

# AKIのバイオマーカー

## point

- ▶ AKIバイオマーカーは、血清クレアチニン (sCr) よりも早期に腎障害を検出することからAKIの早期診断に用いられている。日本では尿中L-FABP、尿中NGALがAKIのバイオマーカーとして保険収載されている。
- ▶ AKIバイオマーカーはAKIの早期診断のみならず、腎代替療法の施行や死亡、CKDの進展といった患者予後予測にも有用である可能性が示されている。
- ▶ sCr値の上昇は認めないがAKIバイオマーカー（腎障害マーカー）が上昇している状態をsubclinical AKIと呼び、その臨床的意義が検討されている。

## 1 AKIバイオマーカーは血清クレアチニン値よりも早期に腎障害を検出

AKIは頻度が高く予後が悪い疾患であることが複数の研究から示され、AKIの早期診断・早期介入の必要性が認識されてきている。現行のAKIの診断基準にはsCr値が用いられているが、sCrは糸球体濾過量(GFR)よりも24~48時間程度遅れて変動するため、急性の変化をとらえきれない可能性がある。

これに対し、sCrよりも早期に腎障害を検出するというコンセプトのもと、複数の新規AKIバイオマーカーがここ十数年で研究開発されている(図1)<sup>1)</sup>。これらバイオマーカーは、腎機能を反映する血清クレアチニン尿量などの機能マーカーに対し、AKIの病態の主座である尿細管上皮細胞の傷害を検出する傷害マーカーと位置づけられる。その一部は既に臨床応用されAKIの早期診断に用いられており、日本においては尿中NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin)、尿中L-FABP (liver-type fatty acid-binding protein)、尿中NAG (N-acetyl-β-D-glucosaminidase) が保険診療下で測定可能となっている。

### 1) NGAL

上記バイオマーカーの中で世界的に臨床研究が最も多く実施されているバイオ

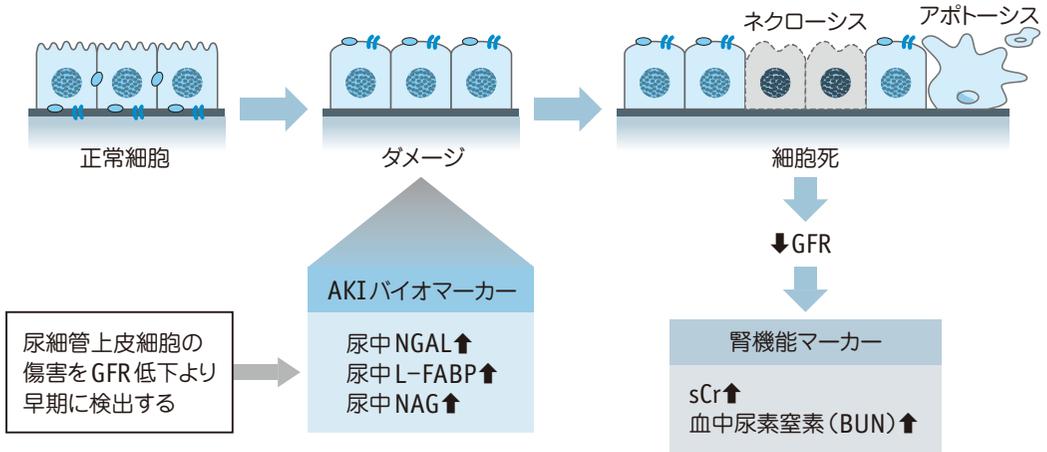


図1 ▶ sCrの上昇よりも早期に尿細管上皮細胞の傷害を検出するAKIバイオマーカー  
 NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin (好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン)  
 L-FABP: liver-type fatty acid-binding protein (肝臓型脂肪酸結合蛋白)  
 NAG: N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase

(文献1をもとに作成)

マーカーはNGALであろう。NGALは分子量25kDaのポリペプチドで、好中球のmatrix metalloproteinase-9 (MMP-9) に共有結合している蛋白として発見された。2005年、森らによりヒト急性腎不全の血液中や尿中でNGALが上昇していることが報告され、NGALが腎障害マーカーとして用いられる可能性が示された。基礎研究では、腎虚血再灌流モデル<sup>2)</sup>、シスプラチン投与モデル<sup>3)</sup>などのAKIを呈する動物モデルでNGALが上昇することが報告されている。生体内においては腎臓の遠位尿細管、大腸、肝臓、肺の上皮細胞が傷害されることで産生が誘導される。またNGAL産生は細菌感染時にも増加することが知られており、尿中NGALが上昇する機序は、遠位尿細管での産生増加、近位尿細管での再吸収不全に加え、感染に伴う上昇を考慮する必要がある。

わが国においては2017(平成29)年2月に保険収載され測定可能となった。基準値は、濃度30.5 (ng/mL) 以下、クレアチニン補正值2.17  $\mu$ g/gCre以下である。

## 2) L-FABP

L-FABPは、近位尿細管の低酸素・酸化ストレスにより誘導され、傷害時には尿細管周囲の虚血/再灌流障害による酸化ストレスから生じた過酸化脂質に結合し、細胞外に排出することで腎保護的に機能していると考えられている。NGALと同様、腎虚血再灌流モデル<sup>4)</sup>、シスプラチン腎症<sup>5)</sup>でもL-FABPが上昇すると報告されている。また、生体内ではL-FABPは腎障害のほか、肝障害においても

上昇することが報告されている。

わが国においては2011(平成23)年8月に保険収載され測定可能となった。基準値は8.4 $\mu\text{g/gCre}$ 以下である。

### 3) NAG

NAGは分子量11万~15万程度の酸性加水分解酵素である。近位尿細管上皮細胞の刷子縁に多く存在するため、尿細管細胞の傷害時に尿中NAGが上昇する。NAGは前立腺液、精子にも含まれるためこれらの混入で高値を示し、また排尿後測定までの時間が長ければ失活して本来よりも低値を示すことがある。

## 2 AKIバイオマーカーによるAKIの早期診断および予後予測

AKIバイオマーカーはsCrの上昇よりも早期に腎障害を検出できる性質を利用し、AKIの早期診断における精度が検討された。当初は心臓血管手術後や造影剤使用後といった腎障害起点がはっきりした場合のAKI診断におけるバイオマーカーの精度が評価され、有用であることが複数の研究から示された。その後、腎障害起点がはっきりせず腎障害の原因が複数混在するICU患者の場合においても、AKI早期診断に有用である可能性が示された<sup>6)</sup>。さらに、AKI早期診断のみならず腎代替療法の施行、腎代替療法からの離脱、AKIからの回復、入院期間や院内死亡といった予後とも関連することが報告されている(表1)。

表1▶ AKIバイオマーカーとの関連が報告されている予後

短期予後	AKIの診断, AKIからの回復 入院期間 腎代替療法の施行 腎代替療法からの離脱 院内死亡
長期予後	再入院 死亡 CKDへの進展

## 3 AKIバイオマーカーによる患者長期予後の予測

上述の通り、AKIの早期診断の臨床応用に期待されているAKIバイオマーカーであるが、実はAKIの早期診断のみならず、患者の長期予後予測にもAKIバイオマーカーが有用である可能性が複数の観察研究から報告されている。もともとAKI

は可逆性の腎機能障害であると考えられていたが、実はそうではなく長期的には高率にCKDへ移行することが近年知られてきており、AKIを発症すると後のCKD進展のハザード比が3.1倍、末期腎不全(end-stage renal disease; ESRD)に至るハザード比は8.8倍にもものぼることがメタアナリシスにより示されている<sup>7)</sup>。さらにAKIは長期的なCKD進展のリスクであるのみならず、死亡、主要心血管イベント(major adverse cardiac events; MACE)のリスクも高めることが報告されている。米国の心臓血管手術後のコホートでは、NGAL、L-FABPを含めた複数の尿中バイオマーカーの値が3年後の総死亡率と関連したとの報告がなされている<sup>8)</sup>。新規AKIバイオマーカーがAKI後の患者におけるリスク層別化の一助となる可能性がある。

## 4 新しい疾患概念—subclinical AKI

現在、KDIGO(国際腎臓病予後改善委員会)のAKI診療ガイドラインでは、sCr値や尿量といった機能マーカーのみでの評価でAKIの診断を行っている。一方で、sCr値が上昇しない程度の腎障害であっても、透析療法の施行や死亡率といった患者予後と関係することが観察研究から明らかになってきており<sup>9)</sup>、subclinical AKIという疾患概念が提唱され、その臨床的意義が検討されている(図2)<sup>10)</sup>。同時に、AKIの診断基準にNGALやL-FABPといった腎障害マーカーを組み入れるべきとの議論がなされている。

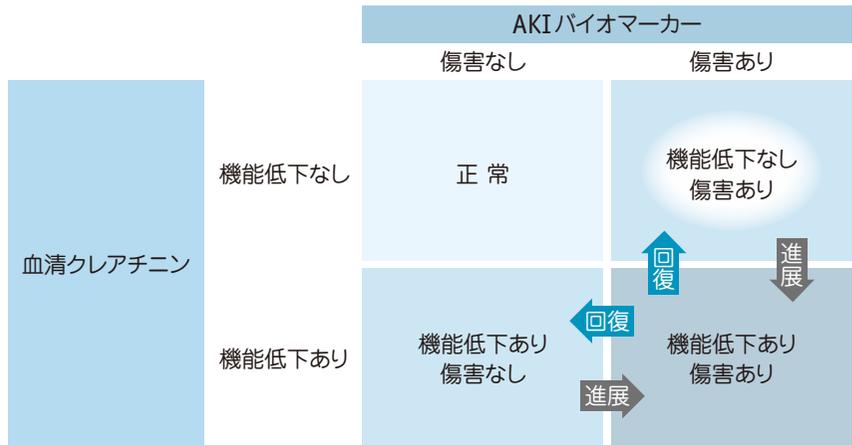


図2 ▶ 新しい疾患概念(subclinical AKI)

機能マーカー(sCr値、尿量)と傷害マーカー(新規AKIバイオマーカー)を組み合わせることで新たに提唱される疾患概念がsubclinical AKI。機能は障害されていないが傷害マーカー(主に尿細管傷害)が上昇している状態を言う。

(文献10をもとに作成)

## 1

## 薬物療法——(1)

## 利尿薬

## point

- ▶ AKIの予防および腎機能改善目的で利尿薬を使用しない。
- ▶ AKI時の利尿薬使用は、体液過剰の是正等のやむをえない場合に限る。
- ▶ 薬物療法開始前に十分な体液量評価を行い、体液量が減少した症例に利尿薬を投与する事態を避ける。
- ▶ バソプレシン受容体拮抗薬をはじめとする新規薬剤の今後のエビデンスにも目を向けていく必要がある。

## 1 AKI治療と利尿薬の関係

AKIの臨床所見として乏尿・無尿が出現した際、まず行うべきは体液量の適切な評価である。体液量減少時の乏尿・無尿に対して漫然と利尿薬を投与し続けては、病状を改善するどころかさるなる悪化を引き起こすのみである。それでは、体液量減少に続発したAKIのように利尿薬が禁忌と考えられる場面以外において、利尿薬の使用は推奨されるのだろうか。

ここで利尿薬という言葉を使ったが、利尿薬にもその作用機序によっていくつかの種類に分けられる。現在、日本および欧米の各学会からAKIの予防と治療に関するガイドラインが複数発表されているが、そのいずれにおいても言及されている利尿薬は主としてループ利尿薬である<sup>1)~4)</sup>。ループ利尿薬は比較的古くに開発され、臨床における長い使用経験とその強い利尿効果から、AKIなどの体液過剰をきたしやすい場面において頻用されてきた。そのため、現段階で最もエビデンスが集積していることがAKIのガイドラインで主として取り扱われる理由と考えられる。

本項ではAKIと利尿薬の関わりについて、まずAKI時に使用される利尿薬の分類について説明し、続いてループ利尿薬を中心とした各利尿薬について触れた後に、関連ガイドラインでの利尿薬の取り扱いについてまとめていく。

## 2 AKI時に使用される利尿薬の分類

現在多数の利尿薬が市場に出回っているが、その歴史は60年ほど前にさかのぼる。1950年代にアセタゾラミドやトリウムテレン、サイアザイド(チアジド)系利尿薬が相ついで開発され、その後1960年代に入りループ利尿薬やアルドステロン拮抗薬が開発・発売された。その後長らく、新規標的分子を持つ利尿薬は発売されなかったが、2010年に日本においてバソプレシンV<sub>2</sub>受容体を標的としたトルバブタンが新たに発売された。使用頻度の高い利尿薬について比較表を提示する(表1)。

表1▶ 利尿薬の比較

分類	ループ利尿薬	サイアザイド系利尿薬	アルドステロン拮抗薬	バソプレシン受容体拮抗薬
作用機序	ヘンレ係蹄 太い上行脚	遠位尿細管	遠位尿細管および 皮質集合管	髓質集合管
標的分子	Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> 共輸送体	Na <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> 共輸送体	ミネラルコルチコイド* 受容体	バソプレシンV <sub>2</sub> 受容体
代表的薬剤	フロセミド*	トリクロールメチアジド*	スピロノラクトン	トルバブタン
利尿効果	強い	弱い	弱い	強い
日本で使用可能な形態	経口 静注	経口	経口 静注	経口
利尿効果発現	1hr	1~2hr	3~8days	0~2hr
血中濃度半減期	0.5hr i.v./2hr p.o.	1.5hr	1.5hr	3~4hr
効果持続時間	3hr i.v./6hr p.o.	6hr	2~3days	12~24hr

利尿効果発現・血中濃度半減期・効果持続時間は各分類の代表的薬剤について記載

i.v.: 静脈, p.o.: 経口投与

(各添付文書より引用・改変)

バソプレシン受容体拮抗薬以外の利尿薬における効果の大部分は尿細管におけるNa再吸収の阻害によって発揮され、その利尿効果は作用部位におけるNa再吸収の割合に依存する。尿細管におけるNa再吸収の主たる領域は近位尿細管(60~70%)とヘンレ係蹄(20~30%)であり、ヘンレ係蹄に作用するループ利尿薬が強い利尿効果を持つ理由はここにある(図1)。AKIにおいて利尿薬が使用される場合、その理由の多くは体液過剰である。体液過剰を早期に是正するには強い利尿効果が求められ、そのため主としてループ利尿薬がAKIにおいて頻用されてきた。サイアザイド系利尿薬やアルドステロン拮抗薬は単独使用での利尿効果は強くなく、急性期ではループ利尿薬との併用以外ではあまり使用されていない。バソプレシン受容体拮抗薬は強力な利尿効果を持ち、うっ血性心不全合併時のAKIにおいて使用されることがある。

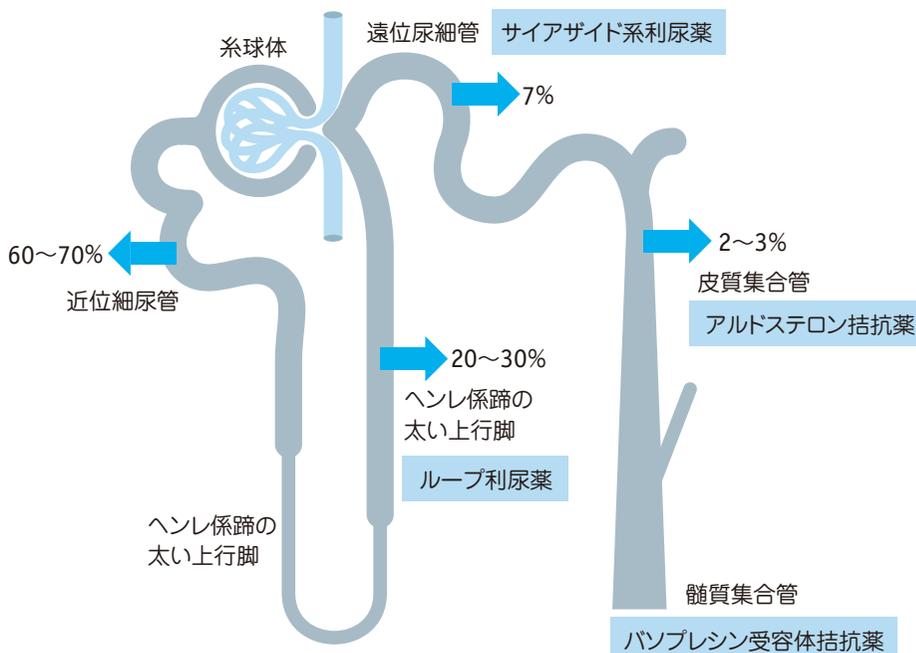


図1 ▶ 尿細管におけるNa再吸収の割合と各利尿薬の作用部位

## 3 AKIにおける各利尿薬

### 1) AKIとループ利尿薬

#### ① AKIそのものに対する予防・治療目的のループ利尿薬使用について

ループ利尿薬は、ヘンレ係蹄の太い上行脚において $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共輸送体を阻害してNaの再吸収を抑制する。同部位はネフロンにおけるNa再吸収の20～30%を占める部位であり、強力な利尿効果を発揮する。ループ利尿薬は、① $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 共輸送体を阻害することで酸素需要を低下させる、②尿量の増加により尿細管内の壊死性物質をwash outして閉塞を防ぐといった可能性を期待され、AKIでの使用について多くの研究がなされた薬剤である<sup>5)</sup>。

AKI予防を目的としたループ利尿薬の投与についてのランダム化比較試験(RCT)は複数報告されており<sup>6)~8)</sup>、それらをメタ解析した報告によると、ループ利尿薬は院内死亡率および腎代替療法(RRT)を必要とした割合のいずれにおいても有意な改善を示さなかった<sup>9)</sup>。また、AKIを発症した症例に対してループ利尿薬の効果を検討したRCTにおいても、それらのメタ解析では院内死亡率およびRRTを必要とした割合で、ループ利尿薬投与群における有意な改善は認められなかった<sup>9)</sup>。

以上のように、ループ利尿薬はAKIの予防と治療いずれにおいても現状では使

用を積極的に肯定するエビデンスに乏しい。しかしながら、AKIに合併する体液過剰に対しては臨床での使用経験が最も豊富な薬剤であり、実際、急性期の場合ループ利尿薬なしでの体液コントロールは考えにくい。そのため「AKIそのものに対する予防・治療」と「AKIに続発または合併した体液過剰是正」のうち、どちらを目的とした利尿薬使用かを明確に区別した上で、前者に対する目的での利尿薬使用は控えるべきであることを理解しておく必要がある。

## ② 体液過剰是正目的のループ利尿薬使用について

ループ利尿薬を体液過剰に対して使用する際には、その量と投与経路〔経口か経静脈投与か、経静脈投与ならばボラス（急速）投与か持続投与か〕が問題となる。ループ利尿薬は大部分が蛋白と結合した状態で血中に存在し、糸球体からは濾過されずに近位尿細管において尿細管腔に分泌される。ループ利尿薬の作用は用量依存性で、作用部位への到達量に依存している<sup>10)</sup>。増量によってその効果が増強するが、ある一定の用量以上では効果は飽和し、それ以上の利尿効果は発揮しない。この限界用量を最大有効量と言う。通常の腎機能では、フロセミドは10mgで効果を発揮しはじめ、40mgの静注で利尿効果は最大となり飽和する。経口投与の場合は、その生物学的利用率は約50%のため、おおむね静注量の2倍量が必要となる。心不全・肝硬変・腎不全の患者では、腎血流量の低下や近位尿細管でのループ利尿薬の分泌低下、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化によるNa再吸収の増加などの要因により、フロセミドの最大有効量は増大する<sup>10)</sup>。クレアチニンクリアランス20mL/min未満の腎不全患者では、フロセミドは120～160mgのボラス投与で利尿効果が飽和するとの報告がある<sup>11)</sup>。

また、投与経路によるループ利尿薬の効果の差異を検証した試験として、フロセミドの持続静注とボラス投与を比較したDOSE試験がある。DOSE試験は急性心不全患者を対象とし、持続静注と12時間ごとのボラス投与を比較している。結果は、投与方法により尿量、腎機能変化、退院後60日間における死亡・再入院・救急外来受診割合のいずれにおいても有意差を認めないというものであった<sup>12)</sup>。一方で、CKDにおいては、持続静注のほうがボラス投与よりも尿中Na排泄量が有意に増加したとする報告もある<sup>13)</sup>。

## 2) AKIとサイアザイド系利尿薬

サイアザイド系利尿薬は、遠位尿細管の $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$ 共輸送体を尿細管腔側から阻害し、Na再吸収を抑制する。遠位尿細管におけるNa再吸収は7%前後であり、利尿効果は小さい。そのため、利尿効果に期待する場面では一般にループ利尿薬との併用が行われる。サイアザイド系利尿薬の単独使用は降圧がその主たる目的であることが多く、その機序はNa利尿のほか、長期間の投与で起こる末梢血管