

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791592

研究課題名(和文)臓器移植後急性腎障害の早期発見および早期回復—新しい指標を用いての検討—

研究課題名(英文)Early detection of acute kidney injury following organ transplantation and assessment of recovery using new markers

研究代表者

井口 直也 (Iguchi, Naoya)

大阪大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00372623

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：NGAL(血液、尿)、L-FABP(尿)。n=25。急性腎障害発症群、非発症群でICU入室時のNGAL、L-FABPに有意差を認めなかった。急性腎障害から回復群と非回復群のNGAL、L-FABPの経過に有意差を認めなかった。NGAL、L-FABPは臓器移植後急性腎障害を予測できず経過も反映しなかった。resistive index(RI)。n=12。RIは体血圧pulse pressure indexと相関関係を認めず、RIで急性腎障害を予測する際にはPIを考慮しなくてよい可能性が示唆された。体液バランスでクレアチニンを補正することにより急性腎障害の診断精度が向上することを報告した。

研究成果の概要(英文)：P-NGAL, U-NGAL/Cr and L-FABP/Cr upon ICU admission (n=25) were unrelated to acute kidney injury (AKI) development ($p = 0.24, 0.22, \text{ and } 0.53$, respectively). There were no differences in P-NGAL, U-NGAL/Cr, and L-FABP/Cr levels from day 1 to day 6 between patients who did not recover from AKI and patients who recovered from AKI ($p = 0.82, 0.26, \text{ and } 0.61$, respectively). Our findings suggest that NGAL and L-FABP upon ICU admission are not predictive of AKI and serial NGAL and L-FABP measurements may be ineffective for monitoring the status and treatment of post transplantation AKI. The resistive index (RI) did not correlate with pulse pressure index (PI) (n=12), suggesting that PI may not be necessarily considered when predicting AKI using RI. We reported that adjustment of creatinine level for preoperative fluid balance could improve the accuracy of AKI diagnosis after cardiac surgery.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、麻酔・蘇生学

キーワード：臓器移植 急性腎障害

1. 研究開始当初の背景

(1)近年、集中治療領域において、急性腎障害は死亡率の高さとここ 30 年死亡率が低下していないために非常に問題となっている。集中治療室に入室する患者の 15-20%が急性腎障害を発症し、4-6%が血液浄化法を必要とする。心臓外科術後急性腎障害を発症した患者、血液浄化法を必要とした患者の死亡率はそれぞれ約 10%、約 60%と非常に高く、重症患者の予後規定因子となっており、入院日数の増加、医療費の増大につながっている。急性腎障害を発症した場合、対処療法しかない現状においては急性腎障害の早期発見が重要である。血清クレアチニンや尿量を指標としているが、腎障害がかなり進行してからしか発見できない点が問題であった。いったん臓器移植後患者が急性腎障害を発症すると術後管理および免疫抑制療法に多大な影響を及ぼし、人工呼吸期間や集中治療室滞在日数が延長する。臓器移植後は免疫抑制剤の投与が必須であり、免疫抑制剤が関与する急性腎障害をしばしば経験する。

(2)血中や尿中のバイオマーカー (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL, liver-type fatty acid-binding protein; L-FABP) や腎臓超音波検査の resistive index (RI) が急性腎障害の早期発見に有望である報告がでてきた (Lancet; 2005; 365: 9466, Intensive Care Med; 2006; 32: 1553) が、臓器移植後患者での検討はほとんどないのが現状であった。

(3)急性腎障害の国際診断基準ができ、共通の診断基準で多くの臨床研究や国際比較が可能になった。国際基準では血清クレアチニンと尿量で判定することになっているが、クレアチニンで判定されることがほとんどである。しかしクレアチニンも体液バランスに大きく左右されることが報告された (Crit Care Med; 2011; 39: 2665)。臓器移植後患者も術中術後に体液バランスが大きく変動するため急性腎障害の診断に影響を与えている可能性があった。

2. 研究の目的

(1)急性腎障害の早期発見に有望とされる新しいバイオマーカーである NGAL (血液、尿) および L-FABP (尿) が臓器移植後の急性腎障害の早期発見に役立つかを検討した。さらに NGAL および L-FABP が血液浄化法導入の予測因子となるかおよび腎機能の経過を反映するか (早期回復の指標になるか) を検討した。大動脈ステントグラフト治療後急性腎障害の発症メカニズムが解明されれば本研究の検討に役立つため、大動脈ステントグラフト治療後のバイオマーカーの検討を行った。

(2)腎臓超音波検査 RI に関しては多くの交絡因子が報告されている (Intensive Care Med

2012; 38; 1751)。最も影響のある交絡因子の 1 つは体血圧であることが指摘されている (Radiology; 1999; 213: 258)。急性腎障害の予測精度を向上するためには体血圧の影響を除外することが必要であり、体血圧と同時測定を行って RI と体血圧 (pulse pressure index; PI) の相関関係を検討した。

(3)急性腎障害診断における体液バランスの影響に関しては、体液バランスが大きく変動する心臓血管術後患者においてまず検討を行った。

3. 研究の方法

倫理委員会で承認を得た後に研究を開始した。急性腎障害の診断は国際学会の基準を用いた (KDIGO staging, AKIN criteria)。

(1)バイオマーカー NGAL (血液、尿) および L-FABP (尿)。同意書を取得し臓器移植後患者の採血採尿を毎日行い NGAL、L-FABP を測定した (倫理委員会承認番号 10194)。尿検体は希釈や濃縮を除外するため尿中クレアチニンで補正を行った。急性腎障害発症した患者のうち急性腎障害回復群と非回復群で NGAL および L-FABP の経過を検討した。大動脈ステントグラフト治療においても検討を行った (倫理委員会承認番号 10065)。

(2)腎臓超音波検査の resistive index (RI)。人工呼吸中で観血的動脈圧ラインが挿入されている患者を対象とした。不整脈がある患者や補助循環を装着している患者は除外した。血行動態が安定している状態で腎臓超音波検査を行い、パルスドップラーモードで RI 値を算出した。同時に観血的動脈圧ラインから PI を算出した。RI=(収縮期最高速度-拡張末期速度)/収縮期最高速度、PI=(収縮期血圧-拡張期血圧)/収縮期血圧にて RI と PI を算出した。RI と PI はコンピューターの波形記録ソフトに取り込み解析した。RI と PI の時相は心電図を同時に取り込むことによりほぼ一致させた。(倫理委員会承認番号 12407)。

(3)急性腎障害の予測が難しい理由について、急性腎障害の診断基準が血清クレアチニンによっていることに注目し、血清クレアチニンの体液バランスの影響を後ろ向き調査で検討した。補正血清クレアチニンを以下の式で算出し、検討を行った。補正クレアチニン=血清クレアチニン × [1+(Cumulative fluid balance/total body water)]。集中治療部に 7 日以上入室した心臓外科術後患者で検討した (倫理委員会承認番号 12191)。

4. 研究成果

(1)バイオマーカー。25 名の臓器移植後患者で測定を行った。内訳は心臓 9 人、肺 6 人、肝臓 10 人であった。11 人が急性腎障害を発症した。急性腎障害発症群と非発症群で集中治

療部入室時の NGAL および L-FABP 値に有意差を認めなかった(図 1)。集中治療部入室時の NGAL および L-FABP は臓器移植後急性腎障害の早期発見に役立たなかった。同様に集中治療部入室時の NGAL および L-FABP は血液浄化法の導入の予測因子にもならなかった。急性腎障害を発症した患者を急性腎障害から回復した群と回復しなかった群の 2 群に分けて NGAL および L-FABP の経過を検討した。有意差を認めず NGAL および L-FABP は臓器移植後急性腎障害の経過も反映しなかった(図 2,3,4)。

図 1. 入室時の全患者のデータ

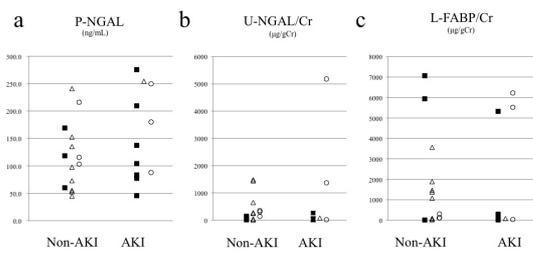
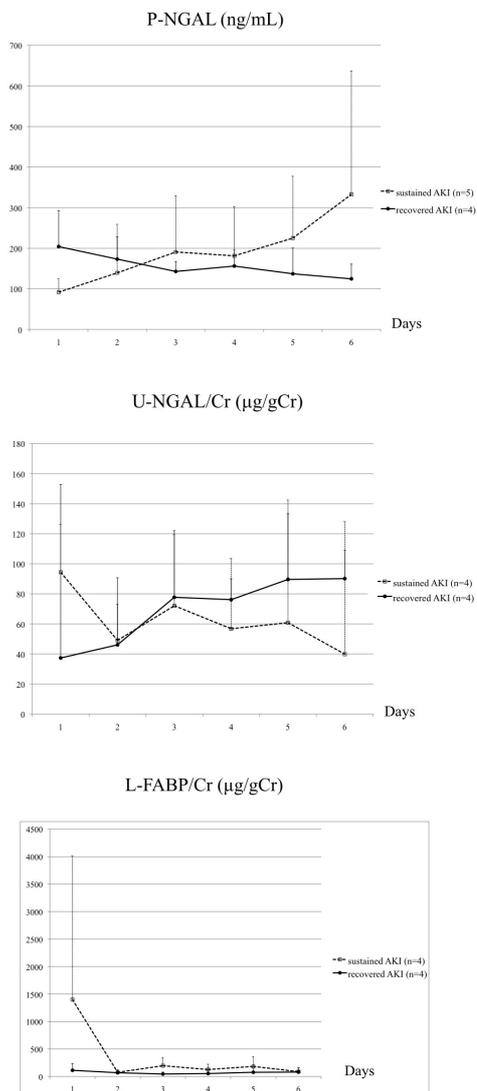


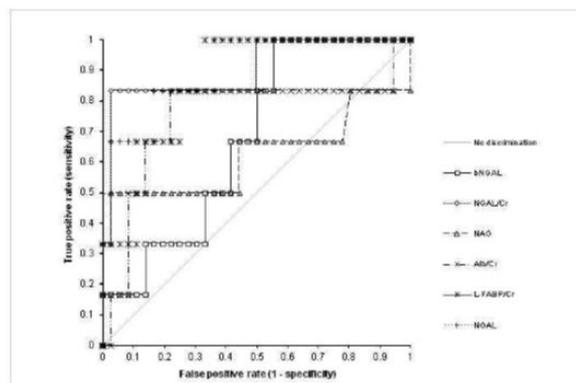
図 2,3,4. 急性腎障害回復群と非回復群の各バイオマーカーの経時的変化



臓器移植後は腎障害の原因が多数あること、腎障害のタイミングも 1 点ではないことが上記の結果の原因と考えられた。我々の知る限りでは、本研究はバイオマーカーを経時的に測定し、急性腎障害の経過判定にバイオマーカーが役立つかを検討した最初の報告である。今後は臓器移植後急性腎障害予測目的のバイオマーカー測定は本研究で用いた以外のさらに新しいバイオマーカーの検討が必要であると考えられる。

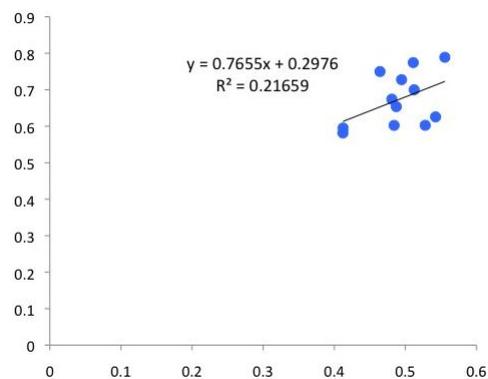
大動脈ステントグラフト治療においては尿 NGAL が急性腎障害の予測に有用であった(図 5)。

図 5. 急性腎障害予測の各種バイオマーカーの ROC 曲線



(2)腎臓超音波検査。12 人の患者で検討を行った。RI は PI と相関関係を認めなかった(図 6)。RI で急性腎障害を予測する際には PI を考慮しなくてよい可能性が示唆された。

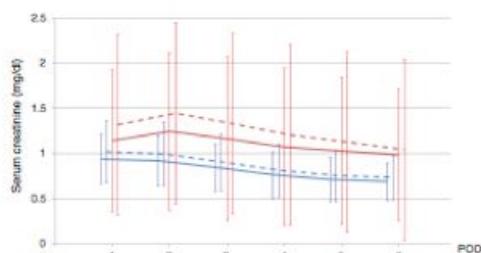
図 6. RI と PI の関係



我々の知る限りにおいて本研究は集中治療を要する患者での RI と PI の関係を検討した最初の報告である。非侵襲的な検査であり、録画した画像で様々な追加検討が可能である。急性腎障害の予測や経過の予測に RI を含めて腎臓超音波検査を用いることは今後も検討するに値すると考えている。

(3)急性腎障害の予測が難しい原因として、急性腎障害の診断が血清クレアチニンによることがあげられる。我々は周術期体液バランスでクレアチンを補正することにより急性腎障害の診断精度が向上することを報告した(図7)。

図 7.非補正と補正血清クレアチニンの経時的変化



体液バランスが大きく変動した患者の急性腎障害診断には体液バランスの補正が必要であることが示せた。今後の急性腎障害研究においては体液バランスを考慮するのが望ましいと考えられる。

今後の展望

臓器移植後急性腎障害の診断は体液バランスの影響を考慮して診断し、さらに新しいバイオマーカーが利用できるようになるまでは発症予測や経過判定には非侵襲的な腎臓超音波検査のパラメーターを用いて検討するのがよいのではないかと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2件)

Kazuyoshi Ueta, Michiko Watanabe, Naoya Iguchi, Akinori Uchiyama, Yukitoshi Shirakawa, Toru Kuratani, Yoshiki Sawa and 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. 査読有り、2014年6月24日に掲載決定通知あり。

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 post surgical patients: a retrospective case-control study, Journal of Intensive Care. 査読有り、DOI: 10.1186/2052-0492-2-26

〔学会発表〕(計 3件)

Naoya Iguchi, Akinori Uchiyama, Kazuyoshi Ueta, Yuji Fujino, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients after organ transplantation, The College of Intensive Care Medicine Annual Scientific Meeting 2013年5月31日、Wellington, New Zealand

井口 直也、内山 昭則、植田 一吉、藤野 裕士、臓器移植後患者の NGAL 値の検討、第 41 回日本集中治療医学会学術集会、2013 年 3 月 01 日、長野県松本市

井口 直也、酒井 佳奈紀、内山 昭則、藤野 裕士、腎臓超音波検査 resistive index(RI)と血圧 pulse pressure index(PI)の関係の検討、第 41 回日本集中治療医学会学術集会、2014 年 2 月 27 日、国立京都国際会館

6. 研究組織

(1)研究代表者

井口 直也 (Iguchi Naoya) 大阪大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：00372623