

鎌田高彰より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 579 号

学位申請者 : 鎌田高彰

学位審査論文: Earlier diagnosis of acute kidney injury by urinary biomarkers after descending thoracic aorta surgery

(胸部下行大動脈置換術に伴う急性腎障害の尿中バイオマーカーによる早期診断)

著者 : Takaaki Kamada, Ryoichi Ochiai

公表誌 : Toho Journal of Medicine

論文内容の要旨 :

【はじめに】

心臓大血管手術の術後合併症としての急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) は予後を悪化させる重篤な合併症の一つである。私たちは、循環停止法を必要とする弓部大動脈手術後には、AKI が 52% と高率に発症することを報告してきた。このように、大動脈手術では、腎虚血が原因と考えられる AKI が高率に発症することが確認されていて、そのため AKI の早期診断・治療の開発が必要である。従来、AKI の診断には血清クレアチニン値が用いられてきたが、有意な変化を生じるには虚血などの障害後数日を要することから早期診断の指標としては不適當であり、血清クレアチニンよりも反応の早い新しいバイオマーカーの確立が期待されている。私たちは、尿中肝臓型脂肪酸結合タンパク質 (L-FABP) に注目し、虚血再灌流直後に上昇することを確認した。一方、循環停止法による手術後の AKI 発症との関係を検討し、酸化ストレスに応じた尿中 L-FABP の上昇がみられない症例で AKI が発症したことから、尿中 L-FABP は酸化ストレスの大きさを反映するとともに、生体の持つ腎保護機能を表すバイオマーカーとしての可能性を仮定するにいたった。

そこで、今回は腎虚血がより軽度な大動脈手術を対象として、尿中バイオマーカーが循環停止による腎障害と同様の反応を示すか否かについて検討した。なお、バイオマーカーとしては AKI のバイオマーカーとして注目されている好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン (NGAL) も同時に検討した。

【方法】

2013年8月からの2年間に、川崎幸病院において胸部下行大動脈置換術を予定した成人患者を対象とした。AKIの診断にはAcute Kidney Injury Network (AKIN)の診断基準を用い、術後48時間以内に基準値からSCr0.3mg/dl以上の増加、あるいは基準値から50%以上の増加を『術後AKI』と診断した。手術直後と24時間後の尿中L-FABPと尿中NGALを測定し、AKI発生との関係を検討した。統計学的処理にはMann-Whitney U-testを用い有意差の検定は5%未満を有意とした。

【結果】

下行大動脈置換術が行われた症例の中で、尿中L-FABP、尿中NGALが測定された症例数(除外症例を除いた)60症例でありAKI発症は35%であった。尿中L-FABPは、手術終了時AKI群で52.12 ng/mg Cr、非AKI群で58.90 ng/mg Cr (P=0.210)で有意差は認めなかった。一方で、24時間後はAKI群で88.58 ng/mg Cr、非AKI群で28.60 ng/mg Cr (P=0.016)とAKI群で有意に上昇していた。尿中NGALに関しては、手術終了時ではAKI群7.30 ng/ml、非AKI群6.90 ng/ml (P=0.322)と有意差を認めず、24時間後においてもAKI群で25.00 ng/ml、非AKI群で15.00 ng/ml (P=0.437)と有意差を認めなかった。

【考察】

本研究では、左心バイパス法により体外循環補助が行われ、下行大動脈の遮断が可能である。その際、腎灌流は非拍動流になり人工心肺を用いた通常の心臓外科手術中の腎灌流と同条件となる。しかし、本研究でのAKI群の体外循環時間は、AKI発症群で尿中L-FABPが上昇した報告と比較すると明らかに短時間であり、非拍動流であった腎灌流期間も短時間となる。つまり、術中の腎灌流条件が良好であったことが術直後に尿中L-FABP上昇しなかった原因の可能性と考えられた。また、尿中L-FABPはAKI群で有意に高値を示したことから、我々の仮説とは異なる結果であった。つまり、超低体温下の循環停止という完全虚血による腎障害と、短時間の非拍動灌流による腎障害では、腎虚血のレベルが明らかに異なっていたことが仮説とは異なる結果を生じたものとする。一方、尿中NGALについては、体外循環や腎灌流低下が短時間であったことで、AKIの発症と尿中NGALのレベルが相関しなかった可能性がある。さらに、AKIを発症した症例の90.5%がAKI stage 1であり、腎障害のレベルが低かったことが尿中NGALの変化に影響したものと考えた。

【結語】

尿中L-FABPは、手術24時間後にAKI群で上昇しており、AKIの早期診断に有用なバイオマーカーであることが再確認できた。一方、尿中NGALに関してはAKIの有無にかかわらず上昇せず、明らかな理由を特定できなかった。このように、心臓血管手術に伴うAKIの治療戦略を考える際には、疾患と術式によってアプローチが全く異なる可能性があり、必要とするバイオマーカーの特定が予後の改善に向けた今後の治療戦略の設定に必要と考えた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 579 号	氏 名	鎌 田 高 彰
学位審査担当者	主 査	相 川 厚
	副 査	小 竹 良 文
	副 査	北 村 享 之
	副 査	長 谷 弘 記
	副 査	酒 井 謙

学位審査論文の審査結果の要旨 :

学位審査前に、学位申請者が平成 25 年 4 月に社会人大学院生として医学研究科博士課程（高次機能制御系麻酔科学専攻）に入学し、平成 29 年 3 月同課程を修了見込みであることが確認され、公表誌が Toho Journal of Medicine であることから、学位申請者として資格があることが確認された。

先ず学位申請者から学位審査論文についての要旨が述べられた。下行大動脈置換術後に起こる急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) の指標として、尿中バイオマーカーである L-FABP (liver-type fatty acid binding protein) と尿中 NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) を手術直後と 24 時間後に測定し、循環停止時に見受けられる虚血性腎障害と同様の反応を示すか検討した内容であった。結果として手術直後はどちらも上昇は認められなかったが、24 時間後では尿中 L-FABP のみが有意に上昇しており、同マーカーが軽度の腎障害の早期診断に有用であることが示された。

審査者より、質問があり、学位申請者からは、誠実で、迅速な以下のごとく答えが得られた。

AKI の診断基準について、質問があった。AKI に該当した者は結果的に Cr が 0.3mg/dl 以上上昇した者であり、1.5 倍以上上昇した者はいなかった。また尿量が 6 時間以上 0.5ml/kg/hour 以下になった者はいなかったが、病院の臨床規定で 4 時間以上 0.5ml/kg/hour 以下になった者は透析を行うとされていたため、診断基準から除いていた。AKI の risk を高める薬剤を術前に投与されていたかの質問に対し、pilot 研究において、術前の投薬と AKI の発症は関連がなかったため、今回は検討しなかったと答えた。バイオマーカーの測定時間が 0 時間と 24 時間ではピークを見逃しているのではないかと質問に対して、サンプルは採取したが、24 時間で差異が出たので、短時間でサンプルは測定していないため、今後の課題とするとの誠実な答えであった。尿中 L-FABP と NGAL の結果が異なった理由については、下肢は非拍動性であったが灌流を行っていたので、透析に導入した者はおらず、軽度の腎機能障害（虚血障害）として近位尿細管由来の L-FABP が高値となり、遠位尿細管および集合管由来の NGAL には変化がなかったのではないかと推論された。また全員が AKI から回復して前値に復しており、軽度の腎機能障害を示すものであったと答えた。術前除外基準では Cr1.5mg/dl 以上のものとなっているが、Cr1.5 付近の者はすでに軽度の腎機能障害があるが、との質問に対し、結果として Cr の値と尿中 L-FABP 値と NGAL 値には関連がなかったと答えた。hANP を投与した患者は AKI になったかとの質問に、hANP は AKI を予防することは知っているが、影響はなかったと考えると答えた。その他の質問にも、即座に、的確に、誠実に答えていた。

その後審査員で検討した結果、下行大動脈置換術後には臨床的に軽度の AKI をきたす可能性があり、それには 24 時間尿中 L-FABP がバイオマーカーとして有用であり、この程度の上昇であり、かつ尿中 NGAL が正常な場合は、可逆性の腎機能障害と考えられると臨床的にも重要な点が確認された。その結果、当論文は学位論文として認可できると全員一致で合意を得た。