

『急性腎障害(AKI)診療ガイドライン 2016』

- 【CQ 1-1】 AKI の診断に際して KDIGO 診断基準を使用すべきか？
- 【CQ 1-2】 AKI 診断において不明なベースライン腎機能をどのように推定するか？
- 【CQ 1-3】 血清クレアチニンに加えて尿量による AKI 重症度で予後を予測すべきか？
- 【CQ 2-1】 心臓手術における AKI 発症リスクとして評価すべきものは何か？
- 【CQ 2-2】 非心臓手術における AKI 発症リスクとして評価すべきものは何か？
- 【CQ 2-3】 心不全における AKI 発症リスクとして評価すべきものは何か？
- 【CQ 2-4】 敗血症における AKI 発症リスクとして評価すべきものは何か？
- 【CQ 3-1】 院内発症 AKI と院外発症 AKI に対して異なる対応をすべきか？
- 【CQ 3-2】 敗血症性 AKI と非敗血症性 AKI に対して異なる対応をすべきか？
- 【CQ 3-3】 腎性 AKI と腎前性 AKI に対して異なる対応をすべきか？
- 【CQ 4-1】 AKI の早期診断として尿中バイオマーカーを用いるべきか？
- 【CQ 4-2】 AKI 重症度や生命予後の予測に尿中バイオマーカーを用いるべきか？
- 【CQ 4-3】 腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別に尿中バイオマーカーを用いるべきか？
- 【CQ 4-4】 AKI の早期診断や重症度予測に血清シスタチン C を用いるべきか？
- 【CQ 5-1】 AKI の予防および治療に低用量カルペリチドを用いるべきか？
- 【CQ 5-2】 AKI の予防および治療にループ利尿薬の投与は推奨されるか？
- 【CQ 5-3】 AKI の治療および予防に低用量ドパミンの投与は推奨されるか？
- 【CQ 5-4】 AKI の治療において推奨される栄養療法はあるか？
- 【CQ 6A-1】 AKI に対して血液浄化を早期に開始すべきか？
- 【CQ 6A-2】 AKI に対して何を指標に血液浄化を終了すべきか？
- 【CQ 6B-1】 AKI に対する血液浄化において血液浄化量はどのように設定すべきか？
- 【CQ 6B-2】 AKI に対して血液浄化法は持続, 間歇のどちらを選択すべきか？
- 【CQ 6B-3】 AKI に対する血液浄化において抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタットを用いるべきか？
- 【CQ 6B-4】 AKI に対する血液浄化において浄化膜の素材は何を選択すべきか？
- 【CQ 7-1】 AKI 患者を長期にフォローアップすべきか？
- 【CQ 8-1】 小児における AKI の診断に際して KDIGO 診断基準を用いるべきか？
- 【CQ 8-2】 小児において AKI の早期診断・生命予後予測にバイオマーカーを用いるべきか？
- 【CQ 8-3A】 小児 AKI における血液浄化療法の適応決定に際して体液過剰をどう考慮すべきか？
- 【CQ 8-3B】 小児 AKI に対してどのような血液浄化療法を選択すべきか？
- 【CQ 8-4】 重篤な障害、生命予後不良が予想される新生児、小児が AKI を合併した場合の治療方針は、どのように話し合っ決定していけばよいか？
- 【第 9 章】 高齢者における AKI と倫理的側面

【CQ 1-1】

AKI の診断に際して KDIGO 診断基準を使用すべきか？

【推奨】

KDIGO 診断基準を用いて生命予後を予測することを提案するが、腎予後の予測については不明である。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

KDIGO 基準と AKIN 及び RIFLE 基準を比較した検討で、アウトカムとして死亡が評価された観察研究が 11 個抽出されたが、透析導入について評価したものはなかった。11 の観察研究において KDIGO 基準による AKI 診断と RIFLE あるいは AKIN 基準を比較したものでは、KDIGO は RIFLE, AKIN よりも高い精度あるいは同等に院内死亡率を反映することが示されている。

【解説】

従来、複数の基準により診断・分類されてきた急性腎不全 (ARF) に対して、国際的に統一した診断基準を作成しようという機運が高まり、2004 年に Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) によって RIFLE (Risk・Injury・Failure・Loss・End Stage Kidney Disease) 基準が発表された(表1)^{1,2}。RIFLE 基準では、ARF は血清クレアチニン値の上昇、GFR の低下、尿量の減少によって定義され、その重症度による3つの分類 (Risk・Injury・Failure) と、臨床的予後による2つの分類 (Loss・End Stage Kidney Disease) がなされた。同年、国際腎臓学会、米国腎臓学会、米国腎臓財団、欧州集中治療学会のメンバーが集まり the Acute Kidney Injury Network (AKIN) を設立し、ARF という用語に代わり、より早期の段階の腎障害を含めた、Acute Kidney Injury (AKI) という用語の概念を提唱した。一方 RIFLE 基準が発表された後に、0.3mg/dl 程度のごく僅かな血清クレアチニン値の上昇が生命予後や臨床経過に影響を与えることが報告され、注目を集めた^{3,4}。

AKIN は、2007 年に RIFLE 基準の修正版にあたる AKIN 基準を提唱した(表2)⁵。より軽度な血清クレアチニン値の上昇 (0.3mg/dl) も AKI に含め、また血清クレアチニン値上昇の時間経過 (48 時間以内)も診断基準に明記することが加わった。一方 RIFLE 基準で用いられていた GFR の低下は診断基準から削除された。また尿量による診断基準は RIFLE 基準と同じであるが、尿量のみで診断する際は、尿路閉塞や容易に回復可能な乏尿は除外され、体液量が適切に是正された条件で診断基準を用いることが明記された。更に RIFLE 基準の Loss・End Stage Kidney Disease は AKI のアウトカムと判断され、ステージ分類からは除外された。また血液浄化療法が開始された場合に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に分類されることになった。2012 年には、Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) がこれまでのエビデンスをま

とめた AKI 診療ガイドラインを公表し、更に RIFLE 基準と AKIN 基準を統合した KDIGO 基準を提唱した(表 3)⁶。KDIGO 基準では、AKIN 基準と異なり、ベースラインの血清クレアチニン値から 1.5 倍以上に上昇するまでの期間を 48 時間以内から 7 日以内に変更している。そのため、より緩徐に血清クレアチニン値が上昇する患者も含まれるため、AKI と診断される症例が増えると考えられる。

このように、AKI の診断基準としてこれまでに RIFLE, AKIN, KDIGO 基準が提唱されている。最も新しい診断基準である KDIGO 基準の有用性をそれまでの基準と比較検証した。Luo らは、集中治療室に入院した患者 3107 名を対象に、血清クレアチニン値及び尿量基準の両方を使用し RIFLE, AKIN, KDIGO の各診断基準で AKI と診断された患者の割合と院内死亡率を前向き多施設共同観察研究で報告している⁷。AKI と診断された患者は、RIFLE 46.9%、AKIN 38.4%、KDIGO 51.0%であり、KDIGO は AKIN 及び RIFLE よりも有意に多くの患者を AKI と診断した。KDIGO で AKI と診断された患者は AKIN で診断された患者よりも生命予後不良であったが、RIFLE で診断された患者とは生命予後に有意な差はなかった。Li らは、急性心不全で入院した成人患者 1005 名を対象に、KDIGO, AKIN, RIFLE の各診断基準を用い、入院後 7 日以内に AKI と診断された患者の割合及び院内死亡率を比較した多施設共同後ろ向き観察研究を報告している⁸。尿量基準は用いず血清クレアチニン値基準のみを用い、AKI と診断されたのは、KDIGO 38.9%、AKIN 34.7%、RIFLE 32.1%であった。110 名 (10.9%) の患者は、RIFLE もしくは AKIN では AKI と診断されず、KDIGO でのみ AKI と診断された。院内死亡した患者の 18.4% は KDIGO でのみ AKI と診断された患者であり、この患者群は院内死亡のハイリスク群であった。Rodrigues らは急性心筋梗塞を発症して入院した患者 1050 名を対象に、血清クレアチニン値基準のみを使用して RIFLE 及び KDIGO で AKI と診断された患者の割合と死亡率を比較している⁹。RIFLE で AKI と診断された患者は 14.8% で、KDIGO で AKI と診断された患者は 36.6% であった。RIFLE では AKI と診断されず、KDIGO で AKI と診断された患者の 30 日死亡、1 年死亡のハザード比は、AKI なしの患者と比較しそれぞれ 2.55、2.28 で共に有意に高値であった。

その他、入院患者^{10,11}、ICU 入室患者¹²⁻¹⁴、急性非代償性心不全¹⁵、心臓手術後¹⁶、敗血症¹⁷ における AKI の診断基準についての検討では、KDIGO 基準は RIFLE, AKIN 基準と比較し、生命予後の予測能に関して、同等もしくは優れていると報告されている。以上より RIFLE, AKIN 基準と比較し、生命予後予測能の観点から KDIGO 基準を AKI の診断に用いることは有用であると考えられる。

【文献検索】

文献は PubMed で 1990 年 1 月~2015 年 7 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。

【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;8:509-14. PMID 12454534
2. 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:R204-12. PMID 15312219
 3. 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;15:1597-605. PMID 15153571
 4. 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;16:3365-70. PMID 16177006
 5. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31. PMID 17331245
 6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138. PMID:25018915
 7. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2014;18:R144. PMID 25005361
 8. Li Z, Cai L, Liang X, Du Z, Chen Y, An S, Tan N, Xu L, Li R, Li L, Shi W. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS One*. 2014;9:e114369. PMID 25542014
 9. Rodrigues FB, Bruetto RG, Torres US, Otaviano AP, Zanetta DM, Burdmann EA. Incidence and mortality of acute kidney injury after myocardial infarction: a comparison between KDIGO and RIFLE criteria. *PLoS One*. 2013;8:e69998. PMID 23894572
 10. Fujii T, Uchino S, Takinami M, Bellomo R. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:848-54. PMID 24578334
 11. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:12-20. PMID 24178971
 12. Levi TM, de Souza SP, de Magalhaes JG, de Carvalho MS, Cunha AL, Dantas JG, Cruz MG, Guimaraes YL, Cruz CM. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25:290-6. PMID 24553510
 13. Shinjo H, Sato W, Imai E, Kosugi T, Hayashi H, Nishimura K, Nishiwaki K, Yuzawa Y, Matsuo S, Maruyama S. Comparison of kidney disease: improving global outcomes and acute kidney injury network criteria for assessing patients in intensive care units. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:737-45.

PMID 24282066

14. Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, Korhonen AM, Poukkanen M, Karlsson S, Haapio M, Inkinen O, Parviainen I, Suojaranta-Ylinen R, Laurila JJ, Tenhunen J, Reinikainen M, Ala-Kokko T, Ruokonen E, Kuitunen A, Pettilä V; FINNAKI Study Group. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med.* 2013;39:420-8. PMID 23291734
15. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, Murray PT. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med.* 2013;3:26-37. PMID 23801998
16. Bastin AJ, Ostermann M, Slack AJ, Diller GP, Finney SJ, Evans TW. Acute kidney injury after cardiac surgery according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage, Acute Kidney Injury Network, and Kidney Disease: Improving Global Outcomes classifications. *J Crit Care.* 2013;28:389-96. PMID 23743540
17. Peng Q, Zhang L, Ai Y. Epidemiology of acute kidney injury in intensive care septic patients based on the KDIGO guidelines. *Chin Med J (Engl).* 2014;127:1820-6. PMID 24824238

表 1 急性腎不全の RIFLE 分類

	GFR 基準	尿量基準
Risk	sCre 1.5 倍以上 or GFR 低下 >25%	0.5 ml/kg/h 未満 6h 以上
Injury	sCre 2 倍以上 or GFR 低下 >50%	0.5 ml/kg/h 未満 12h 以上
Failure	sCre 3 倍以上 or GFR 低下 >75% or sCre 0.5 ≥ mg/dl の急性上昇を伴う sCre ≥ 4 mg/dl	0.3 ml/kg/h 未満 24h 以上 or 12h 以上の無尿
Loss	持続する急性腎不全(腎機能の完全喪失)4 週間以上	
ESKD	末期腎不全(3 か月以上の透析依存)	

ESKD: End Stage Kidney Disease

表 2 AKIN による AKI の診断基準と重症度分類

定義	<ol style="list-style-type: none"> 1. ΔsCre \geq 0.3mg/dl (48h 以内) 2. sCre の基礎値から 1.5 倍上昇 (48h 以内) 3. 尿量 0.5ml/kg/h 以下が 6h 以上持続 	
	sCre 基準	尿量基準
Stage1	Δ sCre > 0.3mg/dl or sCre 1.5-2.0 倍上昇	0.5 ml/kg/h 未満 6h 以上
Stage2	sCre 2.0-3.0 倍上昇	0.5 ml/kg/h 未満 12h 以上
Stage3	sCre 3.0 倍~上昇 or sCre > 4.0mg/dl までの上昇 or 腎代替療法開始	0.3 ml/kg/h 未満 24h 以上 or 12h 以上の無尿

注) 定義 1~3 の一つを満たせば AKI と診断する。尿量のみで診断する際は、尿路閉塞や容易に回復可能な乏尿は除外され、体液量が適切に是正された条件で診断基準を用いる。

表3 KDIGO ガイドラインによる AKI 診断基準と重症度分類

定義	<ol style="list-style-type: none"> 1. ΔsCr \geq 0.3mg/dl (48h 以内) 2. sCr の基礎値から 1.5 倍上昇 (7 日以内) 3. 尿量 0.5ml/kg/h 以下が 6h 以上持続 	
	sCr 基準	尿量基準
Stage1	$\Delta sCr > 0.3 \text{mg/dl}$ or sCr 1.5-1.9 倍上昇	0.5 ml/kg/h 未満 6h 以上
Stage2	sCr 2.0-2.9 倍上昇	0.5 ml/kg/h 未満 12h 以上
Stage3	sCr 3.0 倍上昇 or sCr $> 4.0 \text{mg/dl}$ までの上昇 or 腎代替療法開始	0.3 ml/kg/h 未満 24h 以上 or 12h 以上の無尿

注) 定義 1~3 の一つを満たせば AKI と診断する。sCr と尿量による重症度分類では重症度の高いほうを採用する。

【CQ 1-2】

AKI 診断において不明なベースライン腎機能をどのように推定するか？

【推奨】

CKD をはじめとした合併症の有無を十分検索し、可能な限り複数の方法でベースラインを定めることを提案する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ レベル 2、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

ベースライン腎機能の推定に複数の方法が提唱されているが、いずれの方法も既知のベースラインを用いた際と比較して、AKI 診断と死亡予測において偽陽性あるいは偽陰性を一定の割合で生じることが報告されている。

【解説】

AKI 診断にはベースライン腎機能が必要であるが、実臨床においては過去の受診歴が不明でベースライン腎機能がわからない症例も多い。そのような症例では、ベースライン腎機能を推定する必要があり、複数の推定法が提唱されている(表)。

推定したベースライン腎機能と既知のベースライン腎機能を比較した研究として、AKI 診断をアウトカムとした観察研究 7 編¹⁻⁷、総死亡をアウトカムとした観察研究 2 編^{3,5}、が採用された。これらには特定の状況に限定した研究も含まれており、全入院を対象としたものが 2 編^{2,5}、ICU 入室症例を対象としたものが 2 編^{6,7}、心臓手術症例を対象としたものが 2 編^{3,4}、肝硬変症例を対象としたものが 1 編¹である。

採用された全ての文献において、KDIGO 診療ガイドライン⁸で提案されている、正常腎機能の下限を $eGFR\ 75\ ml/min/1.73m^2$ と仮定して、MDRD 式から sCr を逆算する方法が検討されている。全入院、ICU 入室症例、心臓手術症例のいずれを対象にした研究においても一貫して、ベースライン腎機能を $eGFR\ 75\ ml/min/1.73m^2$ と仮定すると AKI 診断で偽陽性が生じるという結果であった。そのうち 4 編^{2,4,6,7} の研究において、既知の $eGFR < 60\ ml/min/1.73m^2$ である症例において特に偽陽性が多くなることに言及されている。一方、肝硬変を対象にした研究においては、ベースライン腎機能を $eGFR\ 75\ ml/min/1.73m^2$ と仮定すると偽陰性が生じるという結果であった。アウトカムが適切でなかったため採用していない文献ではあるが、Zavada らは若年者において、推定した sCr が既知の sCr より高値になることを指摘している⁹。

総死亡をアウトカムとした観察研究 2 編は、AKI 診断の偽陽性の多い推定法では死亡率が低下し、偽陰性の多い推定法では死亡率が上昇することを報告している。

結論として、現時点では実測したベースライン sCr に比肩できる特定のベースライン sCr の推測法

は存在しない。簡便的に eGFR 75ml/min/1.73m² から計算した sCr を用いることが許容されるが、若年者、肝硬変患者では真の値より高値になることが多く、CKD 患者では真の値より低値になることが多いことに十分な注意が必要である。従って、画像検索による腎萎縮の評価などにより CKD をはじめとした合併症の有無を十分検索し、可能な限り複数の方法でベースラインを定めることを提案する。

【文献検索】

文献は Pubmed で 2015 年 7 月までを対象として検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。

【文献】

1. Rosi S, Piano S, Frigo AC, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, Gola E, Romano A, Montagnese S, Sticca A, Gatta A, Angeli P. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum creatinine? *Liver Int.* 2015;35:2108-14. PMID: 25900355
2. Siew ED, Peterson JF, Eden SK, Moons KG, Ikizler TA, Matheny ME. Use of multiple imputation method to improve estimation of missing baseline serum creatinine in acute kidney injury research. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:10-8. PMID: 23037980
3. Sims AJ, Hussein HK, Prabhu M, Kanagasundaram NS. Are surrogate assumptions and use of diuretics associated with diagnosis and staging of acute kidney injury after cardiac surgery? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:15-23. PMID: 22246280
4. Candela-Toha AM, Recio-Vazquez M, Delgado-Montero A, del Rey JM, Muriel A, Liano F, Tenorio T. The calculation of baseline serum creatinine overestimates the diagnosis of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nefrologia.* 2012;32:53-8. PMID: 22240879
5. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, Go AS, Parikh CR, Peterson JF. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010;77:536-42. PMID: 20042998
6. Pickering JW, Endre ZH. Back-calculating baseline creatinine with MDRD misclassifies acute kidney injury in the intensive care unit. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1165-73. PMID: 20498242
7. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Kellum JA; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2739-44. PMID: 19349297
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.

9. Zavada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, Calzavacca P, Gajic O, Clermont G, Bellomo R, Kellum JA. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3911-8. PMID: 20100732
10. Zeng X, McMahon GM, Brunelli SM, Bates DW, Waikar SS. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:12-20. PMID: 24178971

表 不明なベースライン腎機能の推定方法

推定法	AKI 診断に際しての特徴	採用文献
eGFR 75 ml/min/1.73m ² と仮定して, MDRD 式から逆算した sCr	CKD 症例で偽陽性が多い	1-7
eGFR 100 ml/min/1.73m ² と仮定して, MDRD 式から逆算した sCr	感度は非常に高いが, 特異度は低い	6
入院時 sCr	偽陰性が多い	5
入院後 7 日間での最低値の sCr	偽陽性が多い	5
ICU 入室後 7 日間での最低値の sCr	AKI の偽陽性が多いが, 重症度は低く判定しやすい	6
性, 人種, CKD 等合併症の有無, sCr 他多変数から推定した sCr	偽陽性はあるものの少ない	2
入院中の最低 sCr		10
男性 1.0 mg/dl, 女性 0.8 mg/dl		9

【CQ 1-3】

血清クレアチニンに加えて尿量による AKI 重症度で予後を予測すべきか？

【推奨】

血清クレアチニン単独による AKI 重症度よりも尿量を加えた重症度の方が、より正確に生命予後および腎予後を反映するため、可能な限り尿量による重症度も評価することを提案する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ 2、エビデンスの強さ B

【エビデンスの総括】

死亡をアウトカムとした観察研究 7 編が採用された。ICU での検討では尿量を加えることで生命予後の予測が有意に改善し、そのうちの 1 編では腎予後の予測も改善したが、心臓手術後を検討した 1 編では過剰診断の可能性が指摘されている。外来及び一般病棟での研究論文はなく、一般化可能性については考慮する必要がある。

【解説】

急性腎障害(AKI)の概念が導入され、この 10 年間に RIFLE、AKIN、KDIGO という3つの診断基準・分類が提唱された。これらは、いずれも血清クレアチニン(sCr)または尿量の変化を用いて、AKI を診断・重症度分類できるようになっている^{1, 2, 3}。これまでの多くの臨床研究では、AKI の診断・重症度分類に sCr 基準が単独で採用されており、わずかな sCr の上昇が、生命予後に影響することが報告されている^{3, 4}。しかし、尿量を AKI 基準とした臨床研究は少ない³。そこで尿量が sCr と同等に生命予後を反映するのか、あるいは sCr 単独による AKI 重症度よりも尿量を加えた重症度の方がより正確に予後生命予後を反映するのかどうかを検証した。

sCr と尿量を比較した研究として、死亡をアウトカムとした観察研究 7 編が採用された⁵⁻¹¹。いずれも ICU で行われた研究であり、外来及び一般病棟での研究はなかった。使用された AKI の診断基準は RIFLE3 編^{5, 6, 9}、AKIN2 編^{10, 11}、KDIGO2 編^{7, 8}であった。これらのうち 6 編は、AKI の診断において sCr に尿量を加えることで死亡生命予後の予測が有意に改善し⁶⁻¹¹、そのうちの 1 編では腎予後の予測能も改善したと報告されている⁶。

Harris らは、英国の ICU に緊急入院した患者 155624 名を解析し、尿量が sCr よりも強力な死亡生命予後の予測因子であることを報告した⁵。Kellum らは、ICU に入院した成人患者 32045 名を KDIGO の sCr 基準と尿量基準によって分類し、sCr 基準と尿量基準をともに満たした患者で死亡および腎代替療法(RRT)導入のリスクが最も高く、sCr 基準を満たさない乏尿単独も長期的な死亡に関連することを明らかにした⁶。同様に Leedahl らも敗血症性ショックの患者 390 名を解析し、持続する乏尿が、28 日後の死亡の危険因子であることを報告している⁷。Wlodzimirow らは、ICU に入院した 260 名を対象とし、RIFLE の sCr と尿量両者による基準(RIFLEsCr+UO)と sCr 単独の基

準 (RIFLEsCr) とを比較し、RIFLEsCr の使用は、AKI 診断の遅れと高い死亡率に関連することを報告した⁸。さらに、Han ら⁹、Macedo ら¹⁰も AKI 診断において、尿量基準を加えることで sCr 基準単独と比較し、より高い確率で AKI を診断できることを報告している。一方、Lagny らは、心臓手術後の AKI において、sCr 基準単独と尿量基準単独とを比較し、尿量基準単独では過剰診断につながる可能性を指摘している¹¹。近年、Vaara らは、時間尿と死亡率との関連を評価した多施設前向き研究において、sCr 基準と尿量基準をともに満たした患者で RRT 導入と 90 日死亡率が最も高く、乏尿単独でも悪い予後に関連することを報告し、これらの結果は AKI 診断における時間尿測定的重要性と尿量基準を sCr 基準に加える必要性の根拠になると主張している¹²。

以上の研究を総括すると、sCr 単独による AKI 重症度よりも尿量を加えた重症度の方が、AKI 診断の感度が向上し、より正確に生命予後および腎予後を反映するため、可能な限り尿量による重症度も評価することを提案する。

【文献検索】

文献は PubMed で 1990 年 1 月～2015 年 8 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。

【文献】

1. 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*. 2004;8:R204-12. PMID:15312219
2. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31. PMID:17331245
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
4. 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;16:3365-70. PMID:16177006
5. Harris SK, Lewington AJ, Harrison DA, et al. Relationship between patients' outcomes and the changes in serum creatinine and urine output and RIFLE classification in a large critical care cohort database. *Kidney Int*. 2015;88:369-77. PMID: 25760320
6. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, et al. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2231-2238. PMID:25568178
7. Leedahl DD, Frazee EN, Schramm GE, et al. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1168-74. PMID:24789551
8. Wlodzimirow KA, Abu-Hanna A, Slabbekoorn M, et al. A comparison of RIFLE with and without

urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care*. 2012;18;16:R200.PMID:23078781

9. Han SS, Kang KJ, Kwon SJ, et al. Additional role of urine output criterion in defining acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:161-165.PMID: 21712492

10. Macedo E, Malhotra R, Claire-Del Granado R, et al. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:509-15.PMID:20562094

11. Lagny MG, Jouret F, Koch JN, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol*. 2015;16:76. PMID:26025079

12. Vaara ST, Parviainen I, Pettilä V, et al. Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill. *Kidney Int*. 2016; 89:200-208. PMID 26352301

【CQ 2-1】

心臓手術における AKI 発症リスクとして評価すべきものは何か？

【推奨】

加齢、術前腎機能低下、人工心肺施行時間などを発症リスクとして評価することを提案する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

心臓手術における AKI 発症リスクを評価したものは、全て観察研究であった。また、近年高齢化とともに症例が増えている TAVR (transcatheter aortic valve replacement), TAVI (transcatheter aortic valve implantation) に関しては、必ずしも外科手術とリスクが一致しない観察研究もある。

【解説】

背景

AKI は周術期の体液管理を困難にさせる合併症であり、心臓手術は外科手術の中でも AKI 発症のリスクが高いことが報告されている¹。Hu らによる 91 の心臓手術に関する論文のメタ解析では、術後 AKI 発症率は 22.3% で腎代替療法を必要とした患者は 2.3% であった。さらに術後 AKI を発症した患者の院内死亡率は 10.7%、長期観察(1~5 年)の死亡率は 30.0% と報告されている²。このため心臓手術予定の患者における AKI 発症リスクの評価は重要である。観察研究がほとんどであり、強いエビデンスを示すには不十分であったが、数個のリスク因子の可能性が示された。

加齢

心臓手術を受ける患者の高齢化とともに周術期の管理がより困難なものとなる可能性がある。Ozkaynak らの前向き観察研究によると、心臓手術時に AKI を発症するリスクは加齢とともに上昇することが報告されている(オッズ比 1.022, 95%CI: 1.005-1.039)³。ほぼ同様の結果は、その他の後ろ向き観察研究においても示されている^{4,5}。冠動脈バイパス術(coronary artery bypass grafting; CABG)に対象患者(アジア人)を限った前向き観察研究では 70 歳以上の高齢者で AKI の発症が有意に多くなることが示された(オッズ比 1.350, 95%CI: 1.085-1.679)⁶。更に、人工心肺を伴う心臓手術を対象とした後ろ向き観察研究でも加齢は AKI 発症の有意な危険因子と報告されている⁷。心臓手術を受ける高齢者においては AKI の発症を十分に念頭において診療を進めることを提案する。

術前腎機能低下

発症前腎機能低下は周術期の AKI 発症リスクとして知られているが、心臓手術を対象とした観察

研究でも、発症前腎機能低下が AKI 発症リスクとなる可能性があると報告されている。Huang らは心臓手術後 AKI 発症のリスクとして CKD stage 3 (オッズ比 1.68, 95%CI: 1.12-2.52)、CKD stage 4 (オッズ比 3.01, 95%CI: 1.57-6.03) を報告した⁸。Guenancia らによる CABG 患者を対象とした前向き観察研究では、術前 eGFR が高いほど AKI 発症リスクが低下し (オッズ比 0.97, 95%CI: 0.96-0.99)⁹、Ng らも CABG 患者を対象とした前向き観察研究で術前 Cr 値が高値であるほど AKI 発症リスクが上昇すると報告した (オッズ比 1.003, 95%CI: 1.001-1.006)⁶。

人工心肺施行時間

人工心肺 (cardiopulmonary bypass: CPB) を用いた体外循環は、心拍動によらない血液ポンプによる定常流という非生理的な状態である。通常の CPB では、血液は 20~50% に希釈されヘモグロビン濃度は低下している。また、CPB 中の腎血流は低体温、血液希釈、溶血、微小血栓、循環作動薬等の他要因の影響下にあり、これらの要因が腎動脈収縮や腎血流低下をもたらす。心臓手術における CPB 施行時間と AKI 発症の関連を 9 つの論文で検討したメタ解析では、CPB 施行時間は AKI 発症に有意な関連があったと報告されている¹⁰。近年増加傾向にある off-pump surgery はわが国の高齢化する心疾患患者の手術侵襲を軽減させる可能性がある。Seabra らは、CABG 患者を対象としたランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析で off-pump CABG は on-pump と比べ術後 AKI 発症を有意に抑制すると報告した¹¹。長期の腎予後まで観察した RCT では、術後 30 日以内の AKI 発症率は off-pump CABG で有意に低かったが (17.5% vs 20.8%, 95%CI: 0.72-0.97)、1 年後に eGFR が低下した患者の割合に差はなかった。近年行われた RCT では、off-pump CABG の腎保護に対する有効性は十分証明されたとは言い難い。

その他のリスク

上記のリスク以外にも肥満、糖尿病、高血圧症、貧血をリスクとする観察研究もあるが、相反する結果が報告されるなど結論は得られていない⁵⁻⁹。TAVR および TAVI は高齢者やハイリスク患者に低侵襲で施行できることより、近年施行例が増加傾向にある。Elhmidi らは 13 論文のメタ解析により術前腎機能低下は TAVI 後の有意な AKI 発症リスクとなると報告した¹²。

【文献検索】

文献は PubMed で 2011 年 3 月~2015 年 12 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。2011 年 2 月以前の文献は急性腎障害のための KDIGO 診療ガイドラインより引用した。

【文献】

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005; 17;294:813-8. PMID: 16106006
2. Hu J, Chen R, Liu S, et al. Global Incidence and Outcomes of Adult Patients With Acute Kidney

Injury After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30: 82-9. PMID: 26482484

3. Ozkaynak B, Kayalar N, Gümüş F, et al. Time from cardiac catheterization to cardiac surgery: a risk factor for acute kidney injury?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18: 706-11. PMID: 24566727

4. Kristovic D, Horvatic I, Husedzinovic I, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors analysis and comparison of prediction models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 21:366-73. PMID: 26091696

5. Joung KW, Jo JY, Kim WJ, et al. Association of preoperative uric acid and acute kidney injury following cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 28:1440-7. PMID: 25245579

6. Ng RR, Chew ST, Liu W, Shen L, et al. Identification of modifiable risk factors for acute kidney injury after coronary artery bypass graft surgery in an Asian population. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147:1356-61. PMID: 24183907

7. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:584-91. PMID: 22269725

8. Huang TM, Wu VC, Young GH, et al. Preoperative proteinuria predicts adverse renal outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22:156-63. PMID: 21115618

9. Guenancia C, Kahli A, Laurent G, et al. Pre-operative growth differentiation factor 15 as a novel biomarker of acute kidney injury after cardiac bypass surgery. *Int J Cardiol.* 2015; 197:66-71. PMID: 26113476

10. Kumar AB, Suneja M, Bayman EO, et al. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012; 26:64-9. PMID: 21924633

11. Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM, Poon AH, Jaber BL. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1734-44. PMID: 20671222

12. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Deutsch MA, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and impact on mortality. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014; 107: 133-9.

表 心臓手術における AKI 発症リスク

引用 文献	著者, 発表年	加齢	肥満	糖尿病	高血 圧症	術前 貧血	術前腎機 能低下	人工心肺 施行時間
4	Kristovic et al. 2015	○	○	△	×	—	—	—
5	Joung et al. 2014	○	×	×	△	△	△	○
6	Ng RR et al. 2014	○	○	△	○	○	○	○
3	Ozkaynak et al. 2014	○	○	×	×	○	—	○
10	Kumar et al. 2012	—	—	—	—	—	—	○
7	Parolari et al. 2012	○	—	—	—	—	○	—
8	Huang et al. 2011	○	—	○	—	—	○	—

○:有意にリスク, △:リスクの傾向あり, ×:リスクでない, —:評価なし

【CQ 2-2】

非心臓手術における AKI 発症リスクとして評価すべきものは何か？

【推奨】

肝移植においては術前の MELD スコア、術中輸血量、低血圧、昇圧薬使用を AKI 発症リスクとして評価することを提案する。その他の手術については不明である。

【推奨とエビデンスの強さ】

肝移植: 推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C

肝移植以外: 推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

肝移植術後 AKI に対する 10 つの観察研究において、術中輸血量が 5 つの観察研究で AKI 発症と有意な関連を示している。2 つの研究が CKD を除外しており、CKD が有意な発症リスクとした観察研究は 2 つであった。MELD スコアおよび術中の低血圧もしくは昇圧薬の使用も 2 つの観察研究で AKI 発症と有意な関連を示している。肺移植に関する観察研究は 3 つにとどまり、発症リスクには一定の傾向は見いだせなかった。

【解説】

背景

AKI の発症は有意な死亡率の増加と関連するため、非心臓手術についても術後の AKI 発症の臨床的意義は高い。したがってその発症率、危険因子、予後との関連を明らかにすることは重要である。肝臓移植については報告が多いが観察研究がほとんどであり、肝臓移植以外の非心臓手術ではその数自体乏しい。

肝臓手術

一般的に肝臓疾患において AKI 発症は肝機能障害の進行や死亡率上昇のリスクとなる¹。肝臓手術の中でも最も侵襲の大きい手術のひとつである肝移植では術後の急性腎障害は死亡率に関わる因子であり、その発症を予測する危険因子の評価は重要である¹。肝移植後の AKI 発症率については様々な報告があり、17%から 95%と報告が一定しない²。近年 AKIN 分類を中心に検討がなされ後ろ向きの検討ではあるが、2013 年から 2015 年の報告では 10-30%となっている³⁻⁸。最近の報告では 2014 年 Leithhead らは 1152 名の肝移植を受けた患者の AKI 発症の検討を報告している³。AKI の定義は術後 1 週間以内の KDIGO 分類の stage2 以上の進行としている。その結果発症率は 33.8%であり、術前 MELD スコア(注)、術前低ナトリウム血症、術前 BMI が 30kg/m² 以上、術中の赤血球輸血の施行、温阻血時間が長いことなどが AKI 発症の危険因子として同定されている⁹。移植においては臓器の血流が止まってから臓器を移植して血流が再開するまでの時間を阻血

時間というが、特に常温で阻血状態に臓器を曝すと細胞が死滅する確率が高くなる。この時間を温阻血時間と呼び、心臓や肝臓では0分、腎臓や肺では30分を理想とし、早く臓器を冷やして細胞の代謝を抑えるようにしなければならない。これら肝移植特有のパラメーターがAKIに関与することは臓器連関の点でも興味深い。このような肝移植後のAKIに関する観察研究は10報告^{3-8, 10-13}あり、そのうち5つの研究で術中の輸血を、2つの研究で術前のMELDスコアおよび術中の低血圧、昇圧薬の使用を独立した危険因子として報告している。肝臓に関する手術ではその他2015年肝臓切除手術に関して同様の報告がある¹⁴。後ろ向きのコホート研究であるが642名の肝臓切除の手術を受けた患者において78名に7時間以内にAKIN分類でのAKI発症を認めた。術前の腎機能、術前的高血圧、術中の赤血球輸血の施行が発症の危険因子として同定された。しかし肝臓切除手術に関する検討はこの一つのみである。

肺手術

肺手術に関するAKIに関する3つの報告は、すべて後ろ向きのコホート研究であるが¹⁵⁻¹⁷、Georgeらは12108名よりなる多施設研究を報告している¹⁶。術後の腎代替療法の有無で評価したところ、AKIの発症率は5.4%であり、その危険因子は年齢、男性、黒人、術前腎機能低下、術前ビリルビン値高値、術前の併存肺疾患の有無、両肺手術、術中術後のECMO(extracorporeal membrane oxygenation)の使用、阻血時間が危険因子として採択された。Xueらは88名の肺移植患者の術後1週間以内のAKIN stage1以上のAKIの発症を検討している。発症率は53.4%で危険因子は年齢、術前的高血圧、術中の平均血圧、術中の昇圧薬の使用、術中のaprotininの使用、術中術後でのECMOの使用、術後感染症などが挙げられた¹⁵。Lickerらは一週間以内でのRIFLE分類R以上のAKIの発症を検討し、発症率6.8%で危険因子として術前一秒率、ASAスコア、麻酔時間を同定している。尚ASAスコアとはAmerican Society of Anesthesiologistsが提唱する全身状態評価スコアである¹⁷。

肥満手術

近年、欧米を中心に肥満に対する外科的介入としてBariatric surgeryが盛んに行われている。肥満自体が腎機能低下を引き起こすことより、術後AKI発症に関する検討が複数報告されている¹⁸⁻²⁰。Morganらの報告では103名のコホートにおいてAKIN stage1以上のAKIの発症は17.5%で、男性、術前的高血圧、術前のAPACHE IIスコアが危険因子として同定されている¹⁹。Mayo Clinicでの2004年から2011年の1,227名のBariatric surgeryでの成績も報告されている。72時間以内で血清クレアチニン0.3mg/dlの上昇をAKIと定義したところ発症率が5.8%であり、術前のBMIおよび糖尿病の有無がAKI発症の危険因子であった²⁰。

大腸手術

大腸手術後のAKIに関してはCauseyらが2001年から2009年の339名の手術患者のコホートに関する検討を報告している²¹。術後血清クレアチニン値50%以上の上昇をAKIと定義したと

ころ発症率は 11.8%であり、術中の赤血球輸血が危険因子であった。

注) Model for End-Stage Liver Disease (MELD)スコア

アメリカの臓器移植ネットワークにおいて 12 歳以上の肝移植登録患者の肝臓病の重症度の判定に用いられているスコア。以下の式で求められる。

$$\text{MELDscore}=10\times((0.957\times\ln(\text{Cr}))+(0.378\times\ln(\text{Bil}))+(1.12\times\ln(\text{INR}))+6.43)$$

Cr; クレアチニン(mg/dl)、透析治療では Cr=4.0 で計算される。Bil; ビリルビン(mg/dl)。INR; プロトロンビン時間。

【文献検索】

文献は PubMed で 2011 年 3 月～2015 年 12 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。2011 年 2 月以前の文献は急性腎障害のための KDIGO 診療ガイドラインより引用した。

【文献】

1. Sampaio MS, Martin P, Bunnapradist S. Renal dysfunction in end-stage liver disease and post-liver transplant. *Clin Liver Dis.* 2014;18:543-60. PMID: 25017075
2. Matuszkiewicz-Rowińska J, Wieliczko M, Małyszko J. Renal replacement therapy before, during, and after orthotopic liver transplantation. *Ann Transplant.* 2013;18:248-55. PMID: 23792528
3. Leithead JA, Armstrong MJ, Corbett C. Hepatic ischemia reperfusion injury is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transpl Int.* 2013;26:1116-25. PMID: 24033747
4. Khosravi MB, Milani S, Kakaei F. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin versus Serum Creatinine for the Prediction of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation. *Int J Organ Transplant Med.* 2013;4:102-9. PMID: 25013661
5. Papadopoulos S, Karapanagiotou A, Kydona C, et al. Causes and incidence of renal replacement therapy application in orthotopic liver transplantation patients: our experience. *Transplant Proc.* 2014;46:3228-31. PMID: 25420866
6. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, Muiesan P, Ferguson JW. The evolving use of higher risk grafts is associated with an increased incidence of acute kidney injury after liver transplantation. *J Hepatol.* 2014;60:1180-6. PMID: 24631601
7. Kim JM, Jo YY, Na SW, et al. The predictors for continuous renal replacement therapy in liver transplant recipients. *Transplant Proc.* 2014;46:184-91. PMID: 24507049
8. Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Incidence and Outcomes of Acute Renal Failure Following Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore).*

2015;94:e2320. PMID: 26717368

9. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70. PMID: 11172350
10. Wagener G, Minhaz M, Mattis FA, Kim M, Emond JC, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1717-23. PMID: 21257679
11. Chen J, Singhapricha T, Hu KQ, et al. Postliver transplant acute renal injury and failure by the RIFLE criteria in patients with normal pretransplant serum creatinine concentrations: a matched study. *Transplantation*. 2011 ;91:348-53. PMID: 21127462
12. Lebrón Gallardo M, Herrera Gutierrez ME, Seller Pérez G, Curiel Balsera E, Fernández Ortega JF, Quesada García G. Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant. *Liver Transpl*. 2004;10:1379-85. PMID: 15497160.
13. Cabezuelo JB, Ramírez P, Ríos A, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int*. 2006 ;69:1073-80. PMID: 16528257
14. Tomozawa A, Ishikawa S, Shiota N, Cholvisudhi P, Makita K. Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery: an historical cohort study. *Can J Anaesth*. 2015;62:753-761. PMID: 25925634
15. Xue J, Wang L, Chen CM, Chen JY, Sun ZX. Acute kidney injury influences mortality in lung transplantation. *Ren Fail*. 2014;36:541-5. PMID: 24742206
16. George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, et al. Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:185-92. PMID: 22325467
17. Licker M, Cartier V, Robert J, et al. Risk factors of acute kidney injury according to RIFLE criteria after lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:844-50. PMID: 21353011
18. Thakar CV, Kharat V, Blanck S, Leonard AC. Acute kidney injury after gastric bypass surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:426-30. PMID: 17699447
- 19 Morgan DJ, Ho KM. Acute kidney injury in bariatric surgery patients requiring intensive care admission: a state-wide, multicenter, cohort study. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:1300-6. PMID 25892347
20. Weingarten TN, Gurrieri C, McCaffrey JM, et al. Acute kidney injury following bariatric surgery. *Obes Surg*. 2013;23:64-70. PMID 22972198
21. Causey MW, Maykel JA, Hatch Q, Miller S, Steele SR. Identifying risk factors for renal failure and myocardial infarction following colorectal surgery. *J Surg Res*. 2011;170:32-7. PMID 21601222

【CQ 2-3】

心不全における AKI 発症リスクとして評価すべきものは何か？

【推奨】

加齢、腎機能低下、心機能低下などを発症リスクとして評価すべきである。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

抽出された AKI 発症をアウトカムとした 11 の観察研究のうち 5 つは対象症例数が 1000 以上あるいは多施設によるものであった。多変量解析にて AKI と有意な関連を示したものは、CKD の合併 (N=4)、加齢 (N=4)、糖尿病 (N=3)、心機能低下 (N=3) であった。その他利尿剤抵抗性 (N=2)、収縮期血圧 90mmHg 未満の低血圧 (N=2)、尿中 NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) の上昇 (N=2) も関連を示していた。

【解説】

背景

心不全患者が AKI を生じることが循環器領域では WRF (worsening renal function) として認識されてきた。近年心不全と腎不全の相互関連を急性および慢性に分類し、cardiorenal syndrome (CRS) とし 4 つの病型に分類している^{1,2}。この中で急性心不全にともなう AKI は CRS type 1 に分類される。そして急性心不全から生じる AKI が逆に心不全を増悪させ、悪循環を形成することも考えられ、CRS type 1 は生命予後も悪い³。したがって CRS type 1 の発症率と危険因子の同定は臨床重要である。

急性心不全における AKI 発症率

急性心不全の AKI 発症率については AKI の定義が報告により異なり一定していない。Amin らの 2010 年の報告では後ろ向き研究であるが登録患者数が 2098 名とこれまでで最大である。入院期間中血清クレアチニン値が 0.3mg/dl 以上の上昇を AKI と定義したところその発症率は 18.7% であった⁴。その一方で 2013 年の Wang らの後ろ向きコホート研究 (n=1010) では AKIN 分類 stage 1 の AKI の発症率は 33.8%⁵、2012 年 Zhou らの前向きコホート研究 (n=1005) では RIFLE 分類で定義される AKI 発症率は 44.2% となっている⁶。近年の前向きコホート観察研究では 2015 年 Soyler ら⁷ は入院後 48~72 時間での血清クレアチニン値 0.3mg/dl 以上の上昇で定義された AKI を、Tung ら⁸ は STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction: ST 上昇型心筋梗塞) による入院患者において AKIN 分類 stage 1 の AKI を調査し、発症率をそれぞれ 19.0%、19.05% と報告している。AKI の定義の違いによる発症率の差を検証する研究も報告されている。Li らは急性心不全

入院患者(n=1498)において RIFLE 分類では 32.1%、AKIN 分類では 34.7%、KDIGO の分類では 38.9%の発症率であることを報告している⁹。以上のデータより心不全での AKI の発症率は 20%～40%であると考えられる。

急性心不全における AKI 発症の危険因子

様々な観察研究において心不全後の AKI の危険因子が同定されている。近年の前向き観察研究では尿細管障害マーカーである尿中 NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) の上昇 ($\geq 12\text{ng/ml}$) が有意な関連を示した⁶。これまでの 11 の観察研究のうち、CKD の合併、加齢が 4 報告、糖尿病、心機能低下が 3 報告で独立した危険因子として同定されている。その他、利尿剤抵抗性、収縮期血圧 90mmHg 未満の低血圧、尿中 NGAL の上昇も 2 報告において関連が示されていた。^{4,7,10-14}(表)。AKI 発症の危険因子としての CKD の程度は $\text{eGFR} < 60\text{ml/min/1.73m}^2$ ^{4,6,8,14} あるいは、血清クレアチニン値 $104\text{mmol/L}(1.17\text{mg/dl})$ 以上⁵であり、年齢では 10 歳増えるごとにオッズ比が 1.17 (95%CI: 1.08-1.28) 上昇する⁴としている一方、80 歳を超える患者¹⁴、70 歳以上⁵も危険因子として報告されている。AKI 発症の危険因子としての心機能低下の程度は左室駆出率 (LVEF) $< 40\%$ ⁴、LVEF $< 45\%$ もしくは NYHA class 4⁶、NYHA class 4⁵が検討されている。利尿剤抵抗性の程度はフロセミド 80mg の連日投与、一日 240mg の持続投与、フロセミド、サイアザイド系利尿薬、アルドステロン拮抗薬の併用のいずれかにおいても肺うっ血が改善しないこと^{5,6}、などが報告されている。

【文献検索】

文献は PubMed で 2011 年 3 月～2015 年 12 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。2011 年 2 月以前の文献は急性腎障害のための KDIGO 診療ガイドラインより引用した。

【文献】

1. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:1406-16. PMID: 20185818
2. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010;31:703-11. PMID: 20037146
3. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med.* 2008;34:957-62. PMID:18251008
4. Amin AP, Spertus JA, et al. The prognostic importance of worsening renal function during an acute myocardial infarction on long-term mortality. *Am Heart J.* 2010;160:1065-71. PMID 21146659
5. Wang YN, Cheng H, Yue T, Chen YP. Derivation and validation of a prediction score for acute kidney injury in patients hospitalized with acute heart failure in a Chinese cohort. *Nephrology*

(Carlton). 2013;18:489-96. PMID 23607443

6. Zhou Q, Zhao C, Xie D, et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes. *BMC Nephrol*. 2012 ;13:51. PMID 22747708

7. Soyler C, Tanriover MD, Ascioğlu S, Aksu NM, Arici M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels predict acute kidney injury in acute decompensated heart failure patients. *Ren Fail*. 2015;37:772-6.. PMID 25869054

8. Tung YC, Chang CH, Chen YC, Chu PH. Combined biomarker analysis for risk of acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2015;10:e0125282. PMID 25853556

9. Li Z, Cai L, Liang X, et al. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS One*. 2014;9:e114369. PMID 25542014

10. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122:265-72. PMID 20606118

11. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, Borowski A, Tang WH. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010;16:49-54. PMID 20123318

12. Pfister R, Müller-Ehmsen J, Hagemester J, Hellmich M, Erdmann E, Schneider CA. NT-pro-BNP predicts worsening renal function in patients with chronic systolic heart failure. *Intern Med J*. 2011;41:467-72. PMID 20214692

13. Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome. *Eur Heart J*. 2010;31:2791-8. PMID 20801926

14. Belziti CA, Bagnati R, Ledesma P, Vulcano N, Fernández S. Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: incidence, risk factors and prognostic implications. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:294-302. PMID 20196990

表 心不全における AKI 発症リスク

引用文献	著者名、発表年	独立危険因子													
		加齢	糖尿病	心機能低下	脳血管障害の既往	CKD (腎機能低下)	タンパク尿	NGAL 高値	NT-pro-BNP 高値	利尿薬投与量/抵抗性	高血圧 (>160mmHg)	低血圧 (<90mmHg)	低 Na血症 (<130mmol/L)	過去3回以上の心不全入院	利尿薬による血液濃縮
4	Amin et al. 2010	○	○	○	○	○									
5	Wang et al. 2013	○		○		○	○			○		○	○	○	
6	Zhou et al. 2012	○	○	○		○				○	○				
7	Soyler et al. 2015							○							
10	Testani et al. 2010														○
11	Aghel et al. 2010							○							
12	Pfister et al. 2010		○						○						
14	Belziti et al. 2010	○				○						○			

○;多変量解析で独立した危険因子として同定されていることを示す

【CQ 2-4】

敗血症における AKI 発症リスクとして評価すべきものは何か？

【推奨】

発症前腎機能低下、加齢、レニンアンジオテンシン系阻害薬の使用などを発症リスクとして評価すべきである。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

敗血症における AKI 発症リスクの抽出を目的とした観察研究から、発症前腎機能低下、加齢、レニンアンジオテンシン系阻害薬の使用が敗血症における AKI 発症に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

【解説】

背景

敗血症患者では AKI が高頻度に発症し^{1,2}、AKI 発症に伴い死亡率も有意に増加することから³、敗血症患者における AKI 発症リスクの評価は重要である。敗血症における AKI 発症リスクの抽出を目的とした観察研究を検索した結果、該当する研究数ならびにサンプルサイズともに強いエビデンスを示すには不十分であるものの、数個の臨床背景が AKI 発症リスクとして示された。

発症前腎機能低下

発症前腎機能低下は種々の病態における AKI 発症リスクとして知られているが、敗血症でも同様の結果であった。992 人の敗血症患者を解析した Suh らの観察研究では、57.7%の患者が AKI を発症し、そのリスクの一つが発症前腎機能低下 (eGFR 60ml/min/m² 以下) であった (オッズ比 2.398, 95%CI: 1.301-4.420)²。同様に Poukkanen らも 423 人を対象とした観察研究において、発症前腎機能低下が敗血症における AKI 発症の強いリスクであることを報告している (オッズ比 7.24, 95%CI: 2.36-22.23)⁴。更に Plataki らも発症前の eGFR が高い症例において AKI 発症が有意に少なかったと報告しており⁵、症例数が少なく有意差は得られていないものの、Medeiros らの観察研究でも発症前腎機能低下が AKI 発症リスクを増加させる傾向にあると報告されている⁶。よって、敗血症発症時には可能な限り発症前腎機能低下を評価すること、また発症前腎機能低下を有する敗血症患者の治療経過中には、腎機能の十分なモニタリングが推奨される。

加齢

我が国では急速に高齢化が進行している。加齢に伴い臓器障害が生じることから、加齢を背景とし

た種々の医学的問題が生じている。Suhらは敗血症におけるAKI発症リスクが加齢とともに上昇することを報告している(オッズ比 1.028, 95%CI: 1.016-1.041)²。ほぼ同様の結果は、Medeirosらの観察研究においても示されており、65歳以上の敗血症患者では有意にAKIの発症が多くなると報告されている(オッズ比 1.28, 95%CI: 1.12-1.89)⁶。更に、ロジスティック回帰分析を用いたリスク評価はされていないものの、他の観察研究でもAKI発症群の年齢が有意に高いことが報告されている⁷。高齢者における敗血症においてはAKIの発症を十分に念頭において診療を進めることが推奨される。

レニンアンジオテンシン系阻害薬

高血圧患者数の増加に伴い、レニンアンジオテンシン系阻害薬を服用している患者数も多くなっている。同薬剤は全身血圧を低下させ、更に輸出細動脈に対する拡張作用を有するため、ショック時には糸球体濾過量の減少を助長する可能性がある。そのためレニンアンジオテンシン系阻害薬にはAKI発症リスク増大の懸念が持たれている。レニンアンジオテンシン系阻害薬の使用が敗血症におけるAKI発症リスクとなるかを検討した2つの観察研究では、共に、同薬剤の使用が非使用に対し約2倍のAKI発症リスクとなるとしている^{2,5}。よって、敗血症発症時にレニンアンジオテンシン系阻害薬が使用されている患者においてはAKI発症に対してより慎重なモニタリングが推奨される。しかし、敗血症発症時に同薬剤を中止することで、経過中のAKI発症を予防できるかを検討した介入試験の報告はなく、この点に関しては今後のRCTによる検討が必要である。

その他のリスク

上記のリスク以外にも肥満、糖尿病、腹腔内細菌感染、血液製剤の使用、低血圧をリスクとする観察研究もある^{2,5,6,8}。しかし、糖尿病に関しては相反する結果が報告されるなど⁹、結論は得られていない。これらの因子が敗血症におけるAKI発症リスクとなるかの結論にはさらなるエビデンスの集積が必要である。

【文献検索】

文献はPubMedで2011年3月～2015年12月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。2011年2月以前の文献は急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドラインより引用した。

【文献】

1. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005;294:813-8. PMID: 16106006
2. Suh SH, Kim CS, Choi JS, et al. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes. Yonsei Med J. 2013;54:965-72. PMID: 23709433
3. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. Early acute

kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care*. 2008;12:R47. PMID: 18402655

4. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Crit Care*. 2013;17:R295. PMID: 24330815

5. Plataki M, Kashani K, Cabello-Garza J, M, et al. Predictors of acute kidney injury in septic shock patients: an observational cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1744-51. PMID: 21734090

6. Medeiros P, Nga HS, Menezes P, et al. Acute kidney injury in septic patients admitted to emergency clinical room: risk factors and outcome. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19:859-66. PMID: 25542518

7. Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2013;17:R278. PMID: 24289206

8. Chang CW, Kok VC, Tseng TC, et al. Diabetic patients with severe sepsis admitted to intensive care unit do not fare worse than non-diabetic patients: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 2012;7:e50729. PMID: 23236389

9. Venot M, Weis L, Clec'h C, et al. Acute Kidney Injury in Severe Sepsis and Septic Shock in Patients with and without Diabetes Mellitus: A Multicenter Study. *PLoS One*. 2015;10:e0127411. PMID: 26020231

表 敗血症における AKI 発症リスク

引用文献	著者名、発表年	症例数	発症前腎機能低下	加齢	RAAS阻害薬	糖尿病	腹腔内感染	血液製剤使用	ショック
5	Plataki et al. 2011	390 (単施設)	○	—	○	×	○	○	—
2	Suh et al. 2013	992 (単施設)	○	○	○	×	—	—	○
4	Poukkanen et al. 2013	423 (多施設)	○	—	—	—	—	—	—
6	Medeiros et al. 2015	200 (単施設)	△	○	—	○	—	—	—
8	Chang et al. 2012	16,497 (多施設)	—	—	—	○	—	—	—
9	Venot et al. 2015	3,728 (多設)	—	—	—	×	—	—	—

○:有意にリスク, △:リスクの傾向あり, ×:リスクでない, —:評価なし

【CQ 3-1】

院内発症 AKI と院外発症 AKI に対して異なる対応をすべきか？

【推奨】

院内発症 AKI は院外発症 AKI と比較して生命予後が悪く、重症度と死亡率の関係も両者で異なる可能性があり区別して対応することを提案する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

8つの観察研究に基づくメタ解析では、院外発症 AKI との比較において、院内発症 AKI の死亡率が高かった(Odds ratio= 2.79)。RIFLE または KDIGO 分類を使用した研究では、院外発症 AKI では Stage 3 の割合が高く、院内発症 AKI では Stage 1 の割合が高かった。

【解説】

現在 AKI に対しては体液量あるいは血圧の維持、腎毒性物質の中止や回避、などの保存的治療が中心であり、加えて腎障害の原因を特定し治療を行う事を推奨されている。したがって、AKI のリスク因子を認識し予防を講じることが、AKI の予後改善に重要である¹。

AKI は幅広い疾患スペクトラムを有しており、院内あるいは院外のいずれにおいても発症しうる。一方、世界人口の約 85%を占める低・中所得国では院外発症 AKI が多く発生しているにも関わらず¹、今までの研究の 8-9 割は高所得国における院内発症 AKI を対象にしており²、院内・院外発症 AKI を比較した論文は少ない。また AKI の発症要因は、院内は虚血、腎毒性物質、敗血症によるものが多く³、院外は脱水、感染症、出産など予防可能な原因が多いことが指摘されている⁴。低・中所得国での院外発症 AKI の状況を把握すべく、多国間共同研究である The Oby25 initiative GLOBAL SNAPSHOT 研究が 2015 年に行われている⁵。

本ガイドライン作成にあたり、各種文献データベース(MEDLINE、EMBASE、Web of Science、Google Scholar、Cochrane Library)を用いて、院内と院外発症 AKI を比較した論文を抽出した。8つの観察研究が同定され⁶⁻¹³、2つが RIFLE 基準^{10,11}、2つが KDIGO 基準^{12,13}で AKI が定義されており、残り4つはこれらの基準が提示される以前のものであった⁶⁻⁹。また、4つが高所得国からであり^{7,10-12}、残り4つは低・中所得国からであった^{6,8,9,13}。それぞれにおいて、院外発症 AKI の方が、院内死亡率は低く入院日数が短かった(図)。また AKIN 基準を使用した4つの論文について AKI stage(重症度)の割合を見ると、全ての研究において院外発症 AKI の方が重症であり(AKI stage 1,2 が少なく、AKI stage 3 が多い)、院内発症 AKI では軽症の割合が多いという結果であった。すなわち、院内発症 AKI と院外発症 AKI では表に示すような臨床像に差異があることが明らかとなり、院内発症 AKI と院外発症 AKI では重症度と死亡率の関係が異なる可能性があり区別し

て対応することが望ましいと考えられる。

ただしこれらのデータは全て外国からの報告で有り、今後は日本において院内発症 AKI と院外発症 AKI を比較した研究が望まれる。

【文献検索】

MEDLINE、EMBASE、Web of Science、Google Scholar、Cochrane Library で2015年11月までの期間で検索を行い、検索結果の中から院内と院外発症 AKI を比較した論文を抽出した。

【文献】

1. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138. PMID:25018915
2. 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. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-818. PMID: 16106006
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:930-936. PMID: 11979336
4. Der Mesropian P, Othersen J, Mason D, Wang J, Asif A, Mathew RO. Community acquired acute kidney injury: A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrology (Carlton)*. 2016 [In press]. PMID: 26890822
5. Mehta RL, Cerdá J, Burdmann EA, Tonelli M, García-García G, Jha V, Susantitaphong P, Rocco M, Vanholder R, Sever MS, Cruz D, Jaber B, Lameire NH, Lombardi R, Lewington A, Feehally J, Finkelstein F, Levin N, Pannu N, Thomas B, Aronoff-Spencer E, Remuzzi G. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385:2616-2643. PMID: 25777661
6. Loo CS, Zainal D. Acute renal failure in a teaching hospital. *Singapore Med J*. 1995;36:278-281. PMID: 8553092
7. Obialo CI, Okonofua EC, Tayade AS, Riley LJ. Epidemiology of de novo acute renal failure in hospitalized African Americans: comparing community-acquired vs hospital-acquired disease. *Arch Intern Med*. 2000;160:1309-1313. PMID: 10809034
8. Sesso R, Roque A, Vicioso B, Stella S. Prognosis of ARF in hospitalized elderly patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:410-419. PMID: 15332213
9. Wang Y, Cui Z, Fan M. Hospital-acquired and community-acquired acute renal failure in hospitalized Chinese: a ten-year review. *Ren Fail*. 2007;29:163-168. PMID: 17365931
10. Schissler MM, Zaidi S, Kumar H, Deo D, Brier ME, McLeish KR. Characteristics and outcomes

in community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury. *Nephrology* (Carlton). 2013;18:183-187. PMID: 23336108

11. Der Mesropian PJ, Kalamaras JS, Eisele G, Phelps KR, Asif A, Mathew RO. Long-term outcomes of community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury: a retrospective analysis. *Clin Nephrol*. 2014;81:174-184. PMID: 24361059

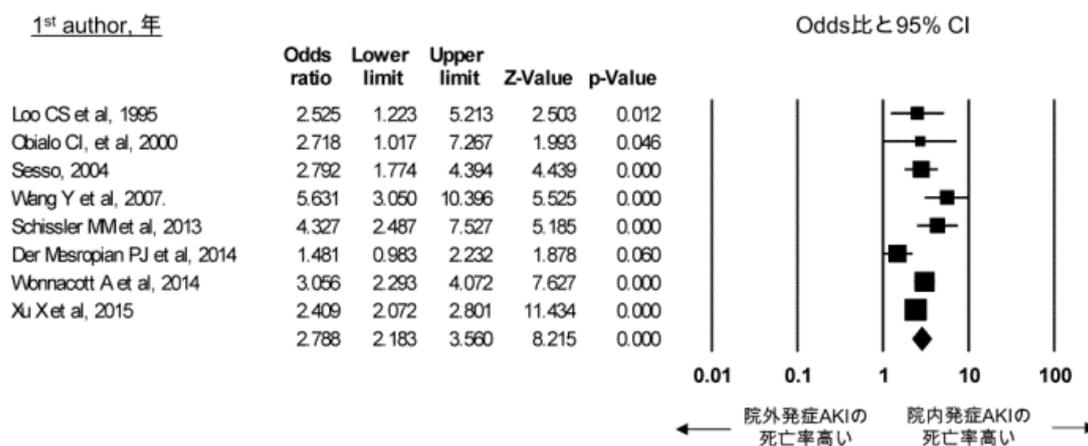
12. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1007-1014. PMID: 24677557

13. Xu X, Nie S, Liu Z, et al. Epidemiology and Clinical Correlates of AKI in Chinese Hospitalized Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1510-1518. PMID: 26231194

表

	院内発症 AKI	院外発症 AKI
死亡率	高い	低い
重症度	軽症の割合が多い	重症の割合が多い

図 院内死亡率と発症場所



【CQ 3-2】

敗血症性 AKI と非敗血症性 AKI に対して異なる対応をすべきか？

【推奨】

敗血症性 AKI は非敗血症性 AKI と比較して、死亡率が高くなる可能性があり区別して対応することを提案する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

9つの観察研究に基づくメタ解析では、非敗血症性 AKI との比較において、敗血症性 AKI の院内死亡率(Odds ratio= 2.48)、ICU 死亡率(Odds ratio= 1.60)が高かった。院内死亡率を評価した研究については出版バイアスがあったが、ICU 死亡率に関して出版バイアスは認められなかった。

【解説】

2005年に報告された世界23か国54施設の大規模前向き観察研究¹によると、ICUにおけるAKIの原因として、敗血症が47.5%、心原性ショックが26.9%であった。2015年に発表された大規模多国籍多施設前向き観察研究²においては、ICU患者のうち57.3%にAKIが発症し、原因として敗血症が40.7%、心原性ショックが13.2%であった。本邦での疫学は、Diagnosis Procedure Combination(DPC)データベースを用いたContinuous renal replacement therapy(CRRT)を行ったAKI患者についての報告³がある。その中でAKIの原因について約半数が循環器内科疾患で、次いで敗血症、心臓外科術後となっており、心臓外科術後のみが死亡率が他と比較して低かった。

本ガイドライン作成にあたり、PubMedを用いて、敗血症性と非敗血症性AKIを比較した論文を抽出した。9つの観察研究が同定され⁴⁻¹²、前向き研究が7つ、後ろ向き研究2つであった。その中で、Bagshawらが報告したANZICSのデータベースを用いた後ろ向き研究⁴が、敗血症性AKI患者14039名、非敗血症性AKI患者29356名を対象としたものであり他の研究と比較して突出して対象患者数が多い研究であった。

AKI診断基準については、6つがRIFLE基準を採用^{4,6-10}、残り3つ^{5,11-12}はRIFLE基準が提示される以前のものであった。RIFLE基準の重症度別割合が記載されているものは4つ^{4,6-7,9}あり、それぞれRiskの割合が多い研究が1つ⁷、Injuryの割合が多い研究が2つ^{4,6}、Failureの割合が多い研究が1つ⁹であった。敗血症の原因を示している研究は2つ^{6,8}であり、いずれも肺炎などを含む胸腔内感染が約30%、腹腔内感染が約25%で、この2つの原因で半数以上を占めていた。対象患者の重症度をAPACHE2、SAPS、SAPS2といった重症度スコアにより評価しているのは、8つ^{4-8,10-12}であり、いずれも敗血症性AKIが非敗血症性AKIと比較して重症度が高かった。

メタ解析の結果を図に示す(図)。敗血症性 AKI は非敗血症性 AKI と比較して、院内死亡率、ICU 死亡率ともに高くなる可能性があるため、区別して対応することを提案する。敗血症性 AKI においては、重症度に応じ ICU 入室させる、血行動態モニタリングを考慮する、体液量や腎灌流圧を担保する、など対応することが必要と考えられる。

【文献検索】

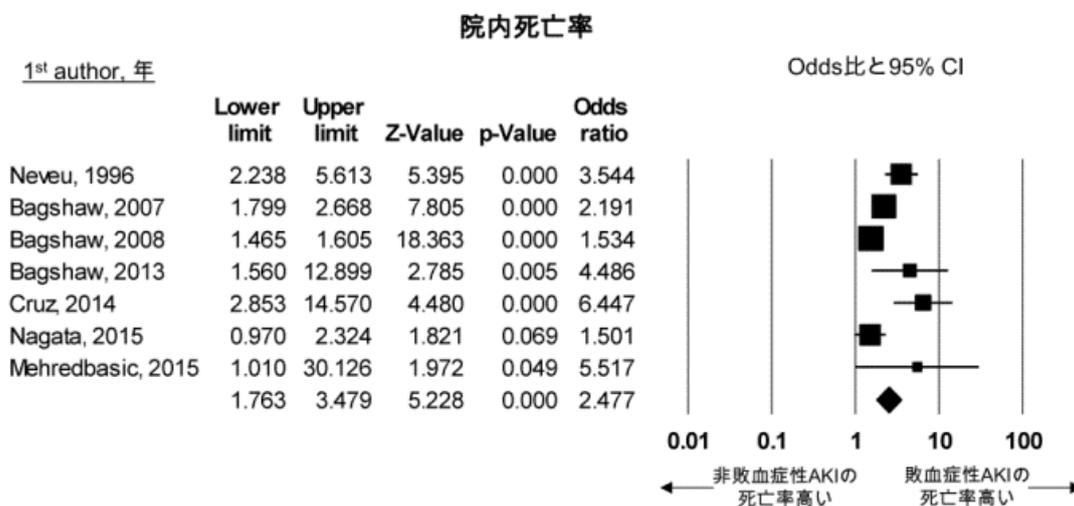
PubMed で 2015 年 11 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から敗血症性 AKI と非敗血症性 AKI を比較した論文を抽出した。

【文献】

1. 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. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813-8. PMID 16106006
2. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva A, Mehta RL, Palevsky P, Roessler E, Ronco C, Uchino S, Vazquez JA, Vidal Andrade E, Webb S, Kellum JA. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41: 1411-23. PMID 26162677
3. Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, Yahagi N, Nangaku M, Doi K. Current state of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in Japanese intensive care units in 2011: analysis of a national administrative database. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:988-95. PMID 25795153
4. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12:R47. PMID 18402655
5. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:293-9. PMID 8700363
6. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans-van Straaten HM, Ronco C, Kellum JA; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:431-9. PMID 17699448
7. Bagshaw SM, Bennett M, Devarajan P, Bellomo R. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2013;28:371-8. PMID 23159144
8. Nagata I, Uchino S, Tokuhira N, Ohnuma T, Namba Y, Katayama S, Kawarazaki H, Toki N,

- Takeda K, Yasuda H, Izawa J, Uji M; for JSEPTIC (Japanese Society for Physicians Trainees in Intensive Care) Clinical Trial Group. Sepsis may not be a risk factor for mortality in patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *J Crit Care.* 2015;30:998-1002. PMID 26220246
9. Hamzic-Mehmedbasic A, Rasic S, Rebic D, Durak-Nalbantic A, Muslimovic A, Dzemic J. Renal Function Outcome Prognosis in Septic and Non-septic Acute Kidney Injury Patients. *Med Arch.* 2015;69:77-80. PMID 26005252
10. Cruz MG, Dantas JG, Levi TM, Rocha Mde S, de Souza SP, Boa-Sorte N, de Moura CG, Cruz CM. Septic versus non-septic acute kidney injury in critically ill patients: characteristics and clinical outcomes. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014;26:384-91. PMID 25607268
11. Carbonell N, Blasco M, Ferreres J, Blanquer J, García-Ramón R, Mesejo A, Miguel A. Sepsis and SOFA score: related outcome for critically ill renal patients. *Clinical nephrology* 2004;62:185-92. PMID 15481850
12. Martensson J, Martling CR, Oldner A, Bell M. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:576-81. PMID 21765189

図 院内死亡率と敗血症性 AKI



【CQ 3-3】

腎性 AKI と腎前性 AKI に対して異なる対応をすべきか？

【推奨】

腎性 AKI は腎前性 AKI よりも院内死亡率が高い可能性があり、区別して対応することを提案する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

10 個の観察研究によるメタ解析の結果、腎性 AKI の方が腎前性 AKI より院内死亡率が高かった。また、有意な出版バイアスが存在した。

【解説】

AKI は腎前性、腎性、腎後性に分類される。腎前性 AKI とは腎灌流圧低下による高尿素窒素血症とされ、概念的には腎組織障害を伴わない腎機能低下であり、早期に適切な治療を行えば速やかに腎機能が回復する。腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別を行なうには、2つのアプローチが考えられる。1つは AKI の原因、血行動態、尿検査から判断する方法で、体重変化、バイタル、尿中浸透圧や尿中ナトリウム排泄率(FENa)、尿中尿素窒素排泄率(FEUN)、尿沈渣などで総合的に腎前性か腎性かを判断する。もう1つは輸液蘇生で早期に腎機能が回復するか否かで判断する方法である。輸液蘇生を適切に行ない 2~3 日以内に腎機能が回復していた場合、輸液反応性 AKI とし臨床的には腎前性 AKI であったと最終的に判断できる。輸液蘇生にもかかわらず腎機能が回復しない場合は、輸液不応性 AKI すなわち腎性 AKI と判断するが、腎灌流圧低下が持続・遷延し腎実質性障害に移行した場合や、低心機能、敗血症や肝不全に伴う腎灌流圧低下の場合には輸液蘇生のみで必ずしも腎機能は回復しないため¹、当初腎前性と判断しても3日以内に再検証することが望ましい。一方、腎前性と判断されても、腎組織障害を示唆する尿中バイオマーカーが軽度上昇している場合がある²。AKI は心臓や肺などの多臓器障害に関与することが知られており、腎前性 AKI であっても生命予後に影響を与える可能性がある。

治療介入 3 日以内に腎機能が回復する輸液反応性 AKI は輸液不応性 AKI と比べて院内死亡率が低いと報告されることが多い。近年の多施設 ICU における 283 名の AKI のコホートでは、院内死亡率が非 AKI で 23.8%、輸液反応性 AKI で 29.6%、腎性 AKI で 38.9%と腎性 AKI が最も予後が悪かった³。一方で、AKI 診断時にその原因疾患から判断した報告では腎前性 AKI の院内死亡率は 27.3%、腎性 AKI の院内死亡率 19.3%と比較して有意でないものの予後不良の傾向であった⁴。腎前性 AKI と腎性 AKI の生命予後の違いを明らかにするために、文献検索を行ない 10 のコホート研究を抽出しメタ解析を行なった。AKI 診断時に原因疾患や尿所見などから腎前性と腎性を鑑別した 3 つの報告^{4,6}では、Kaufman らの報告⁵のみ腎性 AKI の生命予後が有意に悪か

った。輸液反応性によって鑑別した7つの報告^{2,3,7-11}のうち3つの報告^{8,10,11}で腎性AKIの生命予後が有意に悪かった。メタ解析の結果、腎性AKIが腎前性AKIより院内死亡率が有意に高いことが示された(図)。

以上より、腎前性AKIと腎性AKIの生命予後が異なることから区別して対応することを推奨する。

【文献検索】

文献はPubMedで2015年8月に検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。

【文献】

1. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, Laghi F, Goldstein SL, Prielipp R, Parikh CR, Pannu N, Lobo SM, Shah S, D'Intini V, Kellum JA. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3:962-967. PMID 18354074
2. Doi K, Katagiri D, Negishi K, Hasegawa S, Hamasaki Y, Fujita T, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Sugaya T, Noiri E. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury. *Kidney Int* 2012, 82:1114-1120. PMID 22854644
3. Perinel S, Vincent F, Lautrette A, Dellamonica J, Mariat C, Zeni F, Cohen Y, Tardy B, Souweine B, Darmon M. Transient and Persistent Acute Kidney Injury and the Risk of Hospital Mortality in Critically Ill Patients: Results of a Multicenter Cohort Study. *Crit Care Med* 2015, 43:e269-275. PMID 25962084
4. Yang F, Zhang L, Wu H, Zou H, Du Y. Clinical analysis of cause, treatment and prognosis in acute kidney injury patients. *PLoS One* 2014, 9:e85214. PMID 24586237
5. Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991, 17:191-198. PMID 1992662
6. Koyner JL, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Coca SG, Cantley LG, Peixoto A, Passik CS, Hong K, Parikh CR. Adjudication of etiology of acute kidney injury: experience from the TRIBE-AKI multi-center study. *BMC Nephrol* 2014, 15:105. PMID 24996668
7. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008, 148:810-819. PMID 18519927
8. Park MY, Choi SJ, Kim JK, Hwang SD, Lee YW. Urinary cystatin C levels as a diagnostic and prognostic biomarker in patients with acute kidney injury. *Nephrology (Carlton)* 2013, 18:256-262. PMID 23414098
9. Santacruz F, Barreto S, Mayor MM, Cabrera W, Breuer N. Mortality in elderly patients with acute renal failure. *Ren Fail* 1996, 18:601-605. PMID 8875685

10. Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas TL, Barasch J, Luft FC, Schmidt-Ott KM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int* 2011, 80:405-414. PMID 21412214

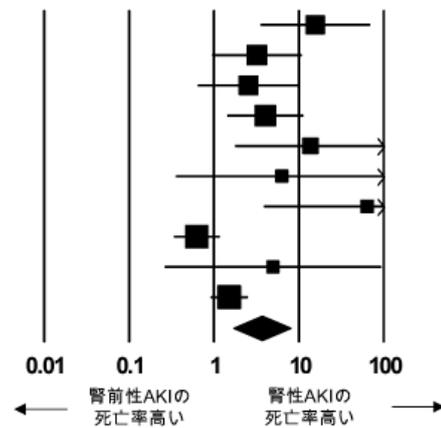
11. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, Cunha L, Papoila AL, Devarajan P. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010, 5:1745-1754. PMID 20576828

図 院内死亡率と腎前性・腎性 AKI

1st author, 年

	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	Odds ratio
Kaufman, 1991	3.497	69.587	3.601	0.000	15.600
Santacruz, 1996	0.946	10.886	1.870	0.061	3.208
Nickolas, 2008	0.638	10.219	1.325	0.185	2.554
Soto, 2010	1.419	11.372	2.619	0.009	4.017
Singer, 2011	1.764	106.608	2.502	0.012	13.712
Doi, 2012	0.353	111.915	1.251	0.211	6.285
Park, 2013	3.854	1057.201	2.902	0.004	63.834
Yang, 2014	0.335	1.175	-1.457	0.145	0.627
Koyner, 2014	0.260	93.881	1.064	0.287	4.944
Perinel, 2015	0.904	2.521	1.573	0.116	1.509
	1.679	7.834	3.279	0.001	3.627

Odds比と95% CI



【CQ 4-1】

AKI の早期診断として尿中バイオマーカーを用いるべきか？

【推奨】

尿中 NGAL, L-FABP は AKI の早期診断に有用な可能性があり測定することを提案する. 尿中シスタチン C の有用性は限定的で明確な推奨はできない.

【推奨とエビデンスの強さ】

尿中 NGAL, 尿中 L-FABP: 推奨の強さ 2、エビデンスの強さ B

尿中シスタチン C: 推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

尿中 NGAL, L-FABP とも、複数のシステマティックレビュー/メタ解析があり、AKI の早期診断マーカーとしての有用性が示唆されている。ただし、従来の血清クレアチニン上昇による診断に基づいた AKI への介入と、尿中バイオマーカーによる診断に基づいた AKI への介入を比較した研究がないため、新規尿バイオマーカーによる診断が真に有用か否かは、今後の検討課題である。

シスタチン C は 1 件のシステマティックレビュー/メタ解析に限られており、AKI の早期診断マーカーとしての有用性は限定的であることが示されている。

【解説】

これまで急性腎不全 (acute renal failure: ARF) として認識されていた病態は、不全 (failure) に陥るずっと早期あるいは軽症の段階から死亡のリスクであることが広く認識され、急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) へとパラダイムシフトをとげた。しかし、現在の血清クレアチニン濃度 (Cr) 上昇および尿量減少にもとづく診断では、すでに治療介入のタイミングを逸していることが多く、より鋭敏なバイオマーカーの臨床応用が急務である。AKI を早期に診断すれば、より早い段階での腎臓専門医へのコンサルテーション、適切な腎の血行動態管理、腎毒性物質暴露の回避が可能となる。そこで AKI の早期診断として尿中バイオマーカーを用いるべきか否かを、比較的報告の多い成人の心血管術後や ICU における AKI の研究をもとに検討した。

NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) はリポカリンファミリーに属す分子量約 25kDa の低分子蛋白で、活性化した好中球から分泌され、腎分化誘導、腎保護、抗菌などの作用を有するほか、腎障害においては遠位ネフロンに発現する。尿中 NGAL の早期診断能については複数のシステマティックレビュー/メタ解析があり、有用であることが示されている¹⁻⁶。これらのシステマティックレビュー/メタ解析に引用された研究のうち本 CQ に関連したのは 16 研究・総数 2194 例であった (表 1)。対象は心血管手術術後 (14 研究・総数 1531 例^{7-9, 11-15, 17-22})、ICU 症例 (2 研究・総数 663 例^{10, 16}) であった。大部分が血清 Cr 基準の上昇に基づき RIFLE, AKIN 基準、あるいはそれに準じた基準で AKI を定義し、549 例 (25%) が AKI と診断されていた。術直後あるいは ICU

入室後から 6 時間までの尿中 NGAL で早期診断能が評価されており、ROC 曲線下面積は 0.50-0.98(重み付けのない平均で 0.77)であり、75%(12/16)の研究で 0.70 以上と中等度以上の診断精度を呈し、尿中 NGAL の早期診断に対する有用性が示唆された。ただし、複数の測定方法が存在しその標準化がなされていないこと、測定のタイミングが定まっていないこと、カットオフ値が定まっていないこと、保険収載されていないことなど、臨床応用に向けての課題が残る。

L-FABP(Liver-type fatty acid-binding protein)は、ヒト腎臓の近位尿細管細胞の細胞質に局在する分子量約 14kDa の低分子蛋白で、遊離脂肪酸と結合し、ミトコンドリアやペルオキシソームへ輸送することにより β 酸化を促し、エネルギー産生・恒常性の維持に寄与している。近位尿細管が虚血や酸化ストレスの負荷を受けると発現が増強し、尿中への排出が増加する。尿中 L-FABP の早期診断能については複数のシステマティックレビュー/メタ解析があり、有用であることが示されている^{1,2,23}。これらのシステマティックレビュー/メタ解析に引用された研究のうち本 CQ に関連したのは 7 つ(総数 2258 例)であった(表 2)。対象は心血管手術後(3 研究・総数 162 例^{24,25,29})、ICU 症例(4 研究・総数 2096 例^{26,27,28,30})であった。AKI は概ね血清 Cr 基準の上昇に基づき RIFLE, AKIN 基準で定義され、253 例(11%)が AKI と診断されていた。術直後あるいは ICU 入室後から 12 時間までの尿中 L-FABP で早期診断能が評価されており、ROC 曲線下面積は 0.70-0.95(重み付けのない平均で 0.82)であり、すべての研究で 0.70 以上と中等度以上の診断精度を呈し、尿中 L-FABP の早期診断に対する有用性が示唆された。ただし、複数の測定方法が存在しその標準化がなされていないこと、測定のタイミングが定まっていないこと、カットオフ値が定まっていないこと、保険診療では原則として 3 カ月に 1 回限り算定可能である点に注意が必要である。

シスタチン C は全身の有核細胞で産生される分子量約 13 kDa の低分子蛋白で、システインプロテアーゼによる細胞障害を抑制している。細胞外に分泌されたシスタチン C は糸球体で濾過され、99%が近位尿細管から再吸収・異化される。したがって尿細管の障害はシスタチン C の再吸収に影響するため、尿におけるシスタチン C 濃度は AKI のバイオマーカーとして検討されている。尿中シスタチン C の早期診断能については 1 件のシステマティックレビュー/メタ解析があり³¹、引用された研究は 6 つ^{7,15,17,32,33,34}であった。尿中 Cr 補正データを用いた 4 つの研究^{15,32,33,34}をプール解析したところ、尿中シスタチン C の早期診断能の感度は 0.52、特異度 0.70、ROC 曲線下面積 0.64(95% CI 0.62-0.66)と低い診断精度であり、尿中シスタチン C の早期診断に対する有用性は限定的であることが示唆された。

以上、尿中 NGAL, L-FABP は AKI の早期診断マーカーとしての有用性が示唆されるが、従来の血清クレアチニン上昇による診断に基づいた AKI への介入と、尿中 NGAL, L-FABP による診断に基づいた AKI への介入を比較した研究がないため、真に有用か否かは、今後の検討課題である。

【文献検索】

文献は PubMed で 2015 年 8 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した

検索式(("acute kidney injury"[MeSH Terms] OR "acute kidney injury"[tw] OR "acute renal

failure"[tw]) AND ("biological markers"[MeSH Terms] OR "biological markers"[All Fields] OR "biomarker"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]) AND (Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB])

【文献】

1. Ho J, Tangri N, Komenda P, Kaushal A, Sood M, Brar R, Gill K, Walker S, MacDonald K, Hiebert BM, Arora RC, Rigatto C. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015 ;66:993-1005. PMID 26253993
2. Parikh CR, Lu JC, Coca SG, Devarajan P. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise. *Ann Clin Biochem.* 2010 ;47:301-12. PMID 20511371
3. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008 ;73:1008-16. PMID 18094679
4. Haase-Fielitz A, Haase M, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem.* 2014 ;51:335-51. PMID 24518531
5. Hjortrup PB, Haase N, Wetterslev M, Perner A. Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Crit Care.* 2013 ;17:211. PMID 23680259
6. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009 ;54:1012-24. PMID 19850388
7. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, Kasza KE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray PT. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int.* 2008 ;74:1059-69. PMID 18650797
8. Tuladhar SM, Püntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;53:261-6. PMID 19247188.
9. Paarmann H, Charitos EI, Beilharz A, Heinze H, Schön J, Berggreen A, Heringlake M. Duration of cardiopulmonary bypass is an important confounder when using biomarkers for early diagnosis of acute kidney injury in cardiac surgical patients. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology.* 2013 ;17: 284-297.
10. de Geus HR, Bakker J, Lesaffre EM, le Noble JL. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin at

ICU admission predicts for acute kidney injury in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 ;183:907-14. PMID 20935115.

11. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2006 ;105:485-91. PMID 16931980

12. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:425-33. PMID 18649981

13. Xin C, Yulong X, Yu C, Changchun C, Feng Z, Xinwei M. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and interleukin-18 predict acute kidney injury after cardiac surgery. *Ren Fail.* 2008;30:904-13. PMID 18925531

14. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:873-82. PMID 19406962

15. Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, Kolyada A, Han WK, Wald R, Bonventre JV, Jaber BL. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers.* 2009 ;14:423-31. PMID 19572801

16. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, Rizos D, Baltopoulos G, Haliassos A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47:79-82. PMID 19055468

17. Heise D, Rentsch K, Braeuer A, Friedrich M, Quintel M. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and α 1-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:38-43. PMID 20650648

18. Ejaz AA, Kambhampati G, Ejaz NI, Dass B, Lapsia V, Arif AA, Asmar A, Shimada M, Alsabbagh MM, Aiyer R, Johnson RJ. Post-operative serum uric acid and acute kidney injury. *J Nephrol.* 2012;25:497-505. PMID 22684655

19. Sargentini V, Mariani P, D' Alessandro M, Pistolesi V, Lauretta MP, Pacini F, Tritapepe L, Morabito S, Bachetoni A. Assessment of NGAL as an early biomarker of acute kidney injury in adult cardiac surgery patients. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2012 ;26:485-93. PMID 23034268

20. Liebetrau C, Dörr O, Baumgarten H, Gaede L, Szardien S, Blumenstein J, Rolf A, Möllmann H, Hamm C, Walther T, Nef H, Weber M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013 ;73:392-9. PMID 23668886

21. Liu S, Che M, Xue S, Xie B, Zhu M, Lu R, Zhang W, Qian J, Yan Y. Urinary L-FABP and its combination with urinary NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adult patients. *Biomarkers.* 2013 ;18:95-101. PMID 23167703

22. Munir MU, Khan DA, Khan FA, Shahab Naqvi SM. Rapid detection of acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass surgery. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2013 ;23:103-6. PMID 23374511
23. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, Noiri E, Terrin N, Jaber BL. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013 ;61:430-9. PMID 23228945
24. Katagiri D, Doi K, Honda K, Negishi K, Fujita T, Hisagi M, Ono M, Matsubara T, Yahagi N, Iwagami M, Ohtake T, Kobayashi S, Sugaya T, Noiri E. Combination of two urinary biomarkers predicts acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:577-83. PMID 22269724
25. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Yasuda T, Kimura K. Usefulness of urinary biomarkers in early detection of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Circ J.* 2012;76:213-20. PMID 22094907
26. Doi K, Negishi K, Ishizu T, Katagiri D, Fujita T, Matsubara T, Yahagi N, Sugaya T, Noiri E. Evaluation of new acute kidney injury biomarkers in a mixed intensive care unit. *Crit Care Med.* 2011;39:2464-9. PMID 21705884
27. Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Hara M, Sugaya T, Kodama T, Fujitani S, Taira Y, Yasuda T, Kimura K. Clinical significance of tubular and podocyte biomarkers in acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol.* 2011 ;15:220-5. PMID 21153750
28. Cho E, Jo SK, Cho WY, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts mortality in critically ill patients. [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:608A.
29. Shang L, Che M, Lu R, et al. The value of urine LFABP level as a new biomarker after cardiac surgery in adults [abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:127A.
30. Nickolas TL, Schmidt-Ott KM, Canetta P, Forster C, Singer E, Sise M, Elger A, Maarouf O, Sola-Del Valle DA, O'Rourke M, Sherman E, Lee P, Geara A, Imus P, Guddati A, Polland A, Rahman W, Elitok S, Malik N, Giglio J, El-Sayegh S, Devarajan P, Hebbar S, Saggi SJ, Hahn B, Kettritz R, Luft FC, Barasch J. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 ;59:246-55. PMID 22240130
31. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011 ;58:356-65. PMID 21601330
32. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM, Endre ZH. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14:R85. PMID 20459852
33. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, Cunha L, Papoila AL, Devarajan P. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol.*

2010 ;5:1745-54. PMID 20576828

34. Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, Ma Q, Worcester E, Akhter SA, Raman J, Jeevanandam V, O'Connor MF, Devarajan P, Bonventre JV, Murray PT. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 ;5:2154-65. PMID 20798258

表 1. 尿中 NGAL の AKI 早期診断能に関する臨床研究

引用文献	著者, 発表年	対象	対象症例 (N)	AKI 症例		AKI の定義		尿採取時間	カットオフ値	感度	特異度	AUC (95%CI)
				(N)	(%)	血清 Cr 基準	尿量基準					
7	Koyner et al. 2008	心血管手術	72	34	47%	3 日間以内に $\geq 25\%$ 増もしくは RRT 導入	無	ICU 入室時	572ng mgCr ⁻¹	0.61	0.73	0.71 (0.58-0.83)
8	Tuladhar et al. 2009	心血管手術	50	9	18%	48 時間以内に $\geq 0.5\text{mg/dL}$ 増	無	術後 2h	393ng mmolCr ⁻¹	0.93	0.78	0.96 (0.90-1.00)
9	Paarmann et al. 2013	心血管手術	136	29	21%	AKIN ≥ 1	無	術後 6h	NR	NR	NR	0.61 (0.48-0.73)
10	de Geus et al. 2011	ICU	632	171	27%	RIFLE $\geq R$	無	ICU 入室時	NR	NR	NR	0.80
11	Wagener et al. 2006	心血管手術	81	16	20%	RIFLE $\geq R$	無	術後 18h	213ng ml ⁻¹	0.73	0.78	0.80 (0.57-1.03)
12	Wagener et al. 2008	心血管手術	426	85	20%	AKIN ≥ 1	無	術後 18h	65ng ml ⁻¹	0.39	0.78	0.61 (0.54-0.68)
13	Xin et al. 2008	心血管手術	33	9	27%	AKIN ≥ 1	AKIN ≥ 1	術後 2h	250 μg mmolCr ⁻¹	0.81	0.78	0.93
14	Han et al. 2009	心血管手術	90	36	40%	72 時間以内に $\geq 0.5\text{mg/dL}$ 増	無	術後 3h	456ng mgCr ⁻¹	0.71	0.39	0.65 (0.54-0.76)
15	Liangos et al. 2009	心血管手術	103	13	13%	72 時間以内に $\geq 50\%$ 増	無	人工心肺回収後 2h	166ng mgCr ⁻¹	0.67	0.11	0.50 (0.33-0.68)
16	Makris et al. 2009	ICU	31	11	35%	RIFLE $\geq R$	無	ICU 入室時	25ng ml ⁻¹	0.91	0.95	0.98 (0.82-0.98)
17	Heise et al. 2011	心血管手術	50	38	76%	AKIN ≥ 1	AKIN ≥ 1	ICU 入室後 6h 以内	16.8 μg l ⁻¹	0.82	0.78	0.77 (0.63-0.88)
18	Ejaz et al. 2012	心血管手術	100	27	27%	AKIN ≥ 1	無	手術開始後 24h	NR	NR	NR	0.62 (0.49-0.75)
19	Sargenti et al. 2012	心血管手術	52	15	29%	AKIN ≥ 1	AKIN ≥ 1	術後 4h	55.2 μg gCr ⁻¹	0.55	0.73	0.71 (0.56-0.85)
20	Liebetrau et al. 2013	心血管手術	141	19	13%	KDIGO ≥ 2	KDIGO ≥ 2	術後 4h	NR	NR	NR	0.90 (0.81-0.99)
21	Liu et al. 2013	心血管手術	109	26	24%	AKIN ≥ 1	無	術後 2h	33.73ng mgCr ⁻¹	0.81	0.83	0.87 (0.78-0.97)
22	Munir et al. 2013	心血管手術	88	11	13%	AKIN ≥ 1	AKIN ≥ 1	術後 4h	87ng ml ⁻¹	0.91	0.99	0.91 (0.83-0.96)

表 2. 尿中 L-FABP の AKI 早期診断能に関する臨床研究

引用文献	著者, 発表年	対象	対象症例 (N)	AKI 症例		AKI の定義		尿採取時間	カットオフ値	感度	特異度	AUC (95%CI)
				(N)	(%)	血清 Cr 基準	尿量基準					
24	Katagiri et al. 2012	心血管手術	77	28	36%	AKIN \geq 1	No	術後 12h	51.6ng ml ⁻¹	0.64	0.79	0.76 (0.62-0.86)
25	Matsui et al. 2012	心血管手術	85	48	56%	AKIN \geq 1	No	術後 0h	54.6ng mgCr ⁻¹	0.77	0.92	0.86 (0.78-0.94)
26	Doi et al. 2011	ICU	339	66	19%	RIFLE \geq R	No	ICU 入室後 12h 以内	NR	NR	NR	0.80(0.73-0.86)
27	Matsui et al. 2011	ICU	26	14	54%	AKIN \geq 1	No	ICU 入室時	44.1 μ g gCr ⁻¹	0.86	1.00	0.95
28	Cho et al. 2011	ICU	96	35	36%	不明	不明	ICU 入室時	NR	NR	NR	0.80 (0.70-0.89)
29	Shang et al. 2011	心血管手術	不明	不明	不明	AKIN \geq 1	不明	術後 0h	NR	NR	NR	0.84
30	Nickolas et al. 2012	ICU	1635	62	4%	RIFLE \geq R	No	救急外来受診時	12.9ng ml ⁻¹	0.50	0.80	0.70(0.65-0.76)

【CQ 4-2】

AKI 重症度や生命予後の予測に尿中バイオマーカーを用いるべきか？

【推奨】

AKI の生命予後や重症度予測において尿中 NGAL の有用性は限定的であるが測定することを提案する。尿中 NAG、L-FABP、シスタチンCの有用性は不明である。

【推奨とエビデンスの強さ】

尿中 NGAL: 推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C

尿中 L-FABP、尿中シスタチン C: 推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

尿中 NGAL の腎予後、生命予後に関しては複数のシステマティックレビュー/メタ解析があり、死亡や腎代替療法開始などの重症度の予測に限定的であるが有用である可能性がある。尿中 L-FABP、シスタチンCに関しては、報告が限られており、死亡や腎代替療法開始などの重症度を予測するかは現時点で不明である。

【解説】

急性腎障害においては、短期的な腎障害だけでなく、その後の腎予後および生命予後にも関与する事が示されている。したがって、その予後を予測する事は、臨床上重要である。腎機能を示す血清クレアチニンやシスタチンC および eGFR に加えて、腎障害を示す尿中バイオマーカーとして NGAL、NAG、L-FABP、シスタチン C などが検討されている¹⁻⁶。また、近年それら報告まとめたシステマティックレビューおよびメタ解析の結果も複数報告されている。

尿中 NGAL の腎予後、生命予後に関しては複数のシステマティックレビュー/メタ解析があり、死亡や腎代替療法開始などの重症度の予測に有用である事が示唆されている。9 研究(総数 1948 例)のメタ解析の結果では NGAL の上昇による腎代替療法必要性に対するオッズ比は 12.9 であり、院内死亡のオッズ比は 8.8 であった⁷。一方、腎移植後の腎機能回復に関する 13 の研究(総数 1079 例)の検討では、NGAL の有用性は、ROC 曲線下面積が 0.87 であることが示されている⁸。しかしながら、これらのメタ解析は、対象検体として尿および血液が混在した解析結果であり、その解釈には注意を要する。また、NGAL の測定においては、複数の測定キットによる報告があり、測定可能な上限および下限の値も異なる点も注意すべきである。なお、NGAL の測定は現時点において保険適応外である。

尿中 L-FABP による腎代替療法の必要性(3 論文、総数 436 例)および院内死亡(3 論文、総数 561 例)に関するメタ解析では、腎代替療法の必要性に関しては有意差を認めないものの、院内死亡に対しては、オッズ比 13.7 倍のリスク($p=0.008$)であることが示されている⁹。尿中 L-FABP 測定は保険適応であるが、原則として 3 カ月に 1 回に限り算定可能とされている。また、糖尿病症例や

慢性腎臓病などでも上昇する事が報告されている。

シスタチン C に関する検討では、7 研究(総数 2941 例)のメタ解析の結果、シスタチン C 高値が死亡に対するリスク(オッズ比 2.3 倍)であることが示されている¹⁰。しかし、本解析は対象サンプルが血液および尿の結果を合わせた解析となっている。なお、血中シスタチン C の測定は保険適応であるが、尿中シスタチン C の測定は保険適応外である。

尿細管上皮から逸脱して上昇する NAG や、尿細管上皮細胞の再吸収障害として上昇する β 2 MG および α 1MG も急性腎障害のマーカーとして用いられてきた。これらマーカーは、尿中 pH の変化など検体中の安定性の問題や、血清濃度の影響を受けるなどの問題点がある。また、糸球体障害による蛋白尿の影響を受けた尿細管障害によっても上昇することがある。

これら尿中バイオマーカーを測定および判定するにはサンプル採取の時期に注意が必要である。人工心肺を用いた手術においては、術後 2-6 時間で尿中 NGAL および L-FABP が上昇し、その後徐々に低下する²。他のバイオマーカーも比較的短時間間にピークを示し、その後低下する。従って、急性腎障害の発症時期が明らかでない場合は、これらバイオマーカーの上昇時期に一致して検査を施行しているか考慮する必要がある。

【文献検索】

文献は PubMed で 2015 年 8 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。検討した論文については巻末付録表に示す。

検索式

```
((("acute kidney injury"[MeSH Terms] OR "acute kidney injury"[tw] OR "acute renal failure"[tw]) AND ("biological markers"[MeSH Terms] OR "biological markers"[All Fields] OR "biomarker"[All Fields])) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])) AND (Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB])
```

【文献】

1. Coca, SG, Yalavarthy, R, Concato, J, Parikh, CR: Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008 ;73: 1008-1016. PMID 18094679
2. Parikh, CR, Lu, JC, Coca, SG, Devarajan, P: Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise. *Ann Clin Biochem.* 2010 ;47: 301-312. PMID 20511371
3. McCullough, PA, Jefferies, JL: Novel markers and therapies for patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med* 2015 ;128: e311-322. PMID 25446297
4. Ho, J, Tangri, N, Komenda, P, Kaushal, A, Sood, M, Brar, R, Gill, K, Walker, S, MacDonald, K, Hiebert, BM, Arora, RC, Rigatto, C: Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.*

2015 ;66: 993-1005. PMID 26253993

5. Zhang, Z, Lu, B, Sheng, X, Jin, N: Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011 ;58: 356-365. PMID 21601330

6. Hjortrup, PB, Haase, N, Wetterslev, M, Perner, A: Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients. *Crit Care* 2013 ;17: 211. PMID 23680259

7. Haase, M, Bellomo, R, Devarajan, P, Schlattmann, P, Haase-Fielitz, A, Group, NM-aI: Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009 ;54:1012-1024. PMID 19850388

8. Haase-Fielitz, A, Haase, M, Devarajan, P: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status. *Ann Clin Biochem* 2014 ;51: 335-351. PMID 24518531

9. Susantitaphong, P, Siribamrungwong, M, Doi, K, Noiri, E, Terrin, N, Jaber, BL: Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013 ;61:430-439. PMID 23228945

10. Feng, Y, Zhang, Y, Li, G, Wang, L: Relationship of cystatin-C change and the prevalence of death or dialysis need after acute kidney injury: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2014 ;19: 679-684. PMID 24995372

表 X. 尿中 NGAL の腎代替療法必要性に関する臨床研究 (CQ4-2)

著者、発表年	対象	対象 症例 数	検体	バイオマ ーカー	感度	特異 度	AUC	LR
Haase Fielitz et al. 2009	心血管手術	100	serum	NGAL	0.75	1.00	NR	N/A
Cruz et al. 2010	ICU	301	serum	NGAL	NR	NR	0.82	N/A
Constantin et al. 2010	ICU	88	serum	NGAL	NR	NR	0.79	N/A
Siew et al. 2009	心血管手術	451	serum	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Kokkoris et al. 2011	ICU	91	serum	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Linko et al. 2012	ICU	369	serum	NGAL	NR	NR	0.73	N/A
Koyner et al. 2008	心血管手術	72	serum/urine	NGAL	0.71	0.57	0.86/0.57	1.66
de Geus et al. 2011	ICU	632	serum/urine	NGAL	NR	NR	0.88/0.89	N/A
Wagener et al. 2006	心血管手術	81	urine	NGAL	0.80	0.41	NR	1.35
Wagener et al. 2008	心血管手術	426	urine	NGAL	0.63	0.64	NR	1.74
Makris et al. 2009	ICU	31	urine	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Endre et al. 2011	ICU	528	urine	NGAL	NR	NR	0.79	N/A
M.rtensson et al. 2010	ICU	25	urine	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Metzger et al. 2010	ICU	20	urine	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Katagiri et al. 2012	心血管手術	77	urine	L-FABP	1.0	0.47	NR	18.4
Doi et al. 2011	ICU	339	urine	L-FABP	NR	NR	NR	N/A
Arthus et al. 2010	心血管手術		urine	Cystatin C	NR	NR	NR	N/A

表 X. 尿中 NGAL の総死亡に関する臨床研究 (CQ4-2)

著者、発表年	対象	対象 症例 数	検体	バイオ マーカ ー	感度	特異 度	AUC	LR
Cruz et al. 2010	ICU	301	serum	NGAL	NR	NR	0.67	N/A
Constantin et al. 2010	ICU	88	serum	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Siew et al. 2009	心血管手術	451	serum	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Kokkoris et al. 2011	ICU	91	serum	NGAL	NR	NR		N/A
Linko et al. 2012	ICU	369	serum	NGAL	NR	NR	0.58	N/A
Koyner et al. 2008	心血管手術	72	serum/urine	NGAL	0.75	0.50	1.00/0.75	1.50
de Geus et al. 2011	ICU	632	serum/urine	NGAL	NR	NR	0.63/0.64	N/A
Wagener et al. 2006	心血管手術	81	urine	NGAL	0.83	0.39	NR	1.36
Wagener et al. 2008	心血管手術	426	urine	NGAL	0.81	0.43	NR	1.42
Makris et al. 2009	ICU	31	urine	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Endre et al. 2011	ICU	528	urine	NGAL	NR	NR	0.66	N/A
M.rtensson et al. 2010	ICU	25	urine	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Metzger et al. 2010	ICU	20	urine	NGAL	NR	NR	NR	N/A
Doi et al. 2011	ICU	339	urine	L-FABP	NR	NR	0.83	N/A
Kwon et al. 2011	ICU	66	serum	Cystatin C	NR	NR	1.00	N/A
Spahillari et al. 2012	心血管手術	1150	serum	Cystatin C	NR	NR	5.42	N/A

【CQ 4-3】

腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別に尿中バイオマーカーを用いるべきか？

【推奨】

腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別において尿中 NGAL の有用性は限定的であるが測定することを提案する。尿中 NAG、L-FABP、シスタチン C の有用性は不明である。

【推奨とエビデンスの強さ】

尿中 NGAL: 推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C

尿中 NAG, L-FABP, シスタチン C: 推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

観察研究では、尿中 NGAL は腎前性 AKI で軽度、腎性 AKI では高度に上昇するため、両者の鑑別に有用である可能性がある。しかし、尿中 NGAL の測定ポイントやカットオフ値は明らかでない。そのため、両者の鑑別は、その他の検査所見や身体所見を参考にして行うことを推奨する。他の尿中バイオマーカーでは、有用性は不明である。

【解説】

腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別には、尿浸透圧、FENa、FEUN、尿沈渣所見などが従来から用いられているが、いずれの検査も感度・特異度ともに低い十分高いとは言えない。両者の鑑別を目的とした尿中バイオマーカー研究においてはシステマティックレビュー/メタ解析はなく少数の観察研究しか存在しない。尿中 NGAL については、AKI と診断された患者を腎前性 AKI と腎性 AKI に分けて比較検討した複数の研究があり、その上昇の程度で鑑別に有用である可能性がある。

Nickolas らの救急施設に入院した 635 人の患者を対象とした尿中 NGAL の検討では、腎前性 AKI 患者(88 人)の平均値 30.1 $\mu\text{g/gCr}$ に対して、腎性 AKI 患者(30 人)では 416 $\mu\text{g/gCr}$ と有意に上昇していた¹。Singer らの 145 人の入院患者を対象とした報告では、腎前性 AKI 患者(32 人)の中央値 31.3 $\mu\text{g/L}$ (15.9-75.5 $\mu\text{g/L}$)に対して、腎性 AKI 患者(75 人)では 255.6 $\mu\text{g/L}$ (98.5-872.9 $\mu\text{g/L}$)と有意に上昇していた²。また、カットオフ値を 104 $\mu\text{g/L}$ とすると腎性 AKI 診断に対する感度、特異度、陽性尤度比がそれぞれ 0.75、0.88、5.97 と高値を示した²。Seibert らの報告では、入院 3 日以内の尿中 NGAL は腎前性高 AKI の平均値 64.8 \pm 62.1 ng/mL に対し、腎性 AKI では 458.1 \pm 695.3 ng/mL と有意に上昇していた。さらにカットオフ値を 52 ng/mL とすると、腎性 AKI 診断に対する感度、特異度、ROC 曲線下面積がそれぞれ 75.3%、72.4%、0.89 と高値を示した³。

腎前性 AKI では、尿中 NGAL は上昇しないという報告⁴もある一方で、非 AKI 患者と比較して腎前性 AKI 患者でも尿中バイオマーカーが軽度であるが有意に上昇することも報告されている。Doi らの報告では、ICU 入室患者 337 人のうち 129 人が AKI と診断されたが、48 時間以内にベラスラインから 0.3 mg/dL の上昇以内に血清クレアチニン値が回復したものを一過性 AKI (腎前性

AKI)と定義すると、一過性 AKI と診断されたのは 51 人であった⁵。一過性 AKI 患者の ICU 入室時の尿中 NGAL、尿中 L-FABP、NAG、尿中アルブミン は、軽度であるが有意に非 AKI 患者と比較して上昇していた⁵。Nejat らは、非 AKI 患者 285 人、FENa < 1.0%かつ 48 時間以内に血清クレアチニン値が回復した腎前性 AKI 患者 61 人、腎性 AKI 患者 114 人を対象に ICU 入室時の尿中バイオマーカーを比較検討した⁶。尿中 NGAL は、非 AKI 患者で中央値 7.7 $\mu\text{g}/\text{mmolCr}$ (3.3-35 $\mu\text{g}/\text{mmolCr}$)、腎前性 AKI 患者で 14 $\mu\text{g}/\text{mmolCr}$ (6.5-56 $\mu\text{g}/\text{mmolCr}$)と腎前性 AKI 患者でも軽度上昇する傾向を認めた ($p=0.052$)⁶。また腎性 AKI 患者では 44 $\mu\text{g}/\text{mmolCr}$ (16-345 $\mu\text{g}/\text{mmolCr}$)と腎前性 AKI と比較しては有意に上昇した⁶。尿中シスタチン C は、非 AKI 患者で中央値 0.026 mg/mmolCr (0.010-0.12 mg/mmolCr)、腎前性 AKI 患者で 0.054 mg/mmolCr (0.017-0.53 mg/mmolCr)、腎性 AKI 患者で 0.21 mg/mmolCr (0.05-0.19 mg/mmolCr)であり、非 AKI 患者と比較して腎前性 AKI 患者で有意に上昇していた⁶。また腎前性 AKI 患者と比較して、腎性 AKI 患者では有意に上昇していた⁶。

このように尿中 NGAL は腎前性 AKI では軽度上昇し、腎性 AKI では高度に上昇するためその鑑別に有用である可能性があるが、測定ポイントやカットオフ値、また尿中クレアチニン補正が必要であるかなどが定まっておらず、今後の検討課題と考えられる。したがって尿中 NGAL のみで両者の鑑別をすることはできず、その他の検査所見や身体所見を加味して総合的に判断することを推奨する。尿中 NGAL・シスタチン C 測定は現時点において保険適応外である。

【文献検索】

文献は PubMed で 2015 年 11 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。検討した論文については巻末付録表に示す。

"acute kidney injury"[MeSH Terms] OR acute kidney failure[tw] OR acute renal failure[tw] OR acute kidney injure[tw] OR acute kidney injuries[tw] OR acute kidney injury[tw] OR acute kidney injury,[tw] OR acute renal injuries[tw] OR acute renal injury[tw] OR acute kidney insufficiencies[tw] OR acute kidney insufficiency[tw] OR acute renal insufficiencies[tw] OR acute renal insufficiency[tw] OR acute tubular necrosis[tw] OR ARI[tw] OR AKI[tw] OR ARF[tw] OR AKF[tw] OR ATN[tw] AND (NGAL[tw] OR neutrophil gelatinase-associated lipocalin[tw] OR L-FABP[tw] OR liver-type fatty acid-binding protein[tw] OR NAG[tw] OR N-acetyl- β -D-glucosaminidase[tw]) AND ("pre-renal"[tw] OR "pre-renal azotaemia"[tw] OR prerenal[tw]) NOT (child[tw] OR children[tw] OR infant[tw] OR pediatrics[tw])

【文献】

1. Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, Buchen C, Khan F, Mori K, Giglio J, Devarajan P, Barasch J. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med.* 2008;148:810-9. PMID: 18519927.

2. Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas TL, Barasch J, Luft FC, Schmidt-Ott KM. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int.* 2011;80:405-14. PMID: 21412214.
3. Seibert FS, Pagonas N, Arndt R, Heller F, Dragun D, Persson P, Schmidt-Ott K, Zidek W, Westhoff TH. Calprotectin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the differentiation of pre-renal and intrinsic acute kidney injury. *Acta Physiol (Oxf).* 2013;207:700-8. PMID: 23336369.
4. Jayaraman R, Sunder S, Sathi S, Gupta VK, Sharma N, Kanchi P, Gupta A, Daksh SK, Ram P, Mohamed A. Post cardiac surgery acute kidney injury: a woebegone status rejuvenated by the novel biomarkers. *Nephrourol Mon.* 2014;6:e19598. PMID: 25068144.
5. Doi K, Katagiri D, Negishi K, Hasegawa S, Hamasaki Y, Fujita T, Matsubara T, Ishii T, Yahagi N, Sugaya T, Noiri E. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;82:1114-20. PMID: 22854644.
6. Nejat M, Pickering JW, Devarajan P, Bonventre JV, Edelstein CL, Walker RJ, Endre ZH. Some biomarkers of acute kidney injury are increased in pre-renal acute injury. *Kidney Int.* 2012 ;81:1254-62. PMID: 22418979.

表 X. 腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別に関する臨床研究 (CQ4-2)

尿中バイオマーカー	著者	対象	症例数	AKIの定義		尿採取時間	単位	非 AKI (例数)		腎前性高窒素血症 (例数)		腎性 AKI (例数)		カットオフ値	感度	特異度	AUC (95%CI)	LR
				血清Cr基準	尿量基準													
NGAL	Nickolas	入院患者	635	RIFLE ≥R	なし	入院時	μg/gCr	15.5±15.3	411	30.1±92.0	88	416±387	30	140	0.90	0.995	NR	181.5
NGAL	Singer	入院患者	145	RIFLE ≥R	不明	登録時	μg/L	N/A	N/A	31.3 (15.9-75.7)	32	255.6 (98.5-872.9)	75	104	0.75	0.88	0.87 (0.81-0.94)	5.97
NGAL	Seibert	腎臓内科 コンサルト	62	AKIN ≥1	不明	入院から3日 以内	ng/mL	N/A	N/A	64.8±62.1	24	458.1±695.3	38	52	0.75	0.72	0.76	NR
NGAL	Jayaraman	心血管手術	100	RIFLE ≥R	不明	術後 24 時間	N/A	N/A	N/A	N/A	11	N/A	20	N/A	NR	NR	0.96	N/A
NGAL	Doi	ICU	337	RIFLE ≥R	不明	ICU 入室時	N/A	N/A	208	N/A	51	N/A	78	N/A	NR	NR	NR	N/A
NGAL	Nejat	ICU	489	AKIN ≥1	不明	ICU 入室時	μg/mmolCr	7.7 (3.3-35)	285	14 (6.5-56)	90	44 (16-345)	114	N/A	NR	NR	NR	N/A
L-FABP	Doi	ICU	337	RIFLE ≥R	不明	ICU 入室時	N/A	N/A	208	N/A	51	N/A	78	N/A	NR	NR	NR	N/A
Cystatin C	Nejat	ICU	489	AKIN ≥1	不明	ICU 入室時	mg/mmolCr	0.026 (0.010-0.12)	285	0.054 (0.017-0.53)	90	0.21 (0.05-1.9)	114	N/A	NR	NR	NR	N/A
α1MG	Nickolas	入院患者	635	RIFLE ≥R	なし	入院時	mg/gCr	17.4±39.8	411	44.5±66.7	88	201±274	30	35	0.80	0.81	NR	4.13
NAG	Nickolas	入院患者	635	RIFLE ≥R	なし	入院時	U/gCr	6.7±21.9	411	11.1±17.8	88	24.8±31.7	30	4.5	0.70	0.63	NR	1.91
NAG	Doi	ICU	337	RIFLE ≥R	不明	ICU 入室時	N/A	N/A	208	N/A	51	N/A	78	N/A	NR	NR	NR	N/A

【CQ 4-4】

AKI の早期診断や重症度予測に血清シスタチン C を用いるべきか？

【推奨】

AKI の早期診断において血清シスタチン C の有用性は限定的であるが測定することを提案する。重症度予測における有用性は不明である。

【推奨とエビデンスの強さ】

早期診断: 推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C

重症度予測: 推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

血清シスタチン C に関する複数のシステマティックレビュー/メタ解析では、AKI の早期診断についての有用性が示されている、しかし、いずれも報告も介入研究では無く、対象者の背景や測定条件も異なるため、解析結果の妥当性は限られる。一方、血清シスタチン C による AKI の重症度(死亡、腎代替療法導入)の予測については、報告が少ないため、有用性は不明である。

【解説】

シスタチン C は全身の有核細胞で産生される分子量約 13 kDa の低分子蛋白で、細胞内外での環境変化に影響を受けずに恒常的に産生分泌されているため、血中濃度が一定である。また、炎症、年齢、性別、筋肉量、運動などの影響も受けない。血中シスタチン C は糸球体基底膜を自由に通過し糸球体濾過を受け、99%以上が近位尿細管から再吸収・異化を受けるため健常者ではごく少量しか尿中排泄されない。したがって血清シスタチン C は糸球体濾過量(GFR)を反映し、尿シスタチン C は尿細管再吸収障害を反映すると考えられる。血清シスタチン C を含む AKI バイオマーカーに関するシステマティックレビュー^{1, 2, 3}では血清シスタチン C は、AKI の診断精度、早期診断に有用性を示唆されているが、AKI の重症度(死亡、腎代替療法導入)に関する有用性は認められていない。また、メタ解析でも AKI の早期診断に関しては有用性が示唆されている^{3, 4}。一方で、重症度については前向き試験を用いた解析にて有用性を示唆する報告が1つあるが⁵、引用した報告は少数かつエビデンスレベルが低いため有用性については明確となったとは言い難い。

これらのシステマティックレビュー/メタ解析に引用された文献で、血清シスタチン C の早期診断に関するものは 28 文献であった(巻末付録表 XX)。早期診断の特異度の記載のある 13 報告^{6, 8, 13, 15, 18-20, 24-28, 34}のうち 1 つ²⁰を除いた 12 報告で特異度 77%以上と高い診断精度を示し、ROC 曲線下面積も記載のある 21 報告^{6-8, 11, 14-16, 18-20, 22-30, 33, 34}のうち 2 つ^{16, 23}以外は 0.71 以上と高い有用性を示している。報告によって感度、特異度、ROC 曲線下面積の結果にばらつきが認められる理由としては、対象症例、測定方法(分析法、採血時間)、判定カットオフ値(0.98-2.04 mg/L)などが報告により異なっているためと考えられる。

システマティックレビュー/メタ解析に引用された血清シスタチン C の重症度 (ICU 期間、在院日数、AKI 重症度、死亡、腎代替療法導入)に関するものは 13 文献であった (巻末付録表 XX)。対象はそれぞれ集中治療領域 5 つ^{7,8,28,30,31}、心血管手術 4 つ^{19,20,27,32}、肝移植・肝硬変 2 つ^{26,29}、造影剤 1 つ²⁴、入院患者 1 つ²¹と心血管手術や集中治療領域の報告が目立った。また、重症度エンドポイントは、11 報告で ICU 期間/在院日数/死亡/腎代替療法導入、3 報告で AKI ステージ重症度が評価項目とされていた。ただし、重症度予測に関する感度、特異度、ROC 曲線下面積を検討した報告は 5 件のみで^{8,19,21,29,30}、感度、特異度、ROC 曲線下面積ともに高値ではあるが報告が少なく十分なエビデンスが確立しているとは言い難い。他の報告では、それぞれ異なった統計的手法で検討しており、重症度が高い群ほど血清シスタチン C が相対的に高い傾向として報告されているがカットオフ値も明確でないため、重症度予測に対する有用性についてさらに検討が必要と考えらる。

血清シスタチン C は、本邦では保険収載されており、AKI の早期診断に有効に活用できることが期待されるが、現在、測定は 3 ヶ月に 1 回の範囲で認められているため、AKI 発症が予測される対象であっても頻回測定ができないことに留意が必要である。

【文献検索】

文献は PubMed で 2015 年 8 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連するシステマティックレビュー/メタ解析の論文を抽出した。

検索式 "acute kidney injury"[MeSH Terms] OR acute kidney failure[tw] OR acute renal failure[tw] OR acute kidney injure[tw] OR acute kidney injuries[tw] OR acute kidney injury[tw] OR acute kidney injury,[tw] OR acute renal injuries[tw] OR acute renal injury[tw] OR acute kidney insufficiencies[tw] OR acute kidney insufficiency[tw] OR acute renal insufficiencies[tw] OR acute renal insufficiency[tw] OR acute tubular necrosis[tw] OR ARI[tw] OR AKI[tw] OR ARF[tw] OR AKF[tw] OR ATN[tw] AND ("serum cystatin C"[tw] OR "serum CysC"[tw] OR "plasma cystatin C"[tw] OR "CysC"[tw] OR "cystatin-C"[tw] OR "Cys-C"[tw]) AND (Meta-Analysis[PT] OR systematic[SB]) NOT (child[tw] OR children[tw] OR infant[tw] OR pediatrics[tw])

【文献】

1. Parikh CR, Lu JC, Coca SG, et al. Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise. *Ann Clin Biochem.* 2010;47:301-12. PMID: 20511371.
2. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 2008;73:1008-16. PMID: 18094679.
3. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:356-65. PMID: 21601330.
4. Ho J, Tangri N, Komenda P, et al. Urinary, Plasma, and Serum Biomarkers' Utility for Predicting Acute Kidney Injury Associated With Cardiac Surgery in Adults: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.*

2015;66:993-1005. PMID: 26253993.

5. Feng Y, Zhang Y, Li G, Wang L. Relationship of cystatin-C change and the prevalence of death or dialysis need after acute kidney injury: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19:679-84. PMID: 24995372.

6. Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, et al. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy. *Clin Chem*. 2000;46:193-7. PMID: 10657375.

7. Ahlström A, Tallgren M, Peltonen S, et al. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. *Clin Nephrol*. 2004;62:344-50. PMID: 15571178.

8. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*. 2004;66:1115-22. PMID: 15327406.

9. Mazul-Sunko B, Zarković N, Vrkić N, et al. Proatrial natriuretic peptide (1-98), but not cystatin C, is predictive for occurrence of acute renal insufficiency in critically ill septic patients. *Nephron Clin Pract*. 2004;97:c103-7. PMID: 15292687.

10. Abu-Omar Y, Mussa S, Naik MJ, et al. Evaluation of Cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:893-8. PMID: 15848332.

11. Villa P, Jiménez M, Soriano MC, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care*. 2005;9:R139-43. PMID: 15774046

12. Benöhr P, Grenz A, Hartmann JT, et al. Cystatin C--a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy. *Kidney Blood Press Res*. 2006;29:32-5. PMID: 16582575.

13. Biancofiore G, Pucci L, Cerutti E, et al. Cystatin C as a marker of renal function immediately after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:285-91. PMID: 16447198.

14. Zhu J, Yin R, Wu H, et al. Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Chim Acta*. 2006;374:116-21. PMID: 16876777.

15. Ling Q, Xu X, Li JJ, et al. Alternative definition of acute kidney injury following liver transplantation: based on serum creatinine and cystatin C levels. *Transplant Proc*. 2007;39:3257-60. PMID:18089366.

16. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int*. 2008;74:1059-69. PMID: 18650797.

17. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum

creatinine? *Int J Cardiol.* 2008;127:290-1. PMID: 17566573.

18. Liang XL, Shi W, Liu SX, et al. [Prospective study of cystatin C for diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2008;28:2154-6. Chinese. PMID: 19114344.

19. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery--a prospective cohort study. *Crit Care Med.* 2009;37:553-60. PMID: 19114878.

20. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:124-30. PMID: 19559209.

21. Perianayagam MC, Seabra VF, Tighiouart H, et al. Serum cystatin C for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury: a comparative study. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:1025-33. PMID: 19660848.

22. Ristikankare A, Pöyhiä R, Kuitunen A, et al. Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:689-94. PMID: 20172110.

23. Wald R, Liangos O, Perianayagam MC, et al. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1373-9. PMID: 20522534.

24. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation.* 2010;121:2117-22. PMID: 20439784.

25. Che M, Xie B, Xue S, et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron Clin Pract.* 2010;115:c66-72. PMID: 20173352.

26. Chung MY, Jun DW, Sung SA. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol.* 2010;16:301-7. PMID: 20924213.

27. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1552-7. PMID: 20538834.

28. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1745-54. PMID: 20576828.

29. Portal AJ, McPhail MJ, Bruce M, et al. Neutrophil gelatinase--associated lipocalin predicts acute kidney injury in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16(11):1257-66. PMID: 21031541.

30. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3283-9. PMID:20350927.

31. Kwon SH, Hyun J, Jeon JS, et al. Subtle change of cystatin C, with or without acute kidney injury, associated with increased mortality in the intensive care unit. *J Crit Care.* 2011;26:566-71. PMID: 21419594.

32. Spahillari A, Parikh CR, Sint K, et al; TRIBE-AKI Consortium. Serum cystatin C- versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:922-9. PMID: 22809763.
33. Liebetau C, Dörr O, Baumgarten H, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early detection of cardiac surgery associated acute kidney injury. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73:392-9. PMID: 23668886.
34. Prowle JR, Calzavacca P, Licari E, et al. Combination of biomarkers for diagnosis of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Ren Fail.* 2015;37:408-16. PMID: 25585949.

表 X. 血清シスタチン C の AKI 早期診断能に関する臨床研究 (CQ4-4)

引用文献	著者、発表年	対象	対象症例数	AKI 症例		AKI の定義		採血時間	カットオフ値	感度	特異度	AUC (95%CI)	LR
				(例数)	(百分率)	血清 Cr 基準	尿量基準						
6	Stabuc 2000	シスプラチン	72(60)	43	60%	Ccr <78mL/min/1.73m ²	無	化学療法後 2 day	1.33 mg/L	0.87	1.00	0.97 (NR)	infinity
7	Ahlström 2004	ICU	202	54	27%	≥3 倍増もしくは 4mg/dL 以上の CKD で ≥0.5mg/dL 増	24 時間 <0.3mL/kg/h	ICU 入室後 1day, 2 day, 3day	NR	NR	NR	0.89, 0.89, 0.90	N/A
8	Herget-Rosenthal 2004	ICU	85	44	52%	RIFLE ≥ R (R, I, F)	無	AKI 発症 2 日前	NR	0.52	0.82	0.82 (0.71-0.92)	2.89
9	Mazul-Sunko 2004	ICU (sepsis)	29	10	34%	>267 mmol/L	<30 ml/h	ICU 入室時	NR	NR	NR	NR	NR
10	Abu-Omar 2005	心血管手術 (CABG)	60	8	13%	NR	無	術後 2day	NR	NR	NR	NR	N/A
11	Villa 2005	ICU	50	25	50%	Ccr <80mL/min/1.73m ²	無	24 時間採尿後早朝	NR	NR	NR	0.93 (0.86-0.99)	N/A
12	Benöhr 2006	シスプラチン	41	NR	NR	NR (Cys C 増)	無	化学療法後 5 day	NR	NR	NR	NR	N/A
13	Biancofiore 2006	肝移植	68	50	74%	7 日間以内に GFR の ≥ 30%減 (ROC: GFR<60)	無	術後 1day, 3day, 5day, 7day	1.7 mg/L	0.97	0.85	NR	6.40
14	Zhu 2006	心血管手術 (CPB)	60	26	43%	Ccr <80mL/min/1.73m ²	無	術後 3day	NR	NR	NR	0.88 (0.82-0.93)	N/A
15	Ling 2007	肝移植	30	NR	NR	移植後 1 週間に Ccr <80mL/min/1.73m ²	無	NR	1.57 mg/L	0.85	0.85	0.94 (0.86-0.98)	5.67
16	Koynar 2008	心血管手術	72	34	47%	3 日間以内に ≥25%増もしくは RRT 導入	無	ICU 入室後 6h	NR	NR	NR	0.63 (0.49-0.76)	N/A
17	Bachorzewska-Gajewskaert 2008	造影剤	60	6	10%	48hr 以内に ≥25%増	無	造影後 8h, 24h	25%増	NR	NR	NR	N/A
18	Liang 2008	心血管手術	132	29	22%	RIFLE ≥ R (R, I, F)	無	術後	≥50% 増	0.92	0.95	0.99 (NR)	18.4
19	Haase-Fielitz 2009	心血管手術 (CPB)	100	23	23%	(1) 術後 5 日以内に >50%増 (2) RIFLE ≥ R (R, I, F)	無	ICU 入室時	1.1mg/L	(1) 0.77 (2) 0.64	(1) 0.86 (2) 0.79	(1) 0.83 (0.68-0.98) (2) 0.75 (0.59-0.90)	(1) 5.5 (2) 3.05

20	Haase 2009	心血管手術 (CPB)	100	46	46%	AKIN \geq 1	AKIN \geq 1	ICU 入室時	1.1 mg/L	0.74	0.67	0.76 (0.61-0.91)	2.24
22	Ristikankare 2010	心血管手術 (CPB, >70yrs)	110	62	56%	(5 日間に) RIFLE \geq R (R, I, F)	RIFLE \geq R	術後 1day	NR	NR	NR	0.71 (0.61-0.81)	N/A
23	Wald 2010	心血管手術 (CPB)	150	47	31%	3 日間以内に \geq 50%増 もしくは \geq 0.3 mg/dL 増	無	術後 2h	NR	NR	NR	0.68 (0.58-0.78)	N/A
24	Briguori 2010	造影剤	410	34	8%	造影剤投与後 48 時間に \geq 0.3 mg/dL 増もしくは透析	無	造影後 24h	\geq 10% 増	1	0.86	0.92 (NR)	7.14
25	Che 2010	心血管手術	29	14	48%	造影剤投与後 48 時間に \geq 0.3 mg/dL 増	無	ICU 入室後 10h	1.31 mg/L	0.71	0.92	0.83 (0.67-1.00)	8.88
26	Chung 2010	肝硬変	53	9	17%	>1.2 mg/dL かつ \geq 50%増	無	入院時	1.23 mg/L	0.67	0.86	0.74 (0.53-0.95)	4.79
27	Krawczeski 2010	心血管手術 (小児, CPB)	374	119	32%	術後 48hr 以内に \geq 50%増	無	術後 12h	1.16 mg/L	0.73	0.85	0.81 (0.74-0.88)	4.87
28	Soto 2010	救急医療	616	130	21%	\geq 50%増 もしくは \geq 0.3 mg/dL 増	無	来院時	0.98 mg/L	0.81	0.77	0.87 (0.83-0.90)	3.52
29	Portal 2010	肝移植	80	30	38%	AKIN \geq 1	無	術直後	2.04 mg/L	NR	NR	0.78 (0.63-0.93)	N/A
30	Nejat 2010	ICU	442	198	45%	AKIN \geq 1 (\geq 0.3mg/dL 増 または \geq 50%増)	無	ICU 入室時	NR	NR	NR	0.78 (0.73-0.83)	N/A
31	Kwon 2011	ICU	274	84	31%	AKIN \geq 1 (\geq 0.3mg/dL 増)	6 時間以上 <0.5mL/kg/h	ICU 期間	NR	NR	NR	NR	N/A
32	Spahillari 2012	心血管手術 (CABG)	1150	400	35%	5 日間以内に \geq 25%増	無	術後 5 日間	NR	NR	NR	NR	N/A
33	Liebetau 2013	心血管手術	141	47	33%	KDIGO \geq 1 (1, 2, 3)	無	術後 4h	NR	NR	NR	0.76 (0.65-0.94)	N/A
34	Prowle 2015	心血管手術	93	25	27%	(5 日間以内に) RIFLE \geq R (R, I, F)	無	ICU 入室時/術後 24h	1.24/1.57 mg/L	0.76/0.64	0.63/0.78	0.69 (0.56-0.82)/0.72 (0.59-0.85)	2.05/2.91

表 X. 血清シスタチン C の重症度(腎代替療法・総死亡)に関する臨床研究 (CQ4-4)

引用文献	著者、発表年	対象	対象症例数	AKI 症例		AKI の定義		重症度・転帰	採血時間	カットオフ値	感度	特異度	AUC (95%CI)	LR
				(例数)	(百分率)	血清 Cr 基準	尿量基準							
7	Ahlström 2004	ICU	202	54	27%	≥3 倍増もしくは 4mg/dL 以上の CKD で ≥0.5mg/dL 増	24 時間で <0.3mL/kg/h	院内死亡	ICU 入室後 1-3day	NR	NR	NR	0.62	N/A
8	Herget-Rosenthal 2004	ICU	85	44	52%	RIFLE ≥ R (R, I, F)	無	RRT	AKI 発症時	NR	0.82	0.93	0.76 (0.69-0.85)	11.70
19	Haase-Fielitz 2009	心血管手術	100	23	23%	AKIN ≥ 1	No	RRT/院内死亡	ICU 入室時	1.4 mg/L	1.00	0.90	0.99 (0.98-0.99)	10.00
20	Haase 2009	心血管手術	100	46	46%	AKIN ≥ 1	AKIN ≥ 1	ICU 日数/在院日数	ICU 入室時	NR	NR	NR	NR	N/A
21	Perianayagam 2009	院内発症 AKI	200	200	100%	≤1.9mg/dL で ≥0.5mg/dL 増、2.0-4.9 で ≥1.0 増、もしくは ≥5 で ≥1.5 増	無	院内死亡/RRT	登録時	NR	NR	NR	0.65 (0.58-0.73)	N/A
24	Briguori 2010	造影剤	410	34	8%	造影剤投与後 48 時間に ≥0.3 mg/dL 増もしくは透析	無	有害事象(死亡/慢性透析)	造影後 24h	≥10%増	NR	NR	NR	N/A
26	Chung 2010	肝硬変	53	9	17%	>1.2 mg/dL かつ ≥50%増	無	死亡	入院時	1.23 mg/L	NR	NR	NR	N/A
27	Krawczeski 2010	心血管手術 (小児, CPB)	374	119	32%	術後 48hr 以内に ≥50%増	無	AKI 重症度/AKI 期間/在院日数/院内死亡	術後 12h	NR	NR	NR	NR	N/A
28	Soto 2010	救急医療	616	130	21%	≥50%増 もしくは ≥0.3 mg/dL 増	無	AKI 重症度(AKIN)	来院時	NR	NR	NR	NR	N/A

29	Portal 2010	肝移植	80	30	38%	AKIN ≥ 1	無	AKI 重症度(AKIN)	術直後	2.34 mg/L	NR	NR	0.78 (0.63-0.93)	N/A
30	Nejat 2010	ICU	442	198	45%	AKIN ≥ 1 ($\geq 0.3\text{mg/dL}$ 増 または $\geq 50\%$ 増)	無	(1) RRT (2) 死亡 (30 日目)	ICU 入室時	NR	NR	NR	(1) 0.84 (0.69-0.99) (2) 0.62 (0.53-0.72)	N/A
31	Kwon 2011	ICU	274	84	31%	AKIN ≥ 1 ($\geq 0.3\text{mg/dL}$ 増)	6 時間以上 $< 0.5\text{mL/kg/h}$	院内死亡/ICU 日数 /在院日数	ICU 期間	NR	NR	NR	NR	N/A
32	Spahillari 2012	心血管手術	1150	400	35%	5 日間以内に $\geq 25\%$ 増	無	ICU 日数/在院日数 /院内死亡/RRT	術後 5 日間	NR	NR	NR	NR	N/A

【CQ 5-1】

AKI の予防および治療に低用量カルペリチドを用いるべきか？

【推奨】

低用量のカルペリチドは AKI 予防における有用性が示唆されているが、現時点のエビデンスは不十分である。AKI 治療における低用量カルペリチドのエビデンスは乏しい。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

2009 年のコクランレビュー¹では、低用量カルペリチド(心房性ナトリウム利尿ペプチド:ANP)は AKI の予防において腎代替療法の頻度を減らす可能性があるとして提唱された。しかしながら 2012 年の KDIGO による AKI 診療ガイドライン²および 2013 年のコクランレビュー³では、個々のエビデンスが慎重に評価され、低用量カルペリチドが AKI の治療あるいは予防に有効である十分なエビデンスは存在しないと結論が修正された。AKI 予防に焦点を当てた 2009 年、2011 年の心臓外科術後論文^{4,5}についてはランダム化・盲検化の手法などに疑問が一部呈された。2011 年の論文では低用量カルペリチドにより1年後の腎代替療法が有意に減少した⁵。その後の AKI 予防に関する新規ランダム化比較試験は二つ存在するが、サンプルサイズが不十分であり統計学的に十分なパワーがないと判断した。効果がない強いエビデンスがあるのではなく、効果があるエビデンスはあるが、質が十分でないのが現状である。

【解説】

カルペリチド(心房性ナトリウム利尿ペプチド:ANP)⁶は、脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide:BNP)や C 型ナトリウム利尿ペプチド(C-type natriuretic peptide:CNP)と共に日本で発見された循環ホルモンで、ナトリウム利尿ペプチドファミリーを構成する^{7,8}。ANP は健常時には心房にて産生されるが、心不全時には心房・心室の両方からの産生と分泌が亢進する^{8,9}。ANP は血管拡張作用、ナトリウム再吸収抑制作用、水再吸収抑制作用、輸入細動脈拡張および輸出細動脈収縮による糸球体濾過量増加作用、血中レニン活性・アンジオテンシン II 濃度・アルドステロン濃度の低下作用、交感神経抑制作用など複数の独立した作用機序を有し^{10,11}、全体として ANP あるいは BNP の持続点滴は実験動物やヒトにおいて強力なナトリウム利尿効果を発揮する¹²。従って AKI の予防あるいは治療において利尿や糸球体濾過量増加により腎保護効果が期待され、多くの臨床研究が行われてきた。一方、高用量の ANP は全身血圧を低下させるため、上記の腎保護効果がキャンセルされる可能性を有し、腎保護効果を得るための至適投与量の設定の重要性も明らかになってきている。本稿では ANP の投与量に関して、KDIGO による AKI 診療ガイドラインの記述を参考に 50 ng/kg/min 以下を低用量、100 ng/kg/min 以上を高用量と定義した²。

発症後の AKI に対する ANP の治療効果を評価した大規模ランダム化比較試験(2 群で 200 症例以上)としては、高用量 ANP (200 ng/kg/min、24 時間)を投与したものが 2 報あるが、いずれも腎代替療法の頻度を減少させなかった^{13,14}。その後、低用量 ANP (50 ng/kg/min、平均 127 時間)を投与した小規模ランダム化比較試験が行われ、ANP 群でプラセボ群よりも腎代替療法の頻度が有意に減少した¹⁵。しかし、それ以降には低用量 ANP による治療効果に関するランダム化比較試験は報告されておらず、今回のガイドラインでは明確な推奨はできなかった。

一方で、造影剤腎症以外の AKI に対して予防目的で ANP が投与されたランダム化比較試験は 13 報存在し、すべてが低用量カルペリチドを用いた本邦の臨床試験であった。そのほとんどにおいて ANP 群では対照群よりも血清クレアチニンが有意に低値であったが、2012 年の KDIGO による AKI 診療ガイドラインの AKI 診断基準²を厳密に当てはめて ANP 群で AKI の頻度が有意に減少したとの報告は見当たらなかった。

2009 年の Nigwekar らのコクランレビュー¹のなかでは、低用量 ANP の投与は特に心臓血管手術などの大手術での AKI の予防において、腎代替療法の必要性を減らす可能性があるとして報告された。一方で AKI 治療での高用量 ANP 投与は低血圧や不整脈などの有害事象を増やすことが指摘された。2012 年の KDIGO による AKI 診療ガイドライン²および 2013 年の Zacharias らのコクランレビュー³では、症例数、ランダム化・盲検化の詳細、エンドポイントの定義の厳密さなどが不十分であると評価され、低用量 ANP が AKI の予防に有効と結論づけることはできないとされた。

わが国で行われた低用量カルペリチドのランダム化比較試験は、AKI の予防に対する有用性を示唆するが、研究方法の質について議論の余地がある。「低用量カルペリチド」は予防、治療ともにエビデンスが不十分であり、明確な推奨は出来ないと結論付ける。なお、ANP 製剤としてわが国では、カルペリチド(製品名ハンプ®)、欧米ではアナリチドのランダム化比較試験が発表されている。カルペリチドはうっ血性心不全治療薬として 1995 年より国内で販売されているが、AKI の予防あるいは治療に対する用法は保険適応外である。ウロジラチン(製品名ウラリチド®)は、ANP の N 末端に 4 アミノ酸残基が付加された ANP 関連ホルモンで、腎臓の遠位ネフロンで産生される¹⁶。諸外国ではウラリチドに関する臨床試験も報告されているが¹⁷、本ガイドラインでは言及しなかった。

【文献検索】

2008 年 1 月から 2015 年 8 月の論文に対して文献検索を行った。2007 年以前に出版された文献については 2009 年の Nigwekar らのコクランレビュー¹より引用した。造影剤腎症に対するランダム化比較試験は除外した。ANP を用いた AKI 予防および治療に関するランダム化比較試験のシステマティックレビューとエビデンスサマリーを巻末付録表に示す。

【文献】

1. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR et al. Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD006028. PMID: 19821351.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012;2(1):S1-138.

3. Zacharias M, Mugawar M, Herbison GP et al. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD003590. PMID: 24027097
4. Sezai A, Hata M, Niino T et al. Influence of continuous infusion of low-dose human atrial natriuretic peptide on renal function during cardiac surgery: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1058-64. PMID: 19744614
5. Sezai A, Hata M, Niino T et al. Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose HANP Infusion Therapy during cardiac surgery) trial for CKD. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:897-903. PMID: 21851876
6. Kangawa K, Matsuo. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;118:131-9. PMID: 6230082
7. Nakao K, Ogawa Y, Suga S et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J Hypertens*. 1992;10:907-12. PMID: 1328371
8. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*. 1991;87:1402-12. PMID: 1849149
9. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90:195-203. PMID: 8025996
10. 中尾一和, 井村裕夫. ANP の生合成と分泌. *蛋白質・核酸・酵素*. 1988;33:25-39.
11. Yoshimura M, Yasue H, Ogawa H. Pathophysiological significance and clinical application of ANP and BNP in patients with heart failure. *Can J Physiol Pharmacol*. 2001;79:730-5. PMID: 11558682
12. Yoshimura M, Yasue H, Morita E et al. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1991;84:1581-8. PMID: 1914098
13. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1997;336:828-34. PMID: 9062091
14. Lewis J, Salem MM, Chertow GM et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:767-74. PMID: 11007679
15. Swärd K, Valsson F, Odencrants P et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: A randomized placebo-controlled trial. *Critical Care Medicine*. 2004;32:1310-5. PMID: 15187512
16. Goetz K, Drummer C, Zhu JL et al. Evidence that urodilatin, rather than ANP, regulates renal sodium excretion. *J Am Soc Nephrol*. 1990;1:867-74. PMID: 1966524

17. Brenner P, Meyer M, Reichenspurner H et al. Significance of prophylactic urodilatin (INN: ularitide) infusion for the prevention of acute renal failure in patients after heart transplantation. Eur J Med Res. 1995;1:137-43. PMID: 9389675

表 X. AKI 治療における ANP 投与 RCT (CQ5-1)

著者、発表年	臨床的シナリオ	平均 ANP 投与量	症例数 (ANP/対照)	アウトカム
Sands et al, 1991	死体腎移植	100ng/kg/min、4 時間	10/プラセボ 10	ANP 群で腎機能改善なし
Rahman et al, 1994	虚血、腎毒性物質などによる腎性急性腎不全	200ng/kg/min、24 時間 (あるいは 80ng/kg/min 腎動脈内注入、8 時間)	30/コントロール 23	ANP 群で有意に RRT が減少
Allgren et al, 1997	急性尿細管壊死	200ng/kg/im、24 時間	243/プラセボ 255	ANP 群で有意な RRT の減少なかったが、乏尿者では ANP 群で RRT が有意に減少
Lewis et al, 2000	乏尿性急性腎不全	200ng/kg/im、24 時間	111/プラセボ 111	ANP 群で有意な RRT の減少なし
Sward et al, 2004	術前腎機能正常で、心臓手術後昇圧剤を要する心不全および AKI 発症例	50ng/kg/min、127 時間	29/プラセボ 30	ANP 群で 21 日以内の RRT 導入が有意に減少

表 X. AKI 予防における ANP 投与 RCT (CQ5-1)

著者、発表年	臨床的シナリオ	平均 ANP 投与量	症例数 (ANP/対照)	軽微な腎アウトカム	重大な腎アウトカム			重篤な低 血圧	利尿剤
				血清クレアチニン	ANP/プラセボ				
					AKI	RRT	院内 死亡		
Hayashida et al, 2000	僧帽弁手術	50ng/kg/min、6 時間	9/コントロール 9 盲検化なし	18 時間後までの Ccr は ANP 群で高い傾向	?	?	0/0	なし	ANP 群は利尿剤投与なし
Sezai A et al, 2000	冠動脈バイパス手術	30-50ng/kg/min、24 時間	20/プラセボ 20	ANP 群で 72 時間後 GFR が有意に高値。	?	?	?	なし	ANP 群は有意にフロセミド投与量が少ない
Hayashi Y et al, 2003	腹部大動脈瘤手術	25-35ng/kg/min、24-72 時間	24/コントロール 26 盲検化なし	ANP 群で術後 3 日間ピーク sCr が有意に低値	?	0/0	0/0	なし	ANP 群は有意にフロセミド投与量が少ない
Sezai A et al, 2006	術前腎機能正常冠動脈バイパス手術	10-20ng/kg/min、約 12 時間	75/プラセボ 75	ANP 群で術後 3 日間ピーク sCr が有意に低値。	0/1	0/1	0/0	なし	利尿剤投与量記載なし
Sezai A et al, 2007	緊急冠動脈バイパス手術	20ng/kg/min、投与時間不詳	63/プラセボ 61	ANP 群で術後ピーク sCr が有意に低値	?	0/2	4/5	記載なし	ANP 群は有意にフロセミド投与量が少ない
Izumi K et al, 2008	術前腎機能低下を伴う心臓手術	20ng/kg/min、125 時間	10/コントロール 8、盲検化なし	ANP 群で術前より sCr 低下 (プラセボ群と有意差なし)	?	0/0	0/0	なし	フロセミド投与量に有意差なし
Mitaka et al, 2008	腹部大動脈瘤手術	20ng/kg/min、48 時間	20/プラセボ 20	ANP 群で術後 3 日間ピーク sCr が有意に低値	?	0/0	?	記載なし	フロセミド投与はプラセボ群のみで行われた
Hata et al, 2008	急性非代償性心不全	24ng/kg/min、87 時間	26/コントロール 23 盲検化なし	治療 4 日後 sCr 有意差なし	?	?	?	記載なし	フロセミド投与量に有意差なし
Sezai et al, 2009	術前腎機能正常な冠動脈バイパス手術	20ng/kg/min、40 時間	251/プラセボ 253	手術 1、3、7 日後に ANP 群で sCr が有意に低値	40/92 (有意差)	0/4	4/6	なし	記載なし

					あり)				
Sezai et al, 2010	術前左室不全を伴う冠動脈バイパス手術	20ng/kg/min、67 時間	68/プラセボ 65	ANP 群で 1、6、12 ヶ月後の sCr が有意に低値。術前 sCr1.5mg/dl 以上の症例を除外すると、ANP 群で手術 1、3 日後から sCr が有意に低値。	7/26 (有意差あり)	0/1	0/2	なし	ANP 群は有意にフロセミド投与量が少ない
Sezai et al, 2011	術前腎機能低下を伴う冠動脈バイパス手術	20ng/kg/min、58 時間	141/プラセボ 144	手術 1、3、7 日後、および 1、6、12 ヶ月後に ANP 群で sCr が有意に低値	36/85 (有意差あり)	1/8 (有意差あり)	0/4	なし	ANP 群は有意にフロセミド投与量が少ない
Hisatomi et al, 2012	術前腎機能低下を伴う心臓血管手術	20ng/kg/min、146 時間	40/コントロール 30 盲検化なし	手術 3、4、7 日後に ANP 群で sCr が有意に低値	?	0/1	0/3	なし	ANP 群でフロセミド投与量が少ない傾向
Mori et al, 2014	大動脈弓手術	13ng/kg/min、30 時間	20/プラセボ 22	手術 1-4 日後に ANP 群で sCr が低値、1 日後のみ有意差あり。	6/16 (有意差あり)	0/0	0/1	なし	ANP 群でフロセミド投与頻度が低い傾向

【CQ 5-2】

AKI の予防および治療にループ利尿薬の投与は推奨されるか？

【推奨】

AKI の予防を目的としてループ利尿薬を投与することは推奨しない。また、体液過剰を補正する目的での使用を除き、AKI の治療としてループ利尿薬を形式的に投与しないことを提案する。

【推奨とエビデンスの強さ】

予防: 推奨の強さ 1、エビデンスの強さ B

治療: 推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

これまでに発表された諸外国の AKI に関するガイドラインおよびシステマティック・レビューでは、予防および治療目的にフロセミドを投与することは推奨されていない。その後もこれまでの臨床試験の結果と相反する新規の RCT は発表されていない。

【解説】

ループ利尿薬は、ヘンレ係蹄の太い上行脚に存在している Na-K-2Cl 共輸送体への阻害作用によって、ナトリウム再吸収能を抑制し、利尿作用をもたらす。利尿作用の確保によって尿細管内の脱落細胞による閉塞を予防することができ、加えて髄質内の酸素濃度の上昇や腎髄質の血流増加など、AKI に対して有効性を示しうる理論的背景があり、古くから臨床研究が行われている。

現在までに AKI の予防を目的として、プラセボまたは標準的治療とループ利尿薬の投与を比較した RCT は、主に 3 編報告されている¹⁻³。Ho らが行ったメタアナリシスによると、フロセミドの投与によって院内死亡率および腎代替療法を必要とした症例数の割合は、有意な改善を示さなかった⁴。また、AKI の定義が RCT によって様々であるという考慮すべき点はあるが、フロセミドの投与群で AKI の発生頻度を統計学的に有意に低下したという報告は見られなかった。むしろ、Lassnig らの RCT では、ループ利尿薬の投与群で腎機能障害がより高頻度に発症していた (14.6% vs. 0%, $p < 0.01$)²。以上から本ガイドラインでは AKI の予防を目的としたループ利尿薬の投与は推奨しない。

一方、AKI の症例に対して、プラセボまたは標準的治療とループ利尿薬の投与を比較検討した RCT は、7 編報告されている⁵⁻¹¹。前述のメタアナリシスによると、院内死亡率および腎代替療法を必要とした症例数の割合において、ループ利尿薬の投与群での有意な改善は示されなかった⁴。腎機能障害からの回復に関しては、RCT によって定義が一樣ではないが、いずれの研究でも腎機能障害から回復した症例の割合が、ループ利尿薬の投与群で有意に高いという報告は見られなかった。また、腎代替療法を受けている AKI に限定した場合、2 編の RCT が報告されているが、ループ利尿薬の投与群における腎代替療法の施行日数の有意な低下は示されず、腎機能障害

からの早期の回復も示されなかった^{10,11}。加えて、AKI で使用されることが多い高用量のプロセミドは、耳鳴りや難聴などの症状が対象群と比較して有意に増加することが1つのメタアナリシスで示された¹²。以上から、本ガイドラインではAKIの治療に対してプロセミドを投与することは推奨しない。

他方で、尿量が減少したAKIに対してループ利尿薬を投与することで、体液過剰の是正や高カリウム血症などの電解質異常の改善を可能にすることがある。しかしながら、このような臨床的徴候を伴ったAKIに限定してループ利尿薬を投与したRCTは現状では報告されていない。そのため、本ガイドラインでは上記のように提案する。実際、これまでにKDIGOおよびNICEより発表されたガイドラインでも、AKIに対して体液過剰の是正を目的とした投与は否定されていない^{13,14}。

【文献検索】

文献はPubMedで2012年1月から2015年4月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。2012年1月より以前の文献は急性腎障害のためのKDIGO診療ガイドラインより引用した。

【文献】

1. Hager B, et al. Effect of postoperative intravenous loop diuretic on renal function after major surgery. *Schweiz Med Wochenschr* 126:666-73, 1996. PMID: 8658094
2. Lassnigg A, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 11:97-104, 2000. PMID: 10616845
3. Mahesh B, et al. Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 33:370-6, 2008. PMID: 18243724
4. Ho KM, et al. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 65:283-93, 2010. PMID: 20085566
5. Cantarovich F, et al. Frusemide in high doses in the treatment of acute renal failure. *Postgrad Med J* 47:Suppl:13-7, 1971. PMID: 5579763
6. Karayannopoulos S. High-dose frusemide in renal failure. *Br Med J* 2:278-9, 1974
7. Kleinknecht D, et al. Furosemide in acute oliguric renal failure. A controlled trial. *Nephron* 17:51-8, 1976. PMID: 778649
8. Brown CB, et al. High dose frusemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol* 15:90-6, 1981. PMID: 7011622
9. Shilliday IR, et al. Loop diuretics in the management of acute renal failure: a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 12:2592-6, 1997. PMID: 9430857
10. Cantarovich F, et al. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 44:402-9, 2004. PMID:

15332212

11. van der Voort PH, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Crit Care Med* 37:533-8, 2009. PMID: 19114909
12. Ho KM, et al. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. *BMJ* 333:420, 2006. PMID: 16861256
13. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int (Suppl 1)* 1-138, 2012. PMID: 25018919
14. National Institute for Health and Care Excellence: Acute kidney injury: prevention, detection and management of acute kidney injury up to the point of renal replacement therapy: NICE clinical guideline 169. London: NICE, 2013. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14258/65056/65056.pdf>.

【CQ 5-3】

AKI の治療および予防に低用量ドパミンの投与は推奨されるか？

【推奨】

AKI の予防または治療目的では低用量ドパミンを使用しないことを推奨する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ 1、エビデンスの強さ A

【エビデンスの総括】

KDIGO ガイドラインでは、AKI の予防または治療目的では低用量ドパミンを使用しないことを推奨する(1A)、と記載されている。KDIGO ガイドライン以降にも、低用量ドパミンの AKI 予防効果を検証する 5 つの RCT が施行されているがいずれも有効性を示していない。

【解説】

ドパミンは 2000 年以前には重症患者において一般的に広く利用されていた。特に低用量(1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)のドパミン投与は健常人においては、腎血管拡張、ナトリウム利尿、GFR 増加を引き起こすとされ、腎保護効果が期待されていた。しかしながら、ドパミンに関する臨床研究の多くは少数、不適切なランダム化、検出力の不足、臨床的に価値があるかわからないアウトカム設定等、研究の質が低いことが指摘されていた。さらに、適切な検出力とサイズで行われた複数の RCT において否定的な結果が出たことにより、今日ではその使用が推奨されることが少なくなっている¹。また健常人で見られる腎血管拡張効果は AKI 患者においては認められない²ことも指摘されている。

一方、低用量ドパミンを AKI の予防または治療に用いた場合の害についても限られたエビデンスしか存在しない。2012 年に行われた Friedrich らによるメタアナリシス³は低用量ドパミンが有意に副作用を増やすという結果ではなかったが、ドパミンの副作用に関する文献は多数存在する。ドパミンは、頻脈、心筋虚血、腸管血流の減少、下垂体機能低下症、および T 細胞の機能抑制を起こしうる⁴。

Friedrich らは低用量ドパミンが AKI の治療目的または予防目的として使用された研究に関してメタアナリシスを行った³。61 のランダム化または準ランダム化された研究を解析して、低用量ドパミンが生存期間を延長しないこと、透析導入率を低下させないこと、腎機能を改善しないこと、および尿量の改善がドパミン治療開始日のみに認められることを明らかにした(表1, 2)。上記のように AKI の予防および治療目的でドパミンを使用した肯定的な研究が存在しないこと、および、前述のドパミンの副作用の情報を考慮した結果、2012 年に発表された KDIGO ガイドラインにおいては、AKI の予防および治療目的では低用量ドパミンを使用しないことが推奨されている(1A)。

今回我々は、KDIGO 以降の新規エビデンスの検索のため文献検索を行った。検索式は別項目

で示す。文献検索およびアブストラクトの評価の結果、既存のメタアナリシスに含まれておらず、新規エビデンスの可能性のある文献は5つ検索された⁵⁻⁹。心不全の患者を対象にした研究が3つ、腹腔鏡手術中の研究が1つ、重症閉塞性黄疸患者を対象とした研究が1つであった。心不全患者を対象にした3つの研究においては、いずれの研究においてもドパミンは予後を改善しておらず、腹腔鏡手術中の論文および、閉塞性黄疸患者における研究は臨床的に有用なアウトカムについて検討していなかった。

上記KDIGOガイドラインにおける推奨の背景およびKDIGOガイドライン後の文献検索において有効性を示す論文が検索されなかった結果を考慮して、KDIGOガイドラインと同様なエビデンスの強さおよび推奨の強さとする事とした。

【文献検索】

ドパミンおよびAKIおよびRCTを検索語として、2009年12月24日から2014年12月22日までの間の文献検索を行った。

("dopamine"[MeSH Terms] OR "dopamine"[All Fields]) AND (("kidney"[MeSH Terms] OR "kidney"[All Fields]) OR renal[All Fields]) AND low[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "2009/12/24"[PDAT] : "2014/12/22"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms])

【文献】

1. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*. 2000;356:2139-43. PMID: 11191541.
2. Lauschke A, Teichgräber UK, Frei U, Eckardt KU. 'Low-dose' dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2006;69:1669-74. PMID: 16572117.
3. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*. 2005;142:510-24. PMID: 15809463.
4. Murray PT. Use of dopaminergic agents for renoprotection in the ICU. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Springer-Verlag: Berlin, Germany, 2003: 637-648
5. Shah RA, Subban V, Lakshmanan A, Narayanan S, Udhayakumaran K, Pakshirajan B, Krishnamoorthy J, Latchumanadhas K, Janakiraman E, Mulasari AS. A prospective, randomized study to evaluate the efficacy of various diuretic strategies in acute decompensated heart failure. *Indian Heart J*. 2014;66:309-16. PMID: 24973836
6. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, Starling RC, Filippatos G, Wolski K, Parissis J, Parisis C, Rovithis D, Koutrakis K, Skoularigis J, Antoniou CK, Chrysohoou C, Pitsavos C, Stefanadis C, Nastas J, Tsaknakis T, Mantziari L, Giannakoulas G, Karvounis H, Kalogeropoulos AP, Giamouzis G.

Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int J Cardiol.* 2014;172:115-21. PMID: 24485633.

7. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, Stevenson LW, Semigran MJ, Goldsmith SR, Bart BA, Bull DA, Stehlik J, LeWinter MM, Konstam MA, Huggins GS, Rouleau JL, O'Meara E, Tang WH, Starling RC, Butler J, Deswal A, Felker GM, O'Connor CM, Bonita RE, Margulies KB, Cappola TP, Ofili EO, Mann DL, Dávila-Román VG, McNulty SE, Borlaug BA, Velazquez EJ, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF, Braunwald E, Redfield MM; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA.* 2013;310:2533-43. PMID: 24247300

8. Russo A, Bevilacqua F, Scagliusi A, Scarano A, Di Stasio E, Marana R, Marana E. Dopamine infusion and fluid administration improve renal function during laparoscopic surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80:452-60. PMID: 24193233.

9. Naranjo A, Cruz A, López P, Chicano M, Martín-Malo A, Sitges-Serra A, Muntané J, Padillo J. Renal function after dopamine and fluid administration in patients with malignant obstructive jaundice. A prospective randomized study. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011;20:161-7. PMID: 21725513

表1 低用量ドパミンの死亡率に対する効果

	著者、出版年	低用量ドパミン群 (N)	対照群 (N)	重み (%)	リスク比	95%信頼区間
心臓手術	Schnelder, 1999	0/50	2/50	0.5	0.20	0.01-4.06
	Lassnigg, 2000	0/42	1/42	0.5	0.33	0.02-7.96
	Woo, 2002	2/25	0/25	0.5	5.00	0.25-99.16
血管外科手術	Baldwin, 1994	2/18	0/19	0.5	5.26	0.27-102.66
	de Lasson, 1995	0/13	1/17	0.5	0.43	0.02-9.74
その他外科手術	Swygert, 1991	3/22	2/25	1.6	1.70	0.31-9.28
	Schulze, 1999	7/173	0/174	0.6	15.09	0.87-262.12
	Blancoflore, 2004	1/50	1/47	0.6	0.94	0.06-14.60
造影検査	Gare, 1999	0/34	1/34	0.5	0.33	0.01-3.54
	新生児	DiSessa, 1981	0/7	2/7	0.6	0.20
その他(ICU)	Serl, 1984	0/8	1/8	0.5	0.33	0.02-7.14
	Cuevas, 1991	10/40	7/20	7.0	0.71	0.32-1.99
	Baenzlger, 1999	0/18	1/15	0.5	0.28	0.01-6.43
	ANZICS, 2000	69/161	66/163	68.1	1.06	0.82-1.37
	Sanchez, 2003A	8/20	11/20	10.2	0.73	0.37-1.42
	Sanchez, 2003B	7/20	9/20	7.7	0.78	0.36-1.68
Total		701	686		0.96	0.78-1.19

表2 腎代替療法における低用量ドパミンの効果

	著者、出版年	低用量ドパミン群 (N)	対照群 (N)	リスク比	重み (%)	95%信頼区間
心臓手術	Sumeray, 2001	2/24	0/24	5.00	0.5	0.25-98.96
その他外科手術	Grundmann, 1982	19/25	19/25	1.00	44.6	0.73-1.37
	Swygert, 1991	1/22	1/25	1.14	0.6	0.08-17.11
	Carmellini, 1994	6/30	10/30	0.60	5.6	0.25-1.44
	Schulze, 1999	5/173	0/174	11.06	0.5	0.62-198.56
	Blancoflore, 2004	1/50	2/47	0.47	0.8	0.04-5.01
造影検査	Weisberg, 1994	1/15	3/15	0.33	0.9	0.04-2.85
	Abizaid, 1999	4/36	0/36	9.00	0.5	0.50-161.29
腎毒性物質	Somlo, 1995	1/21	0/21	3.00	0.4	0.13-69.70
その他 (ICU)	Lumlertgul, 1989	5/9	8/10	0.69	9.9	0.36-1.35
	ANZICS, 2000	35/161	40/163	0.89	27.4	0.60-1.32
	Sanchez, 2003A	7/20	6/20	1.17	5.4	0.48-2.86
	Sanchez, 2003B	4/20	4/20	1.00	2.8	0.29-3.45
Total		606	610	0.93		0.76-1.15

【CQ 5-4】

AKI の治療において推奨される栄養療法はあるか？

【推奨】

エネルギーやたんぱく質投与量については重症度および基礎疾患に応じた栄養療法を提案する。重症 AKI に対しては、可能であれば消化管経由での栄養投与を行い、高度の電解質異常等を伴わなければ厳しいたんぱく質制限は行わない。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ 2、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

KDIGO ガイドラインの発表以降、AKI の患者のみを対象にした RCT の報告はない。KDIGO ガイドラインではどの病期の AKI 患者に対してもエネルギー摂取量 20–30 kcal/kg/日を推奨している。透析を必要とせず異化非亢進状態にない AKI 患者では 0.8–1.0g/kg/日のたんぱく質を、CRRT を行い異化亢進状態にある患者では最高 1.7g/kg/日のたんぱく質を可能であれば消化管経由で与えることが望ましいと示されている。

【解説】

重症患者においては多臓器不全のうち最も障害を受けやすい一不全臓器として AKI をとらえる。従って、原疾患や栄養障害の重症度、他の合併臓器不全の有無、腎代替療法施行の有無によって代謝動態は大きく変化するため、目標投与エネルギー量や必要たんぱく質は、それぞれの病態に見合った投与量が望ましいが、AKI に限定した栄養療法の有効性は示されていない^{1,2}。

経腸栄養療法は静脈栄養療法に比較して、腸管粘膜の維持やバクテリアルトランスロケーションおよび臓器障害の予防に有効とされている。経腸栄養法の開始時期に関しては、AKI を含む重症患者を対象にしたメタ解析で 24 時間以内の経腸栄養法導入により有意な死亡率の低下、感染性合併症の有意な低下、入院日数の短縮などが示されているが否定的な解析結果も報告されている³⁻⁶。十分なエネルギーおよびアミノ酸・たんぱく質を投与するためには経静脈および経腸両者を併用することも考慮されるが、経腸栄養に加えて経静脈栄養を開始するにあたり、初期 7 日間はビタミン・微量元素の投与のみとし 8 日目以降に開始する群で有意に ICU・病院での早期生存退室の増加、感染症発生率低下、2 日以上的人工呼吸器装着患者数減少、腎代替療法施行期間および医療費の低下が認められた⁷。

投与エネルギーは、簡便な体重換算式 (25 kcal/kg/day)、消費エネルギー予測式 (Harris-Benedict 式)あるいは間接熱量計による消費エネルギーの計測などを使用して、目標値を設定する。重症化以前に栄養失調がない患者の敗血症治療の初期 7 日間においては経腸栄養によるエネルギー補給を推奨するが、さらに目標エネルギーを目指して補足的静脈栄養を行うこと

は、予後悪化の危険性があるため推奨しない⁸。少量から開始し、経腸栄養逆流量・下痢の有無などを参考に、目標エネルギーに向けて徐々に増量することが望ましい。なお、肥満患者で実測体重を用いて予測式を利用すると目標の過大評価となるので注意が必要である。血糖管理に関しては、強化インスリン療法は有益でないという報告を受けて、血糖値 180 mg/dl 以上でインスリンプロトコルを開始することや 144~180 mg/dl を目標血糖値とすることが重症な AKI の場合でも妥当と言える⁹⁻¹¹。一方、入院時に血糖値 200mg/dl 以上を示す急性心筋梗塞患者では AKI 発症が多いことも報告されている^{12,13}。

腎代替療法開始を防ぐもしくは遅らせる目的でたんぱく質制限を行うことは推奨されていないが、高度の電解質異常を来している場合には、たんぱく質制限も検討する。腎代替療法を必要とせず異化亢進状態にない AKI 患者では 0.8-1.0g/kg/日のたんぱく質投与が推奨されているが、特に持続的腎代替療法中は、約 10~15g/日のアミノ酸が喪失するなど、腎代替療法を施行している患者に対して、たんぱく質投与量が 1g/kg/日未満の場合には、窒素欠乏状態が悪化することがある。このため異化亢進状態にある持続的腎代替療法中の患者では、蛋白喪失量を考慮して KDIGO ガイドラインでは 1.7g/kg/日が推奨され、持続的腎代替療法中の患者の窒素バランスを正にするためには、2.5g/kg/日のたんぱく質を摂取する必要があることも報告されている^{14,15}。しかしながら、過剰なアミノ酸投与は高窒素血症を招き、腎代替療法施行を延長する可能性も指摘されている¹⁶。持続的腎代替療法中では市販の透析液・補充液により低カリウム血症・低リン血症をきたす事がある。低リン血症が人工呼吸器離脱を遅延させるという報告もあり、経静脈的あるいは経腸栄養からの適宜補充が有益な場合もある^{1,17-19}。海外ではカリウム 4.0mEq/L およびリン 3.7mg/dL を含む CRRT 用透析液も開発されている²⁰。一方、持続的腎代替療法から間歇的腎代替療法へ移行するときには電解質異常を来しやすいので、総輸液量を含めた経静脈栄養あるいは経腸栄養の内容を見直す必要があり、特に高カリウム血症には留意する。

体液過剰あるいは脱水および電解質異常を伴わない軽症 AKI に関する栄養療法の明らかなエビデンスはない。最近、International Nutrition Survey の呼びかけにより ICU における栄養療法に関して国際的な横断研究がなされ、本邦からも 9 施設が参加したが、本邦ではエネルギー充足率、たんぱく質充足率、栄養投与率などほとんどすべての面で世界の平均を下回り、経腸栄養開始時期も遅い事が明らかとなっており、更なる研究が必要である²¹。

【文献検索】

文献は PubMed で 2012 年 1 月から 2016 年 4 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。2012 年 1 月より以前の文献は急性腎障害のための KDIGO 診療ガイドラインより引用した。

【文献】

1. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W, Dgem, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. Clin Nutr. 2006;25:295-310. PMID: 16697495

2. Li Y, Tang X, Zhang J, Wu T. Nutritional support for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD005426. PMID: 22895948
3. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med.* 2001;29:2264-70. PMID: 11801821
4. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P, Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines C. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27:355-73. PMID: 12971736
5. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, Sweetman EA. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury.* 2011;42:50-6. PMID: 20619408
6. Bost RB, Tjan DH, van Zanten AR. Timing of (supplemental) parenteral nutrition in critically ill patients: a systematic review. *Ann Intensive Care.* 2014;4:31. PMID: 25593747
7. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011;365:506-17. PMID: 21714640
8. Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, Heyland DK. Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med.* 2004;30:1666-71. PMID: 15185069
9. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Section 3: Prevention and Treatment of AKI. *Kidney International suppl.* 2012;2:37-68. PMID: 25018919
10. NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012;367:1108-18. PMID: 22992074
11. Fiaccadori E, Sabatino A, Morabito S, Bozzoli L, Donadio C, Maggiore U, et al. Hyper/hypoglycemia and acute kidney injury in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2016;35:317-21. PMID: 25912231
12. Moriyama N, Ishihara M, Noguchi T, Nakanishi M, Arakawa T, Asami Y, et al. Admission hyperglycemia is an independent predictor of acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2014;78:1475-80. PMID: 24694768
13. Shacham Y, Gal-Oz A, Leshem-Rubinow E, Arbel Y, Keren G, Roth A, et al. Admission Glucose Levels and the Risk of Acute Kidney Injury in Nondiabetic ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiorenal Med.* 2015;5:191-8. PMID: 26195971
14. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, Bailey M, Davies A, Nyulasi I, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition.* 2003;19:909-16. PMID: 14624937
15. Wooley JA, Btaiche IF, Good KL. Metabolic and nutritional aspects of acute renal failure in

critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:176-91. PMID: 16207655

16. Gunst J, Vanhorebeek I, Casaer MP, Hermans G, Wouters PJ, Dubois J, et al. Impact of early parenteral nutrition on metabolism and kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:995-1005. PMID: 23539756

17. Marin A, Hardy G. Practical implications of nutritional support during continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2001;4:219-25. PMID: 11517356

18. Bozfakioglu S. Nutrition in patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 6:21-2. PMID: 11568231

19. Zhao Y, Li Z, Shi Y, Cao G, Meng F, Zhu W, et al. Effect of hypophosphatemia on the withdrawal of mechanical ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Rep*. 2016;4:413-6. PMID: 27073623

20. Besnard N, Serveaux M, Machado S, Daubin D, Brunot V, Amigues L, et al. Electrolytes-Enriched Hemodiafiltration Solutions for Continuous Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury: A Crossover Study. *Blood Purif*. 2016;42:18-26. PMID: 26949936

21. 東別府直紀, 讚井將満, 祖父江和哉, 佐藤武揚, 塩塚潤二, 水野篤, et al. 国際栄養調査から見える本邦 ICU における栄養療法の現状と問題点. *日集中医誌*. 2014;21(3):243-52.

【CQ 6A-1】

AKI に対して血液浄化を早期に開始すべきか？

【推奨】

AKI に対して早期の血液浄化開始が予後を改善するエビデンスは乏しく、臨床症状や病態を広く考慮して開始の時期を決定すべきである。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

8 つの RCT のうち 3 つの単一施設 RCT(心臓手術後 2 報告、ICU1 報告)においては、早期の血液浄化開始が死亡率低下と関連していた。しかし、心臓手術後あるいは ICU において行われた多施設 RCT を加えたメタ解析ではともに早期の有効性は否定された。

【解説】

血液浄化開始のタイミングを検討した 1960 年代の観察研究においては、AKI が高度に進展して尿毒症症状が明らかになってからの開始ではなく、それ以前に血液浄化を開始することで生存率が改善することが示されている。2000 年以降、前述の観察研究よりもさらに低い BUN レベルでの開始について複数の観察研究による検討がなされた。Bagshaw らは 15 の臨床研究(2 つの RCT, 4 つの前向き観察研究、9 つの後ろ向き観察研究)を対象にメタ解析¹を行った。早期の血液浄化開始が良好な予後と関連するとの結果が得られたものの、解析対象となった臨床研究の間に開始のタイミングについて有意な heterogeneity が存在するため、早期の血液浄化開始を推奨するには至らないと結論づけられた。

Bagshaw らのメタ解析に含まれなかったものも含めて、これまで合計 8 つの RCT によって早期の血液浄化開始が死亡に与える影響が検討されている。Bouman らは、乏尿を呈した ICU 患者を early high-volume、early low-volume、late low-volume にランダムに割り付け、一次エンドポイントとして 28 日後の生存と腎機能回復を評価したが、28 日後の生存率および腎機能回復について 3 群間で差は認められなかった²。インドでの院外発症 AKI を対象とした RCT では、BUN 70 mg/dl あるいは Cre 7 mg/dl 以上で血液浄化を開始する早期群(N=102)と、溢水や高カリウム血症などいわゆる緊急透析の適応(結果的には BUN100.9 ± 32.6 mg/dl、Cre 10.41 ± 3.3 mg/dl)で血液浄化を開始した対照群(N=106)との比較において、死亡率および腎機能回復について有意差は見られなかった³。心臓術後症例を対象とした 2 つの単一施設 RCT^{4,5}では、早期の血液浄化開始が死亡率低下と関連していた。一方、多施設 RCT(HEROICS 研究)⁶では心臓手術後にカテコラミンサポートを必要とするショック症例が、早期の血液濾過(80 ml/kg/h、48 時間施行)を行う群と、必要あれば CHDF を施行する通常治療群にそれぞれ 112 名ずつランダムに割り付けられた。その結果、

死亡率、腎機能回復についていずれも有意差はなかった。心臓術後症例を対象としたこれら 3 つの RCT についてメタ解析を行ったところ、早期開始の有効性は否定された(P=0.152) (図 1)。

今回検索し得た RCT 以外に、カナダにて施行されたオープンラベルのパイロット研究⁷が 2015 年に報告されている。十分な補液に反応しない腎性 AKI を早期治療群 (N=48) と通常治療群 (N=52) にランダム化し死亡率と腎機能回復が検証されたが、有意差は認められなかった。さらに 2016 年 5 月には ICU における AKI を対象とした二つの RCT が発表された。フランスの多施設 RCT (AKIKI 研究)⁸では重症 AKI (stage 3)かつ人工呼吸あるいはカテコラミンなどを必要とする重症例を、ランダム化直後より開始する Early 群(N=311)と、高カリウム血症、代謝性アシドーシス、肺水腫、BUN (>112mg/dl)、乏尿(72h 以上)などによる基準を満たすまで開始しない Delayed 群(N=308)にランダムに割り付け、早期血液浄化の有用性が検討されたが、60 日死亡率に有意差を認めなかった。ドイツの単一施設 RCT (ELAIN 研究)⁹では AKI 重症度 stage 2 かつ血漿 NGAL が 150 ng/ml 以上の重症 231 症例を Early 群(ランダム化直後より開始)と Delayed 群 (Stage 3 に進行あるいはいわゆる絶対基準に該当した場合に開始) にランダム化し、90 日死亡率を評価したところ Early 群が有意に低い死亡率を示した。しかし、28 日あるいは 30 日死亡率を評価した 3 つの RCT (Bouman², AKIKI⁸, ELAIN⁹) を用いたメタ解析では早期開始の有効性は否定された(P=0.177) (図 2)。ただし、RRT 導入時期でみると AKIKI の Early 群は stage3 での導入と遅く、これは ELAIN の Delayed 群の導入時期に相当する。また、ELAIN では、全例 CRRT で導入し、最低 1 週間は CRRT が施行されているが、AKIKI では CRRT は全 RRT の 30%に過ぎなかった。早期開始を検討した RCT といっても、開始時期が異なることや治療モダリティに相違があることに留意すべきである。

2016 年 6 月現在、多施設 RCT である STARRT 研究¹⁰が進行中である。フランスにおいては敗血症性 AKI (KDIGO 重症度 stage 3 相当) に対する早期血液浄化開始の有用性を評価する多施設 RCT (IDEAL-ICU 研究¹¹) が行われている。どちらの RCT もこれまでの検討に比べ規模が大きいため、結果が得られればこの早期開始の問題については新たな知見が得られる可能性がある。

【文献検索】

PubMed で 2015 年 8 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。また、検索期間以降に発表された重要論文(8, 9, 10)を加えて推奨を作成した。

【文献】

1. Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2011; 15: R72. PMID: 21352532
2. Bouman, CS, Oudemans-Van Straaten, HM, Tijssen, JG, Zandstra, DF, Kesecioglu, J: Effects of

early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*, 30: 2205-2211, 2002. PMID: 12394945

3. Jamale TE, Hase NK, Kulkarni M, Pradeep KJ, Keskar V, Jawale S, Mahajan D. Earlier-start versus usual-start dialysis in patients with community-acquired acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:1116-21.

4. Durmaz I, Yagdi T, Calkavur T, Mahmudov R, Apaydin AZ, Posacioglu H, Atay Y, Engin C. Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:859-64. PMID: 12645707

5. Sugahara S, Suzuki H. Early start on continuous hemodialysis therapy improves survival rate in patients with acute renal failure following coronary bypass surgery. *Hemodial Int*. 2004;8:320-5. PMID: 19379436

6. Combes A, Bréchet N, Amour J, Cozic N, Lebreton G, Guidon C, Zogheib E, Thiranos JC, Rigal JC, Bastien O, Benhaoua H, Abry B, Ouattara A, Trouillet JL, Mallet A, Chastre J, Leprince P, Luyt CE. Early High-Volume Hemofiltration versus Standard Care for Post-Cardiac Surgery Shock. The HEROICS Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1179-90. PMID: 26167637

7. Wald R, Adhikari NK, Smith OM, Weir MA, Pope K, Cohen A, Thorpe K, McIntyre L, Lamontagne F, Soth M, Herridge M, Lapinsky S, Clark E, Garg AX, Hiremath S, Klein D, Mazer CD, Richardson RM, Wilcox ME, Friedrich JO, Burns KE, Bagshaw SM; Canadian Critical Care Trials Group. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015;88:897-904. PMID: 26154928

8. 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 May 15 [Epub ahead of print]. PMID: 27181456.

9. 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;315:2190-9. PMID: 27209269.

10. 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. PMID: 24093950

11. Barbar SD, Binguet 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. PMID: 24998258

図1 心臓手術後 AKI に対する早期血液浄化開始に関するメタ解析

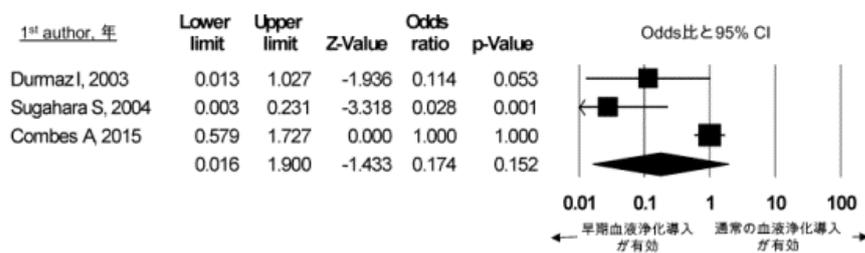
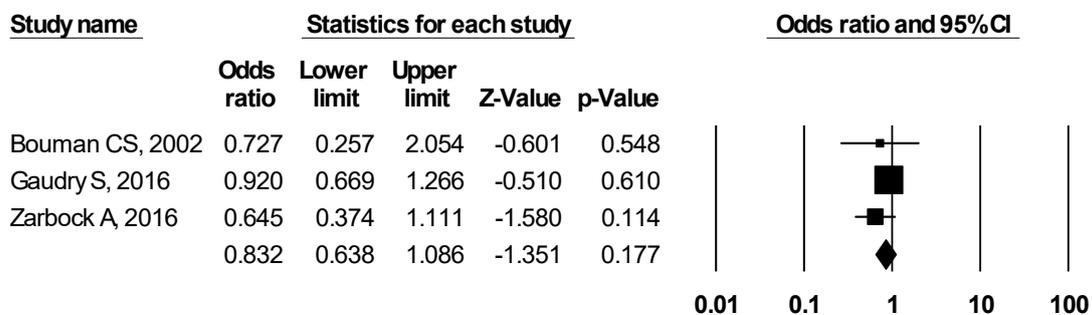


図2 ICU における AKI に対する早期血液浄化開始に関するメタ解析



【CQ 6A-2】

AKI に対して何を指標に血液浄化を終了すべきか?

【推奨】

臨床データの改善と尿量により終了の時期を判断することを提案する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

血液浄化終了に関する RCT は存在せず、3 つの観察研究において、尿量と SOFA スコアが離脱の予測因子として報告されている。

【解説】

AKI に対する血液浄化は腎機能の回復により終了することが可能である。しかしながら、AKI に対する血液浄化に関してその終了基準を検討した報告はほとんどない。文献検索上、これまで 3 つの観察研究が血液浄化終了時における離脱可否の予測因子を報告している。Wu らは外科術後に ICU で血液浄化を必要とした AKI 症例 (n= 304) を後ろ向きに検討した¹。血液浄化を終了した 94 症例のうち 30 症例はその後 30 日間以内に血液浄化を必要とした離脱不成功例であり、血液浄化の期間(オッズ比 1.06, 95%信頼区間:1.02-1.10)、終了時 SOFA スコア(オッズ比 1.44, 95%信頼区間:1.13-1.83) (表)、乏尿(8 時間で 100ml 以下)(オッズ比 4.17, 95%信頼区間:1.07-16.13)、65 歳以上の高齢(オッズ比 6.35, 95%信頼区間:1.61-24.99)、が離脱不成功の予測因子として報告されている。また、SOFA スコアの減少、尿量の増加も有意に関連していた。Kawarazaki らは日本の ICU における CRRT を必要とした AKI 症例(n=343)を後ろ向き検討した²。CRRT 開始後 48 時間以内に終了可能であった早期離脱群(n=52)と早期死亡を除いた対照群(n=239)を比較した結果、CRRT 開始時の尿量(ml/h) (オッズ比 1.02, 95%信頼区間:1.01-1.03)と SOFA スコア(オッズ比 0.87, 95%信頼区間:0.78-0.96)、ICU 入室から CRRT 開始までの時間(日)(オッズ比 0.65, 95%信頼区間:0.43-0.87)が早期離脱と有意に関連していた。尿量と SOFA スコアは CRRT 開始時のデータであること、48 時間以内に離脱した症例の中には血液浄化が不要であった症例も存在する可能性があるため、解釈には注意が必要である。

臨床的に最も重視されると思われる尿量については、Uchino らが 23 か国の ICU における AKI 症例を検討した BEST 研究のサブ解析(n=1006)が参考となる³。終了後 7 日間以上血液浄化を必要としなかった症例を離脱成功と定義し(n=313)、再導入群(終了後 7 日以内に血液浄化を再開)(n=216)と比較した。透析離脱予測因子として尿量が最も有用であり、カットオフ値は利尿剤投与時で 2330ml/日(約 100ml/時)、利尿剤非投与時で 436ml/日(約 20ml/時)であった。

先に述べた BEST 研究のサブ解析においては、血清クレアチニン濃度も有意な離脱予測因子

(オッズ比 0.996 95% 信頼区間:0.994-0.998)として報告されている。筋肉組織においてクレアチンから産生されて血中に放出されたクレアチニンは、血液浄化によって持続的に除去されるとともに、自身の腎臓においても排泄されており、この出納バランスが血清クレアチニン濃度を規定している。従って、血清クレアチニン濃度が少なくとも2-3日以上同じレベルにあれば、産生と除去が同程度であると判断できる。血液浄化量を変更しない状況で数日間一定であった血清クレアチニン濃度が急に低下する現象は spontaneous fall と呼ばれ、腎機能が回復していることを意味する。AKIに対する血液浄化量と予後の関連を検討したVA/NIH ATN study⁴では、6時間蓄尿にて尿量が30ml/hr以上あるいは血清クレアチニン濃度の低下(spontaneous fall)が認められた場合を腎機能回復と定義し、6時間蓄尿によるクレアチンクリアランスが20ml/min以上あればCRRTを離脱、12ml/min以下であれば継続、中間は担当医の判断にゆだねる、というプロトコルを採用している。

一方、AKIあるいは進展した慢性腎不全においては、クレアチニンが糸球体濾過のみならず尿細管からの再分泌によっても尿中に排泄されるため、クレアチンクリアランスが実際の糸球体濾過量(GFR)よりも大きくなる。また、6時間の蓄尿中にも血清クレアチニンが低下し続けた場合、計算式に代入する血清クレアチニン濃度の選択によって、GFRの過大・過小評価が生じうる。腎機能がダイナミックに変動しているAKIの回復期において血清クレアチニン濃度およびクレアチンクリアランスの信頼性は著しく低いが、他に適当な評価項目が存在しないことから、このような背景を理解したうえでクレアチニンを血液浄化終了の判断材料として用いてもよいかもしれない。

【文献検索】

PubMedで2015年8月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。

【文献】

1. Wu VC, Ko WJ, Chang HW, Chen YW, Lin YF, Shiao CC, Chen YM, Chen YS, Tsai PR, Hu FC, Wang JY, Lin YH, Wu KD; National Taiwan University Surgical ICU Acute Renal Failure Study Group (NSARF). Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2008 ;34:101-8. PMID: 17701162
2. Kawarazaki H, Uchino S, Tokuhira N, Ohnuma T, Namba Y, Katayama S, Toki N, Takeda K, Yasuda H, Izawa J, Uji M, Nagata I; JSEPTIC (Japanese Society for Physicians Trainees in Intensive Care. Clinical Trial Group). Who may not benefit from continuous renal replacement therapy in acute kidney injury? *Hemodial Int.* 2013;17:624-32. PMID:23651363. PMID: 23651363
3. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Straaten HO, Ronco C, Kellum JA. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med.* 2009;37:2576-82. PMID: 19623048

4. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008;359:7-20. PMID: 18492867

表 SOFA スコア

		0	1	2	3	4
呼吸器	PaO ₂ /FiO ₂ 比	>400	≤400	≤300	≤200 (人工呼吸器)	≤100 (人工呼吸器)
凝固系	血小板数(× 10 ³ /mm ²)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
肝	ビリルビン値 (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
心血管系	低血圧	なし	平均動脈 圧< 70mmHg	ドパミン≤ 5γあるい はドブタミ ン投与 (投与量 を問わな い)	ドパミン>5γ あるいはエピ ネフリン≤0.1γ あるいはノル エピネフリン≤0.1 γ	ドパミン>15γ あるいはエピ ネフリン>0.1 γあるいはノ ルエピネフリン >0.1γ
中枢神経系	Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
腎機能	クレアチニン 値(mg/dL)あ るいは尿量	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 あるいは <500mL/day	>5.0 あるいは <200mL/day

【CQ 6B-1】

AKI に対する血液浄化において血液浄化量はどのように設定すべきか？

【推奨】

至適な血液浄化量を推奨できる根拠となるエビデンスはなく、病態に応じた設定が必要である。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ 2、エビデンスの強さ B

【エビデンスの総括】

AKI に対して海外の推奨量(20-25ml/kg/h)以上に血液浄化量を増やすことで予後が改善できたとする報告はない。日本の保険診療で認められる血液浄化量(10-15ml/kg/h)と海外の推奨量を比較した RCT は無く、2つの観察研究があるのみで、死亡率に有意差は認めなかった。したがって、日本の浄化量を海外の推奨量に変更する明確なエビデンスもない。

【解説】

AKI に対する RRT における浄化量に関する議論はこれまで多くなされている。浄化量を増加させても予後改善にはつながらないことが報告されており¹⁻⁴、至適浄化量を見いだせるほどのエビデンスはない。

AKI に対する CRRT に関して、浄化量が最初に注目されるようになったのは 2000 年の Ronco らの報告⁵である。Continuous hemofiltration (CHF)が必要な AKI 患者 425 例を、浄化量(Qf)により 3 群(20ml/kg/hr, 35ml/kg/hr, 45ml/kg/hr)に無作為化し比較した。生存率はそれぞれ 41%, 57%, 58%で、Qfが 20ml/kg/hr 群が他の 2 群と比較して生存率は有意に低く、35ml/kg/hr 群と 45ml/kg/hr 群では有意差を認めなかった。その後 2008 年、2009 年に2つの多施設大規模 RCT^{3,4}が報告され、Ronco らの報告とは逆に AKI に対する RRT において浄化量の増加が予後改善につながらないことが報告された。ATN (Acute Renal Failure Trial Network) study³は、RRT が必要な AKI 患者 1124 例を標準治療群と強化治療群に無作為化し、死亡率と腎機能回復率を比較している。標準治療群では循環動態の安定している患者に対し週 3 回のHD、不安定な患者では 25ml/kg/hr の continuous hemodiafiltration (CHDF)、あるいは週 3 回の sustained low-efficiency dialysis (SLED)を施行した。一方強化治療群では循環動態の安定している患者に対して週 6 回の HD を、不安定な患者に対しては 35ml/kg/hr の CHDF あるいは週 6 回の SLED を施行した。この結果死亡率、腎機能回復率とも両群に有意差を認めなかった。一方 RENAL (Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level) study⁴は 1508 例の AKI 患者を強化治療群(35ml/kg/hr の CHDF)と標準治療群(25ml/kg/hr の CHDF)に無作為化し、死亡率、腎機能回復率を比較した。この検討においても死亡率、腎機能回復率ともに両群に有意差を認めなかった。2つの多施設大規模 RCT の結果をふまえ最新の AKI に対する KDIGO のガイドライン⁶においては CRRT の浄化量として 20～

25ml/kg/hr を推奨量としている。しかし ATN, RENAL どちらの検討においても、虚血、腎毒性、敗血症など様々な原因の AKI がまとめて検討されており、原因疾患別の至適浄化量の検討はこれまでほとんど行われていない。敗血症性 AKI においては、浄化量が 35～45ml/kg/hr より多い大用量 (65～100ml/kg/hr) の CRRT との比較で予後を検討した RCT が 4 編⁷⁻¹⁰ 報告されているが、浄化量を更に多くしても予後改善効果は認められなかった。以上より、原因疾患別に至適浄化量を推奨できる明確なエビデンスは今のところ存在しない。しかし原因疾患別の至適浄化量の推奨がないとはいえ、例えば腫瘍崩壊症候群などで急激な高カリウム血症が生じた場合には一時的に浄化量を増加させるなど、個々の病態に応じた設定は必要となる。

海外での AKI に対する CRRT の浄化量の推奨量が 20～25ml/kg/hr であるのに対して、日本では 10～15ml/kg/hr が一般的で海外と比較して少ない。わが国における保険診療では 15L/日程度の浄化量が認められていることが大きな理由であると思われる。日本の標準的な浄化量である 10～15ml/kg/hr と海外の推奨量 20～25ml/kg/hr を比較した RCT はなく、2つの後ろ向き観察研究^{11, 12} では日本の標準量が予後悪化につながるという結論には至らなかった。これまでの経緯より Ronco らの浄化量 (35ml/kg/hr) が至適浄化量であることは二つの大規模 RCT により否定されたが、20～25ml/kg/hr を至適浄化量とするに十分なエビデンスは現時点ではなく、日本の標準量との検証も必要である。また、日本の標準量である 10～15ml/kg/hr よりも浄化量を少なくすることで予後が悪化するかについても不明であるが、10～15ml/kg/hr よりも少ない浄化量を推奨するエビデンスは存在しないことも強調しておく。

AKI に対する HD の浄化量を検討した RCT は 3 編^{3, 13, 14} ある。Schiffli らは連日 HD 群と隔日 HD 群を前向きに比較した¹³。死亡率は連日 HD 群で有意に低く、腎機能回復も連日 HD 群で有意に早期に認められた。しかしながらこの検討は、各 HD の血液浄化量が非常に少ないこと、無作為化が不適切であること、など問題点も指摘されている。また、Hannover Dialysis Outcomes Study では AKI 患者 156 例を通常透析群と強化透析群に無作為化し、死亡率と腎機能回復率を比較した¹⁴。通常透析群は血清尿素窒素 (BUN) 値が 120-150mg/dl と維持できるよう施行し、強化透析群は BUN の目標値を 90mg/dL 未満とした。結果は死亡率、腎機能回復率ともに両群に有意差を認めなかった。AKI に対する KDIGO のガイドラインでは IRRT または長時間 RRT では週当たりの Kt/V は 3.9 を推奨している。しかしながら、この量を AKI における至適浄化量とするだけの十分なエビデンスはない。HD の浄化量の比較ではなく、HD と on-line predilution HF を比較した RCT も 2012 年に報告された¹⁵。HF の平均置換液量は 81L で、両群間で死亡率、腎機能回復率ともに有意差は認めなかった。

【文献検索】

文献は PubMed で 2015 年 7 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。

【文献】

1. Bouman CSC, Oudemans-Van Straaten HM, Tjissen JGP, ZandstraDF, et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30:2205-11. PMID: 12394945
2. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-relate acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1233-8. PMID: 18337480
3. Palevsky PM, Zhang JH, O' Connor TZ, Chertow GM, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2008;359:7-20. PMID: 18492867
4. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;361:1627-38. PMID: 19846848
5. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomized trial. *Lancet* 2000;356:26-30. PMID: 10892761
6. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Dialysis interventions for treatment of AKI. *Kidney Int* 2012;(Suppl 2): 89-115.
7. Ghani RA, Zainudin S, Ctkong N, Rahman AFA, et al. Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous vevenous haemofiltration. *Nephrology* 2006;11:386-93. PMID: 17014550
8. Boussekey N, Chiche A, Faure K, Devos P, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:1646-53. PMID: 18542921
9. Zhang P, Yang Y, Lv R, Zhang Y, et al. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:967-73. PMID: 21891773
10. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39:1535-46. PMID: 23740278
11. Fujii T, Namba Y, Fujitani S, Sasaki J, et al. Low-dose continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2012;35:525-30. PMID: 22661111
12. Uchino S, Toki N, Takeda K, Ohnuma T, et al. Validity of low-inensity continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2013; 41:2584-91. PMID: 23939357
13. Schiffl H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med*. 2002;346:305-10. PMID: 11821506
14. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vablbruch J, et al. The Hannover Dialysis Outcome study:

comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2179-86. PMID: 19218540

15. Škofic N, Arnol M, Buturović-Ponikvar J, Ponikvar R. Intermittent high-volume predilution on-line haemofiltration versus standard intermittent haemodialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4348-56. PMID: 22513706

【CQ 6B-2】

AKI に対して血液浄化法は持続, 間歇のどちらを選択すべきか？

【推奨】

循環動態が安定した症例に対しては, 持続, 間歇のどちらを選択しても構わない。循環動態が不安定な症例に対しては持続が望ましい。

【推奨とエビデンスの強さ】

循環動態が安定した症例 推奨の強さ 2、エビデンスの強さ B

循環動態が不安定な症例 推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

持続的腎補助療法 (CRRT) と間歇的腎補助療法 (IRRT) を比較するいくつかの RCT が行われ, メタ解析も存在するなかで, 死亡率に差があることを示したものは存在しなかった。これらの中には循環動態の不安定な症例を除外した RCT も含まれていた。循環動態が不安定な症例を対象とした RCT の報告はない。両者の長所を取り入れた sustained low-efficiency dialysis (SLED) に関するメタ解析では, CRRT との比較において死亡率に差を認めなかった。

【解説】

AKI に対する血液浄化療法の至適なモダリティに関してはこれまで多くの議論がなされてきた。現在本邦で用いられている主なモダリティは, 持続では CHDF, 間歇では HD である¹。これらの治療法については患者の循環動態, 凝固能, 施設の設定, スタッフの経験とマンパワーなどを考慮し選択されているのが実状だと思われる。両者の長所・短所を表にまとめた。CHDF を中心とした CRRT は, 体液や溶質を緩徐に除去することで循環動態に与える影響を最小限に抑えていることが最大の長所といえる。血液浄化を施行することで生じる脳浮腫のリスク低下にもつながる²。しかし, 持続的な施行は患者を長時間拘束してしまうだけでなく, 医療スタッフへ大きな負担をかけることとなる。また抗凝固剤の持続的投与が出血のリスクを増加させる。HD を中心とした IRRT は, 体液や溶質を急速に除去するために循環動態に影響を与えやすく, 脳浮腫のリスクも増加させる。一方で短時間の施行であり, スタッフへの負担, 出血のリスクは CRRT に比べ小さい。明らかに異なる特徴を有することから直接その有用性を比較することは意味がないとする報告もある³。

AKI に対する RRT において二つのモダリティの有用性を比較した RCT は今回の検討において計 15 編抽出され⁴⁻¹⁸, メタ解析も 8 編抽出された¹⁹⁻²⁶。主なメタ解析としてはコクラン共同計画により 2008 年に報告されたものがある²⁵。RRT を必要とした AKI 患者 1550 例を対象とした 15 の RCT を解析した結果, 院内死亡率, ICU 死亡率, および生存例での透析離脱率すべてにおいて CRRT 群と IRRT 群で有意差を認めなかった。いくつかのメタ解析でも同様の結果であった²⁰⁻²³。しかしながら, 13 の研究 (RCT は 3 編) を対象とした Kellum らのメタ解析では CRRT 群と IRRT 群で死亡率

に有意差は認めなかったが、重症度や研究の質で補正すると、CRRT 群で有意に死亡のリスクが低下した (RR 0.72, 95% CI: 0.60-0.87)¹⁹。また、透析依存率に関して 23 の研究 (RCT は 7 編) を対象とした Schneider らのメタ解析では IRRT 施行群で有意に透析依存のリスクが高い (RR 1.73, 95% CI: 1.35-2.20) が、RCT に限れば有意差は認めなかった²⁴。KDIGO ガイドラインや Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) 2012²⁷ でも本 CQ と同一の内容が取り上げられているが、前述の結果から推奨も同様の記述となっている。留意しなければならないのは抽出された RCT のうちの 2 つ^{5, 14} は循環動態が不安定な症例を除外してある、という点である。これまで理論的にも、そして経験的にも循環動態が不安定な症例に対しては CRRT が有用と考えられ、実際に CRRT が用いられてきた。このような循環動態が不安定な症例において CRRT と IRRT を比較した RCT は存在しない。以上より今回エキスパートオピニオンとして循環動態の不安定な症例に対しては CRRT が望ましい、とした。しかしどの程度不安定な場合に CRRT を選択するのかについて一定の見解はない。また当然ながら循環動態が不安定な症例には重症例が多く、DIC を合併するなど凝固異常を来している可能性がある。高度の出血傾向があり出血が持続している症例の場合、短時間の抗凝固剤投与で施行可能な HD がより有用であるかもしれない。加えてモダリティの選択には施設の設備やスタッフの経験、マンパワーなど対象症例の要因以外にも考慮すべき項目が多岐にわたる。どちらのモダリティを選択するかは、血液浄化の十分な知識と経験をもった医師 (集中治療医あるいは腎臓内科医) がその症例の病態に応じて判断すべきである。

最近では両者の長所を取り入れ、血液流量や透析液流量を通常の HD よりも低下させ施行回数を増やした SLED (あるいは extended daily dialysis; (EDD)) も広く行われるようになってきた。SLED と IHD を比較した RCT はないが、SLED の循環動態への影響は CRRT と変わらないとの報告がある²⁸。また、最近 Zhang らは AKI に対する RRT として EDD と CRRT を比較した 17 の研究 (RCT は 7 編) をもとにメタ解析を行った²⁶。結果は死亡率に関しては RCT では両群間で有意差は認めなかったが、10 の観察研究では EDD 施行群で死亡のリスクが低かった (RR 0.86, 95% CI: 0.74-1.0)。また、腎機能回復率は RCT、観察研究ともに両群間に有意差は認めなかった。循環動態が不安定な症例に対しても施行条件を適切に設定することにより、CRRT と同様に施行可能であると考えられる。

【文献検索】

文献は PubMed で 2015 年 7 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。

【文献】

1. Kaizu K, Inada Y, Kawamura A, et al. Current Status of Blood Purification in Critical Care in Japan. *Acute Blood Purification*. 166: 4-10, 2010. PMID: 20472986
2. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with acute neurological injury. *Semin Dial*. 2009; 22: 165-8. PMID: 19426422

3. Vanholder R, Van Biesen W, Hoste E et al. Pro/con debate: Continuous versus intermittent dialysis for acute kidney injury: a never-ending story yet approaching the finish? *Crit Care*. 2011; 15: 204. PMID: 21345275
4. Misset B, Timsit JF, Chevret S, et al. A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22: 742-6. PMID 8880241
5. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int*. 2001; 60: 1154-63. PMID 11532112
6. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, et al. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 320-7. PMID 11158407
7. Gasparović V, Filipović-Grcić I, Merkler M, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)--what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail*. 2003; 25: 855-62. PMID 14575293
8. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis*. 2004; 44: 1000-7. PMID 15558520
9. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 342-9. PMID 14750100
10. Kumar VA, Yeun JY, Depner TA, et al. Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. *Int J Artif Organs*. 2004; 27: 371-9. PMID 15202814
11. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 1630-7. PMID 15886217
12. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2006; 368: 379-85. PMID 16876666
13. Abe M, Okada K, Suzuki M, et al. Comparison of sustained hemodiafiltration with continuous venovenous hemodiafiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury. *Artif Organs*. 2010; 34: 331-8. PMID 20420616
14. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 512-8. PMID 18854418
15. Baldwin I, Bellomo R, Naka T, et al. A pilot randomized controlled comparison of extended daily

dialysis with filtration and continuous veno-venous hemofiltration: fluid removal and hemodynamics. *Int J Artif Organs*. 2007; 30: 1083-9. PMID 18203070

16. Abe M, Maruyama N, Matsumoto S, et al. Comparison of sustained hemodiafiltration with acetate-free dialysate and continuous venovenous hemodiafiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Nephrol*. 2011; 2011: 432094. PMID 21660302

17. Schwenger V, Weigand MA, Hoffmann O, et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the RENal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit Patients. *Crit Care*. 2012; 16:R140. PMID 22839577

18. Scheffold JC, Haehling S, Pischowski R, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*. 2014; 18: R11. PMID 24405734

19. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2002; 28: 29-37. PMID: 11818996

20. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis*. 2002; 40: 875-85. PMID: 12407631

21. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA*. 2008; 299: 793-805. PMID: 18285591

22. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2008; 36: 610-7. PMID: 18216610

23. Ghahramani N, Shadrou S, Hollenbeak C. A systematic review of continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis in management of patients with acute renal failure. *Nephrology*. 2008; 13: 570-8. PMID: 18518933

24. Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 987-97. PMID: 23443311

25. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18: CD003773. PMID: 17636735

26. Zhang L, Yang J, Eastwood GM, et al. Extended daily dialysis versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015; 66: 322-30. PMID 25843704

27. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 165-228.

PMID: 23361625

28. Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE, et al. The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. BMC Nephrol. 2010; 11: 32. PMID: 21106112

表 IRRT と CRRT の比較

	利点	欠点
IRRT	急速に体液異常の是正が可能 患者の拘束時間が短い 抗凝固暴露が少ない コストが安い	循環変動が大きい 治療終了後のリバウンド現象
CRRT	循環動態が安定 ホメオスタシスを維持しやすい	体液異常の是正が遅い 持続的に抗凝固薬の投与が必要 長時間患者を拘束する コストが高い 24 時間監視可能なマンパワーと設備が必要

【CQ 6B-3】

AKI に対する血液浄化において抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタットを用いるべきか？

【推奨】

出血のリスクの高い症例においてはメシル酸ナファモスタットを使用することを検討する。また活動性出血が生じている症例に対しては無凝固による血液浄化も検討する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

AKI に対する血液浄化における抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタットに関する RCT は2つ(メシル酸ナファモスタット vs 無抗凝固剤)しかなく、生命予後には有意差は認めなかった。また、ヘパリンと比較した二つの観察研究でも生命予後に関しては有意差を認めなかった。

【解説】

血液は血管内皮細胞以外と接触すると凝固する特性を有しており、体外循環をとまなう治療である RRT では、抗凝固剤が必要となることが多い。RRT を必要とする重症の AKI 患者では何らかの出血性合併症を併発していることが多いため、可能な限り出血のリスクの少ない抗凝固剤を使用する必要がある。現在、日本で RRT の抗凝固剤として保険適応が認められているのは未分画ヘパリン、低分子ヘパリン(LMWH)、メシル酸ナファモスタット(NM)、アルガトロバンの4種類である。海外で用いられているクエン酸は日本では抗凝固剤としては認可されていないため、日本で RRT の抗凝固剤として使用されることはほとんどない。The BEST (Beginning and Ending Supportive Therapy) Kidney study¹ではAKIに対するCRRT施行時の抗凝固剤についても検討しているが、未分画ヘパリンが42.9%と最多で、次いで無抗凝固剤(33.1%)、クエン酸(9.9%)、NM(6.1%)、LMWH(4.4%)である。

AKI 患者に対して抗凝固剤を使用せず CRRT 施行が可能なら、出血のリスクを上昇させることなく、最も安全に CRRT を施行できるが、フィルター・回路寿命の短縮が危惧され、全例が無抗凝固剤にて CRRT 施行できるわけではない。日本では AKI に対する CRRT の抗凝固剤としては NM が広く使用されている。半減期が短く、出血のリスクが他の抗凝固剤と比較し低いためである。しかしながら、欧米では承認が得られていない。また、NM には、顆粒球減少、高カリウム血症、アナフィラキシー反応などの副作用がある²⁻⁵。未分画ヘパリンは慢性維持透析患者に対する血液透析施行時の抗凝固剤としては日本でも最も一般的に使用されているが、AKI に対する CRRT 施行時の抗凝固剤としては出血のリスクから日本では使用されることは少ない。LMWH に関しても同様で未分画ヘパリンに比し出血のリスクは軽減されるものの、抗凝固作用の指標となる検査(抗 Xa 活性)が一般的でないことなどから、AKI に対する CRRT の抗凝固剤としては約 4% 程度に過ぎない¹。

AKIに対するCRRTにおける抗凝固剤としてNMに関する研究は5つある^{1,6-9}。そのうちRCTはわずか2つ^{6,7}であり、前向き観察研究が1つ¹、残りの2つ^{8,9}は後ろ向き研究である。2つのRCTはいずれも無抗凝固剤との比較で、生命予後に関しては両群間で有意差を認めなかった。またフィルター寿命に関しては、1つのRCTでNM群が無抗凝固剤群に比し有意に延長した。出血性合併症に関しては、両群で有意差を認めなかった。前向きの観察研究(B.E.S.T. Kidney study¹)とHwangらの後ろ向き研究⁹も生命予後に関しては有意差を認めなかった。Baekらは出血のリスクが高く無抗凝固剤にてCHDFを施行した結果、フィルター寿命が12時間以内であった症例に対してのみNMを使用した後ろ向き観察研究を報告している⁸。院内死亡に関しては、NM群で有意に低く(無抗凝固群 vs NM群=64.6% vs 41.9%, p=0.003)、輸血量は両群で有意差は認めなかった(無抗凝固群 vs NM群=0.7単位/日 vs 0.7単位/日)。5つの研究以外にも最近日本からのNMに関する研究¹⁰が発表された。ヘパリンと比較した後ろ向きの観察研究であるが、傾向スコアを使用したマッチングコホートによる解析を施行している。予後に関する検討は施行されていないが、出血性合併症の頻度はNM群で有意に低下しており、フィルター寿命に関しては、両群で有意差は認めなかった。

クエン酸は海外ではAKIに対するCRRTの抗凝固剤として一般的に使用されており、未分画ヘパリンと比較したRCTは10編¹¹⁻²⁰、生命予後を検討したRCTは6編^{12,15-17,19,20}でいずれも有意差は認めなかった。フィルター寿命については8つの研究ではクエン酸群が有意に長く^{11,12,15-17,18-20}、2つで両群間に有意差を認めなかった^{13,14}。出血性合併症の発症頻度に関してはクエン酸が未分画ヘパリンより同等か有意に少なかった。また、CRRT施行時の抗凝固剤としてLMWHを検討したRCTは5つ²¹⁻²⁵であり、そのうち3つ^{21,22,24}が未分画ヘパリンとの比較、2つ^{23,25}がクエン酸との比較であるが、予後に関して検討しているのはわずか1報告²³のみであり、クエン酸群において有意に死亡率が低かった。出血に関しては1つのRCT²⁴以外は有意差を認めなかったものの、フィルター寿命については、研究により異なっていた。

【文献検索】

文献はPubMedで2015年12月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。文献16)は検索期間の範囲外ではあるが、ハンドサーチでこの文献を加えた。

【文献】

1. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, et al. Continuous renal replacement therapy: A worldwide practice survey. *The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (B.E.S.T. Kidney) Investigators. Intensive Care Med* 2007;33:1563-70. PMID: 17594074
2. Okada H, Suzuki H, Deguchi N, Saruta T. Agranulocytosis in a haemodialysed patient induced by a protease inhibitor, nafamostat mesilate. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:980. PMID: 1328951
3. Muto S, Imai M, Asano Y. Mechanisms of hyperkalemia caused by nafamostat mesilate. *Gen Pharmacol* 1995;26:1627-32. PMID: 8745149

4. Maruyama H, Miyakawa Y, Gejyo F, Arakawa M. Anaphylactoid reaction induced by nafamostat mesilate in a hemodialysis patient. *Nephron* 1996;74:468-69. PMID: 8893192
5. Higuchi N, Yamazaki H, Kikuchi H, Gejyo F. Anaphylactoid reaction induced by a protease inhibitor, nafamostat mesilate, following nine administration in a hemodialysis patient. *Nephron* 2000;86:400-1. PMID: 11096324
6. Lee YK, Lee HW, Choi KH, Kim BS. Ability of nafamostat mesilate to prolong filter patency during continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding: A randomized controlled study. *PLoS One* 2014;9:e108737. PMID: 25302581
7. Choi JY, Kang YJ, Jang HM, Jung HY, et al. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous renal replacement therapy in patients with high bleeding risk. *Medicine(Baltimore)* 2015; 94:e2392. PMID: 26717390
8. Baek NN, Jang HR, Hug W, Kim YG, et al. The role of nafamostat mesilate in continuous renal replacement therapy among patients at high risk of bleeding. *Ren Fail* 2012;34:279-85. PMID: 22251267
9. Hwang SD, Hyun YK, Moon SJ, Lee SC, et al. Nafamostat mesilate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Int J Artif Organs* 2013;36:208-16. PMID: 23404639
10. Makino S, Egi M, Kita H, Miyatake Y, et al. Comparison of nafamostat mesilate and unfractionated heparin as anticoagulants during continuous renal replacement therapy. *Int Artif Organs* 2016;39:16-21. PMID: 26868216
11. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, Canivet JL, et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004;30:260-5. PMID: 14600809
12. Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, Gao J. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Kidney Int* 2005;57:2361-7. PMID: 15882280
13. Betjes MG, van Oosterom, van Agteren M, van de Wetering J. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *J Nephrol* 2007;20:602-8. PMID: 17918147
14. Fealy N, Baldwin I, Johnstone M, Egi M. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 2007;30:301-7. PMID: 17520566
15. Tiranathanagul K, Jearnsujitwimol O, Susantitaphong P, Kijkriengkraikul N, et al. Regional citrate anticoagulation reduces polymorphonuclear cell degranulation in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Ther Apher Dial* 2011;15:556-64. PMID: 22107692
16. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective

randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26: 232-9. PMID:20876598

17. Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, Purmer IM, et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care* 2014;18:472. PMID:25128022

18. Brain MJ, Roodenburg OS, Adams N, McCracken P, et al. Randomised trial of software algorithm driven regional citrate anticoagulation versus heparin in continuous renal replacement therapy: the filter life in renal replacement therapy pilot trial. *Crit Care Resusc* 2014;16:131-7. PMID:24888284

19. Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, Buhr H, et al. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. *Crit Care Med* 2015;43:1622-9. PMID:25853591

20. Stucker F, Ponte B, Tataw J, Martin PY, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2015;19:91. PMID:25881975

21. Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, O'Brien JL, et al. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 1999;27:2224-8. PMID:10548211

22. Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, Schusterschitz N, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med* 2007;33:1571-9. PMID:17563874

23. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PH, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009;37:545-52. PMID:19114912

24. Garcés EO, Victorino JA, Thomé FS, Röhsig LM, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as anticoagulant for continuous venovenous hemodialysis: a randomized open-label trial. *Ren Fail* 2010;32:320-7. PMID:20370447

25. Wu B, Zhang K, Xu B, Ji D, et al. Randomized controlled trial to evaluate regional citrate anticoagulation plus low-dose of dalteparin in continuous veno-venous hemofiltration. *Blood Purif* 2015;39:306-12. PMID:26022434

【CQ 6B-4】

AKI に対する血液浄化において浄化膜の素材は何を選択すべきか？

【推奨】

各種浄化膜の中で予後改善を目的として特定の膜素材の選択を推奨する根拠は得られていない。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレード 2、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

本邦で現在主に用いられている浄化膜はいずれも生体適合性が良いハイフラックス膜がほとんどであるが、これらの浄化膜の違いで AKI 症例に対する予後や腎機能回復に影響を与えるとする報告はない。AKI の中でも特に敗血症性 AKI に対しては、本邦において吸着の原理による高サイトカイン血症の是正を目的とした血液浄化が行われることもあるが、これについても予後の改善について高いレベルでのエビデンスは存在しなかった。

【解説】

現在本邦で用いられる浄化膜の素材としては、セルロース系としてセルローストリアセテート (CTA)、合成高分子系としてポリメチルメタクリレート (PMMA)、エチレンビニルアルコール共重合体 (EVAL)、ポリアクリロニトリル (PAN)、ポリスルホン (PS)、ポリエーテルスルホン (PES)、ポリアリルエーテルスルホン (PAES)、ポリエステル系ポリマーアロイ (PEPA) などがある。これらの素材は 1960 年代より用いられてきたキュプロファンなど再生セルロースの浄化膜と比べいづれも補体の活性化が起こりにくい、いわゆる生体適合性が高い膜とされている。また現在用いられているこれらの膜の多くは、 $\beta 2$ ミクログロブリンなどの中分子の除去も目的とし、高い透析性を持つハイフラックス (HF) 膜として開発されたという経緯もある。

膜の素材別の治療効果の比較についてはこれまで小規模な RCT が散見されるが、その中心は再生セルロースと合成高分子系膜の比較である。同時に HF 膜が開発される前の、ローフラックス (LF) 膜との比較も行われている。膜の比較について今回の検索では計 7 編の RCT がピックアップされた¹⁻⁷。

RCT5 編は主に膜の生体適合性の違い、及び LF と HF の違いの影響を比較したものである。Schiffl ら¹は再生セルロースであるキュプロファン (LF 膜) と、合成高分子の PAN (HF 膜) を術後急性腎不全の各 26 例ずつで比較した。その後 Jörres ら²はキュプロファン (LF 膜) 76 例と PMMA (LF 膜) 84 例を、Gastaldello ら³、Albright ら⁴はそれぞれキュプロファンの改良型である酢酸セルロース (LF 膜) と PS (HF 膜) の比較を AKI 症例に対して行ったが、いずれも予後や腎機能の回復の割合について両者に差を認めなかった。2008 年にはこれら 5 つの RCT を含む 10 の研究から計 1100 例のメタ解析が行われ、生体適合膜 (合成高分子系膜, n=575) と非適合膜 (再生セルロース膜,

n=525)の比較が行われたが、死亡率(RR 0.93, 95% CI 0.81 to 1.07), 腎機能の回復(n=1038, RR1.09, 95% CI 0.90 to 1.31)ともに差を認めなかったとコクランから報告されている⁸. この結果は現在主に用いられている合成高分子膜同士を比較する際に直接参考になるものではないが、生体”非”適合膜と呼ばれる再生セルロースと比較して有意差がない状況を認識すべきである。

Jonesら⁵はAKI合併人工呼吸器装着患者に対するcontinuous hemodialysis (CHD)において、PAN(n=97)とPS(n=100)の2つの合成高分子膜(どちらもHF膜)を用いた場合の生存率をそれぞれ比較したがPAN 29%, PS 27%と差を認めなかった. また2000年代には同じ膜素材でHFとLFの比較も行われた. Ponikvarら⁶はAKI症例に対し、PSを膜素材としたHF34例とLF38例の比較を行ったが結果は同様であった. 以上より、現在本邦で用いられている血液浄化膜の中で、AKIの治療に対しより有利となる特定の膜は存在しない.

AKIの中でも敗血症がその原因であるAKI(septic AKI)では、病態の中心となる高サイトカイン血症の改善が全身状態及びAKIの改善に有用である可能性がある. このため各種サイトカインの除去を企図した血液浄化が試みられている. Hasseら⁷はRIFLE分類でFailureに分類された敗血症症例10例に対し、通常の高フラックス膜(in vivoでのカットオフ値15~20kD)と、それよりも孔径を大きくした膜(50~60kD)を用いてHDを行いサイトカインの除去効率をcrossoverのRCTにて比較検討した. この結果大孔径膜を用いることによってHD施行4時間後に有意に血中のIL-6, 8, 10といったサイトカイン濃度を低下させたとしている. 本邦では吸着の原理を用いたサイトカイン除去効果が高いとされるPMMA膜⁹やAN69ST膜¹⁰を用いた血液浄化が試みられている. 特にAN69ST膜については、2014年に重症敗血症及び敗血症性ショック患者を適応として保険収載された. しかしこれらの大孔径膜、吸着膜のいずれにおいても臨床効果についての高いレベルでのエビデンスは存在しない. このためKDIGOガイドラインにおいても、敗血症を治療するための血液浄化は“詳細なエビデンスが得られるまで経験的な治療法と考えるべき”としており、今後のエビデンスの蓄積が期待されている.

【文献検索】

文献はPubMedで2015年7月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した.

【文献】

1. Schiff H, Lang SM, König A, et al. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study. *Lancet*. 1994; 344: 570-2. PMID: 7914959
2. Jörres A, Gahl GM, Dobis C, et al. Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure: a prospective randomised multicentre trial. International Multicentre Study Group. *Lancet*. 1999; 354: 1337-41. PMID: 10533862
3. Gastaldello K, Melot C, Kahn RJ, et al. Comparison of cellulose diacetate and polysulfone membranes in the outcome of acute renal failure. A prospective randomized study. *Nephrol Dial*

Transplant. 2000; 15: 224-30. PMID: 10648669

4. Albright RC Jr, Smelser JM, McCarthy JT, et al. Patient survival and renal recovery in acute renal failure: randomized comparison of cellulose acetate and polysulfone membrane dialyzers. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75: 1141-7. PMID: 11075743

5. Jones CH, Goutcher E, Newstead CG, et al. Hemodynamics and survival of patients with acute renal failure treated by continuous dialysis with two synthetic membranes. *Artif Organs.* 1998; 22: 638-43. PMID: 9702314

6. Ponikvar JB, Rus RR, Kenda RB, et al. Low-flux versus high-flux synthetic dialysis membrane in acute renal failure: prospective randomized study. *Artif Organs.* 2001; 25: 946-50. PMID: 11843761

7. Haase M, Bellomo R, Baldwin I, et al. Hemodialysis membrane with a high-molecular-weight cutoff and cytokine levels in sepsis complicated by acute renal failure: a phase 1 randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50: 296-304. PMID: 17660031

8. Alonso A, Lau J, Jaber BL. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008: CD005283. PMID: 18254074

9. Hirayama Y, Oda S, Wakabayashi K, et al. Comparison of interleukin-6 removal properties among hemofilters consisting of varying membrane materials and surface areas: an in vitro study. *Blood Purif.* 2011; 31: 18-25. PMID: 21135545

10. Shiga H, Hirasawa H, Nishida O, et al. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report. *Blood Purif.* 2014; 38: 211-8. PMID: 25531978

【CQ 7-1】

AKI 患者を長期にフォローアップすべきか？

【推奨】

急性腎障害の長期予後は不良である。よって、発症 3 か月後を目安に患者の状態を確認し、それに応じて長期にフォローアップすることを提案する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレード 2、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

急性腎障害(AKI)の長期予後(発症 12 か月以上)に関するランダム化比較試験は、現時点で存在しない。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アナリシスは生命予後・脳心血管予後・腎予後に関してなされており、最も信頼性が高く新しいものが Sawhney らによるものである。このシステマティック・レビューで用いられた検索式を参考に、生命予後・脳心血管病予後・腎予後をアウトカムとし、検索期間を追加して、それぞれのアウトカムについて文献検索を行った。その結果、新たな生命予後・腎予後に関する報告に加え、脳心血管病予後に関する観察研究のメタアナリシスが報告されており、結果は一貫して予後不良であった。また、メタアナリシスは存在しないが、長期的 QOL に関する観察研究が存在し、AKI の発症が長期的な QOL 低下にも関連することが報告されている。

【解説】

急性腎不全という用語は 1802 年に Heberden らによる最初の記述¹が確認されている。かつて急性腎不全は可逆性で予後が良いと考えられてきたが、2002 年に菱田らは、急性腎不全患者の生命予後が極めて不良であり、その背景として多臓器不全の存在が重要であることを国内報告している²。当時すでに多数の急性腎不全の定義が存在³していた。急性腎不全の定義による混乱を避け、より広い範囲で腎機能の急性症候群を定義する概念として、急性腎障害(AKI)が国際的に定義された。AKI の概念が世界的に広まるにつれて複数の臨床研究が行われ、AKI の生命予後が不良である可能性⁴⁻⁷、長期予後が不良である可能性⁸、ICU における AKI の重症度分類と死亡率が相関する可能性⁹が示され、AKI の予後に関する考え方は変わりつつあった。2015 年に Sawhney らにより個別の研究結果をまとめたシステマティック・レビューの結果が報告され¹⁰、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 QOL などの臨床的に重要なアウトカムについては検討されなかった。

1. 生命予後

Sawhney らのシステマティック・レビューの結果、AKI 発症後の長期生命予後は不良であることが

報告されている¹⁰。それ以降 AKI 発症後の長期生命予後に関して異なる結論が得られている論文はなかった。

2. 脳心血管障害予後

2015 年に既存の観察研究についてメタアナリシスの報告が複数ある¹¹⁻¹³。いずれの報告も、対象およびエンドポイントの設定が異なっているが、一貫して脳心血管障害長期予後が不良であることが示されている。これら 3 報の対象は、全て心血管手術後(大動脈瘤修復術後¹¹・大動脈弁置換術後¹²・心肺バイパス手術後¹³)に限定されている。

3. 腎予後

Sawhney らのシステマティック・レビューの結果、AKI 発症後の長期腎予後は不良であることが報告されている¹⁰。それ以降 AKI 発症後の長期腎予後に関して異なる結論が得られている論文はなかった。

4. QOL

AKI 発症後の長期的な QOL に関しては、2015 年末時点で報告が少なくメタアナリシスの結果は存在しなかったが、EQ5D score を使用した Nusula らの観察研究¹⁴と SF36 を使用した Hofhuis らの観察研究¹⁵が存在した。ともに AKI 発症群は AKI 非発症群に比し QOL は不良であった。ADL や骨折などをアウトカムとした AKI 長期予後に関する報告は今回の検索では該当するものが存在しなかった。

以上、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と言える。そのため、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が必要と思われる。また、初回のフォローアップのタイミングは、慢性腎臓病(CKD)への移行有無を確認する理由で発症 3 か月の時点で、全身状態や合併症の有無を含めて評価することを推奨する。これは現在の慢性腎臓病(CKD)の診断基準が 3 か月以上持続する腎障害であるため、発症 3 か月が妥当と考えられること、急性腎障害のための KDIGO ガイドライン¹⁶との整合性を考慮し決定した。

【文献検索】

検索式は、Sawhney らのシステマティック・レビュー¹⁰ で用いられたものを参考に、生命予後・脳心血管予後・腎予後・QOL の 4 つのアウトカムについて作成した。検索対象期間は 2005 年 1 月 1 日～2015 年 4 月 30 日に設定し、検索範囲は PubMed とした。長期生命予後と長期腎予後に関しては、既存のシステマティック・レビューで用いられた対象期間以降について抽出した。タイトルとアブストラクトについて一次査読を実施、該当する可能性のある論文を選択、それらを対象に二次査読(全文評価)を行い、対象論文を確定した。

【文献】

1. Eknayan G. Am J Nephrol 2002;22:225-30 PMID:12097745
2. Hishida A. Nihon Jinzo Gakkai Shi 2002;44:94-101 PMID: 11974952

3. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lamieire N. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-14 PMID: 12454534
4. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. *Crit Care* 2006;10:R73 PMID: 16696865
5. Uchino S, Bellomp R, Glodsmith D, Bates S, Ronco C. *Crit Care Med* 2006;34:1913-7 PMID: 16715038
6. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. *Kidnet Int* 2008;73:538-46 PMID: 538-46
7. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG. *Intensive Care Med* 2009;38:2552-8 PMID: 19547955
8. Ali T, Khan I, Simpson W, Prescott G, Townend J, Smith W, Macleod A. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1292-8 PMID: 17314324
9. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, Bonello M, de Cal M, Corradi V, Polanco N, Ocampo C, Nalesso F, Piccinni P, Ronco C. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:418-25 PMID: 17699446
10. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. *BMJ Open* 2015;6:e006497 PMID: 25564144
11. Saratzis A, Harrison S, Barratt J, Sayers RD, Sarafidis PA, Bown MJ. *Am J Nephrol*. 2015;42:285-94. PMID: 26495853
12. Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, Perrino C, Capranzano P, Barbanti M, Stabile E, Trimarco B, Tamburino C, Esposito G. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86:518-27 PMID: 25641565
13. Pickering JW, James MT, Palmer SC. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:283-93. PMID: 25445101
14. Nisula S, Vaara ST, Kaukonen KM, Reinikainen M, Koivisto SP, Inkinen O, Poukkanen M, Tianen P, Pettila V, Korhonen AM, FINNAKI=QOL Study Group. *Crit Care* 2013;17:R250 PMID: 24148658
15. Hofhuis JG, van Stel HF, Schrijvers AJ, Rommes JH, Spronk PE. *Crit Care* 2013;17:R17 PMID: 23356544
16. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138. PMID:25018915

【CQ 8-1】

小児における AKI の診断に際して KDIGO 診断基準を用いるべきか？

【推奨】

3 ヶ月以上: KDIGO 診断基準を用いて生命予後を予測することを提案する。

3 カ月未満: KDIGO 診断基準を推奨することはできないが、新生児修正 KDIGO 診断基準を参考に
にする。

【推奨とエビデンスの強さ】

3 カ月以上: 推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C

3 カ月未満: 推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

3 カ月以上: 二つの単一施設後ろ向き観察研究で十分なサンプルサイズを以て KDIGO 診断基準
が評価され、死亡率などの予後予測に対して一定の有用性が示されている。

3 カ月未満: 二つのレビュー論文が新生児における AKI 診断について検討し、合計 11 の観察研
究を採用して得られた結果を解説している。KDIGO 分類をベースにした新生児修正 KDIGO 診断
基準が提唱され、AKI 発症と死亡率や神経学的予後などとの関連が示唆されている。

【解説】

小児においても AKI の早期発見、早期治療は予後の改善に重要であり、pRIFLE、AKIN、
KDIGO という複数の診断基準(表 1)が提案されてきた。小児では血清クレアチニン値の正常値が
年齢と共に変化し(表 2)¹、蓄尿も困難なため pRIFLE 分類では、Schwartz の式²を用いた推定
GFR (eGFR)を採用している³。日本人と欧米人では体格や腎機能に差があり、Schwartz の式によ
る eGFR は日本人小児の GFR の評価に適切ではないとされ⁴、日本人小児の GFR 推算式が報告
されている⁵。AKIN、KDIGO 分類は血清クレアチニンと尿量の時間変化により定義されている。こ
れら複数の診断基準を小児 AKI において比較検討した報告を以下に述べる。

Sutherland らは、14795 人の入院した 18 歳未満の小児 AKI を対象に pRIFLE、AKIN、KDIGO
分類を比較し検討している⁶。血清クレアチニン値を用いた AKIN と KDIGO はステージ分類がほ
ぼ一致するが、eGFR を用いた pRIFLE 分類では AKIN、KDIGO の Stage1 の基礎となる血清クレ
アチニン値の 1.5 倍という基準より低く、軽症例をより多く捉えていた。いずれの分類においても非
AKI に比較し AKI で死亡率が高く、特に ICU 内ではいずれの AKI 分類でも重症度が高くなるに
つれて死亡率が高かった。Selewski らは、2415 人を対象に小児 ICU での AKI の転帰について
KDIGO 分類を用いて検討している⁷。AKI を発症していない患児に比べ AKI では有意に人工呼
吸器装着期間、ICU 滞在期間、入院日数、死亡率が高い。また ICU 滞在期間については KDIGO
分類の重症度にも比例している。これら 2 つの単一施設後ろ向き観察研究で、十分なサンプルサ

イズを以て KDIGO 分類にて小児 AKI の診断を行う有用性が示されているまた GFR の推定を行わずとも血清クレアチニン値でステージ分類ができる点で pRIFLE 分類に比べ KDIGO 分類は利便性が高いと言える。したがって、3 ヶ月以上の小児 AKI について KDIGO 診断基準を用いることを提案する。ただし、日本人小児についての検討は未だされていないことに留意する必要がある。

新生児期を含む 3 ヶ月未満の小児については、未熟性や周産期因子など特有な背景があるため、小児の中でも 3 ヶ月以上と分けて検討する必要がある。新生児領域に関しても AKI の診断や治療、予後などの検討が行われてきたが、以前は明確な新生児 AKI の診断基準が存在していなかった^{8,9}。成人領域において RIFLE、AKIN、KDIGO 等の診断基準が普及すると、それに引き続いてこれらの診断基準を用いた新生児 AKI 診断が検討された研究が報告されるようになった。小児領域で提案されている pRIFLE(2,3)は eGFR を計算する必要がある、eGFR を算出できない新生児には不向きである。2014 年、Jetton と Askenazi は、KDIGO 診断基準をベースに作成した新生児修正 KDIGO 診断基準(表 3)を提唱した^{8,9}。新生児修正 KDIGO 診断基準は、成人や小児の KDIGO 診断基準と同様に、主に血清クレアチニンが基礎値の 1.5~1.9 倍、2.0~2.9 倍、3 倍以上に増加した場合を各々病期 1、2、3 と定義した。血清クレアチニンの基礎値は AKI 診断以前の最低値とされているが、日本では血清クレアチニンの基準値が確立されているのが 3 ヶ月以上の小児であり¹、3 ヶ月未満の小児については確立されていない。新生児の出生直後の血清クレアチニン値は母体の血清クレアチニン値と非常に近い値となること(概ね 1mg/dL 以下)¹⁰、日齢 0~3 でピークとなり、その後 1 週間から 2 ヶ月程度かけて最低値(0.2~0.5mg/dL)に低下すること¹⁰⁻¹²、未熟性(在胎週数や出生体重)によって出生後の血清クレアチニン値や減少速度に差があること^{10,12}などが報告されており、今後日本人の新生児におけるデータを集積し基準値を作成する必要がある。ベースラインの基準値が定まっていない現状では複数回の測定を必要とするが、その点を考慮した運用が望ましい。

Koralkar らは出生体重 500-1500g、在胎 36 週未満で出生した極低出生体重児 229 例を対象に、新生児修正 KDIGO 診断基準を用いて AKI と死亡率について検討した¹³。この結果、AKI と診断された極低出生体重児は、AKI と診断されなかった児と比べて有意に死亡率が高かった。また、Carmody らは、455 例の極低出生体重児について新生児修正 KDIGO 診断基準を用いて検討し、AKI が死亡率と入院の長期化に関連していたことを報告している¹⁴。さらに、在胎 28 週未満は AKI 発症と強い関連があり、24 週未満は全例 AKI と診断されたことから、未熟性と AKI の関連が見られた。Rhone らは 107 例の極低出生体重児を対象に、腎障害性薬剤(アシクロビル、アムホテリシン B、ゲンタマイシン、イブプロフェン、インドメタシン、イオヘキソール、トブラマイシン、バンコマイシン)と AKI 発症の関連について新生児修正 KDIGO 診断基準を用いて検討し、これらの薬剤投与と AKI 発症との関連を示した¹⁵。Sarkar らは中等度~重症新生児仮死に対する低体温療法を施行した 96 例の新生児について検討し、日齢 7~10 に施行した頭部 MRI において異常所見が認められた割合は、新生児修正 KDIGO 診断基準によって AKI と診断された症例の方が有意に多かったことを示した¹⁶。以上のように、新生児 AKI に対しても新生児修正 KDIGO 診断基準を利用した多くの報告が最近行われている。

【文献検索】

文献はPubMedで1980年1月1日～2015年8月1日までの期間で検索を行い、検索結果の中から本CQに関連する論文を抽出した。

【文献】

1. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by (an enzymatic method in Japanese children:a multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 694-9. PMID: 21505953
2. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-90. PMID:3588043
3. Akcan-Arikan A1, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028-35. PMID: 17396113
4. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1401-4. PMID: 22714551
5. Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 626-33. PMID: 24013764
6. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, Goldstein SL. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 554-61. PMID: 25649155
7. Selewski DT, Cornell TT, Heung M, Troost JP, Ehrmann BJ, Lombel RM, Blatt NB, Luckritz K, Hieber S, Gajarski R, Kershaw DB, Shanley TP, Gipson DS. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1481-8. PMID: 25079008
8. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol* 2014; 41: 487-502. PMID: 25155722
9. Selewski DT, Charlton JR, Jetton JG, Guillet R, Mhanna MJ, Askenazi DJ, Kent AL. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015; 136: e463-73. PMID: 26169430
10. Guignard JP, Drukker A. Why do newborn infants have a high plasma creatinine? *Pediatrics* 1999; 103:e49. PMID: 10103341
11. Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, et al. Reference values for serum creatinine in children younger

than 1 year of age. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:2107. PMID: 20505955

12. Bateman DA, Thomas W, Parravicini E, et al. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age. *Pediatr Res* 2015; 77:696.

PMID: 25675426

13. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, McGwin G, Goldstein S, Askenazi D. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 354–8. PMID:

21178824

14. Carmody JB, Swanson JR, Rhone ET, Charlton JR. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 2036–43. PMID: 25280497

15. Rhone ET, Carmody JB, Swanson JR, Charlton JR. Nephrotoxic medication exposure in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 1485–90. PMID: 24168068

16. Sarkar S, Askenazi DJ, Jordan BK, Bhagat I, Bapuraj JR, Dechert RE, Selewski DT. Relationship between acute kidney injury and brain MRI findings in asphyxiated newborns after therapeutic hypothermia. *Pediatr Res* 2014; 75: 431–5. PMID: 24296799

表 1. pRIFLE、AKIN、KDIGO 診断基準と重症度分類

	pRIFLE		AKIN		KDIGO	
	eGFR	尿量	血清 Cr	尿量	血清 Cr	尿量
Stage 1	Risk: eGFR が 25%以上低下	0.5mL/kg /時未満が 8 時間以上	基礎値の 1.5 倍以上、または 0.3mg/dL 以上の増加	0.5mL/kg /時未満が 6 時間以上	基礎値の 1.5 倍以上、または 0.3mg/dL 以上の増加	0.5mL/kg /時未満が 6 時間以上
Stage 2	Injury: eGFR が 50%以上低下	0.5mL/kg /時未満が 16 時間以上	基礎値の 2 倍以上の増加	0.5mL/kg /時未満が 12 時間以上	基礎値の 2 倍以上の増加	0.5mL/kg /時未満が 12 時間以上
Stage 3	Failure: eGFR が 75%以上低下、または eGFR 35mL/分 /1.73m ² 未満に減少	0.3mL/kg /時未満が 24 時間以上、または無尿が 12 時間以上	基礎値の 3 倍以上、または 4.0mg/dL 以上で 0.5mg/dL 以上の急な増加、または腎代替療法の開始	0.3mL/kg /時未満が 24 時間以上、または無尿が 12 時間以上	基礎値の 3 倍以上、または 4.0mg/dL 以上の増加、または腎代替療法の開始、または eGFR 35mL/分 /1.73m ² 以下に減少 (18 歳未満)	0.3mL/kg /時未満が 24 時間以上、または無尿が 12 時間以上
	Loss: 腎代替療法を要する腎不全が 4 週間以上					
	ESRD: 腎代替療法を要する腎不全が 3 か月以上					

表 2. 3 か月以上 12 歳未満(男女共通)血清クレアチニン基準値 (mg/dL)

年齢	2.5 パーセンタイル	50 パーセンタイル	97.5 パーセンタイル
3～5 か月	0.14	0.20	0.26
6～8 か月	0.14	0.22	0.31
9～11 か月	0.14	0.22	0.34
1 歳	0.16	0.23	0.32
2 歳	0.17	0.24	0.37
3 歳	0.21	0.27	0.37
4 歳	0.20	0.30	0.40
5 歳	0.25	0.34	0.45
6 歳	0.25	0.34	0.48
7 歳	0.28	0.37	0.49
8 歳	0.29	0.40	0.53
9 歳	0.34	0.41	0.51
10 歳	0.30	0.41	0.57
11 歳	0.35	0.45	0.58

12 歳以上 17 歳未満(男女別) 血清クレアチニン基準値 (mg/dL)

年齢	2.5 パーセンタイル		50 パーセンタイル		97.5 パーセンタイル	
	男児	女児	男児	女児	男児	女児
12 歳	0.40	0.40	0.53	0.52	0.61	0.66
13 歳	0.42	0.41	0.59	0.53	0.80	0.69
14 歳	0.54	0.46	0.65	0.58	0.96	0.71
15 歳	0.48	0.47	0.68	0.56	0.93	0.72
16 歳	0.62	0.51	0.73	0.59	0.96	0.74

表 3. 新生児修正 KDIGO 診断基準と重症度分類

病期	血清クレアチニン	尿量
0	変化なし または <0.3mg/dL の増加	≥0.5mL/kg/時
1	48 時間以内に ≥0.3mg/dL の増加 または 7 日以内に基礎値 ^a の 1.5~1.9 倍	6~12 時間で <0.5mL/kg/時
2	基礎値 ^a の 2.0~2.9 倍	12 時間以上で <0.5mL/kg/時
3	基礎値 ^a の 3 倍以上 または ≥2.5mg/dL の増加 ^b または 腎代替療法の開始	24 時間以上で <0.3mL/kg/時 または 12 時間以上の無尿

a…血清クレアチニンの基礎値とは、診断以前の血清クレアチニンの最低値と定義する。

b…血清クレアチニン 2.5mg/dL は GFR < 10ml/分/1.73m² を意味する。

【CQ 8-2】

小児において AKI の早期診断・生命予後予測にバイオマーカーを用いるべきか？

【推奨】

小児 AKI の早期診断・生命予後予測におけるバイオマーカーの有用性は限定的で明確な推奨はできない。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

NGAL、シスタチン C、L-FABP、IL-18、KIM-1 などのバイオマーカーの検討が小児症例においても多数行われ、早期診断マーカーあるいは生命予後予測において有用である可能性が示唆されている。しかし、これらの指標に基づく治療介入が AKI の予後を改善したとの報告は未だになく、その結果は限定的である。

【解説】

NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocain) は活性化した好中球や尿細管上皮細胞から分泌される分子量 25kDa の分泌蛋白で、腎傷害が生じてから 2-4 時間の超急性期に血中・尿中濃度とも上昇することが知られている。心肺バイパス (cardiopulmonary bypass (CPB)) 術後の小児 71 症例の検討¹において、AKI 発症群で血清 NGAL・尿中 NGAL とも術後 2 時間で有意に上昇し、ROC 解析における曲線下面積(AUC)はそれぞれ 0.998、0.906 と、AKI 早期診断のバイオマーカーとして有用であることが最初に報告された。3 施設から登録された先天性心疾患に対する心臓手術後の小児 311 症例の検討²でも、AUC は 0.71 とやや低値ながら尿中 NGAL の早期診断に対する有用性が示された。人工呼吸器及び尿道カテーテル管理された PICU 症例という比較的不均質な患者群での検討³においても、尿中 NGAL の早期診断に対する有用性が報告された。また、19 研究を対象としたシステマティックレビュー/メタ解析⁴において、小児症例のみを母集団とする 6 研究でサブグループ解析が行われたが、同様に NGAL の早期診断に対する有用性が示された。なお、尿中 NGAL 測定は現時点において保険適応外である。

シスタチン C は全身の有核細胞から分泌される分子量 13kDa の蛋白質で、他の血漿蛋白とは複合体を形成せず、糸球体で濾過された後、近位尿細管で再吸収・分解される。腎障害が生じてから 12-24 時間後の早期に血中濃度・尿中濃度とも上昇することが知られている。CPB 術後の小児 374 症例の検討⁵において、AKI 発症群で術後 12、24 時間後の血清シスタチン C は有意に上昇し、AUC はそれぞれ 0.81、0.84 と AKI 早期診断のバイオマーカーとして有用なことが示された。心臓手術後の小児 288 症例の検討⁶においても、同様に血清シスタチン C の早期診断に対する有用性が報告された。なお、血清シスタチン C の測定は保険適応であるが、尿中シスタチン C は保険

適応外である。

IL-18 (interleukin-18)は近位尿細管で誘導される炎症性サイトカインである。CPB 術後の小児 55 例の検討⁷では、AKI 発症群で尿中 IL-18 は術後 4-6 時間の急性期で有意な上昇を示し、12 時間後にピークとなり、術後 48 時間でも高値を維持した。ピークとなる術後 12 時間の AUC は 0.75 と AKI 早期診断のバイオマーカーとして有用なことが示された。18 研究を対象としたシステマティックレビュー/メタ解析⁸における、小児症例のみを母集団とする 5 研究に対するサブグループ解析でも同様に早期診断に対する有用性が示された。なお、尿中 IL-18 測定は保険適応外である。

その他、L-FABP(L-type fatty acid-binding protein)、KIM-1(kidney injury molecule-1)も腎障害を受けると尿中濃度が顕著に上昇することが知られ、AKI の早期診断に対する有用性が報告されている。L-FABP は肝臓、小腸、近位尿細管上皮細胞などに発現している分子量 14kDa の蛋白質で、2011 年に保険収載されたバイオマーカーである。CPB 術後の小児 40 症例の検討⁹において、AKI 発症群で尿中 L-FABP は術後 4 時間の急性期で有意な上昇を示した。KIM-1 は近位尿細管上皮細胞に発現する細胞膜貫通糖タンパクで、CPB 術後の小児 40 症例の検討¹⁰において、AKI 発症群で尿中 KIM-1 は術後 12 時間の急性期で有意な上昇を示した。

AKI では多彩な病態が関与して GFR の低下が起こるため、単一のバイオマーカーのみを用いて早期診断の精度を高めることには限界がある。バイオマーカーによる AKI の診断精度を上げる試みとして、複数のバイオマーカーや AKI 発症リスクの評価指標の 1 つである RAI(renal angina index)を組み合わせる「パネル化」^{11,12} が試みられている。パネル化のもう一つの利点としては、各バイオマーカーで感度・特異度の良い時間帯が異なるため、時相のずれを互いに補完することが可能になる。

このように、成人症例に比較して少数であるものの、小児症例でもバイオマーカーの検討が行われており、早期診断マーカーあるいは生命予後予測において有用である可能性が示唆される。しかし、CPB 術後など比較的均質な患者群を対象とした評価が多く、多様な病態の患者集団での有用性の評価の蓄積は十分ではない。また、これらの指標に基づく治療介入が AKI の予後を改善したとの報告は未だになく、その結果は限定的である。

【文献検索】

文献は PubMed で 1980 年 1 月から 2015 年 7 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。

【文献】

1. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231-38. PMID: 15811456
2. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1737-47. PMID: 21836147

3. Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007; 11: R84. PMID: 17678545
4. Hasse M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1012-24. PMID: 19850388
5. Krawczeski C, Vandevoorde R, Kathman T, et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1552-57. PMID: 20538834
6. Zappitelli M, Krawczeski C, Devarajan P, et al. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following pediatric cardiac surgery. *Kidney Int* 2011; 80: 665-62. PMID: 21525851
7. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int* 2006; 70: 199-203. PMID: 16710348
8. Liu Y, Guo W, Zhang J, et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 1058-67. PMID: 23830182
9. 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* 2008; 73: 465-72. PMID: 18094680
10. Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2008; 73: 863-69. PMID: 18059454
11. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2301-9. PMID: 22093507
12. Basu RK, Wong HR, Krawczeski CD et al. Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2753-62. PMID: 25541128

【CQ 8-3A】

小児 AKI における血液浄化療法の適応決定に際して体液過剰をどう考慮すべきか？

【推奨】

小児 AKI における血液浄化療法の適応決定に絶対的適応に加えて体液過剰の評価を勘案することを提案する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ 2、エビデンスの強さ C

【エビデンスの総括】

多くの観察研究において小児 AKI の死亡患者は生存者に比較して体液過剰であったことが報告されている。一方、新生児 AKI で体液過剰に言及した文献は少なく、血液浄化療法の適応決定に際して新生児では体液過剰の評価を優先させるエビデンスは乏しい。

【解説】

成人と同様、小児の AKI においても保存的治療に抵抗する生命を脅かすような電解質異常（高カリウム血症など）、体液過剰（溢水、肺水腫、心不全など）、代謝性アシドーシス、尿毒症症状（心膜炎、意識障害、痙攣など）の場合は血液浄化療法の絶対的適応であり、速やかに血液浄化療法を開始する必要がある。一方、ただちに生命を脅かすことのないと思われる体液過剰や高尿素窒素血症などの相対的適応については、血液浄化療法の開始基準は明確にされていない。小児の AKI において血液浄化療法の適応や開始時期を評価した無作為試験は存在しない。

近年、観察研究ではあるが血液浄化療法の開始時の体液過剰が生命予後に影響するといった論文が多数報告されている。小児は成人と比較すると体重に占める体内水分の割合が高いことが知られているが、体液過剰の評価として水分過負荷を定量化した %Fluid overload (%FO) が有用とされている。

$$\% \text{Fluid overload (\%FO)} = \frac{\text{Fluid in} - \text{Fluid out}}{\text{PICU 入室時体重}} \times 100 (\%)$$

Fluid in - Fluid out: PICU 入室後のインアウトバランス

Goldstein らは、2001年の単一施設研究に続き¹、2005年に CRRT を施行した小児 AKI の大規模な多施設研究の結果を報告した²。本研究では、The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy (ppCRRT) Registry に登録され多臓器不全で CRRT を開始した116例の小児を対象に、生存者と非生存者との予後予測因子を検討しているが、疾患の重症度を Pediatric risk of mortality (PRISM) Score を用いて調整しても、CRRT 開始時の %FO が独立した予後予測因子であり、生存者は非生存者と比較して有意に %FO が低く(生存者群:14.2±15.9 vs 非生存者

25.4±32.9, p<0.05)、CRRT 開始時の%FO が20%以上では有意に死亡率が高い(20%未満:40% vs 20%以上:58%)と報告している。同グループは、その後も血液浄化療法開始時の%FO と死亡率は相関していることを示している(10%未満:29.4%、10-20%:43.1%、20%以上:65.6%)³。また、Modem からも、体液過剰が予後不良因子になると報告している⁴。多臓器不全⁵⁻⁷や造血幹細胞移植後⁸や心臓手術後の extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) 下^{9,10}などでの AKI においても、開始時の%FO が低いほど生命予後が良いとする報告が多い。また、入院時や ICU 入室時と血液浄化療法開始時の体重差による評価でも同様の結果であることが報告されている¹¹。従って、早期の血液浄化療法導入による体液過剰の予防が生命予後を改善させる可能性があり、血液浄化療法の適応決定にあたっては絶対適応に加えて体液過剰の評価を含めて検討することを提案する。

しかしながら、これらはすべて観察研究によるものであり、前向き研究による高いエビデンスは存在しない。また、心臓手術後の血液浄化療法で効果的な開始時期について見いだせなかったという報告¹²や、体液過剰は生命予後の絶対的な予測因子ではないという報告¹³もある。速やかに腎機能が回復する軽症 AKI に不要な血液浄化療法を行うことは避けるべきである。血液浄化療法は、カテーテル感染、抗凝固薬による出血リスクの上昇、体格の小さな小児特有の循環動態の変動など重篤な合併症もあり、その適応や開始時期は総合的に検討する必要がある。

新生児 AKI も小児と同様に乏尿・無尿の遷延によって体液・電解質・窒素の適切な調整ができない場合には腎代替療法を考慮する。新生児 AKI の死亡率は、新生児全体で 11.3~48.3%¹⁴⁻²⁴、病態別では、未熟児 4.1~71.7%²⁵⁻²⁹、新生児仮死 13.9~70.0%^{21,30,31}、人工心肺・心臓術後 2.9~11.6%³²⁻³⁴、敗血症 71.2%³⁵、血液浄化療法を施行した新生児 AKI 50~100%^{15,19-21} などと報告されている。各文献で AKI の定義が異なること、新生児集中治療の医療水準は各国間・施設間で差が大きいことなどより、過去の報告を一律に比較し論じることは困難である。新生児 AKI の死亡リスクは、人工呼吸器管理、%FO 7%以上の水分過負荷、慢性心不全、低出生体重児、低酸素、乏尿・無尿、透析、代謝性アシドーシスなどが報告されている¹⁴。特に乏尿群での死亡リスクは高い^{14,18,25,30,31}。一方、新生児 AKI で体液過剰に言及した文献は少なく、血液浄化療法の適応決定に際して体液過剰の評価を優先させる根拠は乏しい。低出生体重児ではバスキュラーアクセスなどの技術的な問題もあるが、新生児の急性血液浄化療法は個々の症例で総合的に適応を判断し遅滞なく導入する必要がある。

【文献検索】

文献は Pubmed で 1980 年 1 月~2015 年 7 月までの期間検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関連する論文を抽出した。また解説を記載する上で補足となる論文を適宜ハンドサーチした。

【文献】

1. Goldstein SL, Currier H, Graf Cd, et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001; 107: 1309-12. PMID: 11389248
2. Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, et.al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction

syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005; 67: 653-8. PMID: 15673313

3. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 316-25. PMID: 20042260

4. Modem V, Thompson M, Gollhofer D, et al. Timing of continuous renal replacement therapy and mortality in critically ill children. *Crit Care Med* 2014; 42: 943-53. PMID: 24231758

5. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32: 1771-6. PMID: 1528655

6. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1394-9. PMID: 1551741

7. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, et al. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2009; 24: 394-400. PMID: 19327959

8. Michael M, Kuehnle I, Goldstein SL. Fluid overload and acute renal failure in pediatric stem cell transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 91-5. PMID: 14634863

9. Selewski DT, Cornell TT, Blatt NB, et al. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2012; 40: 2694-9. PMID: 22743776

10. Sanchez-de-Toledo J, Perez-Ortiz A, Gil L, Baust T, et al. Early Initiation of Renal Replacement Therapy in Pediatric Heart Surgery Is Associated with Lower Mortality. *Pediatr Cardiol* 2015; 37:623-8. PMID: 26687178

11. Selewski DT, Cornell TT, Lombel RM, et al. Weight-based determination of fluid overload status and mortality in pediatric intensive care unit patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1166-73. PMID: 21533569

12. Kara OD, Dincel N, Kaplan Bulut I, et al. Success of continuous veno-venous hemodiafiltration treatment in children monitored in the intensive care units. *Ren Fail* 2014; 36: 1411-5. PMID: 25246342

13. de Galasso L, Emma F, Picca S, et al. Continuous renal replacement therapy in children: fluid overload does not always predict mortality. *Pediatr Nephrol* 2016;31:651-9. PMID: 26563114

14. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, et al. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1453-61. PMID: 20512652

15. Agras PI, Tarcan A, Baskin E, et al. Acute renal failure in the neonatal period. *Ren Fail* 2004; 26: 305-9. PMID: 15354981

16. Bolat F, Comet S, Bolat G, et al. Acute kidney injury in a single neonatal intensive care unit in Turkey. *World J Pediatr* 2013; 9: 323-9. PMID: 24235066

17. Bezerra CT, Vaz Cunha LC, Liborio AB, et al. Defining reduced urine output in neonatal ICU: importance for mortality and acute kidney injury classification. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 901-9. PMID: 23348885
18. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL, et al. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 96-101. PMID: 15696448
19. Askenazi DJ, Ambalavanan N, Hamilton K, et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy independently predict mortality in neonatal and pediatric noncardiac patients on extracorporeal oxygenation. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12: e1-e6. PMID: 20351617
20. Alabbas A, Campbell A, Skippen P, et al. Epidemiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury in neonates: a retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 1127-34. PMID: 23519522
21. Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, et al. Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *J Pediatr* 2013; 162: 725-9. PMID: 23149172
22. Sutherland SM, Ji J, Sheikhi FH, et al. AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1661-9. PMID: 2383312
23. Cataldi L, Leone R, Moretti U, et al. Potential risk factors for the development of acute renal failure in preterm newborn infants: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F514-9. PMID: 16244211
24. Mortazavi F, Hosseinpour Sakha S, Nejati N, et al. Acute kidney failure in neonatal period. *Iran J Kidney Dis* 2009; 3: 136-40. PMID: 19617661
25. Viswanathan S, Manyam B, Azhibekov T, et al. Risk factors associated with acute kidney injury in extremely low birth weight (ELBW) infants. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 303-11. PMID: 21809002
26. Askenazi DJ, Griffin R, McGwin G, et al. Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birthweight infants: a matched case-control analysis. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 991-7. PMID: 19238451
27. Walker MW, Clark RH, Spitzer AR. Elevation in plasma creatinine and renal failure in premature neonates without major anomalies: terminology, occurrence and factors associated with increased risk. *J Perinatol* 2011; 31: 199-205. PMID: 20651693
28. Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM, et al. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2013; 162: 120-7. PMID: 22878115
29. Koralkar R, Ambalavanan N, Levitan EB, et al. Acute kidney injury reduces survival in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2011; 69: 354-8. PMID: 21178824
30. Gupta BD, Sharma P, Bagla J, et al. Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr* 2005; 42: 928-34. PMID: 16208054
31. Perlman JM, Tack ED. Renal injury in the asphyxiated newborn infant: relationship to neurologic

outcome. *J Pediatr* 1988; 113: 875-8. PMID: 3054034

32. Morelli S, Ricci Z, Di Chiara L, et al. Renal replacement therapy in neonates with congenital heart disease. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 428-33. PMID: 17464154

33. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 368-74. PMID: 21798562

34. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, et al. A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney Int* 2009; 76: 885-92. PMID: 19641482

35. Mathur NB, Aqarwal HS, Maria A. Acute renal failure in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 499-502. PMID: 16816511

【CQ 8-3B】

小児 AKI に対してどのような血液浄化療法を選択すべきか？

【推奨】

血液浄化療法が必要な AKI 症例において患児の体格や病態に見合った適切な血液浄化療法を検討する。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

小児・新生児において CRRT を含めた血液浄化が施行された症例を対象とした観察研究が存在するが、血液浄化療法の違いによる予後への影響、腹膜透析と比較しての優位性を示したエビデンスは存在しない。

【解説】

小児 AKI に対する血液浄化療法として、腹膜透析 (Peritoneal dialysis; PD)、体外循環を用いる間欠的腎代替療法 (Intermittent renal replacement therapy; IRRT)、および持続的腎代替療法 (Continuous renal replacement therapy; CRRT) がある。以前は PD が第一選択となることが多かったが、血管確保の技術、カテーテルの種類、血液透析装置などの進歩や、小児集中治療管理の技術の向上などにより、体外循環による CRRT の選択が増えている。現時点で、PD と体外循環による CRRT を比較した研究はいずれも観察研究^{1,2}であり、優位性を示したエビデンスは存在しない。但し成人と同様に、血行動態が不安定な患者に対しては、IRRT よりも CRRT が望ましいと考えられる。小児 AKI に対する血液浄化療法の選択は、成人と同様の原則が多く該当するが、小児 AKI の発症は入院小児の 1% 未満³、集中治療室に入室した小児の 4.5%⁴であり、地域や施設ごとの知識および医療資源が血液浄化療法の選択に多大な影響を与える可能性がある。今後、データの集積により真に適切な血液浄化療法の選択に関するエビデンスの構築が必要である。

生後 3 か月以上の小児血液浄化療法は、低充填量の回路やモジュール、多用途血液処理用装置を組み合わせることにより安全に施行することができる。また、ブラッドアクセスは、患者の体格に適合したサイズのカテーテルを使用する(表 1)。血液流量(QB)は 1~5mL/kg/min、透析液流量(QD)は QB の 0.2~2.0 倍(25~50mL/kg/hr)、濾過流量(QF)は QB の 0~20%を目安とする。血液透析開始前の回路プライミングに関して、プライミングボリュームが循環血液量の 10%以上では透析開始時に低血圧となるため、血液製剤によるプライミングを行うのが望ましい^{5,6}。血液製剤によるプライミング後、回路内プライミング血の透析を行い、カリウムやクエン酸を十分除去し透析開始時の血圧低下を予防する^{5,6}。

3 か月未満の新生児を含めた 3kg 未満の症例に対して、以前は技術的な問題から腹膜透析が選択されていた。しかし現在では、合併症への注意を必要とするが、安全に体外循環を用いた血液浄化療法が行われている。日本では血液浄化装置(QB:1ml/min から可能)、血液浄化器、周辺機器が 2000 年前半に販売されるようになり技術的に可能となった。症例報告^{7,8,9,10,11,12}等も多くあり、2013 年に「小児急性血液浄化ハンドブック」⁶が新生児に対する血液浄化療法について記載し、同年に「体外循環による新生児急性血液浄化療法ガイドライン」¹³が作成された。さらに 2014 年には、「体外循環による新生児急性血液

浄化マニュアル」¹⁴が発行され、新生児に対する急性血液浄化の準備が整ってきた状況にある。

3kg 未満の新生児に対する血液浄化療法では、バスキュラーアクセスが重要かつ特殊であり通常の中
心静脈ルートに加えて、臍動静脈、末梢動脈、末梢静脈さえも利用可能である。日本では 500g 以下の患
児に施行した症例報告¹⁵も存在するが、2kg 以下の症例に対する血液浄化は熟練を要するとされる。中
心静脈カテーテルは太く短いことが基本である。施設によって差があるが、体重 1kg で 17G、2kg では 15G、
3kg では 6Fr のカテーテルを使用する。3 か月以上の小児と同様に、低血圧防止のため混合血による回
路充填を基本とする。充填した血液製剤を、再循環させて透析をかけ、カリウム、クエン酸除去等を行っ
てから開始する^{5,6}。また、低体温に対する予防策も必要である。詳細は上記で紹介したガイドライン、ハン
ドブック等^{6,13,14}を参照していただきたい(表 1)。

海外における、新生児を含めた 3 か月未満の症例に対する急性血液浄化も、2000 年代までは腹膜透
析^{16,17,18}であったが、近年は血液浄化装置が改良されて体外循環による急性血液浄化が増加しつつあ
る^{19,20,21}。ただし、日本、海外にも体外循環による血液浄化の RCT は存在しない。

病態によっても、最適な血液浄化の方法を選択する必要がある(表 2)。急性脳障害、頭蓋内圧亢進、脳
浮腫等の存在する AKI に対しては、持続的腎代替療法(CHDF、24 時間 PD)が推奨されている。間欠的
腎代替療法では、頭蓋内圧亢進、不均衡症候群、血圧低下の危険性があるからである²²。

【文献検索】

文献は PubMed で 1980 年 1 月～2015 年 7 月までの期間で検索を行い、検索結果の中から本 CQ に関
連する論文を抽出した。また、解説に際し必要な文献に関しては、PubMed から適宜、ハンドサーチを行
った。

【文献】

1. Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1067-71. PMID:11793102
2. Maxvold NJ, Smoyer WE, Gardner JJ. Management of acute renal failure in the pediatric patient: hemofiltration versus hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S84-8. PMID:9372984
3. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics* 2006; 118: e786-91. PMID:16894011
4. Bailey D, Phan V, Litalien C. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 29-35. PMID:17251879
5. Hackbarth RM, Eding D, Gianoli Smith C. Zero balance ultrafiltration (Z-BUF) in blood-primed CRRT circuits achieves electrolyte and acid-base homeostasis prior to patient connection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1328-33. PMID:15947984
6. 伊藤秀一、和田尚弘他. 小児急性血液浄化療法ハンドブック. 東京医学社.
7. 徳久琢也、茨聡、丸山英樹他. 新生児敗血症性ショックに対する血液浄化法の有用性の検討. *エンドトキシン血症救命治療研究会誌* 2006; 10: 127-32.
8. 澤田真理子、大田敏之、古江健樹他. 当院で新生児に行った continuous renal replacement therapy. *小児腎不全会誌* 2009; 29: 285-7.
9. 相馬洋紀、高田彰、斎藤雅彦他. 出生体重 3kg 未満の新生児に対する急性血液浄化療法の安全性の検討. *ICU と CCU* 2009; 33: S157-8.

10. 1歳未満の急性血液浄化療法. 亀井 宏一, 小椋 雅夫, 伊藤 秀一他. 日本小児科学会雑誌 2011; 115: 1307-13.
11. 上原正嗣, 和田尚弘, 北山浩嗣他. 当院 NICU で施行した CRRT 症例における%FO. 日小児腎不全学会誌 2011;31:217-9.
12. 伊藤秀一, 佐古まゆみ, 亀井宏一他. わが国の小児急性血液浄化療法の実態調査. 日本小児腎不全学会雑誌 2012; 32: 231-2.
13. 茨聡, 和田尚弘他. 日本未熟児新生児学会 医療の標準化検討委員会 新生児血液浄化療法ガイドライン作成小委員会 体外循環による新生児急性血液浄化療法ガイドライン. 日本未熟児新生児学会雑誌 2013; 25: 89~97.
14. 茨聡, 和田尚弘他. 体外循環による新生児急性血液浄化療法マニュアル. MC メディカ出版(2013年)
15. 福島 達夫ら, 体重 348g の極小未熟児に対する血液浄化療法の経験 ICUとCCU 29 巻別冊 Page S245-S247(2005)
16. Yu JE, Park MS, Pai KS. Acute peritoneal dialysis in very low birth weight neonates using a vascular catheter. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 367-71. PMID: 19885681
17. Auron A, Warady BA, Simon S et al. Use of the multipurpose drainage catheter for the provision of acute peritoneal dialysis in infants and children. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 650-5. PMID:17472847
18. Warady BA, Bunchman T. Dialysis therapy for children with acute renal failure: survey results. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 11-3. PMID:11095002
19. Symons JM, Brophy PD, Goldstein SL. Continuous renal replacement therapy in children up to 10 kg. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 984-9. PMID:12722032
20. Ronco C, Garzotto F, Goldstein SL. Continuous renal replacement therapy in neonates and small infants: development and first-in-human use of aminiaturised machine (CARPEDIEM). *Lancet* 2014; 383: 1807-13. PMID:24856026
21. Coulthard MG, Crosier J, Griffiths C. Haemodialysing babies weighing <8 kg with the Newcastle infant dialysis and ultrafiltration system (Nidus): comparison with peritoneal and conventional haemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1873-81. PMID:25125229
22. Ronco C, Bellomo R, Brendolan A, Pinna V, La Greca G. Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis. *Nephrol* 1999; 12: 173-8. PMID:10440514

表1 新生児・小児に対する血液浄化治療条件

体重(kg)		0~	1	2	3		5		10		15	20	25
血液浄化器	膜面積(m ²)	<		0.03	> <				0.3	> <	0.7		>
プライミング	赤血球±アルブミン(A)	A	A	A	A	A	A	A/B	C	C	C	C	C
	アルブミン(B)												
	生食(C)												
カテーテル	サイズ(G, Fr)	18G	17G	> <	6Fr	> <	7Fr	> <	8Fr	> <	9Fr	10Fr	11Fr
多用途血液処理用装置	ACHΣ	可能											>
	TR55X/JUN55X	可能											>
血液ポンプ(QB)	1~5 (ml/分)×体重				3~15				10~50				
透析液ポンプ(QD)	QB×(0.2~2.0)				36~1800				120~6000				
補液ポンプ(QF)	QB×(0~0.2)				0~180				0~600				
濾液ポンプ	QD+QF (除水0)				36~1980				120~6600				
抗凝固薬剤	ナファモスタット				1.5~3mg/hr				5~10mg/hr				
	ヘパリン				30~60u/hr				100~200u/hr				

表2 病態別の血液浄化療法の選択

適応となる病態	方法	選択理由
循環動態不安定	CRRT・PD	IHD に比較して除水が緩徐で血圧低下が回避される
高 K 血症	IRRT	最も速やかに血清 K 濃度を下げることが可能
	CRRT	IHD には劣るが、IHD ができない低体重患者に可能
急性脳症/頭蓋内圧亢進	CRRT・PD	IHD に比較して脳圧が大きく変動しない
出血傾向	PD	抗凝固剤が不要で出血傾向を悪化させない
	IRRT	CRRT より抗凝固剤の使用時間が短い
高度の溢水	CRRT	正確で持続的な除水が可能
人工呼吸管理中	CRRT	除水により、人工呼吸器からの抜管時の状態を改善する
腸管穿孔	CRRT	PD 実施不可能かつ循環動態不安定となることが多いため

PD: peritoneal dialysis、IRRT: intermittent renal replacement therapy、CRRT: continuous renal replacement therapy

【CQ 8-4】

重篤な障害、生命予後不良が予想される新生児、小児が AKI を合併した場合の治療方針は、どのように話し合っ決定していけばよいか？

【推奨】

医療スタッフ内で患児の現状や生命予後などを検討し、腎代替療法の適応などについて話し合った上で、御家族に治療についての利益や不利益を十分に説明し、治療方針を相談していく。日本小児科学会の「重篤な疾患を持つ子どもの医療をめぐる話し合いのガイドライン」などを参考にしながら、各症例の状況に応じた対応が望ましい。

【推奨とエビデンスの強さ】

推奨の強さ グレードなし、エビデンスの強さ D

【エビデンスの総括】

複数のケースレポート、ケースシリーズの報告はあるが、エビデンスは存在しない。

【解説】

染色体異常、多発奇形、新生児仮死(低酸素脳症)などによる重症心身障害児の発生率は、出生人口 1000 人あたり約 0.3 人と推定されている¹。重症仮死や感染症などが原因の新生児の AKI はしばしば経験するが、血液浄化を必要とする AKI を合併した新生児は重篤な脳障害を合併していることが多い。また、大島分類(図 1)の 1~4 に相当する重症心身障害児は感染症などが重症化するリスクが高く、AKI に対する腎代替療法がしばしば必要となる。しかしながら、重篤な障害を有する児の腎代替療法の既報告のほとんどが慢性透析施行に関するものである。我が国からの報告が多く、計 23 報告 37 名で、内訳は慢性腹膜透析導入(又は予定)20 報告 32 名²⁻²¹、慢性血液透析導入 2 報告 4 名^{22,23}、AKI に対する腹膜透析および持続血液濾過透析 1 報告 1 名²⁴であったが、導入せず経過を見た報告²⁵もある。これらの報告では、多職種からなる医療チーム内で十分に検討し、最終的には御家族と相談して決定すべきとするものが多い。一方、海外からは、精神運動発達遅滞児に対する腹膜透析療法は、家族の献身的(dedicated)な協力やサポートがあればそれ以外の患者と比較して腹膜炎の頻度に差はないという報告もある。また、染色体異常患者での透析導入の症例報告²⁷⁻²⁹もある。これらの報告から、重症心身障害児でも比較的安全に腎代替療法を行えることが示されているが、主治医や担当科や看護師を含めたコメディカルなどの労力や心理的負担も大きく、関わっている医療チームへのサポートも必要であると言える。

重篤な障害を持つ児への腎代替療法の適応決定の明確な基準はなく、個々の患者で検討していく必要がある。その際、患児の現状と長期予後について医療チーム内で十分に検討し、御家族に治療内容を十分に説明し、治療した場合、しない場合、各々の利益と不利益を十分に説明した上で、治療方針を決定していくことが重要である。各種指針³⁰⁻³²を参考にしても良い。その診療の進

め方を下記に記す。

1. 医療チームでの方針に関する話し合い

御家族へ情報提供する前に、医療チームで十分な現状の把握をするため、情報収集を行い、チーム内で情報を共有しておく。主治医が所属する主科の他、集中治療医師、新生児集中治療医師、看護師の他、必要あれば心理士、緩和ケアチーム、ソーシャルワーカーなど、複教科、複数職種で話し合うのが良い。その上で、考えられる治療の選択肢を挙げ、それらの問題点や侵襲性などを抽出する(例えば急性血液浄化の場合、カテーテル挿入に伴う合併症、透析開始に伴う低血圧のリスク、輸血など)。また、患児の予想される予後(生命予後および後遺症)を推測し、治療の利益・不利益を考慮して、患児に望ましい方針を検討する。

なお、治療の差し控えや中止を検討する際、必要に応じて当該施設の倫理委員会や倫理的問題を議論するカンファレンスを開催することを検討する。

2. 御家族への説明

御家族への説明の際は、両親同席が原則であり、必要があれば両親が信頼する人(祖父母など)を立ち会わせても良い。現在の診断名、病態、血液浄化療法などの治療をした場合、しない場合、各々の利益と不利益(合併症)、予後(後遺症および生命予後)を、十分にかつ分かりやすく説明する。このとき、重要な内容は文書にて提供するのが望ましい。また、AKI に対する急性血液浄化であっても、慢性透析への移行する可能性があること、およびその場合の患児と御家族の負担についての説明も必要である。また、いったん方針が決まっても、その後御家族の気持ちの変化に基づいて見直すことができることも伝えておく。

御家族への説明内容や決定した方針については、その経過をカルテに記載する必要がある。特に、治療を差し控えた場合、その根拠を話し合いの経過や内容とともに記載することは重要である。なお、家族と医療チームの間で方針についての合意が得られない場合は、倫理委員会など複数の専門家からなる委員会より助言を得るのが望ましい。

3. その後のフォローと治療方針の見直し

いったん方針が決定した後も、御家族への継続的な精神的支援が必要である。血液浄化療法を開始していても、その後不可逆的な障害が進行し、中止することも起こり得る。一方で、行わないと決まった後に、気持ちの変化などで行うことになることもあり得る。このような治療方針の見直しを考慮する場合などは、再度話し合いの場を設ける。また、治療方針の変更の際は、適宜医療チーム内で合意を得ることが望ましい。

継続していた血液浄化療法の中止を御家族が希望された場合などの際は、それが一時的な感情などではなく、十分に状況を把握して熟慮した上で決定されたものであることを確認する必要がある。また、その場合、中止後早期に死亡する可能性もあり、治療を中止するタイミングについても相談して決定する。

なお、急性脳炎・脳症や頭部外傷など、後天的な要因で重度の脳障害を合併した場合も、上記の手順で行う。また、患児本人の意識が明確で、意思表示ができるけれども生命予後が不良であるような場合(年長児の末期の悪性腫瘍など)などでは、本人の意思を最優先とし、尊重する。その場合、本人にどの程度の医療情報を伝えるかは、御家族と相談の上、事前に決めておく必要がある。

【文献検索】

文献は Pubmed および医中誌で、2015 年 8 月 30 日以前の期間で検索を行い、検索結果から本 CQ に関連する論文を抽出した。

【文献】

1. 杉本 健郎, 河原 直人, 田中 英高, 谷澤 隆邦, 田辺 功, 田村 正徳, 土屋 滋, 吉岡 章, 日本小児科学会倫理委員会. 超重症心身障害児の医療的ケアの現状と問題点 全国 8 府県のアンケート調査. 日本小児科学会雑誌 2008; 112: 94-101. 医中誌 2008244184
2. 日比野 聡, 上村 治, 永井 琢人, 山川 聡, 岩田 直之, 中野 優, 田中 一樹, 濱島 崇, 井澤 雅子, 多田 英倫, 成瀬 裕紀. 腹膜透析および経管栄養管理中に甲状腺機能低下を認めた重症心身障害児の 1 例. 日本小児腎不全学会雑誌 2013; 33: 67-69 医中誌 2014059745
3. 秋岡 祐子, 浅野 達雄, 菅原 典子, 石塚 喜世伸, 久野 正貴, 近本 裕子, 藍原 康雄, 世川 修, 舟塚 真, 大澤 眞木子, 服部 元史. 6 年間の在宅腹膜透析治療を継続している超重症心身障害児の 1 例. 東京女子医科大学雑誌 2013; 83 巻臨増: E670-E674 医中誌 2013355111
4. 渡邊 常樹, 井上 由香, 伊藤 亮, 藤永 周一郎. 末期腎不全に至り透析導入を考慮している 4p-症候群の 1 例. 日本小児腎不全学会雑誌 2012; 32: 73-74 医中誌 2013016403
5. 田中 悦子, 此元 隆雄, 織田 真悠子, 中原 彰彦, 池田 俊郎, 布井 博幸. 重症心身障害児に透析を導入した 2 例. 日本小児腎不全学会雑誌 2012; 32: 58-60 医中誌 201301639
6. 太田 和秀, 土市 信之, 長沖 優子, 井上 巳香, 水野 和徳, 酒詰 忍, 大戸 司, 谷口 昂, 梅 暁子, 横山 忠史, 清水 正樹. 重症心身障害児における腹膜透析導入の試み 障害児への腎不全治療に関して考察する. 日本小児腎不全学会雑誌 2010; 30: 258-259 医中誌 2010340471
7. 上原 朋子, 松山 健, 森川 良行, 幡谷 浩史, 本田 雅敬. 低形成/異形成腎を伴わず、透析導入に至った Williams 症候群の 1 例. 日本小児腎不全学会雑誌 2010; 30: 253-254 医中誌 2010340469
8. 里村 憲一, 山藤 陽子. 在宅腹膜透析を行った重症心身障害児 5 例の検討. 日本小児腎不全学会雑誌 2010; 30: 184-186 医中誌 2010340443
9. 奥川 奈津美, 沖重 裕子, 中島 由美子. 重症 Lowe 症候群患者の PD 導入と管理. 小児 PD 研究会雑誌 2009; 21: 29-31 医中誌 2010203823

10. 近本 裕子, 秋岡 祐子, 服部 元史, 高橋 和浩. 障害をもった児における腹膜透析療法の問題点 精神運動発達遅滞を併せもつ腹膜透析患児における生体腎移植の経験. 小児 PD 研究会雑誌 2007; 19: 36-37 医中誌 2010203819
11. 石倉 健司, 池田 昌弘, 本田 雅敬. 腎不全透析期の複合的障害児の実態. 小児 PD 研究会雑誌 2007; 19: 23-25 医中誌 2010203815
12. 久保田 千賀子, 沖重 裕子, 宇佐美 辰美, 中島 由美子. 脳性麻痺・MRSA 保菌者である腎不全患児の PD 導入へ向けての関わり. 小児 PD 研究会雑誌 2007; 19: 17-20 医中誌 2010203813
13. 古宅 真琴, 横江 真由美, 正木 洋子, 鶴田 淳一, 山田 拓司, 永井 琢人, 牛嶋 克実, 上村 治. 知的障害のある学童への腹膜透析導入や腎移植のためのプレパレーション. 日本小児腎不全学会雑誌 2009; 29: 258-260 医中誌 2010070098
14. 柳原 俊雄. 【末期腎不全の治療選択】 実地医療の現場における諸問題 小児 治療をしないという選択はあるか. 腎と透析 2007; 62: 1078-1081 医中誌 2007275065
15. 大和田 葉子, 新田 晃久, 根岸 正実, 鈴木 宏. 脳性麻痺児の慢性透析を経験して. 日本小児腎不全学会雑誌 2005; 25: 196-198 医中誌 2006166468
16. 犬塚 信子, 岡部 祥, 渋谷 理恵, 長谷川 美恵子, 近本 裕子. 重複障害を有する小児 CAPD の一症例. 小児 PD 研究会雑誌 2001; 14: 30-33 医中誌 2003174704
17. 宿谷 明紀, 臼井 信男, 今立 明宏, 村松 康男, 赤司 俊二. 慢性腎不全に対し CAPD 施行中の有馬症候群の 1 例. 日本小児腎不全学会雑誌 2000; 20: 112-115 医中誌 2003158113
18. 波多江 健, 兼光 聡美, 植田 浩司, 他. Mental retardation を伴う小児の CARD. 日本小児腎不全学会雑誌 1996; 16: 198-199 医中誌 1997039195
19. 小林 裕之, 小野 利彦, 山本 則之, 他. 先天異常を伴った小児 CAPD の 3 例. 小児腎不全研究会誌 1992; 12: 173-175 医中誌 1993178184
20. 風張 幸司, 栗原 潔, 安保 賢一, 他. 脳性麻痺患児における CAPD 管理. 小児腎不全研究会誌 1991; 11: 181-183 医中誌 1992158901
21. 田中 弘之, 清野 佳紀, 本林 良江. 重症心身障害児の慢性腎不全例に対する CAPD 療法の試み. 小児腎不全研究会誌 1985; 5: 169-172 医中誌 1986018283
22. 鈴木 大, 熊谷 直憲, 中山 真紀子, 工藤 宏紀, 木越 隆晶, 曾木 千純, 梅木 郁美, 大久保 幸宗, 菅野 潤子, 宮田 正弘, 宮崎 真理子. 急性腎障害から腎機能が回復せず早期に末期腎不全へ進行し、長期留置型カテーテルを用いて血液維持透析を行っている Lowe 症候群の 1 例. 日本小児腎臓病学会雑誌 2015; 28: 75-80 医中誌 2015252752
23. 菅原 典子, 森本 哲司, 熊谷 直憲, 村田 弥栄子, 菅原 由美, 加藤 潔, 佐藤 寿伸, 根東 義明, 土屋 滋. 血液透析を導入した精神発達遅滞を伴う慢性腎不全の 3 症例. 日本小児腎臓病学会雑誌 2009; 22: 1-5 医中誌 2009174805
24. 設楽 佳彦, 三浦 健一郎, 伊藤 直樹, 五石 圭司, 高橋 和浩, 井田 孔明, 菊地 陽, 香取 竜生, 五十嵐 隆. 一過性骨髄増殖性疾患による胎児水腫から急性腎不全を呈したダウン症

候群の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 2010; 30: 162-164 医中誌 2010340434

25. 佐々木 裕之, 木ノ内 よしな, 末廣 真美子, 久野 正貴, 沖本 由理, 角田 治美, 數川 逸郎, 石田 真穂. 慢性腎不全患者に対し腎代替療法を導入し得なかった Down 症の1例. 日本小児腎不全学会雑誌 2011; 31: 339-341 医中誌 2012001948

26. Aksu N, Yavascan O, Anil M, Kara OD, Bal A, Anil AB. Chronic peritoneal dialysis in children with special needs or social disadvantage or both: contraindications are not always contraindications. Perit Dial Int 2012; 32: 424-30 PMID: PMC3524858.

27. Yavascan O, Kara OD, Anil M, Bal A, Pehlivan O, Aksu N. Chronic peritoneal dialysis treatment in a pediatric patient with Down syndrome. Perit Dial Int 2008; 28: 558-9. PMID: 18708556.

28. Kupferman JC, Stewart CL, Kaskel FJ, Katz SP, Fine RN. Chronic peritoneal dialysis in a child with Down syndrome. Pediatr Nephrol 1994; 8: 644-5. PMID: 7819019.

29. Webb N, Hébert D, Arbus G. Renal replacement therapy in Down's syndrome. Pediatr Nephrol. 1993; 7: 771. PMID: 8130101.

30. 公益社団法人日本小児科学会 倫理委員会小児終末期医療ガイドラインワーキンググループ. 重篤な疾患を持つ子どもの医療をめぐる話し合いのガイドライン.

31. 日本集中治療医学会, 日本救急医学会, 日本循環器学会. 救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン～3学会からの提言～.

32. 秋澤 忠男, 水口 潤, 友 雅司, 政金 生人, 渡邊 有三, 平方 秀樹, 岡田 一義, 山本 裕康, 井関 邦敏, 酒井 謙, 伊丹 儀人, 鶴屋 和彦, 森 典子, 稲熊 大城, 内田 明子, 大平 整爾, 川口 良人, 井形 昭弘, 岩尾 聰一郎, 木村 利人, 宮本 高宏, 小川 義龍, 日本透析医学会血液透析療法ガイドライン作成ワーキンググループ, 透析非導入と継続中止を検討するサブグループ. 維持血液透析の開始と継続に関する意思決定プロセスについての提言. 日本透析医学会雑誌 2014; 47: 269-285.

図1 大島分類

					IQ
					80
21	22	23	24	25	70
20	13	14	15	16	50
19	12	7	8	9	35
18	11	6	3	4	20
17	10	5	2	1	0
走れる	歩ける	歩行障害	座れる	寝たきり	

重症心身障害児とは重度の肢体不自由と重度の知的障害とが重複した状態で、大島分類の1～4に相当する。

第9章 高齢者における AKI と倫理的側面

1) AKI 発症リスクとしての加齢

超高齢化社会を迎えている我が国において、加齢がリスクとなる病態を把握して先制的に予防措置をとることは、確実な治療法の確立されていない疾患領域ではますます重要となっている。その内でも、AKI は代表的な病態である。AKI 患者に占める高齢者の割合は高く、近年に至っても経時的に増加している¹。またこの 25 年に渡って報告されてきた多数の観察研究において、加齢は AKI 発症の有意なリスクとされてきた^{2,3}。

あらゆる AKI のリスク病態として、発症前の腎機能低下が上げられ、CKD 患者は AKI のハイリスク群である。腎硬化をベースとして加齢とともに GFR が低下することから、加齢は CKD の原疾患とも考えられ、このことから AKI の普遍的なリスクといえる^{4,5}。また本ガイドラインでは個々の AKI 病態におけるリスク因子を検討しているが、心臓手術 (CQ2-1)、急性心不全 (CQ2-3) および敗血症 (CQ2-4) における AKI の発症においては、加齢が AKI 発症の独立したリスクとされている。本ガイドラインでは CQ として取り扱わなかったが、院外発症の AKI として重要な脱水による腎前性 AKI についても、もともと高齢者においては体液量が少ないことや動脈硬化などにより腎血流が限定されていることから、高齢者は脱水による AKI 発症のハイリスク群である⁶。レニン・アンジオテンシン系阻害薬や利尿薬、高齢者に多用される NSAID やビタミン D 製剤 (による高カルシウム血症) などはその増悪因子として関与する⁷。さらに造影剤やアミノグリコシド系抗菌薬などによる薬剤性 AKI に関しても、高齢者はハイリスク群であることが知られている^{8,9}。これらの AKI に関連する薬剤に関しては、高齢者への暴露を必要最小限にすることが重要である。また以上の AKI の範疇には必ずしも当てはまらないが、尿路閉塞による閉塞性腎症や ANCA 関連血管炎による RPGN は高齢者に多い腎後性および腎性急性腎不全の原因である。

AKI の診断に際して、本ガイドラインでは KDIGO 診断基準を推奨しているが、高齢者においてはその使用に注意が必要である。KDIGO 診断基準を用いた AKI 診断にはベースラインの腎機能が必要であるが、実臨床では不明なことも多く、簡便的に eGFR=75 と仮定して MDRD 式 (もしくは日本人用の Cr-eGFR 推算式) を用いて逆算した血清クレアチニン値を用いることが許容される。ただし高齢者の腎機能の標準値として eGFR=75 は過大であることが多く、その場合にこれを用いて逆算した血清クレアチニン値は過小となることから、AKI 診断の偽陽性 (過剰診断) が増加すると推定される。一方、高齢者における AKI は腎再生能力の低下から重症化し易く、また身体の脆弱性や心血管合併症などから、成人を対象とした生命・腎機能予後の予測結果とは異なる経過をたどる可能性が高い。以上より AKI 発症のリスクが高い高齢者においては、AKI 診断に高い精確性が求められることから、高齢者に特化した AKI 診断基準の整備が今後の課題と考えられる。

2) 高齢者 AKI に対する血液浄化療法

上述のように、加齢は AKI 発症の高リスクとなることが明らかになっている¹⁻²。我が国を始め先進

国では人口の高齢化を背景に AKI の発症頻度は増加している。特にその傾向は男性に強い³⁻⁵。腎補助療法を必要とする症例は高齢者(特に 75 歳以上)にて頻度が増加しつつある⁶。トルコからの観察研究報告では、平均年齢 79.99 歳の KDIGO の AKI 基準にて診断された 193 人中に 43 人(22%)に腎補助療法が施行され、退院後に必要となった 16 人(12.7%)の患者を含めると腎補助療法は 37.7%の患者が必要となっている⁷。

AKI が高度に進展して尿毒症症状を呈した場合に、高齢者を含む AKI 症例にて腎補助療法施行が生命予後を改善してきたことは間違いない⁸。しかしながら、高度に進展した腎補助療法の適応となるべき高齢者 AKI に対して、腎補助療法を施行する群と施行しない群にて、生命予後を主要評価項目にして行われた RCT 研究並びに Systematic review はない。これまでに後ろ向きコホート観察研究が、少数であるが高齢者 AKI で報告されている。中国北京における持続的腎代替療法 (CRRT:Continuous Renal Replacement Therapy)を必要とした 80-100 歳の高齢者 AKI 例 41 名にて、生命予後に及ぼす因子を検討した Liu S らの報告がある⁹。この報告では CRRT が施行された AKI では、APACHE II score が最も強い生命予後関連因子であり、その他には侵襲臓器数と低アルブミン血症の重要性が指摘されており、年齢自体は生命予後には無関係であったとしている。これは高齢者のみではなく、AKI 症例全般に比較的普遍的に認められる結果であり、AKI stage が進行性で重症化が認められれば、高齢者であっても血液浄化療法の施行も考慮すべきことを示唆しているのかもしれない。しかしながら、もう少し幅広い年齢層(≥65 歳)で同様の観察を行なった Kayatas K らの報告では、低い Hb・血圧低下・高 CRP に加えて年齢も予後関連因子にあげられている⁷。この他、わが国においては大きな争点にはならないが、米国においては血液浄化療法が必要な高齢者の ICU 収容症例においては、非白人症例にて予後が悪いと報告され人種差が注目されている¹⁰⁻¹¹。

高齢者の AKI は AKI のみならず、従来から持っている合併症が予後を左右することも少なくない。この現象は慢性維持血液透析症例でも認められており、AKI 症例のみでなく高齢者では普遍的なようである¹²。ICU 入室した高齢 AKI 症例では、明らかに認知症や譫妄状態の発症が多いことが報告され¹⁰、フレイル(虚弱)の高齢者においては AKI の罹患率が高く、血液浄化療法が必要とされる可能性が高く、予後としての ADL 低下も進むという報告もある^{11,13}。従って、高齢者 AKI 例においては、単なる歴年齢のみでは判断せず AKI の重症度や進行速度に加え、AKI 発症前の健康状態の情報収集を十分に行い、血液浄化療法施行を考慮すべきと考えられる。上記に述べたような限られた報告であるが、高齢 AKI 症例であっても、AKI 発症前には大きな健康障害が認められず日常生活を営んでいた症例においては、高齢者ということのみで血液浄化療法をいたずらに回避することは推奨しない。逆に言うと AKI 発症前に既に数多くの併存合併症を有し、すでに AKI 発症前から ADL が低い症例においては腎予後はもちろん生命予後も悪い可能性が高く、血液浄化療法の施行は十分に考慮し決定する必要がある¹³。[倫理的側面に関しては第 9 章 4) 参照] こうした議論に確かな答えを出すには、高齢 AKI 症例において前向きに多数例でランダム化比較試験にて、血液浄化療法の有効性とサブ解析による有効群を明らかにする必要があるが容易では無いだろう。しかしながら Yale 大学の Coca SG らは、こうした高齢者 AKI に対する RCT の実施を推

奨力説している¹⁴。

本来ならば医療経済的な要素がもっとも患者サイドからすると決定要因としては大きいですが、我が国では医療経済学的には恵まれた公的医療保険状況にあるため、医療経済の側面(費用負担)が血液浄化療法の有無を決定する要因としては大きなインパクトを持たない。このため、患者サイドの社会的な要因と、医学的な観点と医療施設における診療能力の医療側の要因で決定されてくると考えられる。

3) 高齢者 AKI と CKD への移行

AKIの腎予後は必ずしも良好ではない。AKI生存者の中で20-50%がいずれかの時点でCKDへ移行することを示す観察研究も報告されている。AKIはCKDの新規発症に関与するだけでなく、既存のCKDの加速因子ともなりうる。元々腎機能正常者にAKIが発症すると、発症前の状態に回復することがなければ、以下の3経路を辿る。①AKI発症後、直接末期腎不全(End stage renal failure:ESRD)へと至る(AKI to ESRD)、②AKIからの腎機能が不完全に回復しCKDへ移行する(AKI to CKD)、③AKI発症からいったん腎機能は回復するが、その後、CKDへ移行する(AKI to subclinical CKD)。さらに30%のAKI患者は基礎にCKDを有していることが示されている。この場合は前記3パターンに加えて、AKI後のCKD増悪(AKI to worsening CKD)が加わる。

CKDの有病率は成人の10%以上と推定されている。加齢と共に腎機能は低下するため、高齢者ではCKDの有病率はさらに高く、65歳以上では30-40%がCKDに該当する。AKI発症後のCKDへの移行危険因子として糖尿病、高血圧、心不全、CKD、低アルブミン血症等と並んで加齢が抽出されている。高齢者と非高齢者におけるAKI発症率の相違、腎機能予後の相違に関して詳細な比較検討は十分にされていない。しかしながら、高齢者でCKDの有病率が高く、加齢自体がCKD移行リスクと関与することを勘案すると、AKI後の腎機能予後が非高齢者より良好であることは想定しづらい。非若年者以上にAKIの発症予防、早期発見、重症化予防に留意する必要がある。

米国の高齢者(65歳以上)医療保険制度であるメディケア加入者を対象として、高齢者におけるAKIの腎予後が解析されている¹。23万人余りを対象に調査した結果、12%がCKDに該当し、3.1%にAKI発症が認められた。AKIを発症した患者の34%がCKDを有していた(AKI+CKD)。AKI+CKD患者はAKI単独と比較してその後の生存率が不良であった。退院後2年間以内にESRDへ移行するリスクも解析され、ESRD発症のハザード比は、AKI+CKDでは41.19、AKI単独で13.0、CKD単独で8.43であることが示された。CKDを有する高齢者がAKIを発症するとその後の腎予後が不良であることが明らかになった。

AKIの重症度、頻度も独立してCKDへの移行リスクに関与することも報告されている。メディケア加入者のうち心筋梗塞で入院した高齢者を対象として、入院後のAKI発症と予後との関係が後ろ向きに解析されている²。sCr値の上昇を0.1~3.0mg/dlの間で4分位に分割して解析すると、最もsCr値の上昇率の高い4分位では、糖尿病、高血圧、心筋梗塞・うっ血性心不全・脳卒中の既往率

が高く、腎機能が低下していた。これら諸因子で補正したところ、sCr 値の上昇率と AKI 発症後の末期腎不全への移行率、死亡との間に有意な相関があることが示された。高齢者において AKI の重症度が腎予後、生命予後と関連することが示された。

AKI の発症回数と CKD への移行率との間に関連があることも示されている。糖尿病を合併する米国退役軍人を対象とした研究では、AKI 単回発症群と比較して複数回発症群において、stage 4 CKD への移行率が高く、AKI 発症回数と CKD 移行率との間に相関があることが示された³。

高齢者には CKD 合併率が高く、CKD 合併例における AKI 後の腎機能予後が不良であることを勘案すると、非高齢者以上に AKI 発症に関して注意を払う必要があると言えよう。

4) 高齢者 AKI 治療にあたっての倫理的考察

高齢化の進行とそれに伴う社会保障費の増大

日本は国際的にみても比類なき高齢化社会であり、今後もその傾向は続くことが予測されている。平成 26 年度の高齢化率は 26.0%に至っており、内訳としては、65 歳-74 歳で総人口の 13.4%、75 歳以上で 12.5%を占めている。未来予測では平成 37 年には高齢化率は 30%を超えるとされる。また平成 24 年度の国民全体の社会保障給付費は 108 兆 5,568 億円となり過去最高の水準となった。その国民所得に占める割合は、昭和 45 年度の 5.8%から 30.9%に増加しているが、高齢者関係給付は平成 24 年度支出の 68.3%を占める¹。医療費に限って見ると、平成 24 年度の国民医療費約 45 兆円のうち約 18 兆円(44%)が後期高齢者(75 歳以上、総人口の 12.5%)の医療費となっている。

高齢者は AKI の高リスクであり、腎予後・生命予後は若年者より不良である

この点については、すでに本ガイドラインで論じられているところであり、文献的にも報告は多い^{2,4}。AKI 患者における透析、非透析の比較研究において、sCr が 3.8mg/dl 未満の透析は非透析と比較して害となると結論しており、著者らは筋肉量減少状態すなわちフレイル患者での透析が有害であるとの見解をとっている⁵。これらの知見から得られるメッセージとして、高齢者においては、AKI は治癒する一過性の病態ではなく、むしろ長期入院、合併症増加、そして死亡率上昇につながる重篤な状況であると認識する必要がある。そして高齢 AKI 患者においては透析開始という選択は生命予後や慢性維持透析移行という予後の面に対する影響のみならず、患者の生活の質にも重大な影響を持つことも意識する必要がある。

高齢者 AKI 患者治療における留意点

Crews らは、高齢 AKI 患者において、より早期からの透析導入はむしろ害をなす可能性があることを示し、また下記の shared decision making を透析導入にあたって実施することで、より患者中心のケアが行え、そしてこのプロセスを経た高齢者は透析導入を控える傾向があることを明らかにした⁶。

これらの事実を踏まえて高齢者 AKI 患者の透析療法開始にあたっては、純粋な病態からの適応判断にとどまらない総合的な判断および、適切な患者(もしくは代諾者)との対話とそこから得られ

る合意形成が極めて重要であると考えられる。この過程は shared decision mAKIng (情報共有モデルに基づく意思決定プロセス) と呼ばれ(図)、米国では Renal Physicians Association から「Shared Decision MAKIng in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis, 2nd Edition」としてガイドラインが刊行されている⁷。適宜参考にしていただきたい。また、このガイドラインを基に改変、作成された「高齢者 AKI 患者の透析療法適応評価調査票」を試案として提示しておく(表)⁸。また、我が国でも高齢者への透析導入にあたって患者とともに考えるプロセスノートが作成されておりこちらも参考になるかと思われる⁹。今後診療の場で、このような観点から高齢者 AKI 患者の治療適応を考える機運が一層進展することを期待したい。

引用文献

1) AKI 発症リスクとしての加齢

1. Hsu CY, et al. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007 72:208–212
2. Uchino S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005, 294:813–818.
3. Zhang L, et al. The clinical features and outcome of crush patients with acute kidney injury after the Wenchuan earthquake: Differences between elderly and younger adults. *Injury* 2012, 43:1470–1475.
4. Rule AD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann. Intern. Med.* 2010, 152:561–567.
5. Grams ME, et al. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2015, 66:591-601.
6. Samiy AH. Renal disease in the elderly. *Med. Clin. N. Am.* 1983, 67, 463–480.
7. Chaumont M, et al. Acute kidney injury in elderly patients with chronic kidney disease: do angiotensin-converting enzyme inhibitors carry a risk? *J Clin Hypertens* (in press)
8. Mehran R, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004, 44:1393-1399.
9. Kane-Gill SL, et al. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2015. 65:860-869.

2) 高齢者 AKI に対する血液浄化療法

1. 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. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005, 294:813–818.
2. Zhang L, Fu P, Wang L, Cai G, Zhang L, Chen D, Guo D, Sun X, Chen F, Bi W, Zeng X, Li H, Liu Z, Wang Y, Huang S, Chen X. The clinical features and outcome of crush patients with acute kidney injury after the Wenchuan earthquake: Differences between elderly and younger adults. *Injury* 2012, 43:1470–1475.
3. Hsu CY, McCulloch CE, Fan D, Ordoñez JD, Chertow GM, Go AS. Community-based incidence of acute renal failure. *Kidney Int.* 2007, 72:208-212
4. Skarupskiene I, Balciuviene V, Ziginskiene E, Kuzminskis V, Vaiciuniene R, Bumblyte IA. Changes of etiology, incidence and outcomes of severe acute kidney injury during a 12-year period (2001-2012) in large university hospital. *Nephrol Ther.* 2016 [Epub ahead of print]

5. Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, Bellomo R. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care*. 2009; 13(2): R45.
6. Carlson N, Hommel K, Olesen JB, Soja AM, Vilsbøll T, Kamper AL, Torp-Pedersen C, Gislason G. Dialysis-Requiring Acute Kidney Injury in Denmark 2000-2012: Time Trends of Incidence and Prevalence of Risk Factors-A Nationwide Study. *PLoS One*. 2016 Feb 10;11(2):e0148809.
7. Kayatas K1, Sahin G, Tepe M, Kaya ZE, Apaydin S, Demirtunç R. Acute kidney injury in the elderly hospitalized patients. *Ren Fail*. 2014, 36:1273-77
8. Palevsky PM., Renal replacement therapy in acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013, 20:76-84
9. Liu S, Cheng QL, Zhang XY, Ma Q, Liu YL, Pan R, Cai XY. Application of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in elderly patients. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:9973-78
10. Chima-Melton C, Murphy TE, Araujo KL, Pisani MA., The Impact of Race on Intensity of Care Provided to Older Adults in the Medical Intensive Care Unit. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2016, 3:365-72.
11. Wilson FP, Yang W, Machado CA, Mariani LH, Borovskiy Y, Berns JS, Feldman HI. Dialysis versus nondialysis in patients with AKI: a propensity-matched cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014, 9:673-81.
12. Lin YT, Wu PH, Kuo MC, Lin MY, Lee TC, Chiu YW, Hwang SJ, Chen HC. High Cost and Low Survival Rate in High Comorbidity Incident Elderly Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2013; 8: e75318
13. Khaled Abdel-Kader, Paul Palevsky. Acute Kidney Injury in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2009, 25: 331–58.
14. Coca SG. Acute Kidney Injury in Elderly Persons. *Am J Kidney Dis*. 2010, 56: 122–131.

3) 高齢者 AKI と CKD への移行

1. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, Collins AJ. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 223-228.
2. Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, Allison JJ. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Archives of internal medicine* 2008; 168: 609-616.
3. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2567-2572.

4) 高齢者 AKI 治療にあたっての倫理的考察

1. 平成27年版高齢社会白書:

<http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2015/html/zenbun/index.html>

2. Abdel-Kader K, Palevsky PM. Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2009;25(3):331-58.

3. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, Collins AJ. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:223-8.

4. Wong SP, Kreuter W, O'Hare AM. Healthcare intensity at initiation of chronic dialysis among older adults. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:143-9.

5. Wilson FP, Yang W, Machado CA, Mariani LH, Borovskiy Y, Berns JS, Feldman HI. Dialysis versus nondialysis in patients with AKI: a propensity-matched cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:673-81.

6. Crews DC, Scialla JJ, Liu J, Guo H, Bandeen-Roche K, Ephraim PL, Jaar BG, Sozio SM, Miskulin DC, Tangri N, Shafi T, Meyer KB, Wu AW, Powe NR, Boulware LE; Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness (DEcIDE) Patient Outcomes in End Stage Renal Disease Study Investigators. Predialysis health, dialysis timing, and outcomes among older United States adults. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:370-9.

7. Shared Decision MAKIng in the Appropriate Initiation of and Withdrawal from Dialysis, 2nd Edition. <https://www.renalmd.org/catalogue-item.aspx?id=682>

8. Akbar S, Moss AH. The ethics of offering dialysis for AKI to the older patient: time to re-evaluate? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1652-6.

9. 大賀由花、斎藤 凡、三浦靖彦、守山敏樹、石橋由孝、大脇浩香 著、会田薫子 編集、清水哲郎監修: 高齢者ケアと人工透析を考える—本人・家族のための意思決定プロセスノート— 医学と看護社、2015、東京

表. 高齢者 AKI 患者の血液浄化療法適応評価調査票(試案)

高齢者 AKI 患者の透析実施に関する評価項目	
(1)	患者の年齢は？
(2)	患者の合併症の有無とその重症度は？
(3)	推定される予後、特に透析実施下での予後はどうか？
(4)	患者の ADL 状況と、介護施設入所状況は？
(5)	患者の栄養状態はどの程度か？
(6)	患者は意思決定能力を有しているか？もし意思能力がないなら、事前指示はあるか？それがないならば、代諾者はだれか？
(7)	患者は痛みや苦痛があってもできるだけ長く生きたいと望んでいたか？それとも痛み、苦痛のない状況で生存期間が短くなってもよいと考えていたか？また、医療機器に依存して生存することを望んでいたか？
(8)	患者は透析関連合併症の高リスク者か？また、安全に透析を実施できるよう協力可能な状態か？
(9)	限られた時間の中で行う試行的透析療法によって患者の透析への耐性と患者の全般的安寧状態が改善するか否かを判断することは適切か？
(10)	維持透析への移行可能性はどの程度と見積られるか？もし維持透析となるなら、患者は慢性維持透析の適応状態か？

(文献8より引用、一部改変)

図. 情報共有モデルに基づく意思決定プロセス

