

## トピックス

IV. 特殊な病態とその対応  
5. 肝疾患で生じる急性腎不全

古市 賢吾 和田 隆志

## 要 旨

腎障害と肝障害は密接に関連する。臨床的には、進行した肝障害に腎障害が併存する場合は、予後不良である。その中でも、急性腎不全を呈する場合は、腎前性および腎性の腎障害が主体となる。しかし、まれに腎後性の障害がみられることもある。このうち、肝腎症候群は進行した肝障害、特に腹水を伴った肝硬変とともにみられ、腎には特別な病理学的変化を伴わずに、機能的障害が主体の病態である。肝障害を伴う急性腎不全に対する治療としては、確立された、特異的な治療は無く、複合的な病態を理解し、増悪因子の着実な改善が必要である。

〔日内会誌 99：964～969, 2010〕

**Key words**：急性腎不全，肝腎症候群，肝硬変，急性腎障害

## はじめに

肝障害に腎障害が併存することは、予後不良の指標となる。特に、肝硬変に腎不全を合併した際には1カ月生存率は50%、6カ月生存率は20%と非常に予後不良である。さらに、腎障害は肝移植症例の生命予後に対する重要な危険因子であり、肝移植待機中の症例に対する死亡の危険因子でもある<sup>1)</sup>。特に、急性腎不全と肝障害が同時にみられる重症患者の多臓器不全の症例や、進行した肝障害に引き続きおこる肝腎症候群を含めた急性腎不全などは予後不良な病態である。本稿では、肝障害を伴う急性腎不全の頻度、病態、治療などについてまとめてみる。

## 1. 頻度と臨床的意義

肝障害、特に進行した肝障害症例には腎障害の合併をみることが多い。そのなかでも、急性腎不全は臨床的に重要な問題である。実際、入院加療している肝硬変患者19%に急性の腎機能障害がみられたとの報告がある。そのうち68%が腎前性の腎機能障害、32%が腎性の腎機能障害と両者でほとんどを占め、腎後性の腎機能障害は1%未満であった。また腎前性の腎機能障害に関しては、66%が感染や血管拡張あるいは出血などによる体液量減少に伴った腎障害であり、25%が1型の、9%が2型の肝腎症候群であった(表1)<sup>2)</sup>。また、必ずしも急性腎不全ではないものの、118報告のメタ解析によると、肝硬変症例の肝不全死に対する予後規定因子は、Child-Pughスコアとともに血清クレアチニンあるいはBUNで表される腎機能障害であった<sup>3)</sup>。また、

ふるいち けんご：金沢大学附属病院血液浄化療法部、腎臓内科

わだ たかし：金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学、附属病院腎臓内科

肝移植においても腎機能障害は生命予後に対する予測因子であり、血清ビリルビン、ヘパラスチンテストとともにクレアチニンも評価項目として含まれるModel for End-Stage Liver Disease (MELD) スコアが末期肝硬変症例の移植時期の指標として用いられている<sup>4)</sup>。このように、肝障害に腎障害が合併した症例の予後は不良であり、臨床的に特に注意すべき病態である。

## 2. 急性腎不全の病態

肝障害に伴ってみられる急性腎不全は、腎前性の急性腎不全が最も頻度が高い。肝障害に伴う腎前性腎不全発症の機序には、表2に示すごとく複雑なステップが関与している<sup>5)</sup>。門脈圧亢進を伴う進行した肝障害では、NOや他の血管拡張物質により全身の血管拡張が生じる。また肝硬変状態では心拍出量も低下する。このような腎血流、環流圧低下の病態においては、生体は代償的にレニン・アンジオテンシン系や交感神経およびバゾプレッシンの発現が亢進し、腎血流や体液量を保とうとする。しかし、自由水の増加に加え、肝機能障害に伴う低アルブミン血症は血管内の膠質浸透圧の低下を招き、門脈圧亢進の影響も加わり、腹水貯留と有効循環血液量の低下とが同時にみられるようになる。このような状態で均衡がとれていれば代償期である。

さらに、このような病態において、食道静脈瘤破裂、胃あるいは十二指腸潰瘍からの出血、過剰な利尿、下痢や嘔吐などにより、有効循環血液量がさらに減少すると、均衡は容易に崩れ、腎血流/環流圧の低下が生じ、腎前性の腎不全に陥る。また、腹水に細菌感染を合併するspontaneous bacterial peritonitis (SBP) では細菌感染症に伴うTMF- $\alpha$ やIL-6といったサイトカイン血症を引き起こし、腎前性の急性腎不全の誘因となる。さらに、NSAIDの使用や造影剤も急性腎不全を助長させる臨床的に頻度の高い重要な因子である。

表1. 入院中の肝硬変患者

慢性腎不全	: 1%
ARF/AKI	: 19%
腎前性	: 68%
体液量依存性	: 66%
肝腎症候群(1型)	: 25%
肝腎症候群(2型)	: 9%
腎性	: 32%
腎後性	: < 1%

(文献2より改変)

腎性の腎障害としてはアセトアミノフェン中毒やNSAIDおよび移植後免疫抑制剤として用いられるカルシニューリン阻害薬などによる薬剤性の障害などがある。

肝障害に伴う腎後性の腎障害はきわめてまれな病態であるが、アルコール性肝障害に伴う乳頭壊死や高度の凝固異常に伴う尿路出血による尿路閉塞などの報告がある。

一方、最近、急性腎障害(acute kidney injury ; AKI)という新しい概念が注目されている。急性腎障害は、急性の腎障害の早期発見と、軽微な障害の予後との関連から、新しい重要な概念である<sup>6)</sup>。急性腎障害においては、腎と他臓器、特に心や肺との連関が着目されている。急性障害が生じると、直接障害とは関連のない肺や心臓に障害が波及するというものである。逆に、肺や心臓の障害が、腎へも影響するとの報告もあり、基礎、臨床の両面から注目されている。この機序の一つとして、血清IL-6をはじめとしたサイトカインの関与が報告されている。肝臓に関しても、肝虚血再還流により、腎への炎症細胞浸潤が増加したとの基礎研究の報告はあるが<sup>7)</sup>、それを臨床的に裏付けるデータはまだない。今後、この分野の基礎的・臨床的解析が期待される。

## 3. 成因

肝障害に急性腎不全が合併した際の成因に関

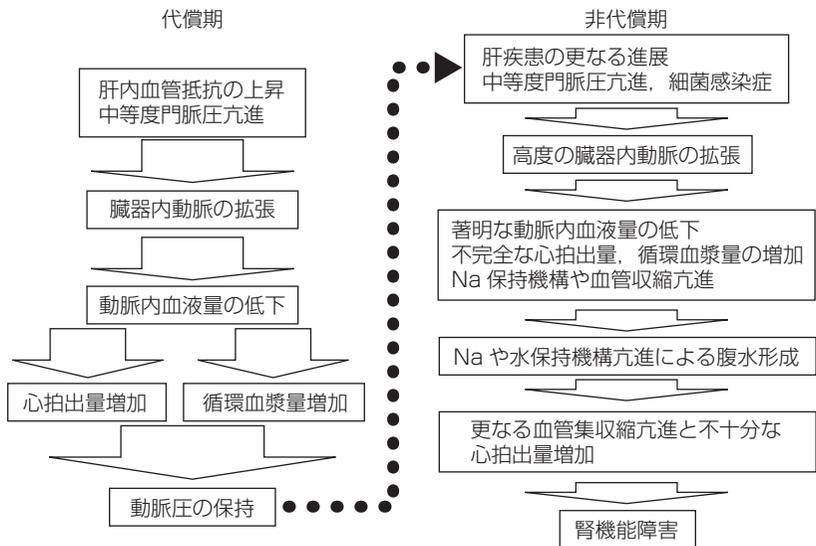


図. 腎不全を伴う肝硬変における循環異常 (文献5より改変)

表2. 肝腎症候群

- ・腹水を伴った肝硬変である
- ・血清 Cr > 1.5 mg/dL である.
- ・1 型; 2 週間以内に Cr > 2.5 mg/dL 以上に増加する
- ・少なくとも 2 日以上の利尿薬の中止とアルブミン投与 (1g/Kg body weight, 最大 1 日 100 g) によっても腎機能の改善 (血清 Cr ≤ 1.5 mg/dL) がない
- ・ショック状態でない
- ・腎毒性薬剤の投与がない
- ・蛋白尿が < 500 mg/day, 血尿が < 50/hpf で腎疾患がないまたは, エコー上尿路系に異常所見を認めない

(文献 10 より改変)

しては, 診断および治療を考える上で重要である (表 3). 腎前性の病態からくる急性腎不全以外の成因として, 薬剤, トキシン, 肝腎症候群およびウイルスに関して以下に示す<sup>8)</sup>.

1) 薬剤

薬剤性の肝および腎障害は, 臨床的には頻度が高く重要なポイントである. 肝と腎の両臓器を標的とした薬剤としてアセトアミノフェンがある. 本薬剤は, 肝臓に感受性が高く, 腎障害だけがみられることはまれである. アスピリンも容量依存性に肝障害と腎障害を生じさせる薬剤である. 腎障害が生じる機序はシクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジンの血管

拡張作用阻害である. 腎臓, 肝臓あるいはそれ以外の移植でも頻用されるカルシニューリン阻害薬も腎障害と肝障害を同時に生じさせる薬剤である. いずれも急性腎不全を引き起こす可能性があり, 腎病変の主体は, 尿細管間質障害である.

造影剤は, 急性腎不全を生じさせる最も重要な薬剤の一つである. 糖尿病や心不全, 有効循環血液量の低下などは, 急性腎不全の危険因子として知られている. 一方, 十分に補液された状態では, 肝硬変は造影剤腎症の危険因子ではないとの報告もあるが<sup>9)</sup>, 肝障害に伴った出血や感染など臨床上造影剤が必要な状態では, 十分

表 3. 肝障害と急性腎障害の成因

腎前性	腎性
有効循環血液量低下 消化管からの体液喪失または貯留 外傷, 手術, 火傷 先天性, 後天性心筋障害 ネフローゼ症候群 血栓性腎動, 静脈閉塞 血栓, 塞栓 血管炎, 小血管狭窄 血管炎, 膠原病 (強皮症, 顕微鏡的多発血管炎, ANCA 関連血管炎)	尿細管壊死 虚血障害 腎障害性薬剤 (シクロスポリン, タクロリムス, アンフォテリシン B, セントレキセート, ペンタミジン, 四塩化炭素, 水銀, シスプラチン, ヘモグロビン, ミオグロビン, ミエローマ軽鎖, ペニシリン, セファロスポリン, リファンピシリン, シプロキサン, NSAID, サイアザイド, フロセミド, フェニトイン, アロプリノールなど) 感染症, 癌, サルコイドーシス 腎後性 上部尿路閉塞 (尿路結石, 癌, 血栓, 後腹膜線維症) 下部尿路閉塞 (前立腺肥大, 癌)

(文献 8 より改変)

な補液がなされていないことも多い。従って、先述のごとく、潜在的に有効循環血液量が少なくなりやすい進行した肝障害の状態に対する造影剤使用は、急性腎不全を引き起こしやすい病態といえる。

## 2) トキシン

溶血に伴うヘモグロビン血症や種々の原因によるミオグロビン血症は、尿細管の閉塞を起して急性の腎障害の原因になりうる。ヘモグロビン, ミオグロビンを代謝する肝の機能障害は、急性腎不全を起しやすき危険因子といえる。胆道閉塞に伴う腎障害も、肝障害と急性腎不全がみられる病態の一つである。その機序は、胆汁による血管拡張作用, 心筋障害およびナトリウム排泄亢進などの作用が重なったものである。その他、胆汁の尿細管への直接作用も報告されているが、それはビリルビン 30 mg/dl 以上といった進行した病態に伴うことが多いとされる。

## 3) 肝腎症候群

肝腎症候群は肝硬変など進行した肝障害にみられる機能的な腎障害である<sup>10)</sup>(表 2)。本症候群の病態は腎での血管収縮と全身の血管拡張で特徴付けられる。従って、全身の体液量は増加するものの、有効循環血液量が低下し、特に腎血流/環流圧が低下することにより急性腎機能障害が生じるものと考えられる。本病態は慢性に進

行した肝障害、主に肝硬変にみられる場合と、劇症肝炎にみられる場合の二通りがある。

また、臨床経過、および予後の観点からも、次の 2 型に分けられる。細菌感染症、手術あるいは急性アルコール性肝炎などにもなう急性腎不全は急激に進行する乏尿、肝性脳症、および高ビリルビン血症をとまない、予後不良の転機をとる (1 型)。一方、利尿剤でコントロールできない腹水が長期に持続し、腎障害をとまない、比較的予後の良い肝腎症候群もある (2 型)。

いずれも、その機序は十分には明らかではないが、腎には病理学的な変化を伴うことが少なく、腎局所および全身の血管収縮と拡張の不均一により生じると考えられている。なお、本稿では詳しくは触れないが、慢性に経過する腎障害としては、肝性糸球体硬化症がある。

## 4) ウイルス

必ずしも急性腎不全を伴うとは限らないが、ウイルス性肝障害に伴って、腎病変を生じる病態がある。代表的な肝炎ウイルスである A、B あるいは C 型肝炎ウイルスはそれぞれ腎病変を合併することが知られている。A 型肝炎ウイルスでは、急性肝炎発症時に急性腎不全を呈することがある。病態は不明な点も多いが、組織学的に腎間質へのリンパ球浸潤と尿細管壊死を伴った急性腎不全を認めたとの報告がある<sup>11)</sup>。一方、B

およびC型肝炎ウイルスは主に糸球体腎炎を起こすことが知られている。B型肝炎ウイルスでは主にHBe抗原ならびにIgG抗体を主体とする免疫複合体による膜性腎症が多いが、IgA腎症や膜性増殖性糸球体腎炎の報告もある。C型肝炎ウイルスに関してはHCVコア抗原を含む免疫複合体の沈着およびクリオグロブリンの内皮下への沈着を伴う膜性増殖性腎炎の報告が多い。臨床的にはリウマチ因子が陽性の混合型クリオグロブリン血症と低補体血症を伴う。これらBおよびC型肝炎ウイルス関連の腎障害によりネフローゼ症候群を呈した場合には、低アルブミン血症による膠質浸透圧低下が、有効循環血液量の低下を引き起こし、腎前性の腎機能障害の原因になりうる可能性がある。このほか、サイトメガロウイルスやEBウイルスも腎と肝を同時に障害しうるウイルスである。サイトメガロウイルスは間質性腎炎を、EBウイルスは急性腎炎と間質性腎炎を起こすことが報告されている<sup>12)</sup>。

#### 4. 治療

急激に進行する肝障害および腎障害で、全身状態が悪い場合は予後不良のことが多く、全身状態を含めた集学的な治療が必要である。生命維持に直結する血清カリウム値、低血糖、アシドーシス、低酸素血症、および体液調節などが重要である。緊急の処置の後、薬剤の関与を確認する必要がある。利尿剤が使用されている場合は、病態に応じて増減を判断する。さらに、膠質浸透圧を保ちながら、身体所見、胸部レントゲン、心エコー、中心静脈圧、あるいはBNP、ANPなどを参考に有効循環血液量を適切に制御する必要がある。

肝腎症候群、特に急激に進行する病態に関しては予後不良であり、適切な治療法も限られている。肝移植は有効な治療法の一つではあるが、肝腎症候群を呈していない症例の移植に比べて成功率が低い。近年では新しい試みとして

transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS)の有効性についての報告もある<sup>13)</sup>。しかし、少数例ではあるが、我々の経験では、難治性の腹水を伴った肝硬変、腎障害症例に対するTIPSでは、肝性脳症や繰り返す早期のシャント閉塞を認めた症例もあり、予後不良であった。以上より、腎疾患、特に腎不全を伴う難治性腹水に対するTIPSは肝予備能を十分に検討し慎重に実施する必要がある、その適応に関しては今後症例を重ねていく必要があると考える。

その他の治療法として、vasopressin analogues (ornipressin, terlipressin), somatostatin analogues (octreotide) alpha-adrenergic agonists (midodrine, noradrenalin)などの有効性も報告されている<sup>13)</sup>。しかし、その投与時期や投与量などは明確ではなく、無作為前向き試験を含め今後更なる検討が必要と思われる。

#### おわりに

肝障害と急性腎不全についての頻度、病態、治療などについて概説した。臨床的には腎前性腎不全のことが多く、その他に薬剤などの関与に注意すべきである。このような、複合的な病態を理解し、増悪因子の着実な改善が必要である。現在注目されている、早期の腎障害をも含めた急性腎障害と肝障害との関連については、今後基礎的および臨床的観点から更に検討する必要があると思われる。

#### 文 献

- 1) Nair S, et al: Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 35: 1179-1185, 2002.
- 2) Garcia-Tsao G, et al: Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 48: 2064-2077, 2008.
- 3) D'Amico G, et al: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 44: 217-231, 2006.
- 4) Wiesner R, et al: Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124: 91-96, 2003.

- 5) Gines P, Schrier RW : Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 361 : 1279-1290, 2009.
  - 6) 野入英世 : AKI (急性腎障害) —新しい疾患概念. *医学のあゆみ* 231 : 121, 2009.
  - 7) Lee HT, et al: Acute kidney injury after hepatic ischemia and reperfusion injury in mice. *Lab Invest* 89 : 196-208, 2009.
  - 8) Moreau R, Lebrech D : Acute renal failure in patients with cirrhosis : perspectives in the age of MELD. *Hepatology* 37 : 233-243, 2003.
  - 9) Guevara M, et al : Effects of contrast media on renal function in patients with cirrhosis : a prospective study. *Hepatology* 40 : 646-651, 2004.
  - 10) Salerno F, et al : Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 56 : 1310-1318, 2007.
  - 11) Vaboe AL, et al : Interstitial nephritis, acute renal failure in a patient with non-fulminant hepatitis A infection. *Clin Nephrol* 57 : 149-153, 2002.
  - 12) Lai AS, Lai KN : Viral nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2 : 254-262, 2006.
  - 13) Cardenas A: Hepatorenal syndrome:a dreaded complication of end-stage liver disease. *Am J Gastroenterol* 100 : 460-467, 2005.
-