

Q
1

AKI（急性腎障害）と ARF（急性腎不全）の違いは何ですか？

Answer

- ARF という概念が用いられていた頃には、その定義や診断基準の統一がされず混乱が生じていたが、2000 年代に新たに AKI という概念が提唱されるとともに、国際的統一基準である RIFLE 基準や AKIN 基準が広く用いられるようになった。
- AKI は糸球体濾過の低下とそれに伴う血清クレアチニン (Scr) 上昇によって示される腎機能不全のみならず、早期の尿細管上皮細胞障害を含めた幅広い病態を一連のスペクトラムとしてとらえるものである。

A ARF という概念

腎糸球体においては濾過により 1 日に 150 L もの原尿が作成され、その 99% 以上が尿細管において再吸収されている。したがって、生体内の水分、電解質、さらには酸塩基平衡といったホメオスタシスの維持を担う腎臓は、ひとたびその機能を損うと生体に重篤な影響を与えうる。腎機能が急速に悪化し、上記のような生体作用が障害された状態である急性腎不全 (acute renal failure: ARF) は、歴史を遡れば 20 世紀前半の 2 度の世界大戦における外傷による急性腎機能不全 (いわゆるクラッシュ症候群) の増加によって強く意識されるようになり、1951 年には Homer W. Smith 氏が自著の中で “acute renal failure” という語を初めて使用したと言われている。しかしながら、ARF の定義や診断基準には現在に至るまで統一されたものが存在せず、実に 30 を超える基準が研究・施設ごとに異なって適用されてきた。このため予防や治療に関する臨床試験間の比較や疫学的検討には常に困難が伴うという事情があった¹⁾。

B RIFLE 基準から AKI の提唱, AKIN 基準

これに対し、国際的に統一した ARF の定義を創設しようという機運が高まり、2004 年には Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group によって RIFLE 基準が提唱された²⁾。このなかで急性腎不全は、Scr 値の上昇、もしくは尿量の減少によって定義され、さらに risk, injury, failure の 3 つの重症度と、loss と end stage kidney disease の 2 つの臨床的アウトカムへの分類がなされた (§2 Q4, 参照)。RIFLE 基準は従来 of ARF の概念を単純に言い換えたものではなく、より軽度な腎障害 (早期の尿細管上皮細胞障害など) も含めた幅広い病態を指したため、ADQI に腎臓分野と集中治療分野の専門家を加えて結成されたグループ (Acute Kidney Injury Network: AKIN) はこれに対応する用語として同年新たに急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) という言葉を提案した。2007 年には AKIN から RIFLE 基準の修正版にあたる AKIN 基準が発表され、発症早期のより軽度な Scr 値の上昇 (0.3 mg/dL) も AKI に含めること、および Scr 値上昇の時間経過 (48 時間以内) を診断基準に明記することが加わっている³⁾。これらの基準によって、所定の条件を満たす様々な病態を

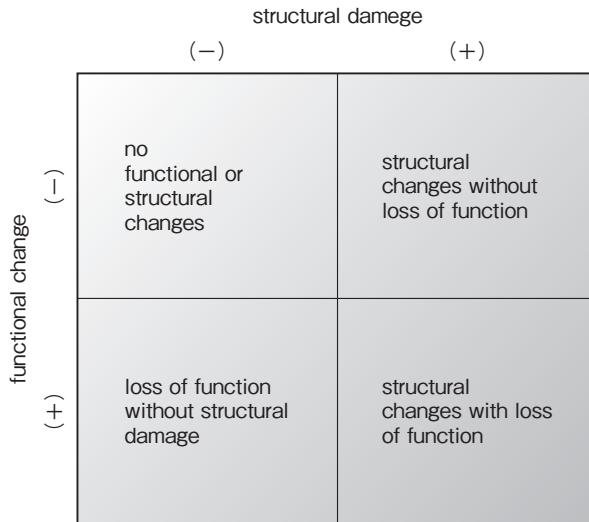


図1 新しいAKIの疾患概念スペクトラム

Scr上昇・尿量低下によって示される functional change に、新規AKIバイオマーカーによって検出される structural damage といった新しい座標軸を加えることで、AKIの疾患概念が理解できる。

含んだ急性の腎障害を一連のスペクトラムとしてとらえ、AKIと早期に認識して対処することが示される結果となった。さらに、AKIはScr上昇から示される機能低下のみならず、新規バイオマーカー測定によって明らかとなる早期の構造的・解剖学的障害が複雑に関係しあって発症する病態として考えるべきと提唱されるに至っている（図1）。

以上、臨床的に古くから記述され、定義に関しては国際的コンセンサスが形成されなかったARFと、はじめから明確な定義を出自とするAKIとは、指し示す病態の「幅」を異にする概念であるといえよう。

C AKIの現在

現在に至るまでRIFLE、AKIN両基準ともに世界各地で有効性の検証が行われ（§1 Q5ほか参照）、2012年にはKidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)がエビデンスをまとめる形でAKI診療ガイドラインを発表しており⁴⁾、今後臨床の場に与えるインパクトが注目されている。

RIFLE、AKIN基準の登場以降、集中治療分野を中心にAKIの概念は比較的速やかに浸透しつつある。これはAKIを敗血症などにおける多臓器不全の一部として位置づける際に、患者の予後との関連が明確に認められるからである。早期診断と早期治療介入によって予後を改善しようとする姿勢はAKIの概念が提唱されるきっかけでもあることから、Scrに代わる新規AKIバイオマーカー（§3 Q6～Q10ほか参照）の研究をはじめとする数々の試みが活発になされている。

D まとめと展望

AKIという新しい概念とステージ分類を含んだ診断基準の登場によって、臨床研究や症例の比較は以前より行いやすくなった。これにより急性の腎機能低下の診断や治療に関する研究が急速に発展することが期待されている。今後本格的な高齢社会を迎えるわが国にあっては、より強力な抗が

ん剤や抗菌薬，NSAIDsなどの使用頻度が高まり，画像診断やカテーテル治療の発展に伴って造影剤の使用頻度も増加するなど，臨床の現場において急性の腎機能低下を合併しうる場面がますます増えてくることが予想される。

一方で，英国のNational Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD) が2009年にまとめたAKIの死亡症例の検討に関する報告では，AKIに関する卒前・卒後教育を充実させ，臨床医の間でAKIに対する理解を深めて，腎臓専門医への適切なコンサルテーションを実施することの重要性が強調されている⁵⁾。

リスクファクターをターゲットにした予防施策と，診断基準やガイドラインを用いた早期診断，そして各々の病態に合わせた早期治療介入を組み合わせるにより，AKIによる死亡や末期腎不全への進行例を減少させていくことが期待される。

■文献

- 1) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1448–60.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2012; Suppl 2.
- 5) National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. *Acute Kidney Injury: Adding Insult to Injury.* 2009.
- 6) 菱田 明，編著. 急性腎不全・AKIハンドブック. 中外医学社. 2010.

〈小丸陽平 土井研人〉

Q
2

乏尿性と非乏尿性 AKI の違いは何ですか？

Answer

- 乏尿性 AKI では糸球体濾過 (GFR) の低下が中等度であっても尿細管・集合管における再吸収が亢進している場合に、非乏尿性 AKI では GFR が高度に低下していても再吸収も同時に低下している場合に認められる。
- 乏尿性 AKI と非乏尿性 AKI の相違は障害の程度を反映しており、臨床的症状、経過、予後ともに前者に比して後者は軽症かつ良好なことが多い。

尿量は AKI における腎機能評価において最も古くから用いられている指標の 1 つである。ひとたび尿量が減少すれば、それは心拍出量の 25% もの血流を供給されている腎臓への灌流が低下している可能性とともに、抗菌薬・NSAIDs などの薬剤、敗血症などを誘因として AKI が発症しつつあることも考える必要がある。特に ICU 症例における多臓器不全において AKI を合併した場合には、死亡率が著しく上昇する。これは多数の疫学研究で報告され臨床的にも実感されている事実であり、尿量の減少は集中治療のみならず臨床全体において、danger signal として古くから認識されている。

A 乏尿とは？

乏尿は 1 日尿量 400 mL 以下と定義されることが多い。成人においては 1 日に 10 mOsm/kg の浸透圧物質が生体内で産生され、これを尿中に排泄する必要があるとされている。尿の最大濃縮力はおおよそ 1200 mOsm/L であることから、体重を 60 kg と仮定すれば、500 mL の尿量が必要と計算される。2004 年に Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) から提唱された RIFLE 基準によれば、0.3 mL/kg/hr 以下の尿量が 24 時間持続した場合を乏尿としている¹⁾。体重を 60 kg とすれば 432 mL/日以下の尿量を呈した場合が乏尿となる。

B 乏尿の病態生理とは？

乏尿を呈している際には、腎ネフロンの中のどの部位が障害を受けているかを意識する必要がある。尿量は糸球体濾過に加えて尿細管での再吸収・分泌によって規定されているが、GFR が 100 mL/min と仮定した場合、1 日に 144 L の原尿が糸球体で濾過され、その 99% が尿細管・集合管で再吸収されると 1.5 L 前後の尿量を認める。何らかの理由で GFR が 10 mL/min に低下した場合でも原尿は 14.4 L/日作成される。しかし、再吸収が原尿の 95% 行われた場合には 720 mL/日の尿量が得られ乏尿に相当しない。このような病態は大量の利尿薬（ループ利尿薬および浸透圧利尿薬）により尿量がある程度は確保されているが、Scr 値が上昇し続ける状況で見られる。GFR が 30 mL/min 程度の低下にとどまっていて原尿が 43.2 L 作られていても、尿細管・集合管における再吸収が 99.9% まで亢進した場合には、1 日尿量としては 432 mL となり、乏尿と診断される。これは高度の

脱水や循環不全でしばしば認められる現象である。体液量（循環血液量）減少により交感神経系、レニン-アンジオテンシン系、抗利尿ホルモン（ADH）系が亢進し、尿細管・集合管での再吸収が著しく上昇、結果的に乏尿となる。尿細管糸球体フィードバック（TGF: tubuloglomerular feedback）においては、遠位尿細管から傍糸球体装置の緻密斑に流入するCl⁻イオンの上昇を感知して輸入細動脈の収縮が生じ、糸球体灌流圧およびGFRが低下するが、近位尿細管におけるNaClの再吸収が亢進した場合には、緻密斑に流入するCl⁻イオンは低下し、輸入細動脈が拡張する方向に作用するため、GFRは乏尿にもかかわらず比較的保たれることになる。このような現象は腎臓による代償作用であると認識することもでき、“acute renal success”という言葉が提唱されたこともあった²⁾。

C 非乏尿性AKIは予後がよいのか？

AKIのうち50~70%は乏尿性AKIを呈するとされており、非乏尿性AKIと比較して予後が悪いことは広く知られている。例えば、ヒト心房性利尿ペプチド（hANP）のAKIに対する治療効果を検証した報告では、hANPの影響を受けないプラセボ群におけるdialysis-free survivalが非乏尿性AKIで59%、乏尿性AKIでは8%と大きな差が認められている³⁾。非乏尿性AKIでは上述のようにGFRが比較的高い状態が保たれている、あるいは尿細管における再吸収が低下しているといった2つの可能性が考えられるが、予後がよいことを考慮すると、前者のGFRが比較的保たれている症例が非乏尿性AKIを呈している確率が高いと思われる。ただし、非乏尿性AKIを呈した症例の予後はよいという観察結果を根拠に、利尿薬投与によって乏尿性AKIを非乏尿性AKIに転換することで予後が良好になるわけではない。GFRが低下し再吸収も低下している病態において、特にループ利尿薬を追加して尿量を一定量確保しても、循環血漿量の減少に伴い交感神経系やレニン-アンジオテンシン系が亢進してGFRはさらに低下し、加えて糸球体輸出細動脈から傍尿細管毛細血管系（PTC: peritubular capillary）への血流供給が減少することで尿細管上皮細胞が虚血・低酸素に晒されることになり、むしろAKIが遷延する可能性がある。

- 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.
 - 2) Thurau K, Boylan JW. Acute renal success. The unexpected logic of oliguria in acute renal failure. *Am J Med*. 1976; 61: 308-15.
 - 3) Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. Anaritide in acute tubular necrosis. *N Engl J Med*. 1997; 336: 828-34.

〈土井研人〉