

一般口演 | 医療データ解析

一般口演5

医療データ解析

2021年11月19日(金) 14:10 ~ 16:10 G会場 (2号館3階232+233)

[2-G-2-03] Real World Dataを用いた急性腎障害(AKI)からの回復期間に影響を及ぼす因子の探求

*折戸 郁星¹、塩谷 真奈¹、新島 辰弥¹、檜山 麻里子²、安井 繁宏²、兵頭 勇己²、畠山 豊²、堀野 太郎³、寺田 典生³、奥原 義保² (1. 高知大学 医学部医学科 先端医療学コース, 2. 高知大学 医学部 附属医学情報センター, 3. 高知大学 医学部 内分泌代謝・腎臓内科)

*Ikuse Orito¹, Mana Shiotani¹, Tatsuya Nijima¹, Mariko Hiyama², Shigehiro Yasui², Yuki Hyohdoh², Yutaka Hatakeyama², Taro Horino³, Yoshio Terada³, Yoshiyasu Okuhara² (1. 高知大学 医学部医学科 先端医療学コース, 2. 高知大学 医学部 附属医学情報センター, 3. 高知大学 医学部 内分泌代謝・腎臓内科)

キーワード：AKI (Acute Kidney Injury), recovery period, Real World Data, Hyperuricemia, Hypouricemia

【背景】急性腎障害（AKI: Acute Kidney Injury）は急激な腎機能低下を呈する症候群で、発症すると腎予後・生命予後が不良となる。また、AKIからの回復にかかる期間が長いほど腎予後が悪化することが知られているため、AKIからの早期回復が重要である。【目的】既知のAKI発症リスク因子が、腎機能低下からの回復に要する期間にどのように影響を及ぼすか、Real World Dataを用いて調べる。【方法】高知大学医学部附属病院の病院情報システムに保存されている、1981年から2019年の間に初めてAKIを発症した患者のデータのうち、baseline eGFRが150以下で、発症後血清クレアチニン値及び発症前尿酸値を測定した患者のデータ（n=9102）を抽出した。AKI発症リスク因子である性別、年齢、AKIステージ、手術歴、糖尿病、がんなどを中心に説明変数とし、AKI発症後7日以内にベースラインまで回復するかどうかを目的変数としてロジスティック回帰分析を行った。【結果】短期間で回復するAKI発症リスク因子として“baseline eGFR60未満”，“輸液”，“造影剤”，“心臓手術”，“胸部手術”，“血管手術”，“高尿酸”が、回復に時間がかかるAKIの発症リスク因子として“年齢”，“AKIステージ2”，“AKIステージ3”，“がん”，“ループ利尿剤”，“その他の利尿剤”，“抗生剤”，“低尿酸”が挙げられた。【考察】AKI発症リスク因子の中には、短期間で回復するAKIの発症リスク因子と回復に時間がかかるAKIの発症リスク因子が混在していた。発症機序の異なる2種類のAKI、つまり脱水による一時的な急激な腎機能低下によるAKIと、腎臓へのダメージによる慢性的かつ重篤な腎機能低下によるAKIが混在していることが考えられ、予後の違いに影響する可能性があるとし唆される。

Real World Data を用いた急性腎障害(AKI)からの 回復期間に影響を及ぼす因子の探求

折戸 郁星^{*1}、塩谷 真奈^{*1}、新島 辰弥^{*1}、檜山 麻里子^{*2}、安井 繁宏^{*2}、
兵頭 勇己^{*2}、畠山 豊^{*2}、堀野 太郎^{*3}、寺田 典生^{*3}、奥原 義保^{*2}

*1 高知大学 医学部医学科 先端医療学コース、*2 高知大学 医学部 附属医学情報センター、
*3 高知大学 医学部 内分泌代謝・腎臓内科

Searching for factors that influence the recovery period from acute kidney injury (AKI) with Real World Data

Ikuse Orito^{*1}, Mana Shiotani^{*1}, Tatsuya Nijima^{*1}, Mariko Hiyama^{*2}, Shigehiro Yasui^{*2}, Yuki Hyohdoh^{*2}, Yutaka Hatakeyama^{*2}, Taro Horino^{*3}, Yoshio Terada^{*3}, Yoshiyasu Okuhara^{*2}

*1 Center for Innovative and Translational Medicine, Kochi Medical School, Kochi University,

*2 Center of Medical Information Science, Kochi Medical School, Kochi University,

*3 Department of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Kochi Medical School, Kochi University

[Background] Although the risk factors for onset of AKI have been studied by many researchers, there are few researches of factors involved recovery from AKI. [Purpose] We investigated the effect of known risk factors for onset of AKI on the time required for deterioration of renal function to recovery. [Methods] We extracted the patients with a first episode of AKI at Kochi Medical School Hospital from 1981 to 2019. Logistic regression was used to explore the association between the risk factors for onset of AKI and recovery period from AKI. [Results] Baseline eGFR<60, infusion, contrast medium, heart surgery, thoracic surgery, vascular surgery, and hyperuricemia were the risk factors for onset of AKI required 7 days or less for recovery. Age, AKI stage 2, AKI stage 3, cancer, loop diuretic, other diuretics, antibiotic, and hypouricemia were the risk factors for onset of AKI required more than 7days for recovery. [Conclusions] This study suggested the existence of the risk factors for onset of AKI that required a short time for recovery and the risk factors for onset of AKI that required a long time for recovery.

Keywords: AKI (Acute Kidney Injury), recovery period, Real World Data, Hyperuricemia, Hypouricemia.

1. 緒論

急性腎障害(AKI; Acute Kidney Injury)は急激な腎機能低下を呈する症候群であり、発症すると腎予後・生命予後が不良となるため問題とされている。近年、高齢化・生活習慣病の増加・医療技術の複雑化などの影響を受け、AKIの発症率は増加している¹⁾。さらに、AKIの重症度が高くなるにつれて、死亡率・在院日数・医療費が増大することが知られているため、経済的にも重要な問題である²⁾。このような状況を受けて、AKIの発症に関与する因子を解明するために先行研究が行われてきた。これまでに利尿剤、抗がん剤、造影剤などの薬剤、高血圧、糖尿病、高尿酸血症、低尿酸血症などの疾患、加齢、手術などがAKI発症リスク因子として報告されている³⁾。また、AKIからの回復にかかる期間が長くなるほど腎予後が悪化し⁴⁾、慢性腎不全に移行するリスクが高まることが明らかになっている⁵⁾。

このような背景を踏まえ、AKIから早く回復することが予後悪化を防ぐために必要であると言える。現在、AKI発症リスク因子については解明が進んでいるが、AKIからの回復に関してそれらの因子がどのような役割を果たすかについては、詳しく分かっていない。回復に影響を及ぼす因子を解明することは、AKIからの早期回復に向けて治療を進める上で、重要な手掛かりになると考える。

2. 目的

先行研究でAKI発症リスク因子と判定されている因子が、AKIによる腎機能低下からの回復に要する期間にどのような影響を及ぼすか、Real World Dataを用いて調べる。

3. 方法

高知大学医学部では、1981年の附属病院開院以来、Integrated Medical Information System(IMIS)と呼ばれるオーダメントリシステムが運用されている。IMISに蓄積された患者基本情報、来院日、入院日、退院日、検査オーダー情報、処方・注射オーダー情報、臨床検査結果、医師が登録した病名、および実行された処置・手術情報は自動的に匿名化処理され、さらに日付情報も各患者の生年月日からの相対日付に変換され、仮想化システムとして構築された解析用データウェアハウス(DWH)であるRetrieval sYstem for Open Medical Analysis(RYOMA2)に保存されている。今回の解析に用いたデータは、RYOMA2に保存されている、1981年から2019年の間に初めてAKIを発症した患者のデータのうち、baseline eGFRが150以下で、発症後7日以内に血清クレアチニン値を測定し、発症前30日以内に尿酸値を測定した患者を対象とした。AKI発症の判定にはKDIGO(2012)の診断基準を用いた⁶⁾。KDIGOの診断基準では血清クレアチニン値、尿量に関して基準値を定めており、どちらかが基準を満たした場合にAKIと診断するとされている。このうち、尿量についてのデータはRYOMA2で取得できないこと、尿量の減少を診断基準に含めることの意味は少ない可能性があることから、本研究ではAKIの診断基準としてKDIGOの血清クレアチニン値の基準のみに従うこととした。KDIGO基準の血清クレアチニン値に関する診断基準ではAKIは、「48時間以内に血清クレアチニン値が0.3mg/dl以上上昇した場合または血清クレアチニン値がそれ以前7日以内に判っていたか予想

される基礎値より 1.5 倍以上の増加があった場合」と定められている。条件を満たすデータの抽出は SQL によりクエリを作成して行った。

先行研究で AKI 発症リスク因子と判定されている性別、年齢、AKI ステージ、尿酸値、AKI 発症前から 2 日間の間に実施された手術、AKI 発症前に登録された病名、AKI 発症時に処方されていた処方に加え、AKI 発症後から 7 日間の間に実施された輸液などを本研究でのリスク因子とした。また、AKI からの回復を血清クレアチニンがベースライン以下になることと定義した。

尿酸値について、先行研究により、尿酸値と AKI 発症率の関係は U 字型のふるまいをすることが示されているため、尿酸値はカテゴリー変数として扱った。尿酸値(UA)を、 $UA < 2.5$, $2.5 \leq UA < 3.0$, $3.0 \leq UA < 3.5$, $3.5 \leq UA < 4.0$, $4.0 \leq UA < 4.5$, $4.5 \leq UA < 5.0$, $5.0 \leq UA < 5.5$, $5.5 \leq UA < 6.0$, $6.0 \leq UA < 6.5$, $6.5 \leq UA < 7.0$, $7.0 \leq UA$ の 11 群にカテゴリー分けした。baseline eGFR について、eGFR は血清クレアチニン値、性別、年齢で計算される値であり、baseline eGFR が 60 未満の状態が 3 か月以上持続することは、慢性腎臓病の診断基準の 1 つである。今回は、baseline eGFR が 60 未満の患者と 60 以上の患者の 2 群に分けてカテゴリー化した。

統計的手法としてはロジスティック回帰分析を用いた。解析に用いた目的変数は AKI 発症後 7 日以内にベースラインまで回復するかどうか(回復した:1、回復しなかった:0)、説明変数は先に述べたリスク因子とした。AKI ステージはステージ 1 を、尿酸は $5.0 \leq UA < 5.5$ を reference とした。解析はすべて R(4.0.3)で実施した。有意水準は 0.05 とした。

4. 結果

図1のように、条件に従い患者を抽出した結果、初回 AKI 判定日から 7 日間の間に血清クレアチニン値を測定していた患者は 11208 名であった。そのうち、baseline eGFR が 150 以下の患者は 10084 名であった。さらにそのうち、AKI 発症前 30 日以内に尿酸値を測定している患者 9102 名を選び出し、最終的に AKI 回復患者 3029 名、AKI 非回復患者 6073 名を対象として解析を行った。

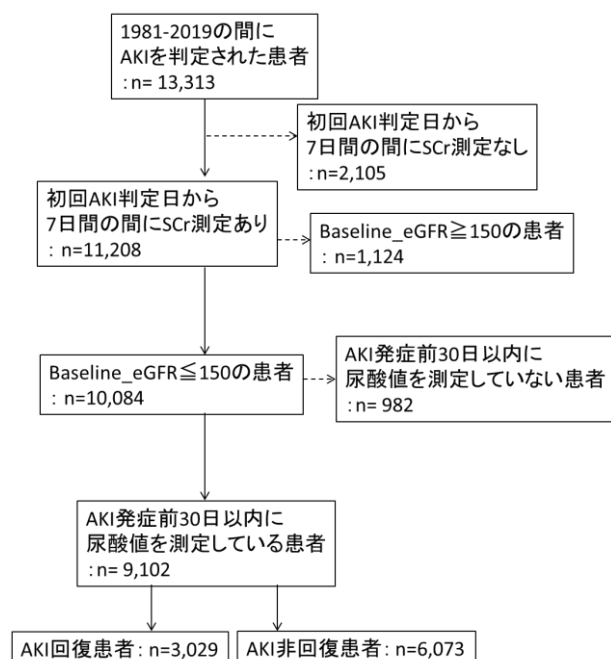


図 1 各抽出条件における対象患者数

回復群と非回復群の記述統計についてまとめたものを表 1 に示す。“AKI ステージ”、“baseline eGFR”、“輸液”、“心不全”、“抗生剤”、各種手術や“尿酸”などの項目で有意差が示された。

表 1 回復群、非回復群における患者特徴
(赤字が有意差を示した項目)

	回復群	非回復群	p
n	3029	6073	
male	1877(62.0%)	3664(60.3%)	0.132
age	69(77-59)	69(77-59)	0.096
AKI stage1	2600(85.8%)	4858(80.0%)	<0.001
AKI stage2	317(10.5%)	916(15.1%)	<0.001
AKI stage3	112(3.7%)	299(4.9%)	0.008
baseline eGFR	56.4(81.5-33.1)	72.3(96.8-46.8)	<0.001
baseline SCr	0.93(1.50-0.70)	0.75(1.10-0.60)	<0.001
輸液	2360(77.9%)	4275(70.4%)	<0.001
糖尿病	1012(33.4%)	2008(33.1%)	0.741
高血圧	1497(49.4%)	2772(45.6%)	<0.001
高脂血症	508(16.8%)	906(14.9%)	0.021
心不全	1001(33%)	1635(26.9%)	<0.001
脳血管疾患	671(22.2%)	1184(19.5%)	0.003
動脈・細動脈・毛細血管の疾患	565(18.7%)	859(14.1%)	<0.001
がん	1476(48.7%)	3652(60.1%)	<0.001
肝疾患	717(23.7%)	1588(26.1%)	0.010
NSAID	545(18.0%)	1149(18.9%)	0.284
ACE阻害剤	200(6.6%)	351(5.8%)	0.120
ARB	304(10%)	496(8.2%)	0.003
抗生剤	320(10.6%)	806(13.3%)	<0.001
抗がん剤	234(7.7%)	502(8.3%)	0.373
ループ利尿剤	624(20.6%)	1304(21.5%)	0.338
サイアザイド系利尿剤	57(1.9%)	103(1.7%)	0.525
その他の利尿剤	308(10.1%)	742(12.2%)	0.004
造影剤	53(1.7%)	87(1.4%)	0.247
心臓手術	287(9.5%)	226(3.7%)	<0.001
胸部手術	41(1.4%)	22(0.4%)	<0.001
血管手術	136(4.5%)	116(1.9%)	<0.001
尿酸	5.8(7.5-4.4)	5.3(6.9-3.8)	<0.001
baseline eGFR <60	1637(54%)	2256(37.1%)	<0.001

ロジスティック回帰分析の結果、考慮した因子について AKI 回復に関するオッズ比を得た。その結果を表2に示す。ここで UA は 11 の群に分けられた尿酸値のことで、それぞれのオッズ比は尿酸値が 5.0mg/dL 以上 5.5mg/dL 未満のグループのオッズ比を基準とする値とした。AKI ステージはステージ1のグループのオッズ比を基準とする値とした。

解析の結果、有意なオッズ比を示した AKI 発症リスク因子のうち、1より大きいオッズ比を示す、短期間で回復する AKI 発症リスク因子として“baseline eGFR60 未満”、“輸液”、“造影剤”、“心臓手術”、“胸部手術”、“血管手術”、“高尿酸”が挙げられた。1より小さいオッズ比を示した、回復に時間がかかる AKI の発症リスク因子として“年齢”、“AKI ステージ2”、“AKI ステージ3”、“がん”、“ループ利尿剤”、“その他の利尿剤”、“抗生剤”、“低尿酸”が挙げられた。

次に、表2をもとに図2を作成した。95%信頼区間が点線より右にあるものはオッズ比が有意に 1 より大きい、短期間で回復する AKI 発症リスク因子、左にあるものはオッズ比が有意に 1 より小さい、回復に時間がかかる AKI の発症リスク因子である。

表 2 ロジスティック回帰分析におけるオッズ比
(赤字が有意と判定された項目)

	OR(95%CI)	p
male	1.01 (0.92,1.11)	0.78
age	0.99 (0.99,1.00)	0.001
baseline eGFR<60	1.71 (1.54,1.90)	<0.001
AKI stage2 (ref: stage1)	0.68 (0.59,0.79)	<0.001
AKI stage3 (ref: stage1)	0.68 (0.54,0.86)	<0.001
輸液	1.53 (1.38,1.71)	<0.001
糖尿病	0.93 (0.84,1.03)	0.18
高血圧	0.92 (0.83,1.02)	0.12
高脂血症	0.97 (0.85,1.11)	0.66
心不全	1.05 (0.93,1.17)	0.44
脳血管疾患	1.01 (0.90,1.14)	0.87
動脈・細動脈・毛細血管の疾患	1.07 (0.93,1.22)	0.36
がん	0.73 (0.66,0.81)	<0.001
肝疾患	1.01 (0.90,1.12)	0.92
NSAID	1.04 (0.92,1.17)	0.53
ループ利尿剤	0.80 (0.69,0.92)	0.001
サイアザイド系利尿剤	1.01 (0.71,1.42)	0.96
その他の利尿剤	0.82 (0.69,0.98)	0.03
ACE阻害剤	1.05 (0.87,1.28)	0.60
ARB	1.13 (0.95,1.33)	0.17
抗生剤	0.84 (0.73,0.97)	0.02
抗がん剤	1.19 (1.00,1.41)	0.05
造影剤	1.50 (1.05,2.14)	0.03
心臓手術	2.61 (2.13,3.18)	<0.001
胸部手術	2.86 (1.66,4.93)	<0.001
血管手術	1.94 (1.46,2.58)	<0.001
UA<2.5 (ref: 5<UA<5.5)	0.88 (0.68,1.12)	0.30
2.5<UA<3 (ref: 5<UA<5.5)	0.72 (0.54,0.95)	0.02
3<UA<3.5 (ref: 5<UA<5.5)	0.87 (0.68,1.11)	0.27
3.5<UA<4 (ref: 5<UA<5.5)	0.90 (0.71,1.13)	0.35
4<UA<4.5 (ref: 5<UA<5.5)	1.08 (0.86,1.35)	0.51
4.5<UA<5 (ref: 5<UA<5.5)	1.01 (0.81,1.26)	0.93
5.5<UA<6 (ref: 5<UA<5.5)	1.09 (0.88,1.35)	0.43
6<UA<6.5 (ref: 5<UA<5.5)	1.00 (0.80,1.24)	0.99
6.5<UA<7 (ref: 5<UA<5.5)	1.07(0.85,1.34)	0.57
7<UA (ref: 5<UA<5.5)	1.24 (1.04,1.48)	0.02

5. 考察

解析の結果、先行研究で AKI 発症リスク因子と判定された因子のうち、“年齢”、“AKI ステージ2”、“AKI ステージ3”、“がん”、“利尿剤”、“抗生剤”、“造影剤”、“心臓の手術”、“胸部の手術”、“血管の手術”、“高尿酸”、“低尿酸”が、AKI からの回復期間に影響を及ぼすことが示された。また、AKI 発症リスク因子の中には“造影剤”、“心臓の手術”、“胸部の手術”、“血管の手術”、“高尿酸”といった短期間で回復する AKI 発症リスク因子と、“年齢”、“AKI ステージ2”、“AKI ステージ3”、“がん”、“ループ利尿剤”、“その他の利尿剤”、“抗生剤”、“低尿酸”といった回復に時間がかかる AKI 発症リスク因子が混在していた。これは、発症機序の異なる 2 種類の AKI、つまり循環血液量減少による一時的な急激な腎機能低下による AKI と、腎臓へのダメージによる慢性的かつ重篤な腎機能低下による AKI の混在や、発症機序の違いが予後に影響する可能性があることを示唆する。

回復しやすい AKI 発症リスク因子として判定された項目について、個別に考察する。まず造影剤については、使用により造影剤腎症を発症することがあり、人によっては AKI を発症する可能性があることが知られており、特に慢性腎臓病の患者にとっては重要なリスク因子であると考えられている。近年では多くの医師が造影剤使用で発症する AKI について認識

しており、腎機能が低下した患者に対して造影剤を使用する際は、使用前後に十分な補液を行うなど予防策を行っている。本院をはじめ、オーダエントリシステムのアラート機能導入により、そもそも腎機能が低下している患者への造影剤使用が起らないよう対策がされている病院もある。造影剤が短期間で回復する AKI 発症リスク因子と判定されたのは、造影剤を使用した患者が比較的軽症であった可能性、補液など循環血液量に対する管理がより慎重に行われていた可能性があるためと考えられる。

心臓・胸部・血管の手術のように、侵襲が大きな手術も AKI 発症の原因となることが知られている。ほとんどの場合、全身性低血圧、循環血液量減少、心機能障害による腎低灌流が原因で、事前に腎虚血の予測が可能であるため、血行動態最適化などの適切な予防策にて AKI 発症を低下させることが可能である⁸⁾。そのため、患者の状態によりの確な補液療法を選択することで、AKI を発症したとしても軽傷で済んだため、回復しやすい AKI 発症因子として判定されたのではないかと考える。

高尿酸も回復しやすい AKI 発症因子であった。尿酸値の上昇は、急激な循環血液量減少により生じたと考えられるので、適切な補液により回復したと推測できる。

白血病・リンパ腫等の化学療法経過中や急性転化期に最も頻繁に見られるのは腫瘍崩壊症候群であり、腫瘍細胞から大量の核酸、尿酸、カリウム、リンが血液中に放出されるが⁹⁾、糸球体を通過した溶解度を越えた尿酸が結晶化して、尿細管腔・集合管を閉塞することで急性腎障害を発症する。尿酸結晶の形成促進因子としては、脱水症、アシドーシス等がある。早期に診断し、適切な血液浄化療法を行うことで改善する⁹⁾。

回復しやすい AKI 発症因子には、上述した項目に加え、baseline eGFR < 60 が挙げられる。eGFR (血清クレアチニン値) が基準値にある場合は、血清クレアチニン値は一定であり、ほとんど変化しない。baseline eGFR が異常に低い患者では、日常的に血清クレアチニン値が大きく変動することが多い。このため KDIGO のクレアチン動態の基準では AKI と判定されても病態として真に AKI を起こしているとは限らず、また一旦上昇したクレアチンが変動の中でベースライン以下に戻るといったことが起こりやすい可能性があり、解釈に注意が必要である。

回復に時間がかかる AKI 発症リスク因子として判定された項目について考察する。

最初に加齢が挙げられる。腎臓の質量は加齢とともに減少し、残存する糸球体にはさまざまな程度で硬化を呈する。その他さまざまな形態変化が、二次的に機能的変化をもたらし、腎血流量、糸球体濾過率が低下する¹⁰⁾。このように、腎臓への構造的なダメージが、循環血液量減少による AKI 発症に比べて重篤な AKI 発症につながった可能性がある。さらに、高齢者は糖尿病、高血圧、心臓血管および末梢血管疾患等の AKI 発症リスク因子となる全身性疾患や、うっ血性心不全、前立腺肥大、悪性新生物への罹患率が高いので¹¹⁾、全身状態が悪いために回復に時間がかかる、もしくは死に至る AKI を発症しやすいのではないかと考える。

AKI ステージが高い患者やがん患者では、全身状態が悪かったと考えられ、AKI からの回復により時間を要したと考えられる。

回復に時間がかかる AKI 発症リスク因子として、他には、ループ利尿薬、その他の利尿薬がある。その他の利尿薬には、抗アルドステロン薬、炭酸脱水素酵素阻害薬であるアセ

タゾラミド、浸透圧利尿薬、バソプレシン受容体遮断薬であるトルバプタンが含まれる。

利尿薬は、循環血液量の低下に加え、低カリウム血症、高カリウム血症、代謝性アシドーシスなどの電解質代謝異常を引き起こす¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。特に低カリウム血症は、心筋の静止膜電位に影響を及ぼし、心室性不整脈や心臓突然死につながる可能性がある¹⁵⁾。また、低カリウム血症は間質性腎臓病の一因となる可能性があり、慢性的な低カリウム血症が腎炎症やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の局所活性化を介して腎線維化を引き起こすことが示唆された研究がある¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。これらにより腎機能回復に時間を要したり、重篤な症状に陥ったりした可能性がある。

ループ利尿薬は心不全治療に使用されることが多く、循環血液量減少のみで発症した AKI 患者とは異なる重篤な症状の患者が多く含まれていた可能性があり¹⁹⁾、腎機能低下からの回復が遅れたと考えられる。

ループ利尿薬の投与により低カリウム血症を起こすことがあるが、心不全では血清カリウム値が 4mEq 以下になると、心イベントが増加する²⁰⁾。また、ループ利尿薬によるうっ血解除の過程で、腎血流低下をきたせば腎機能障害が進行する²¹⁾。AKI において不適切なループ利尿薬の使用は腎機能の改善が見られないばかりか、死亡率が上昇することがあるため、慎重な使用が望まれる²²⁾。

抗アルドステロン薬による腎障害は、薬剤による腎血流量減少などを介した間接毒性が由来であり、腎血流量の低下、脱水、血圧低下に伴い急性腎障害が起こる。さらに腎血流障害の遷延による急性尿細管壊死が起こる²³⁾。また、抗アルドステロン薬の副作用として高カリウム血症があり、入院後生じた高カリウム血症の 5~15%の原因とされる²⁴⁾。これは心室性不整脈や心停止など、死に至る症状を引き起こす。

炭酸脱水素酵素阻害薬であるアセタゾラミドは、房水産生を減少させるため緑内障治療薬として主に眼科で広く使用される。また、偽腫瘍大脳、発作、代謝性アルカローシスなどの管理や急性高山病の予防と治療にも用いられる²⁵⁾²⁶⁾。報告によると、結晶尿が尿細管内閉塞を引き起こすため、炭酸脱水素酵素阻害薬を使用したことによりまれな副作用として AKI を合併することがある。特に他の利尿薬と組み合わせるとこの薬を処方する際には細心の注意を払い、使用中は十分な水分補給を維持する必要がある²⁶⁾。アセタゾラミドは低カリウム血症や代謝性アシドーシスを引き起こすことがある。¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾ 代謝性アシドーシスは、補体の活性化、アンモニア濃度の上昇、エンドセリンの増加、カルシウムの沈着などの機序で腎機能の低下スピードに悪影響を及ぼす可能性が指摘されている²⁷⁾。

また、浸透圧利尿薬であるイソソルビドは、メニエール病の治療に広く使用される。血漿浸透圧を高め、メニエール病の内リンパ水腫を軽減し、めまい、難聴の症状改善に有効である²⁸⁾。浸透圧利尿薬も、低カリウム血症を引き起こすことがあり¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾、不整脈等に注意が必要である。

バソプレシン受容体遮断薬であるトルバプタンは、水の再吸収を阻害し、細胞内外から均等に水分を体外に排出させることから、Na 再吸収を抑制するほかの利尿薬と比較して尿量の増加、体液の減少量に比し、循環血容量の減少が少なく、血圧の低下、腎血流量の減少に伴う腎機能悪化が起こりにくい可能性が指摘されている²⁹⁾。しかし、バソプレシン受容体阻害による腎性尿崩症が起こし、多尿、脱水をきたすことがある³⁰⁾。また、標準化された心不全治療によっても症例改善のない心不全では、バソプレシン濃度と、重症度のマーカーで

ある脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) との間に正の相関がある³¹⁾。重症心不全患者において、上昇したバソプレシンは V₂ 受容体による AQP2 の活性化を経て集合管からの水再吸収を促進し、水分貯留を促し³²⁾、それにより希釈性に低 Na 血症が進行する。また、低 Na 血症を合併している心不全患者の予後は不良³³⁾³⁴⁾となる。このことからバソプレシン受容体遮断薬は既存の利尿薬で改善が見られない心不全患者に対して広く使用可能であり、比較的全身状態が悪い患者が多く含まれていた可能性があり、腎機能低下からの回復に悪影響を及ぼしたと考えられる。

低尿酸も回復に時間がかかる AKI 発症リスク因子として判定された。低尿酸血症は低栄養状態を意味し、全身状態が比較的悪い患者が多く含まれていた可能性があげられる。低尿酸血症は、発症機序の違いから、尿酸産生の低下によるものと腎排泄能亢進によるものに大別され、尿酸排泄亢進によるものは腎性低尿酸血症のように尿酸を輸送するトランスポーター自体の異常、尿細管障害や尿酸輸送に影響を与える疾患等に分けられる。肝不全による異常な尿酸再吸収、高尿酸血症の過剰治療、腎尿細管再吸収の欠陥、遺伝性キサンチン尿症の結果として発生する³⁵⁾。

低尿酸血症による AKI は循環血液量減少による AKI とは異なり、重篤な疾患の結果や腎臓への構造的なダメージによる慢性的かつ重篤な腎機能低下による AKI を引き起こすと考えられる。血清尿酸値が低い末期腎不全の患者は、血清尿酸値が高い患者よりも死亡リスクが高いと報告されている³⁵⁾。

この研究の限界として、まず今回の結果は、特定機能病院である高知大学医学部附属病院の患者データを使用しているため、一般化するには注意を要することが挙げられる。次に処方について、AKI 発症時の処方の有無のみ考えているため、処方の長期的影響については考えていない。

6. 結論

今まで、AKI からの回復にかかわる因子に関してそれらの因子がどのような役割を果たすかについては、詳しく分かっていたが、本研究の結果、AKI 発症リスク因子の中には、短期間で回復する AKI の発症リスク因子と回復に時間がかかる AKI の発症リスク因子が混在していることが示された。これは、発症機序の異なる 2 種類の AKI、つまり循環血液量減少による一時的な急激な腎機能低下による AKI と、腎臓へのダメージによる慢性的かつ重篤な腎機能低下による AKI の存在を意味し、予後の違いに影響する可能性があるとし唆される。

参考文献

- 1) Hsu RK, McCulloch CE, Dudley RA, Lo LJ, Hsu CY. Temporal changes in incidence of dialysis-requiring AKI. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 37-42.
- 2) Collister D, Pannu N, Ye F, et al. Health Care Costs Associated with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 ; 12 : 1733-43.
- 3) Otomo K, Horino T, Miki T, et al. Serum uric acid level as a risk factor for acute kidney injury in hospitalized patients: a retrospective database analysis using the integrated medical information system at Kochi Medical School hospital. *Clin Exp Nephrol* 2016 ; 20 : 235-43.
- 4) Nagata K, Horino T, Hatakeyama Y, Matsumoto T, Terada Y, Okuhara Y. Effects of transient acute kidney injury, persistent acute kidney injury and acute kidney disease on the long-term renal prognosis after an initial acute kidney injury event. *Nephrology* ; 26 : 312-18.
- 5) Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after

- acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 442-8.
- 6) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012 ; 2 : 1-138.
 - 7) Barrantes F, Tian J, Vazquez R, et al: Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 1397-1403.
 - 8) Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009 ; 37 : 2079-90.
 - 9) Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004 ; 127 : 3-11.
 - 10) Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 270-7.
 - 11) Coca SG. Acute kidney injury in elderly persons. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 122-31.
 - 12) Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000 ; 319 : 10-24.
 - 13) Wilcox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin Nephrol* 1999 ; 19 : 557-68.
 - 14) Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II : electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010 ; 9 : 259-73.
 - 15) Nakhoul GN, Huang H, Arrigain S. Serum Potassium, End-Stage Renal Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2015 ; 41: 456-63.
 - 16) Wang W, Soltero L, Zhang P, Huang XR, Lan HY, Adroge HJ. Renal inflammation is modulated by potassium in chronic kidney disease: possible role of Smad7. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 293 : F1123-30.
 - 17) Elger M, Bankir L, Kriz W. Morphometric analysis of kidney hypertrophy in rats after chronic potassium depletion. *Am J Physiol*. 1992 ; 262 : F656-67.
 - 18) Ray PE, Suga S, Liu XH, Huang X, Johnson RJ. Chronic potassium depletion induces renal injury, salt sensitivity, and hypertension in young rats. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1850-8.
 - 19) The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. *Eur J Heart Fail* 2019 ; 21 : 137-155.
 - 20) Gilligan S, Raphael KL. Hyperkalemia and Hypokalemia in CKD: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017 ; 24 : 315-8.
 - 21) BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I. *Circulation* 2002 ; 105 : 1348-53.
 - 22) Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Chertow GM. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002 ; 288 : 2547-53.
 - 23) 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. *日腎会誌* 2016 ; 58 : 477-588.
 - 24) Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 917-24.
 - 25) Schmickl CN, Owens RL, Orr JE, Edwards BA, Malhotra A. Side effects of acetazolamide: a systematic review and meta-analysis assessing overall risk and dose dependence. *BMJ Open Respir Res* 2020 ; 7 : 1-13.
 - 26) Abou-Mrad RM, Ibrahim M, Osman N, Babu RS. Anuric Acute Kidney Injury Requiring Dialysis Following Acetazolamide Use for Cataract Surgery. *Am J Case Rep* 2021 ; 22 : e931319-1-e931319-3.
 - 27) Scialla JJ, Anderson CA : Dietary acid load : A novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis* 2013 ; 20 : 141-9.
 - 28) Kitahara M, Takeda T, Yazawa Y, Matsubara H, Kitano H. Treatment of Ménière's disease with isosorbide. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1982 ; 44 : 232-8.
 - 29) Kimura K, Momose T, Hasegawa T, et al. Early administration of tolvaptan preserves renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol* 2016 ; 67 : 399-405.
 - 30) Nephrogenic Diabetes Insipidus. Kavanagh C, Uy NS. *Pediatr Clin North Am* 2019 ; 66 : 227-34.
 - 31) Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, et al. Low cardiac output stimulates vasopressin release in patients with stage d heart failure. *Circ J* 2014 ; 78 : 2259-67.
 - 32) Kinugawa K, Imamura T, Komuro I. Experience of a vasopressin receptor antagonist, tolvaptan, under the unique indication in Japanese heart failure patients. *Clin Pharmacol Ther* 2013 ; 94 : 449-51.
 - 33) Gheorghiadu M, Abraham WT, Albert NM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure : an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 980-8.
 - 34) Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure--an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail* 2012 ; 18 : 74-81.
 - 35) Dissanayake LV, Spires DR, Palygin O, Staruschenko A. Effects of uric acid dysregulation on the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020 ; 318 : 1252-7.

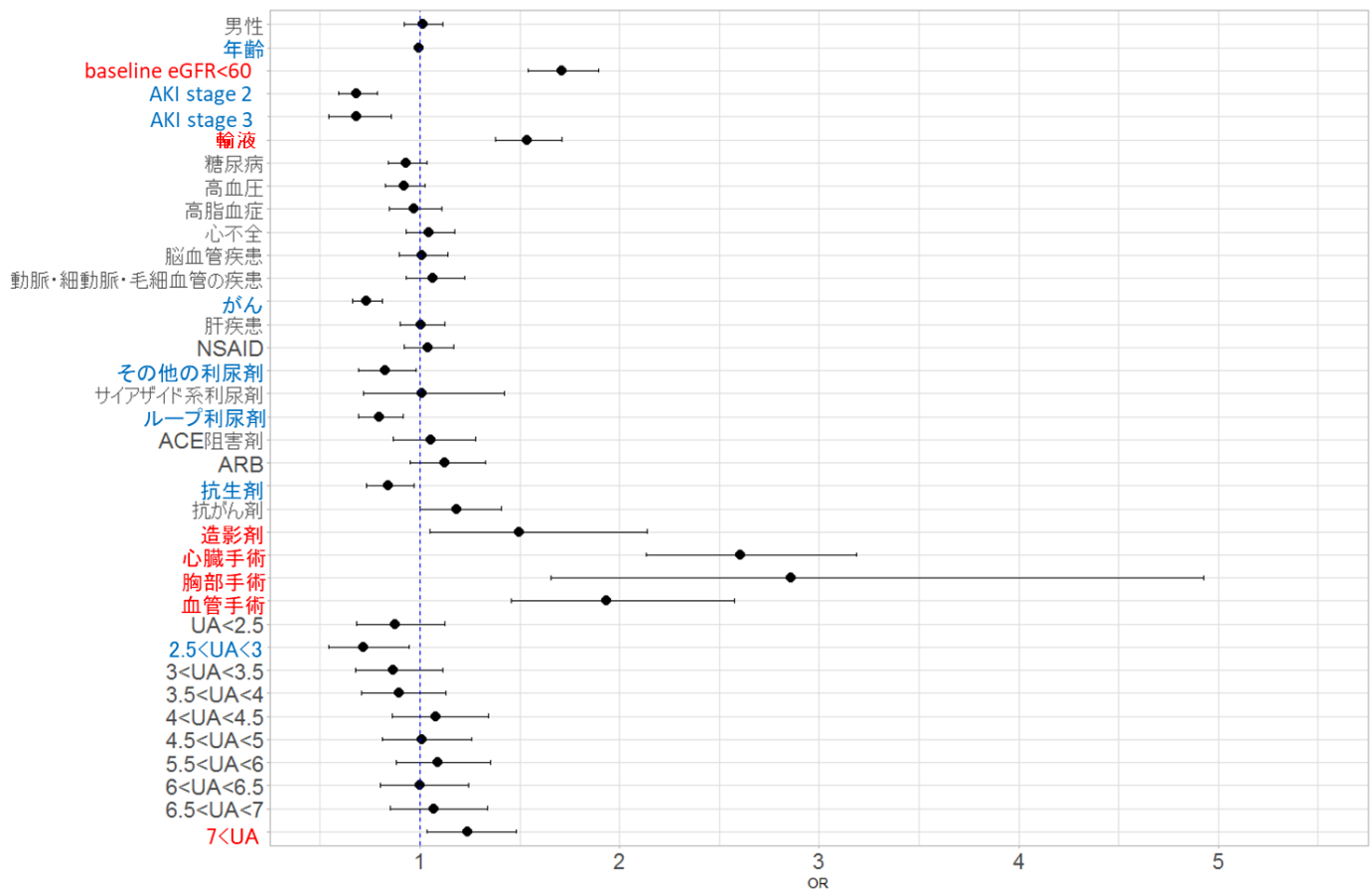


図 2 ロジスティック回帰分析におけるオッズ比の Forest plot
 (青が回復に時間がかかる AKI の発症リスク因子、赤が短期間で回復する AKI 発症リスク因子)