

トピックス

Ⅲ. 診断へのアプローチ

1. 診断基準
(RIFLE, AKIN, KDIGO分類の概要)

藤垣 嘉秀

要 旨

AKIの概念が導入され、この10年間に国際的にRIFLE, AKIN, KDIGO診断基準・分類が提唱された。これらは、臨床的に使用可能な検査法でAKIを定義し、予後予測のための重症度分類を提案している。各基準・分類に基づきAKIの頻度が報告され、予後予測に関する妥当性が検証され比較検討されている。今後、運用上の問題解決をはかるとともに、早期診断と疫学研究に基づくAKIの予後改善に向けた取り組みが期待される。

〔日内会誌 103 : 1061~1067, 2014〕

Key words AKI, RIFLE, AKIN, KDIGO, 尿量

はじめに

AKIの概念は、軽度の腎機能低下が生命予後にとり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(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、急激に腎臓の細胞に障害が加わり、機能不全に先行して比較的軽度の腎機能低下を示すにすぎない状態」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では統一されることになり、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むことになった。初めての国際基準としてRIFLE基準が提唱され、次いでRIFLE基準を修正し、診断基準に血清クレアチニン(Cr)値の軽度の変化を導入したAKIN基準が提唱された。さらに2012年に、RIFLEとAKIN基準を組み合わせたKDIGO基準が出された。また、この間に小児にも適応するようにpediatric-modified RIFLE (p-RIFLE) 基準も出されている。AKIを臨床的に使用可能な検査法でどのように定義するか、予後を予測する重症度をどのように分類するかに関して現在までに改良を重ねながら、これら3つのAKI診断基準と分類が提案されてきた。各診断基準・分類を用いた研究成果から各基準の有用性が検証されてい

帝京大学内科学講座

Acute Kidney Injury : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : III. Approach to Diagnosis : 1. Acute kidney injury definition and staging according to Risk/Injury/Failure/Loss/End-stage (RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN), and Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) classifications.

Yoshihide Fujigaki : Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine, Japan.

トピックス

表 1. RIFLE分類

	GFR基準		尿量基準
	血清Cr増加	GFR低下	
risk	基礎値の ≥ 1.5 倍	$>25\%$	<0.5 ml/kg/時 (6時間以上持続)
injury	基礎値の ≥ 2 倍	$>50\%$	<0.5 ml/kg/時 (12時間以上持続)
failure	基礎値の ≥ 3 倍 or ≥ 4.0 mg/dlの増加で 急激なCr 0.5 mg/dl上昇を伴う	$>75\%$	<0.3 ml/kg/時 (24時間持続) or 無尿 (12時間持続)
loss	持続性の急性腎不全：4週間以上腎機能喪失 (腎代替療法を要する)		
ESKD	末期腎臓病：3ヵ月以上腎機能喪失 (腎代替療法を要する)		

Cr；クレアチニン， ESKD；end-stage kidney disease.
7日以内にAKIの診断とステージ決定を行う
(文献1より引用改変)

る。また、AKIの頻度、予後などの臨床研究の結果の比較検討が可能となることで、AKIの予後改善に向けた病態解明が期待される。一方で、今後に向け解決すべき問題点も多い。

1. RIFLE分類

ARFの治療エビデンスに関するAcute Dialysis Quality Initiative (ADQI) コンセンサスカンファレンス(2002年)を経て、2004年に初めてARF/AKIの統一した診断基準とそのステージ分類がRIFLE分類として提唱された¹⁾。2つの基準から成り「糸球体濾過量 (GFR) 基準」として血清Cr値の増加とGFR低下を用い、「尿量基準」として尿量の変化を用い、そのどちらを満たしてもAKIと診断し、ステージ分類できるようになっている(表1)。RIFLE分類でのARFの定義は、GFR基準では「1~7日以内の急速な50%以上の血清Cr値の増加あるいは25%のGFRの低下が24時間以上持続」であり、尿量基準では「0.5 ml/kg/時以下の乏尿が6時間以上持続」する場合とされた。GFR基準と尿量基準で分類が合わない場合は、悪い方を採用するとしている。AKIの初期には、血清Cr値は急激なGFR低下にも関わら

ず上昇は遅れ、GFRを正確に反映しない。クレアチニククリアランスも同様の問題があるが、腎機能の変動の把握に重点が置かれ血清CrとGFRは併記された。腎機能低下前の基準となる基礎Cr値が不明の場合は、GFR75 ml/min/1.73 m²を正常下限とし、これを基礎値と仮定しmodification of diet in renal disease (MDRD) 式から計算したCr値からの上昇率を便宜的に診断に用いることにしている。尿量に関しては、利用薬や補液の影響を受ける点や非乏尿性ARFが存在することから特異性は低いと記載されている。

RIFLE分類ではARFをRIFLE(Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage Kidney Disease (ESKD))に5段階に重症度分類している(表1)。早期の重症度Risk, Injury, Failureは、多数のAKIを早期診断する基準として作られたため、高感度だが低特異度である。LossとESKDは、腎機能喪失の期間により分類され、低感度だが高特異度である。

2007年に、小児の重症患者を対象としたpediatric-modified RIFLE (p-RIFLE) が提唱された²⁾。小児では年齢とともに血清Cr値が変化するため腎機能を推算クレアチニククリアランスで評価することになっている。

表 2. AKIN分類

ステージ	血清Cr基準	尿量基準
ステージ 1	≥0.3 mg/dlの増加 or 1.5～2倍に増加	<0.5 ml/kg/時 (6時間以上持続)
ステージ 2	2-3倍	<0.5 ml/kg/時 (12時間以上持続)
ステージ 3	血清Cr≥3倍 or ≥4.0 mg/dlの増加で 急激なCr 0.5 mg/dl上昇を伴う (腎代替療法患者はstage 3)	<0.3 ml/kg/時 (24時間持続) or 無尿 (12時間持続)

Cr：クレアチニン

AKIは、48時間以内に判断する。ステージは7日で分類する。

(文献7より引用改変)

2. RIFLE分類の検証

初期にはUchinoら³⁾が、教育病院へ入院した20,126人の3年間の検討で、RIFLE分類の重症度が進むにつれほぼ直線的に院内死亡が増加したことを認め、RIFLE分類は院内死亡を予測する独立した因子であるとした。また、院内死亡に対するオッズ比はRiskは2.5倍、Injuryは5.4倍、Failureは10.1倍であった。Aliらは⁴⁾、RIFLE基準に基づき523,390人の北スコットランドの地理的集団で100万人当たり2,147人AKIが発症すること、RIFLE分類は、腎機能回復、腎代替療法の必要性、生存者の入院期間、院内死亡の予測に有用であることを報告した。その後も多くの検討でRIFLE分類はARFの重症度と死亡率の段階的な関係を示す良い指標であることが検証されている⁵⁾。

3. AKIN基準・分類

2005年に腎臓内科医や集中治療医などによりAcute Kidney Injury Network (AKIN) が組織され第1回会議が開催された。軽度の腎機能の低下を含む急性の腎機能の悪化をAKIという病態と考え、AKIの早期発見と早期介入の必要性が提

唱された。これにより、RIFLE分類の問題点も踏まえ、新たなAKIの定義とステージ分類が提案された⁶⁾(表2)。血清Cr 0.3 mg/dlという軽度の上昇が生命予後に重大な影響を及ぼすという臨床研究⁷⁾に基づき、AKINでは、血清Cr 0.3 mg/dlの上昇を検査の誤差ではなく有意な変化ととらえ、48時間以内の血清Cr 0.3 mg/dlの上昇という絶対的増加をAKIの診断基準に採用した。これにより、より早期にAKIが診断できる可能性が期待された。RIFLE分類とは異なり、基礎Cr値は必ずしも必要とせず、48時間以内に2回以上の血清Crを測定することで診断できる。また、GFR (Ccr) は定義から除外された。一方で「尿量の減少のみで判断する場合には適正体液量のもと評価すること」また、「尿量評価においては尿路閉塞・狭窄を除外すること」が条件として明示され、明らかな腎前性と腎後性は除外する。AKIN分類は、「血清Cr基準」と「尿量基準」により成りRIFLE分類と類似しriskはステージ1、injuryはステージ2、failureはステージ3にほぼ一致している(表2, 3)。尿量基準はRIFLE分類と同一である。ステージの決定は、RIFLE分類と同じく7日間を採用している。分類はステージ1~3のみで腎代替療法を実施した場合は、ステージ3に含める。

トピックス

表 3. RIFLE, AKIN, KDIGO基準・分類の比較

	RIFLE	AKIN	KDIGO
診断に用いる基準	血清Cr/GFR, 尿量	血清Cr, 尿量	血清Cr, 尿量
病期重症度分類	Risk, Injury, Failure (7日以内)	ステージ 1, 2, 3 (7日以内)	ステージ 1, 2, 3 (7日以内)
臨床帰結分類	Loss, ESKD	なし	なし
腎代替療法の扱い	病期に関係しない	ステージ 3 とする	ステージ 3 とする
AKI定義 (血清Cr基準)	基礎Cr値から ≥ 1.5 倍増加	≥ 0.3 mg/dlの増加 (48時間以内) or ≥ 1.5 倍増加 (48時間以内)	≥ 0.3 mg/dlの増加 (48時間以内) or 基礎Cr値から ≥ 1.5 倍増加 (7日以内)
基礎Cr値	MDRD式より推算	不要, 48時間診断可能	MDRD式より推算 血清Cr値が速やかに低下した場合は, その値を基礎値とする
除外項目	なし	腎前性, 腎後性の否定	腎前性, 腎後性の否定

Cr；クレアチニン, GFR；推算糸球体濾過量, MDRD；modification of diet in renal disease

4. AKIN分類の検証

アメリカとヨーロッパからの大規模データベースに基づいた検討では, AKINにおいても重症度分類が進行するにつれて共存する疾患とは独立して死亡リスクが増加することが検証されている。アメリカでの報告での院内死亡オッズ比は, ステージ 1 は 2.2 倍, ステージ 2 (RIFLE-Iに一致) は 6.1 倍, ステージ 3 (RIFLE-Fに一致) は 8.6 倍であった⁸⁾。

5. KDIGO基準・分類

REIFLE基準とAKIN基準を比較した臨床研究から, どちらか一方の分類でのみAKIと診断される症例があり, しかも両者とも予後が悪いことが報告された⁹⁾。このため, RIFLEとAKIN基準を合わせて使用する必要性が示唆された。これらを受け, 2011年にKidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Acute Kidney Injury Work Groupが, 主にAKIN基準・分類を踏まえて, より多くのAKI患者を診断できる定義とス

テージが検討された。2012年にKDIGO基準としてAKIの定義は以下の3つのいずれかにより定義されるとした¹⁰⁾。1) 48時間以内に血清Cr値が ≥ 0.3 mg/dl上昇した場合；または2) 血清Cr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 倍の増加があった場合；または3) 尿量が6時間にわたって < 0.5 ml/kg/時に減少した場合。また, AKIN分類に類似して3つにステージ分類された(表3, 4)。

変更点は, ステージ 1 では血清Cr値 1.9 倍まで, ステージ 2 では 2.9 倍までとし, AKINの 2 倍まで, 3 倍までとは異なる。RIFLE分類で用いられたGFRの変化は血清Cr値の変化とは正確には一致しておらず, GFRは血清Cr値から推算されていることより, 診断とステージ分類は血清Crと尿量のみによるとした。RIFLEおよびAKIN分類では, 血清Cr値が 4 mg/dl以上の場合, 急激な血清Cr 0.5 mg/dl上昇を伴うとしていたが, Cr 0.5 mg/dl上昇は削除し, 代わりに 48 時間以内に血清Cr値が ≥ 0.3 mg/dl上昇した場合；または血清Cr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 倍の増加があった場合を満たすこととした。これにより, 診断とステー

表 4. KDIGO分類

ステージ	血清Cr	尿量
1	基礎値の 1.5 ~ 1.9 倍 or ≥0.3 mg/dlの増加	<0.5 ml/kg/時 (6 ~ 12 時間持続)
2	基礎値の 2.0-2.9 倍	<0.5 ml/kg/時 (12 時間以上持続)
3	基礎値の 3 倍 or ≥4.0 mg/dlの増加 or 腎代替療法開始 or 18 歳未満の患者では, eGFR<35 ml/min/1.73 m ² の低下	<0.3 ml/kg/時 (24 時間以上持続) or 無尿 (12 時間以上持続)

Cr；クレアチニン， eGFR；推算糸球体濾過量

AKIは，血清Cr値が≥0.3 mg/dl上昇は 48 時間以内に，基礎Crより≥1.5 倍の増加は 7 日以内に判断する。

(文献 10 より引用改変)

ジ分類がより一致し，基準の単純化をもたらしている。18 歳未満の患者では，筋肉量が少なく血清Cr値が 4 mg/dl以上に達しないことがあるため，eGFR<35 ml/min/1.73 m²の低下をステージ 3 とした。これは 2007 年に提唱された pediatric-modified RIFLE (p-RIFLE) の基準に準じて採用されている。RIFLE基準と同様に基礎Cr値が不明の場合は，GFR75 ml/min/1.73 m²を正常下限とし，MDRD式から基礎Cr値を便宜的に診断に用いる。最も大きな変更点は，発見時の高い血清Cr値が速やかに低下した場合は，その値を基礎値としたことである。これにより，血清Cr値の改善後との比較でAKIの診断とステージ分類が可能となっている。

比較的急速な腎障害の進行は認めるが，AKIの定義に当てはまらず，慢性腎臓病 (CKD) にも当てはまらない状態が存在する。このような状態も予後の悪化を避けるために腎機能を温存し，傷害を回復するための医学的な注意が必要である。このため，新しい概念として Acute Kidney Disease and Disorder (AKD) が付記され，また，運用上の定義としてこれらに当てはまらない no known kidney disease (NKD) を設けた

(表 5)。この概念に基づくと AKIはAKDに含まれ，他のCKDに伴って発症する場合を含む(図)。KDIGO基準・分類の有用性に関する検証は今後の検討に待ちたい。

6. AKI診断の問題点

血清Crと尿量をAKI診断に使用することの根本的な限界以外に以下の問題が挙げられる。1. AKI診断の妥当性に関する問題点：1) 血清Crの基礎値をどの時点とするか。どのように推算するか。2) 血清Crの測定間隔は現状で妥当か。より短時間で測定することで，より早期にAKIを診断できないか。3) 尿量基準の尿量やその持続時間は妥当か。尿量に影響する薬剤使用時の評価や体液バランスに異常を認めるときの取り扱いをどうするか。高度肥満者も体重当たりの同一尿量基準の判断で妥当か。2. 運用に関する問題点：1) 尿量基準の有用性にもかかわらず臨床研究での適応が極めて少ない。2) 基礎Cr値が既に上昇している場合に検討から除外されることが多い。3) 市中発症AKIが多く見逃されている。或は，適応をICUに限ることが多い。以上は，

トピックス

表 5. AKI, CKD, AKDの定義

	機能的基準	構造的基準
AKI	7日以内の血清Cr>50% or 2日以内の血清Cr \geq 0.3 mg/dl or 乏尿	なし
CKD	3カ月以上にわたるGFR<60 ml/min/1.73 m ²	3カ月以上にわたる腎傷害
AKD	AKI or 3カ月未満のGFR<60 ml/min/1.73 m ² or 3カ月未満のGFR \leq 35% or 3カ月未満の血清Cr>50%	3カ月未満の腎傷害
NKD	GFR \geq 60 ml/min/1.73 m ² 血清Cr安定	腎傷害なし

Cr：クレアチニン，AKI：acute kidney injury，AKD：acute kidney disease and disorder，CKD：chronic kidney disease，GFRは実測あるいは推算GFRにより判断する。

AKIでは推算GFRはCKDのように実測GFRを反映しない。

(文献10より引用改変)

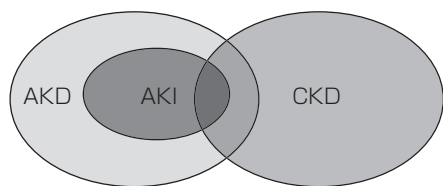


図. AKI, CKD, AKDの関係

AKD, AKI, CKDのどれにも含まれない場合をNKD (no known kidney disease) とする。

AKD, acute kidney diseases and disorders, AKI, acute kidney injury, CKD, chronic kidney disease

(文献10より引用)

現行の基準を使用する限り避けられない問題点として残る。

おわりに

AKIという概念に基づき、診断基準の統一と重症度分類が提唱されたことは画期的なことであり、有用性の検証も広くされている。現行のすべてのAKI診断基準で「腎機能(血清クレアチニン)基準」と「尿量(乏尿)基準」が用いられているが、これらをAKI早期診断や予後予測に用いることへの限界が認識されている。AKI早期診

断には、より鋭敏で特異的なバイオマーカーが必要であることは明らかである。しかし、これら限界を踏まえた上で、実臨床で使用可能な現行の基準のさらなる検証と適応基準や運用面での検討を深めるとともに、AKIの予後改善の取り組みに役立つことが求められている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Bellomo R, et al: 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-R212, 2004.
- 2) Akan-Arikan A, et al: Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int 71: 1028-1035, 2007.
- 3) Uchino S, et al: An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med 34: 1913-1917, 2006.
- 4) Ali T, et al: Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. J Am Soc Nephrol 18: 1292-1298, 2007.
- 5) Ricci Z, et al: The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. Kidney Int 73: 538-546, 2008.
- 6) Mehta RL, et al: Acute Kidney Injury Network. Acute

- Kidney Injury Network : report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11 : R 31, 2007.
- 7) Chertow GM, et al : Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 16 : 3365-3370, 2005.
 - 8) Thakar CV, et al : Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units : a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 37 : 2552-2558, 2009.
 - 9) Joannidis M, et al : Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 35 : 1692-1702, 2009.
 - 10) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2 : 1-138, 2012.
-