的な薬剤が依然として確立されていない現状では、腎代替療法による重症 AKI の管理が臨床現場における重要な介入の選択肢となっている。例えば、肺水腫を伴い利尿薬に抵抗性の体液過剰がある場合や、高カリウム血症をはじめとした重篤な電解質異常を伴う場合、酸塩基平衡が著明な場合などは腎代替療法の開始に異論は少ない。しかし、これらのいわゆる「絶対適応」がない場合の AKI 症例に対する腎代替療法開始の適切なタイミングは、AKI 診療におけるコントラバーシーの一つとなってきた。

2016 年はこの議論を進めるうえで今後欠かすことのできなくなるであろう 2 つの大規模研究が発表された年となった。Gaudry らが N Eng J Med 誌上に発表した Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury (AKIKI) study¹⁰⁾ と、そのわずか 1 週間後に Zarbock らが JAMA 誌上に発表した Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury (ELAIN) study¹¹⁾ である。

AKIKI study はフランスの 31 の ICU における他施設ランダム化比較試験である。620 例のステージ 3 の AKI 患者で人工呼吸器管理か昇圧薬の使用がある症例が対象となり、ランダム化後すぐに腎代替療法を開始する早期開始群と、絶対適応 (利尿薬抵抗性の肺水腫、BUN > 112 mg/dL、血清カリウム > 6 mEq/L 以上もしくは pH 7.15 以下) を満たす

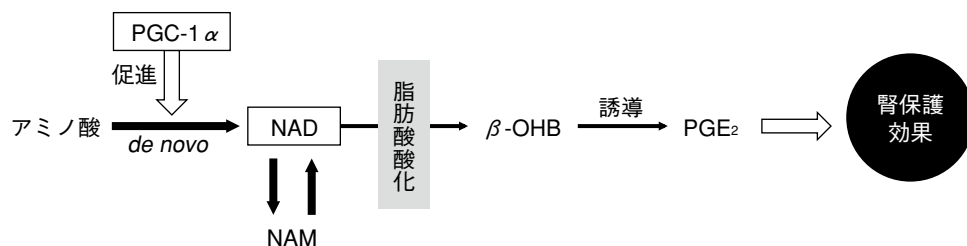


図 PGC-1 α による NAD 生合成と腎保護効果

PGC-1 α : peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, NAD : nicotinamide adenine dinucleotide, NAM : niacinamide, β -OHB : β -hydroxybutyrate, PGE₂ : prostaglandin E₂

(文献 9 Figure 3 の一部を引用、改変)

表 AKIKI study と ELAIN study の比較

	AKIKI (フランス)	ELAIN (ドイツ)
研究デザイン	多施設ランダム化比較試験	単施設ランダム化比較試験
対象	ステージ3のAKI症例で、人工呼吸器または昇圧薬の使用患者	ステージ2のAKI症例で、血清NGAL >150 ng/mLの患者
早期開始群の開始プロトコル	研究組み入れ後6時間以内に全例が腎代替療法開始	研究組み入れ後8時間以内に全例が腎代替療法開始
待機的開始群の開始プロトコル	絶対適応が出現、もしくは72時間乏尿状態が持続したら開始 (51%の症例が腎代替療法施行)	絶対適応が出現、もしくはステージ3のAKIに進展後12時間以内に開始 (91%の症例が腎代替療法施行)
プライマリアウトカム	60日死亡率	90日死亡率
結果	死亡率に差なし (早期開始 vs 待機的開始 = 48.5% vs 49.7%)	早期開始群で死亡率低下 (早期開始 vs 待機的開始 = 39.3% vs 54.7%)
	早期開始群はカテーテル関連血流感染症や低リン血症の出現率が高かった。	早期開始群で90日後までの腎代替療法離脱率が高く、腎代替療法を要した期間や入院期間が短縮された。

か、もしくは72時間以上乏尿が続いた段階で開始する待機的開始群に割り付けられて60日後の患者予後が比較された。60日死亡率では早期開始群と待機的開始群で差は認められなかった(48.5% vs 49.7%, p=0.79)。また、待機的開始群のうち結果的に腎代替療法が開始されたのは51%にとどまったことも本研究の大きな特徴であった。人工呼吸器離脱日数、ICU滞在期間や入院期間、腎代替療法を要した期間についても両群で有意差はなかった。しかし、早期開始群ではカテーテル関連血流感染症と低リン血症の発症率が有意に高かった。

ELAIN study はドイツにおける単施設におけるランダム化比較試験である。231例のステージ2のAKI患者で血清NGAL > 150 ng/mLの症例が対象となり、早期開始群と、ステージ3に進展するまで待機した待機的開始群が比較された。プライマリアウトカムは90日死亡率であり、早期開始群は待機的開始群に比較して有意に死亡率が低かった(39.3% vs 54.7%, p=0.03)。早期開始群では90日後までの腎代替療法離脱率が有意に高く、入院期間も有意に短かった。

AKIKI study と ELAIN study の違いを表にまとめた。AKIのKDIGOステージに代表される対象症例の選び方に加え、報告される数字には現われない施設間のプラクティスの違いなどが相反する結果につながった可能性はある。いずれもこれまでにない規模で腎代替療法の開始時期という問題に直接アプローチしており、今後のAKI診療を議論するうえで無視できない結果と言えよう。

AKIKI study を例にあげると、すでに将来の検討課題としていくつかのポイントが議論され始めている。まず前述

したように、待機的開始群のうち結果的に状態が悪化して腎代替療法を要したのは51%に過ぎなかった。開始を待機して、結局腎代替療法が必要なかった49%の症例は、結果的に早期開始群(48.5%)よりも60日死亡率が低かった(37.1%)。一方で、待機的開始群で最終的に腎代替療法を要した51%の症例は死亡率が高かった(61.8%)。すなわち、見方によっては治療を待機することで最終的に腎代替療法を必要とした症例の予後を悪化させてしまった可能性が浮かび上がる。また、人工呼吸器もしくは昇圧薬を要するような多臓器不全を合併するAKI症例に対して実施された腎代替療法の種類として、持続的血液浄化療法(CRRT)が30%にとどまったことは、実際には血圧低下が著明であるような重症例が少なかったのではないかという指摘につながった。

腎代替療法の早期開始による予後の改善効果が乏しく合併症も多かったAKIKI studyは、ステージ3に至ったAKI症例でも、絶対適応の症状が出るまで腎代替療法による介入を待つことを結果的に推奨したのだろうか。確かにバスキュラーアクセスの留置や持続抗凝固薬の使用による出血リスク、早期介入による追加の人的・医療資源コストの発生はあるものの、この姿勢は必ずしも真ではない。AKIKI studyの付随データ(Supplementary)では、待機的開始群が利尿薬や電解質異常、酸塩基平衡に対する投薬治療を有意に頻繁に受けていたことが記録されている。腎代替療法による介入を待機した症例では医師や看護師が頻回に患者を観察し、さまざまな治療を施したうえで約半数の症例は結果的に腎代替療法を回避し、残りの半数は結局血液浄化療

法を要していたのである。最終的に腎代替療法を要する症例かどうかは AKI 発症早期にわかれば、腎代替療法早期開始の要否についてもより適切な判断が下せるかも知れない。現行の AKI 診断基準に採用されている血清クレアチニン値と尿量以外のバイオマーカーによる AKI の病態・重症度評価、そして AKI 重症度の進展可能性の評価は今後の研究結果による発展が特に期待されている分野である。いずれにしても、個々の ICU 症例に応じた複数の臨床情報の適切な統合と判断が現場の医師に求められ続ける状況にしばらくは変わりがないと思われる。

なお、現在もカナダにおける STARRT-AKI study¹²⁾やフランスにおける IDEAL-ICU study¹³⁾が継続中であり、これらの結果も腎代替療法の開始タイミングに関して今後重要な情報を加える可能性があることを付け加えておきたい。AKI に対する腎代替療法施行に関するコントラバーシーには、開始のタイミングに加えて、離脱のタイミング、持続と間欠的のモダリティ間の比較、流量をはじめとした処方量の多寡に関するものなどがあり¹⁴⁾、今後の臨床試験結果を踏まえたコンセンサスの形成が待たれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 1-138.
- Andersson U, Tracey KJ. Reflex principles of immunological homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2012 ; 30 : 313-335.
- Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007 ; 117(2) : 289-296.
- Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Wang H, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003 ; 421 : 384-388.
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000 ; 405 : 458-462.
- Inoue T, Abe C, Sung SS, Moscalu S, Jankowski J, Huang L, Ye H, Rosin DL, Guyenet PG, Okusa MD. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through $\alpha 7nAChR+$ splenocytes. *J Clin Invest* 2016 ; 126 : 1939-1952.
- Tran M, Tam D, Bardia A, Bhasin M, Rowe GC, Kher A, Zsengeller ZK, Akhavan-Sharif MR, Khankin EV, Saintgeniez M, David S, Burstein D, Karumanchi SA, Stillman IE, Arany Z, Parikh SM. PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4003-4014.
- Tran MT, Zsengeller ZK, Berg AH, Khankin EV, Bhasin MK, Kim W, Clish CB, Stillman IE, Karumanchi SA, Rhee EP, Parikh SM. PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. *Nature* 2016 ; 24 ; 531(7595) : 528-532.
- Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D, de Prost N, Lautrette A, Bretagnol A, Mayaux J, Nseir S, Megarbane B, Thirion M, Forel JM, Maizel J, Yonis H, Markowicz P, Thiery G, Tubach F, Ricard JD, Dreyfuss D ; AKIKI Study Group. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2016 ; 375(2) : 122-133.
- Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, Boanta A, Gerß J, Meersch M. 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* 2016 ; 315(20) : 2190-2199.
- Smith OM, Wald R, Adhikari NK, Pope K, Weir MA, Bagshaw SM ; Canadian Critical Care Trials Group. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI) : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013 ; 14 : 320.
- Barbar SD, Binquet C, Monchi M, Bruyère R, Quenot JP. Impact on mortality of the timing of renal replacement therapy in patients with severe acute kidney injury in septic shock : the IDEAL-ICU study (initiation of dialysis early versus delayed in the intensive care unit) : study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014 ; 15 : 270.
- Ronco C, Ricci Z, De Backer D, Kellum JA, Taccone FS, Joannidis M, Pickkers P, Cantaluppi V, Turani F, Saudan P, Bellomo R, Joannes-Boyau O, Antonelli M, Payen D, Prowle JR, Vincent JL. Renal replacement therapy in acute kidney injury : controversy and consensus. *Crit Care* 2015 ; 19 : 146.