

総 説

AKI とアフェレシス

阪 本 雄 一 郎

佐賀大学医学部救急医学

AKI and Apheresis

Yuichiro Sakamoto

Department of Emergency Medicine, Saga University Hospital

Summary Recently, acute kidney injury (AKI) was determined as a new concept of renal injury. The mortality rate of patients with AKI remains poor and the main cause is sepsis. Therefore, septic AKI is defined on clear criteria because sepsis has been defined.

The optimal effluent rate remained unclear: accordingly, a macroscale randomized trial showed that treatment with higher-intensity continuous renal-replacement therapy did not reduce mortality. On the other hand, all reports regarding the effect from the difference of the column of renal replacement therapy were done in Japan. We showed that the polymethylmethacrylate (PMMA) membrane hemofilter treatment group had a better outcome than the polyacrylonitrile (PAN) membrane hemofilter treatment group and non treatment group. Therefore, the PMMA column might be the better column for performing apheresis therapy.

Key words: AKI, apheresis, CHDF

1. は じ め に

Acute renal failure (ARF) は重症患者の合併臓器障害としては一般的であるとともに適切に対処しなければならぬ病態である。しかし、その定義は 35 通りにも及んでおり¹⁾、それぞれ独自の定義で評価、報告しているためその頻度は 1~25% と大きなばらつきが認められる²⁻⁴⁾。このように一定の診断基準がないという状況は、施設ごとの治療成績を比較することができないばかりか国際的な治療ガイドラインの作成の妨げとなる。しかしその発生率は Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST kidney) study とよばれる国際観察研究によると ICU に入室した患者の約 6% に合併し、合併した際の死亡率は約 60% と報告しており²⁾、国際的な治療ガイドラインの作成が待たれる病態である。

一方、以前は同様に共通の定義がなかった sepsis は、1992 年の the American College of Chest Physicians と the Society of Critical Care Medicine の合同カンファレンスによって感染を伴った systemic inflammatory response syndrome (SIRS) と定められた⁵⁾。このような国際的にコンセンサスが得られた

定義が定まり、その転帰が現在においても不良であることが確認された。そこで、転帰を改善させるための治療指針としてのガイドラインが多くの報告を基にして定められ世界的に治療法の参考として広く用いられるようになっていく⁶⁾。

2. ARF の診断基準

日常診療において腎機能の基準として用いる血液検査所見としてはクレアチニン、尿素窒素、電解質、pH、尿量および尿比重などが一般的であり⁷⁾、なかでも特に腎機能を表している項目はクレアチニン値と尿量である。ここで問題となるのが正常値と個々の患者の検査値のギャップである。すなわち、SIRS の診断基準に用いられる体温、呼吸数・pCO₂ 値、脈拍数、白血球数などは通常から異常値を示す患者は極めてまれである。これに対して慢性腎不全によって全身状態が悪化するまえからクレアチニン値が異常値を示しながら日常生活を送っている患者は比較的多く存在する。このためクレアチニン値の絶対値を ARF の診断基準に定めてしまうと腎機能の悪化を呈していない慢性腎不全患者が ARF の診断となってしまう。

Program to Improve Care in Acute Renal Disease

表1 RIFLE criteria

	血清クレアチニン値による分類 (ベースラインとの比較)	尿量による分類
Risk	1.5 倍以上の上昇	0.5 ml/kg/hr が 6 時間以上継続
Injury	2 倍以上の上昇	0.5 ml/kg/hr が 12 時間以上継続
Failure	3 倍以上の上昇, または, 血清クレアチニン値が 4.0 mg/dl 以上で, 0.5 mg/dl 以上の急速な上昇	0.3 ml/kg/hr が 12 時間以上継続, または, 無尿が 12 時間以上継続
Loss	4 週間以上の腎機能の完全な消失	
ESKD: End-stage kidney disease	末期腎不全 (3 か月以上の血液透析依存)	

表2 AKIN criteria

	血清クレアチニン値による分類 (ベースラインとの比較)	尿量による分類
Stage 1	1.5 倍以上の上昇, または, 0.3 mg/dl 以上の上昇	0.5 ml/kg/hr が 6 時間以上継続
Stage 2	2 倍以上の上昇	0.5 ml/kg/hr が 12 時間以上継続
Stage 3	3 倍以上の上昇, または, 血清クレアチニン値が 4.0 mg/dl 以上で, 0.5 mg/dl 以上の急速な上昇, または, 血液浄化療法の施行	0.3 ml/kg/hr が 12 時間以上継続, または, 無尿が 12 時間以上継続

(PICARD) study においては ARF の診断基準をクレアチニン値のベースラインが 1.5 mg/dl 未満では 0.5 mg/dl 以上の上昇を ARF とし, ベースが 1.5 mg/dl 以上の症例では 1.0 mg/dl 以上の上昇を ARF と定義した⁸⁾. このようにベースラインから ARF を診断する方法としては単純にベース値の 2 倍以上にクレアチニンが上昇した場合を ARF とする方法も報告されている⁷⁾. これらベースライン法は救急搬送されて緊急入院になった患者で過去の血液検査所見が不明であれば診断がつかない診断法であり, 救急領域では適切な診断法とはいえない. また, 単純に 2 倍と定めてしまうと通常のクレアチニン値が高い症例ほど ARF と診断されにくくなるという問題点も含んでいる.

3. Acute Kidney Injury (AKI) の診断基準

このような問題点を解決すべく 2000 年に主に欧米の腎臓内科医と集中治療医の私的団体である Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) が, Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease (RIFLE) criteria (表 1) を発表した⁹⁾. この診断基準はクレアチニンのベースラインが不明でも診断できるように血清クレアチニンと尿量の 2 項目によって分類されるとともにベースラインが不明な際には MDRD 法¹⁰⁾を用いてベースラインを算出する方法を用いている. また, クレアチニンが高値の際に診断基準を満たしにくいという問題点を解決するために Failure の分類にはクレアチニン 4.0 mg/dl 以上で 0.5 mg/dl 以上

の急激な上昇を認めたものという項目を追加している. この RIFLE 分類の妥当性に関しては多くの報告がなされており¹¹⁾, 重症度と死亡率の相関も報告されている¹²⁾.

また, 学会が中心となり Acute Kidney Injury Network (AKIN) が組織され, わずかなクレアチニン値の上昇が転帰と関連するというデータ¹³⁾に基づき RIFLE criteria を修正し AKI の定義とともに急性期の病態把握に焦点を絞った AKIN criteria を発表した (表 2)¹⁴⁾.

4. Septic AKI

診断基準が定まっておらず疫学的な発生頻度も明確ではなく国際的な推奨ガイドラインも確立していなかった ARF とくらべ, AKI は RIFLE criteria やその修正 criteria である AKIN を用いることによって疫学的なデータを国際的に算出することができる.

AKI は ICU 患者の約 1/3 に合併するといわれており¹⁵⁾, その最も高頻度の要因は sepsis で AKI の 30~70% は sepsis に起因すると報告されている¹⁶⁾. 前述したように sepsis の診断基準は明確に定められているため septic AKI も明確な定義のもとに国際的に標準化された診断を行うことが可能である¹⁶⁾. この septic AKI 患者の死亡率はいまだ高い¹⁷⁾.

BEST kidney study によると septic AKI のほうが sepsis 以外の要因で発症する non-septic AKI とくらべ有意に RIFLE criteria における重症度が高く,

APACHE II スコア, 多臓器不全合併率, 死亡率も有意に高いと報告されている¹⁷⁾. 一方, 救命例における退院時のクレアチニン値や慢性透析導入率は逆に septic AKI 症例のほうが低く¹⁷⁾, septic AKI が non-septic AKI と比べて異なる病態生理であることが示唆されている.

5. AKI の病態生理

Septic AKI の病態として最も広く知られているのは腎血流量低下に起因する腎機能低下である. この病態が主であると仮定すると, ドパミンやナトリウムペブチドなど腎血流量を増加させる薬物による septic AKI の予防効果は十分期待できると推察されるが, 現在のところその効果は否定的である¹⁶⁾.

一方, 高心拍出量の sepsis からなる腎血流量が低下しない病態生理に関しての報告も認められ, この仮説によると高心拍出量の場合, 輸入細動脈と輸出細動脈の血管抵抗の差が糸球体濾過量に関与するため輸出細動脈の血管抵抗を増加させれば糸球体濾過量が増加することになる¹⁶⁾. この場合, 現在 sepsis の治療ガイドラインにおいてショック時の対応として推奨されているノルアドレナリンやバソプレッシンは輸出細動脈の血管抵抗を増加させて糸球体濾過量を増加させるため septic AKI の予防には有効であると考えられる.

しかしながら高サイトカイン血症が sepsis の病態の中心であり, sepsis に起因する多臓器不全もこのサイトカインが関与すると考えられているため, 必然的に septic AKI に関しても単に腎血流量の違いだけではなくサイトカインの影響が強いと考えるべきである.

AKI 自体の転帰が不良であることは前述したが, 肝臓のように医療機器等においてその機能を補うことができないのに対し, 腎臓の機能は透析の導入により補うことが可能である. 最近の治験では AKI の病態自体が多臓器障害に対して中心的な影響を与えていると報告されている¹⁸⁾. このような病態が明らかになってくればさらに, AKI の予防・治療の必要性は高まってくると考えられる. ここで報告されている病態として主に心肺機能障害にはサイトカイン等のメディエータの関与が指摘されており, 早期からのメディエータ対策は AKI 患者の転帰を改善させる可能性があると考えられる.

6. AKI の治療

多くの急性期疾患に高サイトカイン血症が関与して

いることは以前から報告されており, “Cytokine Theory of Disease” として主張されている¹⁹⁾. しかしながら救急・集中治療領域においても治療指標としてサイトカインが用いられている施設は世界的にもわずかな施設のみであり, その最大の理由としては臨床現場において簡便に測定する検査器が普及していない点であると考えられる.

AKI の最大の要因である sepsis に関する治療ガイドラインは 2004 年に報告され 2008 年に改定された Surviving Sepsis Campaign Guideline (SSCG) 2008⁶⁾ が世界的にも多くの Intensive care unit (ICU) においてこのガイドラインに準拠した治療がなされ, 本邦においても多くの施設が治療方針決定の際に参考としている.

SSCG によると sepsis の原因となる感染巣の早期除去や 1 時間以内の極力早期からの抗菌薬療法開始を推奨している. AKI の視点からの抗菌薬療法において特に注意を要する点は腎毒性を有するアミノグリコシド系抗菌薬とアムホテリシン B の使用時である. また, 低灌流を早期に改善することが推奨されており, 腎血流量を増加させて AKI を予防するうえでも極めて重要な対応であると考えられる. 強心薬に関しては, 心拍出量が低下していない患者に対する投与は施行すべきではないとされており心機能が低下している患者に対してはドブタミンが推奨されているが, 腎保護目的の低用量ドブタミンは推奨されていない.

SSCG で推奨されておらず本邦において多くの ICU で行われている septic AKI と密接な関係がある治療法としてアフエレシス療法がある. このアフエレシス療法が国際的な SSCG を議論する会議において強く取り上げられない理由の一つに質の高いエビデンスに基づいた報告が少ない点があげられる. 本邦からは ICU 患者の治療におけるアフエレシスの有効性に関する英語論文も多数報告されてはいるが, Randomized Controlled study による有効性が証明されておらず, 本邦の医療体制や国民性を考えるとこのような study が成立しづらいのが実情である.

7. AKI とアフエレシス療法に関する最近の知見

アフエレシス治療のメディエータに対する効果としては 1993 年の Bellomo らによる TNF の除去効果²⁰⁾, 1996 年の Hirasawa らによる CHDF などのアフエレシス治療による多臓器不全に対する治療効果²¹⁾などが以前より報告されている. 先進的な研究結果が報告さ

れているにも関わらず世界的にはこのアフェレシス療法が sepsis や AKI などの治療法として急速に普及しなかったのが実情である。一方で CHF や CHDF などの持続血液浄化療法が HD と比べて血圧変動が軽微などの理由から集中治療領域において HD の代替療法として普及してきたのも事実である。

ここで、2000 年に ARF に対して CHF の浄化量を 35 ml/kg/hr 以上にすると転帰が良好であるとの報告がなされた²²⁾。以後、浄化量に関する多くの報告がなされていた。これに対して 2008 年には AKI を対象とした多施設共同前向き無作為化割付試験が初めて行われた。この試験は The Veterans Affairs/National Institutes of Health (VA/NIH) Acute Renal Failure Trial Network (ATN) study とよばれており、急性腎障害または急性尿細管壊死、かつ多臓器不全・敗血症を呈する病態で、腎代替療法が必要な急性腎不全患者 1,200 例を対象に、高浄化量の人代替療法と通常浄化量の人代替療法のいずれかに無作為に割り付け、60 日生存率を比較検討したものである。この study の結果によると血液浄化量と転帰の関連はないことが示されている²³⁾。またオーストラリアとニュージーランドの ICU 学会が主導した Randomized Evaluation of Normal vs Augmented (Renal) trial とよばれる ICU に入室した 1,500 名を対象とした大規模な検討においても血液浄化量と転帰との相関は否定されている²⁴⁾。このように世界的にはアフェレシス療法における AKI 症例に対する効果を上げるために血液浄化量を増やすことが効果的か否かの議論はなされているが、抗サイトカイン療法における効果などはあまり議論されていないのが現状である。

8. 本邦における sepsis に対するアフェレシス療法

本邦での集中治療領域におけるアフェレシス療法の歴史は世界的にみても独自の発展を遂げている。1996 年には千葉大学において CHDF を用いたアフェレシス療法による腎代替効果以外の病態改善効果に関する報告を行っており、1998 年には CHF, CHDF が急性肝不全、重症急性肺炎に対しての保険適応を獲得している。また、千葉大学では 2000 年に IL-6 の迅速測定検査を CHDF の抗サイトカイン療法の指標として導入した²⁵⁾。

諸外国の報告と大きく異なる点は本邦においては CHDF や CHF を施行する際に用いるカラムの膜素材による効果の違いに早くから着目している点である。

サイトカインの除去効率において PMMA 膜は PAN 膜や PS 膜と比べて明らかに効果的であるとの報告が認められる²⁶⁾。さらにこの PMMA 膜を用いた PMMA-CHDF は septic shock 症例に対して血圧上昇作用や尿量の増加作用も報告されており²⁷⁾、septic AKI の予防、治療に対して効果が期待できると考えられる。

9. Septic AKI に対して望ましい CHDF カラム

前述したように CHDF カラムの中でも PMMA は、サイトカインの除去効率に優れており臨床的な有効性が示されている²⁷⁾。しかし、サイトカインの除去が短時間での血圧上昇作用の直接的な説明にはなっていないとも考えられる。この点に関して我々は除去によって血圧上昇が期待できる内因性マリファナに対する PMMA-CHDF の除去効果を報告している²⁸⁾。また、PMX-DHP を施行した septic shock 症例に対して PMX-DHP 後に polymethylmethacrylate membrane hemofilter continuous hemodiafiltration (PMMA-CHDF) を行った群と polyacrylonitrile membrane hemofilter continuous hemodiafiltration PAN-CHDF を行った群および CHDF 未施行群における転帰と sepsis 関連因子の改善に関しての比較を行った。結果は、PMMA-CHDF 群が良好な転帰を示した (図 1) ($p=0.0190$)。また、PMMA-CHDF 群のみにおいて 3 日後の血中乳酸値が有意な低下を認めた (図 2~4)²⁹⁾。このように自験例からは特に septic AKI に対する CHDF カラムは PMMA 膜が最適であると考えられた。

また、本邦においては敗血症性ショックの治療法の一つとして Polymyxin B-immobilized fiber column-Direct hemoperfusion (PMX-DHP) が知られており、

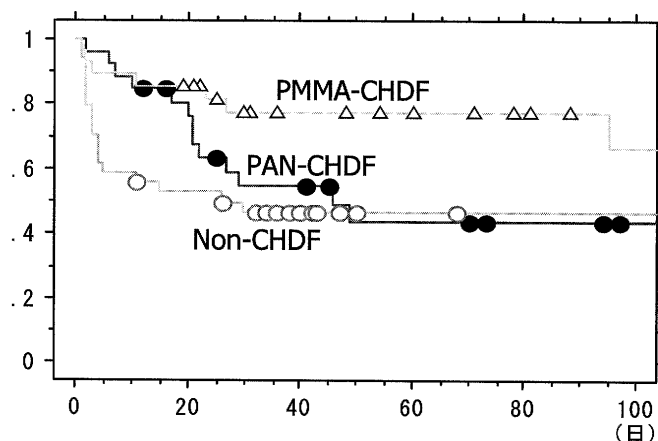


図1 PMX-DHP後のCHDF療法別の転帰

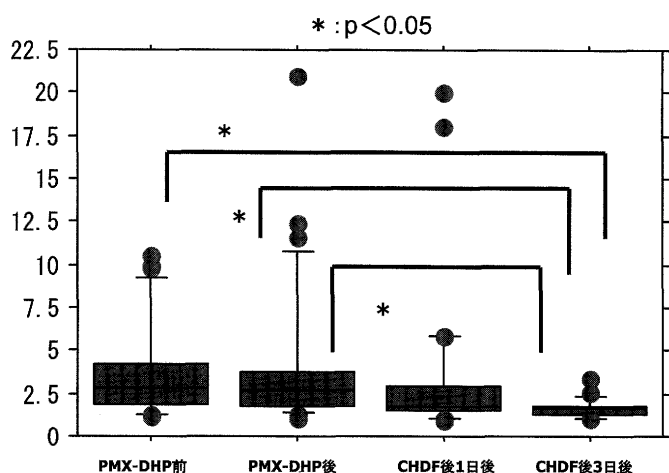


図2 PMMA-CHDF 群における血中乳酸値の変化

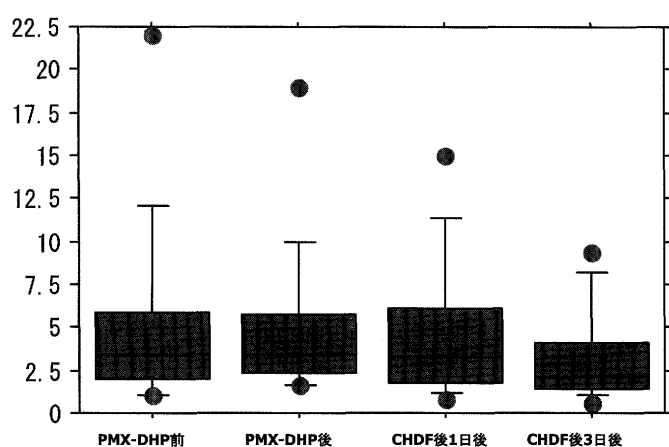


図3 PAN-CHDF 群における血中乳酸値の変化

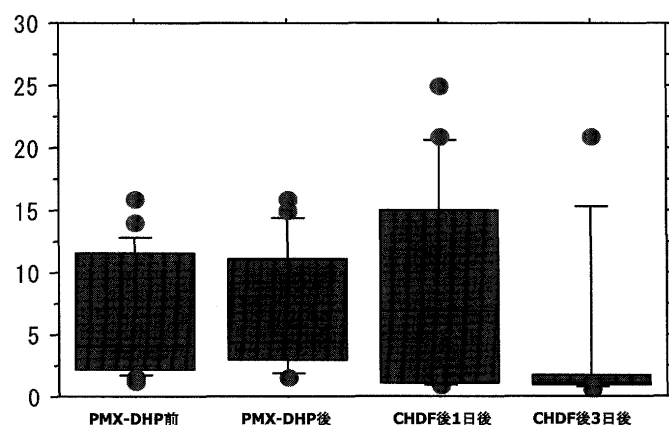


図4 CHDF 未施行群における血中乳酸値の変化

収縮期血圧の上昇や $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (P/F) 比の改善を中心として臨床効果の報告が認められる³⁰⁾。PMX が 1994 年に本邦で発売されて以来、多くの有効性を示す報告がなされているが、近年諸外国での臨床利用が可能となり、欧州を中心とした海外からもその有効性が示されている。AKI に対する PMX-DHP に関する報告としては、グラム陰性菌敗血症で発症する急性腎

不全に対する抑制効果のあることを無作為割付試験により検討した報告が認められる。この報告によると PMX-DHP 施行患者は apoptosis 誘導因子を低下させることで腎上皮細胞の apoptosis を低下させるとともに、糸球体透過性に関わる蛋白質である caspase-3, caspase-8 および caspase-9 の発現を回復させることで糸球体透過性を回復させることが *in vitro* の評価で示されている³¹⁾。また、欧州における 6 つの大学病院で実施されたオープンラベル無作為比較対照試験では、腹腔内感染症に続発した severe sepsis または septic shock の 36 例を対象とし、診断後 48 時間以内に PMX-DHP を 1 回 2 時間のみ施行した結果、PMX-DHP 施行症例は対照群と比較して入院後の持続的腎補助療法の必要性が減少していた³²⁾。このように PMX-DHP が septic AKI に有効である可能性も考えられる。

文 献

- 1) Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al: Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* **8**: 509-514, 2002
- 2) Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al: Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST kidney) investigation. Acute renal failure in critically ill patients: Multinational, multicenter study. *JAMA* **294**: 813-818, 2005
- 3) Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, et al: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* **104**: 343-348, 1998
- 4) De Mendonca A, Vincent JL, Suter PM, et al: Acute renal failure in the ICU: Risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* **26**: 915-921, 2000
- 5) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee-American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. *Chest* **101**: 1644-1655, 1992
- 6) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* **34**: 17-60, 2008
- 7) 内野滋彦: 新しい AKI の概念とその診断基準. *INTENSIVIST* **3**: 449-454, 2009
- 8) Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney Int* **66**: 1613-1621, 2004
- 9) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al: Acute dialysis quality initiative workshop. 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* **8**: R204-212, 2004
- 10) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* **39**: S1-266, 2002
 - 11) Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Defining and classifying acute renal failure: From advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med* **33**: 409-413, 2007
 - 12) Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* **34**: 1913-1917, 2006
 - 13) Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al: Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* **15**: 1597-1605, 2004
 - 14) 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* **11**: R31, 2007
 - 15) Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Crit Care* **10**: R73, 2006
 - 16) 江木盛時: Septic AKI. *INTENSIVIST* **3**: 575-585, 2009
 - 17) Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al: 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* **2**: 431-439, 2007
 - 18) Scheel PJ, Liu M, Rabb H: Uremic lung: New insights into a forgotten condition. *Kidney Int* **74**: 849-851, 2008
 - 19) Tracey KJ: Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Clin Invest* **117**: 289-296, 2007
 - 20) Bellomo R, Tipping P, Boyce N: Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines, from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* **21**: 522-526, 1993
 - 21) Hirasawa H, Sugai T, Ohtake Y, et al: Blood purification for prevention and treatment of multiple organ failure. *World J Surg* **20**: 482-486, 1996
 - 22) Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effect of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomized trial. *Lancet* **356**: 26-30, 2000
 - 23) VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* **359**: 7-20, 2008
 - 24) The RENAL Replacement Therapy Study Investigators: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* **361**: 1627-1638, 2009
 - 25) 平澤博之: Severe Sepsis/Septic Shock の病態生理と急性血液浄化法によるその制御. *日本急性血液浄化学会雑誌* **1**: 3-16, 2010
 - 26) Hirasawa H, Oda S, Matsuda K: Continuous hemodiafiltration of severe sepsis and septic shock. *Contrib Nephrol* **156**: 365-370, 2007
 - 27) Nakada T, Oda S, Matsuda K, et al: Continuous hemodiafiltration with PMMA hemofilter in the treatment of patients with septic shock. *Mol Med* **14**: 257-263, 2008
 - 28) Sakamoto Y, Mashiko K, Obata T, et al: Effectiveness of continuous hemodiafiltration using polymethylmethacrylate membrane hemofilter after polymyxin B-immobilized fiber column therapy of septic shock. *ASAIO J* **54**: 129-132, 2008
 - 29) 阪本雄一郎, 益子邦洋, 横田裕行: Sepsis の転帰と乳酸値および PMX-DHP 後における CHDF の hemofilter 選択に関する検討. *ICU と CCU* **34**: 555-559, 2010
 - 30) Sato T, Shoji H, Koga N: Endotoxin adsorption by polymyxin B immobilized fiber column in patients with systemic inflammatory response syndrome: The Japan experience. *Ther Apher Dial* **7**: 252-258, 2003
 - 31) Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, et al: Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factor. *Intensive Care Med* **34**: 1638-1645, 2008
 - 32) Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* **22**: 707-710, 1996