

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592337

研究課題名(和文)大動脈ステント手術後急性腎障害発生メカニズムおよび早期治療効果の検討

研究課題名(英文) Early prediction of acute kidney injury biomarkers after endovascular stent graft repair of aortic aneurysm

研究代表者

植田 一吉 (ueta, kazuyoshi)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：90432533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：急性腎不全は重篤な病態であるがクレアチニンの上昇までには数日かかるため早期バイオマーカーの研究がなされている。大動脈ステント手術では造影剤や手術操作により腎障害になる可能性があるが腎障害の早期バイオマーカーについては調べられていないので調査した。42人のうち14%に早期腎障害が発生した。腎障害の早期バイオマーカーNGALはCrで補正したところ、Crより先に腎障害を同定できその精度も測定したバイオマーカーの中では最もよかった(感度83% 特異度97% AUC0.9)。

研究成果の概要(英文)：Acute kidney injury (AKI) is a common and serious condition usually detected some time after onset by changes in serum creatinine (sCr). Although stent grafting to repair aortic aneurysms is associated with AKI caused by surgical procedures or the use of contrast agents, early biomarkers for AKI have not been examined in stent graft recipients. We studied early biomarkers for AKI in patients who had received stent graft repairs of aortic aneurysms.

6 (14%) of 42 retained patients developed AKI. NGAL corrected with urine Cr (NGAL/Cr) values demonstrated the best predictive value for AKI (97% specificity, 83% sensitivity at a 65.1microg/gCr cutoff). Although NGAL/Cr, L-FABP/Cr, L-FABP, NAG, Alb/Cr all reached peak values before AKI detection by sCr in AKI patients, all biomarkers reached cut off value before AKI detection after adaption of cut off value. After stent graft repair of aortic aneurysm, NGAL/Cr is a potentially useful early biomarker for AKI.

研究分野：集中治療

キーワード：急性腎障害 NGAL バイオマーカー 大動脈ステント手術

1. 研究開始当初の背景
ヒト好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (Neutrophilgelatinase-associated lipocalin:NGAL) は IL18,L-FABP (Liver-Type Fatty Acid Binding Protein)等と同様に腎機能障害の早期マーカーとして注目され特に重症患者における急性腎傷害発症の予測因子として有用であると報告されている。大動脈ステント手術では手術操作や造影剤の使用によって腎傷害を起こす可能性があるが継続的に NGAL 値を測定した報告はない。

2. 研究の目的
今回、NGAL が大動脈ステント手術において腎機能障害早期診断のマーカーとなるかどうかを検討した。併せて Cr(クレアチニン)を含む他の腎障害のバイオマーカーとの比較検討を行った。

3. 研究の方法
胸部および腹部の大動脈ステント挿入術において手術前、手術後 2-6hr 後、手術 2 日後、手術 4-5 日後、安定期の血中の NGAL, BUN, Cr 尿中の uNGAL, NAG, L-FABP, ALB, Cr を測定した。NGAL は CLIA 法で測定した。腎機能障害の評価として AKIN 分類を用いた。

AKIN 分類
Stage 0 sCr 正常群
Stage 1 sCr 0.3mg/dl 以上の上昇 sCr 1.5-2 倍 尿量 0.5ml/kg/hr 未満が 6 時間
Stage 2 sCr 2-3 倍 尿量 0.5ml/kg/hr 未満が 12 時間
Stage 3 sCr 3 倍以上 尿量 0.3ml/kg/hr 未満が 6 時間

血漿 Cr > 3 以上、透析患者は除外した。

4. 研究成果
患者背景に有意差は無かった。尿路感染症をのぞく 42 名のうち 6 名(14%)に AKI 分類による腎障害が発症した。6 人中 5 人は stage 1 で 1 人が stage 2 であった。また全例が TEVAR 群であった。
クレアチニン補正を行った尿中 NGAL は Cr や他の早期バイオマーカーと比べて早期に腎障害を同定しその能力も高かった。(特異度 97% 感度 83% 65.1ug/gCr cut off)(表 1) また術後 2 時間の薬物血中濃度 - 時間曲線下面積も 0.9 と高値であった。Cr に補正された NGAL(NGAL/Cr 以下同), L-FABP/Cr, L-FABP, NAG, Alb/Cr はクレアチニンでの急性腎障害の同定よりも早く腎障害を同定することができた(表 2)。

表 1 各バイオマーカーの腎障害同定のパラメーター

Biomarker	AUC	Cut off	感度	特異度
NGAL	0.90	17.7 (ng/mL)	0.83	0.84
NGAL/Cr	0.90	65.1 (mg/gCr)	0.83	0.97
bNGAL	0.69	267.8 (ng/mL)	0.60	0.67
Alb	0.76	81.5 (mg/mL)	0.60	0.87
Alb/Cr	0.78	210 (mg/gCr)	0.80	0.90
NAG	0.62	6.6 (U/L)	0.66	0.57
L-FABP	0.87	25.1 (ng/mL)	0.83	0.83
L-FABP/Cr	0.86	36.7 (mg/gCr)	0.83	0.74
sCr	0.88	1.17 (mg/dl)	0.83	0.69

表 2 腎障害時の血清 Cr とバイオマーカーの最高値の時間差 (-はバイオマーカーが早いことを示す)

Biomarker	Time (hr)
NGAL	29 (-32, 90)
NGAL/Cr	-32 (-85, 21)
bNGAL	20 (-31, 71)
Alb	0 (-55, 55)
Alb/Cr	-8 (-68, 52)
NAG	-7 (-61, 46)
L-FABP	-15 (-40, 10)
L-FABP/Cr	-29 (-79, 21)

表記は Median (95%CI)

考察

腎障害群は全例 TEVAR 群であり腎動脈より上部の手術操作により微小物質による腎動脈の虚血などの影響が考えられる。クレアチニンで補正した NGAL(NGAL/Cr)は感度、特異度、AUC(血中濃度 - 時間曲線下面積)とも他のバイオマーカーに比べて優れている。また腎障害同定できる時間に関しても他のバイオマーカーと同等以上に早く行えることが示され、大動脈ステント手術における腎障害の同定において NGAL/Cr は優れていることが今回の研究から示された。しかしながら 4 例は尿路感染により NGAL が持続高値となり腎障害の同定が困難となり、他のバイオマーカーとの併用を検討すべき場合があることが示唆された。

5. 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 5 件)

本田 絢子 博多 紗綾 植田 一吉 平松 大典 柏庸 三 堀口 佑 内山 昭則 藤野 裕士、術後に甲状腺クリーゼが判明した人工心肺非使用冠動脈バイパス手術の一例、日本集中治療医学会雑誌、査読有、印刷中

Naoya Iguchi, Akinori Uchiyama, Kazuyoshi Ueta, Yoshiki Sawa, Yuji Fujino、Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and liver-type fatty acid-binding protein as biomarkers for acute kidney injury after organ transplantation、J Anesth. 査読有、2014 Sep 10. doi: 10.1007/s00540-014-1909-4.

Kazuyoshi Ueta, Michiko Watanabe, Naoya Iguchi, Akinori Uchiyama, Yukitoshi Shirakawa, Toru Kuratani, Yoshiki Sawa, Yuji Fujino、Early prediction of acute kidney injury biomarkers after endovascular stent graft repair of aortic aneurysm: a prospective observational study、Journal of Intensive Care、査読有、査読有、2:45 (31 July 2014) doi: 10.1186/s40560-014-0045-4.

Yu Horiguchi, Akinori Uchiyama, Naoya Iguchi, Kanaki Sakai, Daisuke Hiramatsu, Kazuyoshi Ueta, Noriyuki Ohta, Yuji Fujino、Perioperative fluid balance affects staging of acute kidney injury in postsurgical patients: a retrospective case-control study、Journal of Intensive Care、査読有、2014, 2:26 (3 April 2014) doi: 10.1186/2052-0492-2-26.

太田 千穂 植田 一吉 今田 竜之林 行雄 眞下 節、抜管後のスガマデクス投与により咳嗽反射を抑制した難治性プラの 1 症例、麻酔、査読有、2013;62:968-971

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23984577>

〔学会発表〕(計 3 件)

K. Ueta, T. Tamura, Y. Hayashi, A. Uchiyama, Y. Fujino、The ratio and risk factors of post-anesthetic shivering with remifentanyl in patients undergone cardiac surgery: a retrospective study、IARS、March 21-24, 2015、ホノルル(アメリカ合衆国)

K Ueta, N Watanabe, N Iguchi, A Uchiyama, K Hosotsubo, Y Fujino、Neutrophil elatinase-Associated lipocalin (NGAL) as an early biomarker for acute kidney injury after endovascular stent graft repair of aortic aneurysm、ESICM、October 13-17 2012、Lisbon (ポルトガル)

植田 一吉 井口 直也 内山 昭則 渡邊 倫子 細坪 貴久美 眞下 節 藤野 裕士、大動脈ステント手術後の急性腎障害とヒト好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン値の経時的変化の検討、第 39 回日本集中治療医学会学術集会、2012 年 2 月 28 日 ~ 3 月 1 日、千葉

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植田一吉 (UETA Kazuyoshi)
大阪大学大学院医学系研究科・助教
研究者番号：90432533

(2) 研究分担者

井口直也 (IGUCHI Naoya)
大阪大学大学院医学系研究科・助教
研究者番号：00372623