

モーニングセミナーから

消化管出血を契機に慢性腎臓病の急性増悪を きたした1例

高橋実代 中野志仁 清水和幸 山本祥代 井上裕紀
大西佐代子 松岡稔明 高見勝弘 兵頭俊武 谷山佳弘
有馬秀二

近畿大学医学部内科学教室 (腎臓内科部門)

抄 録

腎不全とは、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate ; GFR) の低下を中心とした腎機能障害が存在する病態であり、臨床経過により急性と慢性に分類される。

急性腎障害 (acute kidney injury ; AKI) とは、急速な腎機能低下を指す。従来の急性腎不全 (acute renal failure ; ARF) で定義される体液過剰や水電解質異常、その他の腎不全症状のみならず、腎臓へ侵襲が加わった際の初期段階を捉えることを目的としてきた概念である。

今回我々は急性腎障害の1例を経験した。AKIの原因は多岐にわたることから、鑑別診断を中心に文献的考察を加えて報告する。

Key words : 急性腎障害 (AKI), 慢性腎臓病急性増悪, 正常血圧性虚血性 AKI, FENa, FEurea

緒 言

急速に (数時間から数日の単位で) 腎機能の急激な低下をきたし、体液の恒常性維持が困難となった状態を、従来より急性腎不全 (acute renal failure ; ARF) と呼んでいた。しかし failure とは呼べない程度の早期段階の腎機能低下でも患者の予後に大きな影響を与えることが明らかにされ、また治療介入もできる限り早期から始めるべきであるという観点から、急性腎障害 (acute kidney injury ; AKI) という呼称が提唱されている。

AKI は、障害部位により①腎血流低下による腎前性 AKI, ②腎実質障害による腎性 AKI, ③腎以降の尿路閉塞による腎後性 AKI に分類されるが、臨床で、①急性尿細管壊死, ②腎前性腎障害, ③慢性腎臓病の急性増悪が多くみられる病態である¹。AKI では治療開始が遅れた場合には末期腎不全に移行する危険性が高く、早期に診断し治療を開始する事が重要である。

今回、我々は消化管出血を契機に慢性腎臓病の急性増悪をきたした1例について報告し、その診断・治療について考察する。

症例呈示

患者：77歳、男性。

主訴：食欲不振、全身倦怠感。

既往歴：

51歳 急性心筋梗塞, 61歳 胃癌 (幽門側胃切除術), 75歳 腹部大動脈瘤, 腸骨動脈瘤。

家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：機会飲酒。

内服薬：カルベジロール10 mg, アムロジピン2.5 mg, ニコランジル15 mg, アスピリン100 mg, クロピドグレル75 mg, エソメプラゾール20 mg, アゼセミド30 mg, 炭酸水素ナトリウム2 g。

現病歴：

2013年7月より徐々に腎機能が悪化し、腎硬化症による慢性腎臓病 (stage G4-5, A3) の診断で当院腎臓内科にて外来加療中であった。2015年4月22日より全身倦怠感、食欲不振が出現した。5月10日頃より腹痛が出現するとともに血便を1回認め、徐々に症状が増悪した。5月19日に当院を救急受診したところ、血液検査にて Blood Urea Nitrogen (BUN)

値, Creatinine (Cre) 値の上昇と貧血の進行を認め、消化管出血が疑われ緊急上部消化管内視鏡検査を施行したが, 明らかな活動性出血の所見は認めず, 慢性腎臓病の急性増悪の診断で加療目的に入院となった。

入院時現症:

身長159 cm, 体重40.0 kg, 体温36.8度, 血圧102/66 mmHg, 脈拍72回/分整, SpO₂ 99% (room air). 口腔内粘膜と舌の乾燥所見あり. 心音はリズム整で, 心尖部に収縮期雑音を聴取する. 呼吸音に異常はなし. 腹部は平坦, 軟で下腹部に圧痛所見あり, 反跳痛はなし. 皮膚のツルゴール低下所見あり. 直腸診では腫瘍や圧痛, 血液の付着はなし.

入院時検査所見を表1. に示す. 高カリウム血症と代謝性アシドーシスを認め, Cre 値は前回の外来受診時 (4.18 mg/dl) と比較して著明に上昇していた. Hemoglobin (Hb) 値についても前回の外来受診時 (11.1 g/dl) と比較して低下していた.

胸部X線では両肺野の透過性の低下を認めず, 心胸郭比 49%, 肋骨横隔膜角は sharp であった. 腹部単純 CT では上行結腸に憩室を多数認めたが, 腹水や free air は認めなかった. 腹部エコーでは, 両腎ともに萎縮があり, 腎盂の拡張は認めなかった. (図1.)

問診上, 下血を認めたとの病歴を聴取し, 抗血小板薬を内服中であったこと, 血液検査で Hb 値の低下がみられたことから, 消化管出血の可能性が考え

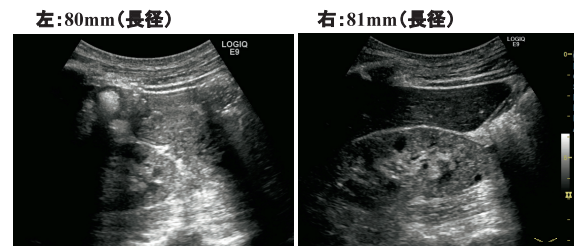


図1 腹部エコー検査

表1 入院時血液検査所見

〈生化学〉		〈内分泌〉		〈血球算定〉	
Na	134 mEq/L	BNP	222.1 pg/ml	RBC	2.46×10 ⁴ /μl
K	5.6 mEq/L			Hb	8.3 g/dl
Cl	108 mEq/L			Ht	23.4%
Ca	8.5 mg/dl	〈免疫〉		MCV	95 fl
Pi	8.2 mg/dl	CRP	0.04 mg/dl	MCHC	35.3%
BUN	182 mg/dl	P-ANCA	<3.0 EU	WBC	4.4×10 ³ /μl
Cre	7.05 mg/dl	C-ANCA	<3.0 EU	PLT	7.0×10 ⁴ /μl
Glu	102 mg/dl	抗GBM抗体	<2.0 U/ml	〈凝固系〉	
TP	6.5 g/dl			PT	13.7 sec
Alb	3.9 g/dl			PT(INR)	1.14
GOT	18 IU/L			APTT	57.9 sec
GPT	8 IU/L			FDP	31.9 μg/ml
LDH	147 IU/L				
CPK	115 IU/L				
〈尿検査〉		〈血液ガス分析〉			
尿定性		pH	7.198		
比重	1.011	PaO ₂	105.8 Torr		
pH	5.0	PaCO ₂	26.7 Torr		
蛋白	(1+)	HCO ₃ ⁻	10.2 mEq /L		
糖	(-)	ABE	-16.4 mEq /L		
潜血	(1+)				
U Na	65 mEq/L				
U K	21 mEq/L				
U Cl	71 mEq/L				
U UN	456 mg/dl				
U Cre	55 mg/dl				
U TP	23 mg/dl				
U NAG	3.3 U/L				
FE Na	4.8%				
FE urea	32.1%				

られた。

入院当日に施行した上部消化管内視鏡検査では明らかな出血の所見はみられず、第8病日に施行した下部消化管内視鏡検査では、上行結腸に憩室を多数認めたが、活動性出血の所見は認めなかった。(図2.)

また口腔内粘膜と舌の乾燥所見、皮膚のツルゴールの低下を認め、身体所見から脱水が疑われた。尿・血液検査では高カリウム血症と代謝性アシドーシスを伴う腎機能の悪化を認めており、AKIと診断した。腹部エコー所見で腎後性腎障害が否定的であったことから、腎前性と腎性の鑑別を目的として尿中電解質より Fractional Excretion of Na (FENa) および Fractional Excretion of urea (FEurea) の評価を行った。その結果、FENa > 1%であったが、FEurea ≤ 35%であったことから、腎前性 AKI と判断した。

細胞外液量低下の身体所見は文献により多少異なるが、表2^{2,3}の通り重症度が分類されている。本症例では、口渇感、口腔粘膜および舌の乾燥所見、皮膚ツルゴールの低下、血圧低下を認め、脱水の程度としては中等度と判断し、体重の約4-8%の体液喪失量と推定した。

消化管出血の可能性が疑われたことから絶飲食とし、体液喪失量を体重の8% (約3.0L) と仮定して、血圧や尿量をモニタリングしながら2-3日間で補

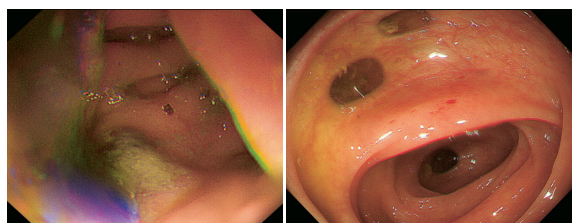


図2 消化管内視鏡検査 (左) 胃 (右) 上行結腸

正することを目標に輸液計画を立てた。高カリウム血症を呈していたことからカリウムフリーの製剤を基本とした。Na 喪失量は約420 mEq (140 mEq/L × 3.0 L) となり、通常1日あたりの維持量として Na 60~80 mEq/day が必要であることから、3日目までの必要な Na は約600 mEq と推定した。推定された喪失量をもとに輸液製剤を選択し、また貧血および代謝性アシドーシスの是正を目的として、初日に濃厚赤血球4単位の輸血、7%炭酸水素ナトリウム100 ml の投与を行いながら、表3.の通り輸液を行った。

臨床経過を図3.に示す。輸液療法を開始後、尿量

表3 輸液計画

体液喪失量 : 40kg × 8% = 約3L
 Na喪失量 : 140 (mEq/L) × 3 (L) = 420mEq
 通常、1日あたりNaの維持量として 60mEq~80mEq/dayは必要
 従って、3日目までの必要なNaは約600mEq

	入院当日	2日目	3日目
点滴メニュー	生理食塩水 500ml ソルデム1* 100ml × 2 メイロン* 100ml	ソルデム1* 500ml × 3 メイロン* 100ml	ソルデム1* 500ml × 3
Na投与量	250mEq	218mEq	135mEq
Na総投与量		603mEq	
自由水	1600ml	1600ml	1500ml

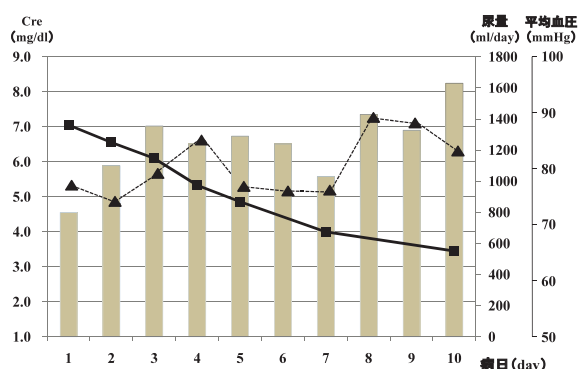


図3 臨床経過 Cre (実線グラフ)、尿量 (棒グラフ)、平均血圧 (点線グラフ)

表2 細胞外液量減少時の身体所見

	軽度	中等度	高度
精神状態	元気	疲れ、いらだち	無関心、脱力感
口渇感	目立たない	あり	あるがうまく飲めない
心拍数	正常	正常~上昇	頻脈
目のまわり	正常	やや窪む	深く窪む
口や舌	湿潤	乾燥	強く乾燥
皮膚の緊張度	低下なし	低下あり (2秒以下)	低下あり (2秒以上)
四肢の体温	暖かい	冷感	冷感、チアノーゼ
尿量	正常~減少	減少	減少
血圧	低下なし	低下あり	ショック状態
体液喪失量	体重(kg) × 0-4%	体重(kg) × 4-8%	体重(kg) × 8-12%

文献2, 3より引用, 改変

の増加とともに Cre 値は低下傾向となり、第7病日目で外来時の値にまで改善した。高カリウム血症や代謝性アシドーシスも改善し、濃厚赤血球を輸血後も貧血の進行や下血がみられないことを確認し、第17病日に退院とした。

考 察

急性腎障害 (acute kidney injury ; AKI) の概念は、軽度の腎機能低下が生命予後に影響する重要な因子であるとする観察研究に基づいている。すなわち AKI は従来の急性腎不全 (acute renal failure ; ARF) の概念である「腎機能が急激に低下し不全状態となった結果、体液の恒常性が維持できなくなった状態」に加え、「何らかの原因により急激に腎臓の細胞が障害されるものの、機能不全に先行して比較的軽度の腎機能低下しか示さない状態」を包含している。さらに ARF では統一されていなかった診断基準が AKI では統一される事になり AKI の頻度や予後、病態の解明を目的とした臨床研究が大きく進んでいる。

2012年に提唱された Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) のガイドライン⁴において、AKI の診断基準は、①48時間以内に Cre 値が0.3 mg/dl 以上増加する、②7日間以内に確認されているか、推定されるベースラインの Cre 値から1.5倍に増加している、③尿量が6時間で0.5 ml/kg/時未満、のいずれかを満たすこととされている。AKI は、障害部位により①腎血流低下による腎前性、②腎実質障害による腎性、③腎以降の尿路閉塞による腎後性に分類される。表4. のように原疾患や障害部位により病態や治療法が大きく異なるため、原因を特定することが重要である。体液量減少を含む腎血流の低下は、腎前性、腎性のどちらの原因ともなり得る。

腎前性と腎性の鑑別については、主に FENa や FEurea の有用性が知られている。FENa とは、糸球体で濾過された原尿中の総 Na のうち、実際に尿中に排泄された Na 量の割合 (%) を示す。FENa < 0.1~1% の場合は腎前性、FENa > 1% の場合は腎性と定義されている。一方 FEurea は、糸球体で濾過された原尿中の総 Urea のうち実際に尿中に排泄された Urea 量の割合 (%) を示す。FEurea ≤ 35% の場合は腎前性、FEurea > 50% の場合は腎性と定義されている。FENa は FEurea と比較して感度、特異度ともに高いことが報告されている。しかし FENa は利尿剤を内服している患者においては FEurea と比較し感度が低いと報告されている(表5)⁵⁻⁹。利尿剤として一般的に用いられるループ利尿剤やサイア

表4 AKI (Acute Kidney Injury) の原因

1. 腎前性(腎血流低下)
①体液量の減少 出血、嘔吐、下痢、利尿剤、高血糖、低アルブミン血症(ネフローゼ症候群、肝硬変) ②心拍出量の低下 鬱血性心不全、心筋梗塞、心タンポナーデ、閉塞人工呼吸 ③血管抵抗の変化 敗血症、降圧薬、血管拡張薬、アナフィラキシー、NSAIDs、ACE阻害薬、ARB ④血管の狭窄閉塞 腎動脈の血栓、塞栓、大動脈解離
2. 腎性(腎実質障害)
①糸球体 急性糸球体腎炎、急速進行性糸球体腎炎、播種性血管内皮障害候群(DIC) 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)/溶血性尿毒症候群(HUS) ②原細管 1) ATN(Acute Tubular Necrosis;急性原細管壊死) ・虚血性:体液量の減少(腎前性からの移行)、低血圧、敗血症 ・中毒性:外因性(造影剤、アミノグリコシド、アムホテリシンB、シスプラチン、重金属) 内因性(ミオグロビン、ヘモグロビン、骨髄腫) 2) 原細管閉塞 結晶形成(尿酸、シュウ酸カルシウム、アシクロビル)、免疫グロブリン凝集 ③間質 薬剤性急性間質性腎炎、細菌性腎盂腎炎、細胞浸潤(リンパ腫、サルコイドーシス)

表5 急性腎障害の診断における FENa, FEurea の感度、特異度

	FENa	FEurea
Sensitivity		
For prerenal azotemia	78%-96%	48%-92%
For prerenal azotemia, on diuretic	29%-63%	79%-100%
For intrinsic causes	56%-75%	68%-75%
Specificity		
For prerenal azotemia	67%-96%	75%-100%
For prerenal azotemia, on diuretic	81%-82%	33%-91%
For intrinsic causes	78%-100%	48%-98%

文献5, 6, 7, 8, 9より引用, 改変

ザイド系利尿剤は腎臓内の太いヘンレ係蹄上行脚あるいは遠位尿細管腔側にある Na/K/2Cl 共輸送体を阻害して利尿作用を惹起する。それゆえ利尿剤を内服している患者ではナトリウム排泄が促進されている状態であるため、FENa は高値となる。したがって利尿剤を内服している症例においては腎前性腎障害と腎性腎障害との鑑別には FEurea の方が有用であると考えられる。実際、本症例では FENa が4.8%と高値であったが、FEurea が35%以下であったことから腎前性腎障害と診断した。

一般的に腎前性の要素が高度であれば、体液量や心拍出量の減少に伴い低血圧が生じる。しかし本症例では血圧低下が軽度であるにも関わらず、高度な腎機能の悪化をきたしていた。体液量の減少が生じると平均動脈圧が80~180 mmHg の範囲内であれば、傍糸球体装置による尿細管糸球体フィードバック (tubuloglomerular feedback ; TGF)、輸入細動脈の筋原反応およびレニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin-aldosterone system ; RAS) により GFR を保持する方向へと働く。これを腎臓の

自己調節能という。しかし高齢者においては、明らかな低血圧がないか、あっても軽度にとどまる場合にも高度なGFRの低下によるAKIを認める事がある。これを正常血圧性虚血性AKI(normotensive ischemic AKI; NT-AKI)という¹⁰。NT-AKIは、もともと高血圧などにより高度な動脈硬化のある患者において相対的な血圧低下で起こることが多く、腎臓の自己調節能の破綻がその病態であるとされる。腎臓の自己調節能の破綻により、平均動脈圧が80 mmHgを維持できていてもGFRは低下するため、正常な腎血流を維持するためには平均動脈圧を100 mmHg以上に維持することが必要となる。NT-AKIは輸入細動脈が器質的あるいは機能的に狭小化している場合、あるいは輸出細動脈の収縮反応が悪い場合に生じる。つまり高齢者に多くみられる動脈硬化などの器質的狭窄や、重症感染症などによる機能的な輸入細動脈の収縮や輸出細動脈の拡張が生じているときに起こりやすい。本症例では、動脈硬化性疾患が既往にあることから、平均動脈圧が80 mmHg程度であったにも関わらず自己調節能が低下していたためにGFRが低下し、NT-AKIをきたしたと考えられる。

保存期慢性腎臓病の経過中、種々の因子により急速に腎機能が低下することはしばしば経験される。表4.の分類は本症例のような保存期慢性腎臓病の急性増悪例においても適用でき、同様に鑑別を行うことで適切な治療が可能となる。保存期慢性腎臓病の急性増悪例について検討した報告において、原疾患として最も多いものは腎硬化症であり、最も頻度の高い急性増悪因子は脱水であった¹¹⁻¹³。これらの結果は、動脈硬化を基盤とした細動脈レベルでの自己調節能の低下を反映したものと考えられ、NT-AKIの概念の重要性を示しているといえる。

実際に治療を行う際は、身体所見から体液喪失量がどの程度か判断し、どの輸液製剤をどの位の量、またどの位の時間で投与するかが重要である。体液喪失量は、身体所見(口渇感、皮膚の緊張度、頸静脈の虚脱)やVital Sign(意識レベルの低下、尿量低下、頻脈、低血圧)から軽度であれば体重の0-4%、中等度であれば4-8%、高度であれば8-12%と推定できる^{2,3}。短時間で全喪失量を是正すると溢水をきたす可能性があることから、特に高齢者においては2-3日間程度で補正を行う。ただし血圧低下が著明で、循環血液量減少性ショックをきたしている場合は、この範疇を逸脱して補液を行ってもよい。投与する製剤については細胞外液や開始液を用いる。また維持量として必要水分量1500-2000 ml、またNa 60-80 mEqを欠乏量に上乗せして投与す

る必要がある。以上の点に注意しながら輸液計画を立てることが、安全かつ適切な治療において必須である。

本症例のように慢性腎臓病患者において急性増悪を認めた場合には、動脈硬化性疾患をはじめとする基礎疾患の有無や利尿剤などの投与歴を確認するとともに、FENaやFEureaといった指標を用いて適切に病態を把握し治療を行うことが重要と考えられる。

文 献

1. Lameire N, et al. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2: 364-377, 2006
2. Duggan C. Santosham M. Glass RI. The management of acute diarrhea in children; oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *MMWR* 1992; 41 (No. RR-16): 1-20
3. EBMのためのベストアプローチ臨床検査ガイド 中外医学社 2006 p102-p103
4. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int suppl*, 2: 1-138, 2012
5. Pépin MN. Bouchard J. Legault L. Ethier J. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 566-573
6. Bagshaw SM. George C. Bellomo R. ANZICS Database Management Committee. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care* 2007; 11: R68
7. Carvounis CP. Nisar S. Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002; 62: 2223-2229
8. Lim DH. Jeong JM. Oh SH. et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in evaluating patients with acute kidney injury with diuretics treatment. *Korean J Nephrol* 2009; 28: 190-198
9. Diskin CJ. Stokes TJ. Dansby LM. Radcliff L. Carter TB. The comparative benefits of the fractional excretion of urea and sodium in various azotemic oliguric states. *Nephron Clin Pract* 2010; 114: c145-c150
10. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 357: 97-805, 2007
11. 久保充明, 武田一人, 原田篤実 慢性腎不全の急性増悪に関する検討 日腎会誌 Vol. 36 (1994) No. 2 p163-p171
12. Ackerman GL. Flanigan WJ. Reversible insufficiency in chronic renal disease. *JAMA* 197: 749-753, 1966
13. First MR. Ettenger M. Robson M. Pollak VE. Ooi BS. Goldberg M. Acute deterioration in renal function in patients with preexisting renal insufficiency. *Arch Intern Med*. 144: 2233-2238, 1984
14. 鍋島俊隆, 杉浦伸一. 症例から学ぶ輸液療法-基礎と臨床応用 株式会社じほう 2005: 32-33, 62-65