

I

疾患概念・病態生理

I-1. 腎不全とは

腎不全 (renal failure) とは、腎機能の低下・不全の状態である。腎機能不全状態に多くの臓器病変によるさまざまな症状 (中枢および末梢神経系、関節、胃腸、肺、心、皮膚、血液、骨、眼など) が加わったものを臨床的に尿毒症 (uremia) といっている。症状としては、まさに頭のでっぺんから足の先まで、色々なものが認められる。尿毒症の原因物質 (uremic toxin) として、グアニジン誘導体 (メチルグアニジン, グアニジノコハク酸) (分子量 500D 程度の水溶性・蛋白結合性小分子物質) など多くのものが考えられている (表 I-1)。このメチルグアニジンの産生は尿毒症の発症に伴い亢進するが、その産生には活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) が深く関与していると考えられている。また、わが国で盛んに研究がなされているインドキシル硫酸は、NADPH オキシダーゼや organic anion receptor (OAT), aryl hydrocarbon receptor (AHR) を介したフリーラジカル活性亢進により抗酸化 (anti-oxidant) 系を障害させ、腎 (尿細管細胞, メサンギウム細胞) や心血管 (血管平滑筋細胞, 血管内皮細胞, 心筋細胞), 骨芽細胞などに障害を及ぼすとされている (J Ren. Nutri. 2010; 20: S2-S6)。その結果、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) や心血管イベント (cardiovascular disease: CVD), 骨代謝異常をきたす。尿毒症における多臓器病変には、脳浮腫や線維素性心外膜炎, 尿毒症性肺 (uremic lung: 線維素の多い肺水腫) (図 I-1), 胃腸炎, 胃潰瘍, 皮膚掻痒症などがある。

腎不全は発症の仕方により急性と慢性に分けられる。急性腎不全 (acute renal failure: ARF) は、急激な腎虚血や腎毒性物質の影響, あるいは急性腎炎症候群 (急性糸球体腎炎), 急速進行性腎炎症候群 (急速進行性糸球体腎炎) などによって起こる急激な障害であるが、一般に可逆性である。しかし、慢性化し維持透析療法が必要なこともある。現在, ARF は急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) という名称で呼ばれている。一方、慢性腎不全 (chronic renal failure: CRF) は、慢性腎疾患、ことに糖尿病性腎症や慢性腎炎症候群 (慢性糸球体腎炎), 高血圧性腎硬化症, 慢性的

表 I-1 代表的尿毒症毒素 (uremic toxin)

I. 小分子 (< 500D): 水溶性 メチルグアニジン, グアニジン, 尿素, クレアチニンなど
II. 中分子 (500 ~ 40,000D): 水溶性 アドレノメデュリン, β_2 -ミクログロブリン, PTH (副甲状腺ホルモン), エンドセリン, ANP (心房性ナトリウム利尿ペプチド), サイトカイン (IL-6, TNF) など
III. 小分子 (<500D): 蛋白結合性 p-クレゾール, インドキシル硫酸, ペントシジン, ホモシステインなど



図 I-1 尿毒症性肺（胸部単純 X 線像）

表 I-2 慢性腎臓病（CKD）の定義

- ①尿異常，画像診断，血液，病理で腎障害の存在が明らか．特に，蛋白尿の存在が重要
- ②糸球体濾過量（glomerular filtration rate: GFR） $60\text{mL/分}/1.73\text{m}^2$ 未満
- ①，②のいずれか，または両方が 3 カ月以上持続する．

（日本腎臓学会，編．CKD 診療ガイド．東京：東京医学社；2012．p.1）

尿路通過障害などにより，腎の排泄機能や調節機能が低下した状態で，一般に不可逆性である．最近用いられている慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）の診断は，原疾患（cause: C），糸球体濾過量（glomerular filtration rate: GFR: G），アルブミン尿・蛋白尿（albuminuria: A）から一定の基準を満たした場合になされる．つまり，CKD は 1 つの疾患名ではなく疾患概念であり，CGA 分類が用いられている表 I-2，表 I-3．

表 I-3 新しい CKD ステージ (CGA) 分類: K/DOQI-KDIGO ガイドライン改訂

					Albuminuria (A)		
CKD の重症度分類							
原疾患		蛋白尿区分			A1	A2	A3
原疾患の 記載 Cause (C)	糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日)			正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
		尿アルブミン /Cr 比 (mg/gCr)			30 未満	30 ~ 299	300 以上
	高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日)			正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
		尿蛋白 /Cr 比 (g/gCr)			0.15 未満	0.15 ~ 0.49	0.50 以上
GFR (G)	GER 区分 (mL/分/ 1.73m ²)	G1	正常または高値	> 90			
		G2	正常または軽度低下	60~89			
		G3a	軽度~中等度低下	45~59			
		G3b	中等度~高度低下	30~44			
		G4	高度低下	15~29			
		G5	末期腎不全 (ESKD)	< 15			

重症度のステージは GFR 区分と蛋白尿区分を合わせて評価する。

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑 ■ のステージを基準に、黄 ■ , オレンジ ■ , 赤 ■ の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(Levey AS, et al. Kidney Int. 2011;80:17-28), (KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

I-2. 急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) とは

A. 疾患概念

急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) は、何らかの原因で腎機能が短期間で急速に低下した状態の総称である。ARF は、かつて「腎機能が急激に低下し不全状態となった結果、体液の恒常性 (ホメオスターシス) が維持できなくなった状態」を示していたのに対し、AKI はこれに「何らかの原因により急激に腎臓の細胞に障害が加わり、機能不全に先行して比較的軽度な腎機能低下を確認できる状態」を包含した疾患概念である。生命予後をはじめとする臨床の問題点を明確にするために、さらに多くの診療科 (腎臓内科、循環器内科、心臓血管外科、ICU など) での AKI の早期診断と診断に基づく適切な治療介入のために、統一した腎障害の基準が決められた。AKI は全入院患者の 1%, ICU 患者の 10 ~ 30% で発症するといわれている。

AKI の診断基準は、「早期発見」と「世界共通」をキーワードに設けられ、これまで RIFLE 分類、

表 I-4 AKI の分類 RIFLE 分類

RIFLE 分類			RIFLE 分類	AKIN 分類	AKIN 分類	KDIGO 分類	
			AKIN 分類		KDIGO 分類		
Class	GFR 基準		尿量基準	血清 Cr 値基準	ステージ	血清 Cr 値基準	尿量基準
	血清 Cr 値の上昇	GFR の低下					
Risk	基礎値の ≥ 1.5 倍	> 25%	<0.5mL/kg/ 時 (6 時間以上持続)	≥ 0.3mg/dL の 増 加または 1.5 ～ 2 倍に増加	1	基準値の 1.5 ～ 1.9 倍または ≥ 0.3mg/ dL の増加	<0.5 mL/kg / 時 (6 ～ 12 時 間持続)
Injury	基礎値の ≥ 2 倍	> 50%	<0.5mL/kg/ 時 (12 時間以上持 続)	2 ～ 3 倍に増加	2	基準値の 2.0 ～ 2.9 倍	<0.5 mL/kg / 時 (12 時間以 上持続)
Failure	基礎値の ≥ 3 倍ま たは基礎値 の ≥ 4.0mg/dL の増 加で急激な Cr 0.5mg/dL の上昇を 伴う	> 75%	<0.3mL/kg/ 時 (24 時間持続) ま たは無尿 (12 時 間持続)	血 清 Cr 値 ≥ 3 倍 または ≥ 4.0mg/ dL の増加で急激な Cr0.5mg/dL の 上 昇を伴う	3	基準値の 3 倍また は ≥ 4.0mg/dL の増 加または腎代替療 法の開始または 18 歳未満の患者では eGFR <35mL/ 分 /1.73m ²	<0.3 mL/kg / 時 (24 時間以 上持続) または 無尿 (2 時間以 上持続)
Loss	持続性の ARF: 4 週間以上腎機 能喪失 (腎代替療法を要する)		AKIN 分類では 48 時間以内に AKI の 判断を行う。ステージは 7 日以内に分 類する。		AKI は、血清 Cr 値の 0.3mg/dL 以上の上昇は 48 時間以内に、基礎血清 Cr 値より 1.5 倍以上の増 加は 7 日以内に判断する		
ESKD	末期腎臓病: 3 カ月以上腎機能 喪失 (腎代替療法を要する)						
RIFLE 分類では 7 日以内に AKI の診断と ステージ分類を行う							

(NEW エッセンシャル腎臓内科学. 第 2 版. p.75, 東京: 医歯薬出版; 2015)

AKIN 分類, KDIGO 分類の 3 種類が報告されている表 I-4.

① RIFLE 分類 (2004 年)

7 日以内の「糸球体濾過量 (GFR) 基準」と「尿量基準」からなり、どちらを満たしても AKI と診断される。さらに 5 段階の重症度分類からなっている。この分類は、AKI の重症度と死亡率増加との段階的な関係を示すよい指標であるとされている。

② AKIN 分類 (2005 年)

AKI の早期診断のため RIFLE 分類とは異なり基準値からの変化ではなく、48 時間以内の血清クレアチニン (Cr) 値の 0.3 mg/dL 以上の増加という絶対的増加も診断に採用している。診断に用いる項目は、血清 Cr 値と尿量であるが、AKIN 分類では腎前性ならびに腎後性は除外となっている。AKI の重症度分類は RIFLE 分類同様 7 日以内の状態で評価し 1, 2, 3 に分けられるが表 I-4, これは RIFLE 分類の Risk, Injury, Failure にそれぞれ相当する。AKIN 分類も、重症度の進行が独立した死亡リスクと関連することが確認されている。

表 I-5 KDIGO 診療ガイドラインによる AKI 診断基準と病期分類

定義	1. $\Delta sCr \geq 0.3\text{mg/dL}$ (48 時間以内) 2. sCr の基礎値から 1.5 倍上昇 (7 日以内) 3. 尿量 0.5mL/kg/時 以下が 6 時間以上持続	
	sCr 基準	尿量基準
ステージ 1	$\Delta sCr > 0.3\text{mg/dL}$ or sCr 1.5 ~ 1.9 倍上昇	0.5mL/kg/時 未満 6 時間以上
ステージ 2	sCr 2.0 ~ 2.9 倍上昇	0.5mL/kg/時 未満 12 時間以上
ステージ 3	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	0.3mL/kg/時 未満 24 時間以上 or 12 時間以上の無尿

sCr: 血清クレアチン

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.

(AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン. 2016. p.3. 東京: 東京医学社; 2016)

③ KDIGO 分類 (2010 年)

日本腎臓学会においては、この分類を推奨している。これは、① 48 時間以内に血清 Cr 値が 0.3mg/dL 以上増加した場合、② 血清 Cr 値がそれ以前 7 日以内にわかつていたか、予想される基礎値よりも 1.5 倍以上の増加があった場合、③ 尿量が 6 時間にわたって 0.5mL/kg 体重 / 時未満に減少した場合のいずれかを満たすと AKI と診断される。KDIGO 分類は、その他の分類よりも診断基準がより単純化されている表 I-5。

AKI は急性心不全の予後規定因子であり、急性心不全における AKI の発症は RIFLE 基準にすると 70% 以上である。

B. 分類

AKI は、腎臓そのものの急性疾患によって発症する場合（一次性）と、多臓器不全（multiple organ failure: MOF）に伴い腎障害を呈する場合（二次性）がある。AKI の原因はさまざまであり、その病態も一様ではないが、腎臓の最小機能単位であるネフロン視点から考えると、以下のような発症機序が考えられる。

① 糸球体血流の低下 (low glomerular blood flow)

レニン-アンジオテンシン (RA) 系やプロスタグランジン (PG) 系、エンドセリン (ET) による輸入細動脈への流入量の低下あるいは輸出細動脈の拡張

② 糸球体係蹄毛細血管壁の透過性低下 (diminished glomerular permeability)

③ 尿細管障害部位からの糸球体濾過液の漏出 (back diffusion)

④ 尿細管の閉塞

尿細管障害によりできた壊死組織などによる尿細管の閉塞と内圧の上昇 (obstruction of tubular lumen)

⑤ 傍尿細管毛細血管の循環不全

虚血や腎毒性物質により発生する活性酸素による腎臓の微小循環不全

臨床では、原因・病態によって①腎前性 (pre-renal)、②腎性 (renal)、③腎後性 (post-renal) に分類される図 I-2。