

博士論文

急性腎障害バイオマーカーの臨床応用

松浦 亮

論文題目

急性腎障害バイオマーカーの臨床応用

東京大学大学院医学系研究科

平成 27 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

指導教員 南學 正臣 教授

申請者 松浦 亮

目次

要旨	4
序文	5
目的	19
方法	20
結果	30
考察	53
結論	70
引用文献	71
謝辞	77

「要旨」

急性腎障害(Acute Kidney Injury, AKI)は集中治療領域において頻度の高い疾患であり、死亡率も高いため、早期診断を目的として複数のバイオマーカーが開発されてきたが、その診断精度は一定しない。本研究では臨床で頻用されるパラメータ(血清クレアチニン、尿量)を用いた指標とバイオマーカーを組み合わせることによる重症 AKI および予後の予測が向上するかを検討した。臨床で頻用されるパラメータを用いた指標とバイオマーカーを組み合わせることで、重症 AKI への進展リスクをより層別化できた。これらの指標を用いることで個々の症例に応じた適切な AKI 管理ができる可能性がある。

「序文」

AKI という概念

1941年に挫滅症候群に合併した急激な腎機能の低下のことを、急性腎不全(Acute renal failure; ARF)という言葉で初めて言及された[1]。その後 ARF という言葉が使用されていたが、外傷後の急激な腎機能低下及び乏尿を指すことが多かった。1970年代から血清クレアチニンがルーチン検査として計測できるようになり、急激なクレアチニン及び尿素窒素の上昇を伴う非乏尿性の ARF が存在することが分かってきた。その後も血清クレアチニンを目安に臨床的に ARF の診断がなされていたが、明確な定義や診断基準が存在せず、研究・施設ごとに異なった診断基準を用いていた[2]。そのため、統一した診断基準を確立するため、2004年に腎臓内科医と集中治療医から成る Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group が RIFLE 基準を提唱し[3]、2007年に Acute Kidney Injury Network (AKIN)が AKIN 基準を提唱した[4]。ここで ARF ではなく Acute kidney injury (AKI)という言葉に置き変わっているのは、従来の ARF よりも障害が軽度で治療反応性が期待できる病態も含め、より早期介入を目指し予後の改善を図るという期待が込められている。また ARF は比較的腎臓に限局した原因による急性の腎障害を指していたのに対し、AKI は多臓器不全の 1 つの合併症としての急性の腎障害も含めた疾患概念になっている。

2012 年には RIFLE 基準と AKIN 基準を統合した形で KDIGO (Kidney disease : Improving Global Outcomes) 分類が発表され[5]、AKI の診断基準は確立されつつあると考えられている。

AKI の診断基準(表 1)には①血清クレアチニン基準 (48 時間以内の 0.3mg/dl 以上あるいは 1 週間で基礎値から 1.5 倍以上の上昇)、②尿量基準 (0.5 mL/kg/h 以下が 6 時間以上) が存在し、各々ステージ分類がされている。従来の ARF よりも軽度のクレアチニンの上昇 (48 時間以内の 0.3mg/dl 以上の上昇) も AKI と診断するのは、軽度のクレアチニン上昇でも予後に大きく影響するからである[6,7]。

表 1. KDIGO の AKI 分類基準

	血清クレアチニン値による分類 (7 日以内の sCr の変化)	尿量による分類
Stage 1	1.5 倍以上 または 0.3 mg/dl 以上の上昇 (48 時間以内)	0.5 mL/kg/h 以下が 6 時間以上継続
Stage 2	2 倍以上	0.5 mL/kg/h 以下が 12 時間以上継続
Stage 3	3 倍以上 または sCr 値が 4.0 mg/dl 以上となったとき または 血液浄化療法の施行	0.3 mL/kg/h 以下が 24 時間以上継続 または 無尿が 12 時間以上継続

sCr; serum creatinine.

AKI の疫学

集中治療領域において、AKI の合併頻度は 40－60% と高く [8-10]、日本からの報告でも 44.7% と同程度である [11]。AKI を合併すると予後は不良であることが知られている。多国間の横断研究においては AKI を発症していない人の院内死亡率は 7.2% であるのに対して AKI を発症した人の院内死亡率は 26.9% と非常に高い [8]。また別の研究においても AKI 発症した患者における 90 日死亡率は 33.7% と高値である (AKI 発症していない患者では 16.6%) [10]。AKI の中でも AKI stage 2,3 に進展した患者もしくは腎代替療法 (renal replacement therapy, RRT) を合併した患者でさらに予後が不良である [10,12]。RRT を必要とする割合は AKI 患者のうち 15-25% であるが [9,11,13]、死亡率は 40-50% と高値である [14-16]。

AKI バイオマーカーとその問題点

このように AKI は予後が悪いため、AKI の早期発見・早期介入が肝要となる。

しかし血清クレアチニンは、急性の変化をとらえられていない可能性がある。具体的には糸球体濾過率（glomerular filtration rate : GFR）よりも 24~48 時間程度遅くに変動する可能性がある[17]。加えて ICU 入室の主な理由の一つであり、AKI の主な原因でもある敗血症ではクレアチニンの産生が低下していることが報告されており[18]、クレアチニンの上昇だけでは早期に腎の障害を検出できない可能性がある。また尿量についても循環動態や体液管理、利尿剤の影響を受けるため、早期に腎障害を検出できない可能性もある。

このように従来 of クレアチニンや尿量では早期に発見することができない可能性があるため、AKI バイオマーカーが多数開発されてきた。なかでも、Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) については多くの臨床研究で有用性が報告されている[19,20]。

NGAL は分子量 25kD の蛋白質で、虚血や腎毒性薬物によって腎の NGAL が上昇する[21-23]。産生された NGAL は障害から 3 時間後に尿中に検出できるようになる。in vivo の実験では NGAL の産生される場所は遠位尿細管や集合管が主であるが、in vitro では近位尿細管でも NGAL の産生が指摘されている[22,24,25]。また血漿 NGAL に関しては AKI のときに肝臓での生産も増加する。それらの

NGAL は糸球体で濾過されたあとに近位尿細管でメガリンを介して取り込まれるため、血漿 NGAL も AKI 時に上昇する[24–26]。

L-FABP は 14kD の蛋白質で主に近位尿細管に発現している[27,28]。低酸素や酸化ストレスによって発現を誘導され、酸化ストレスによって生じる過酸化脂質と結合して、細胞外に排出することで腎に対して保護的に働いてると考えられている[29]。虚血や腎毒性物質で上昇することが実験で報告されている[30,31]。しかし、これらのバイオマーカーの AKI の診断精度は高くはなく[32,33]、特に RRT などの介入が必要となる AKI stage 2,3 の診断精度が高くない[34]。その理由としては単一因子で AKI 発症に関与していることは少なく、複数の因子が絡んで AKI 発症に至っていることが考えられる。この場合には複数のバイオマーカーを組み合わせることによりパフォーマンスが改善する可能性があると考えられる[35–37]。

フロセミド反応性と Renal angina index

一方で、臨床で頻用されるフロセミドや血清クレアチニンを用いて AKI を予測するマーカーがある。ひとつはフロセミドに対して反応した尿量を指標として AKI を予測する方法であり、もう一つは Renal angina index とよばれる方法である。

フロセミドを使用した方法(フロセミド負荷試験とよぶ)では、フロセミドを体重 1kg あたり 1mg(もしくは 1.5mg)のフロセミド量を投与して、それに反応した尿量で AKI の進展を予測する。フロセミドの生理作用を図 2 に示したが、フロセミドは近位尿細管の organic anion transporter (OAT)というトランスポーターを介して血中から尿細管腔に排出され、ヘンレループ上行脚にある Na-K-Cl 共輸送体(NKCC)を阻害する[38]。つまり、フロセミドに反応して尿量が出るということは腎の近位尿細管が機能していることを意味していると考えられる。過去の報告では体重当たり 1mg ないしは 1.5mg のフロセミドの投与に対して 2 時間で 200mL 以下の尿量であれば AKI stage 3 へ進展するリスクが高くなるとされている(図 1)[39,40]。ただし高用量のフロセミドを使用するため、ICU 患者全例に行うにはリスクがあると考えられる。またこの報告では AKI stage 1 もしくは stage 2 を対象としており、より早期での研究は行われていない。これらの問題は AKI のリスクが高い患者を検出できるバイオマーカーとともに併用することで解決

できる可能性がある[39]。

図1：フロセミド負荷試験による尿量の比較(文献[40]より引用、改変)

体重当たり 1mg ないしは 1.5mg のフロセミドの投与に対して反応した尿量を 1 時間ごとに測定。AKI stage 3 へ進展した群(Progression to AKI stage 3)は AKI stage 3 へ進展しなかった群(Non-Progression)に比べて尿量が少ない。さらに、2 時間で 200mL 以下の尿量であれば AKI stage 3 へ進展するリスクが高くなるという解析結果も出ている。

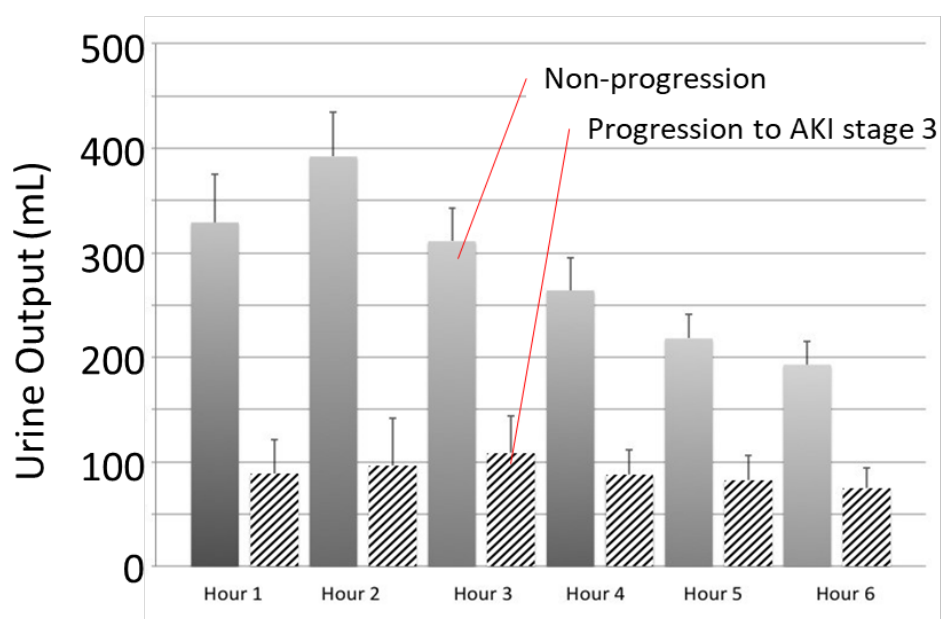
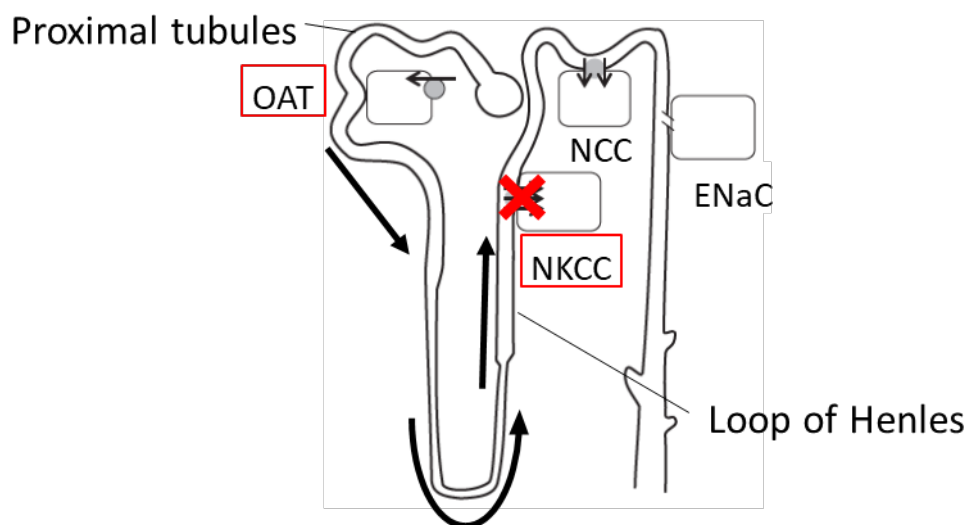


図2：フロセミドの生理作用

フロセミドは近位尿細管(Proximal tubules)の organic anion transporter (OAT)というトランスポーターを介して血中から尿細管腔に排出され、ヘンレーループ上行脚にある Na-K-Cl 共輸送体(NKCC)を阻害する



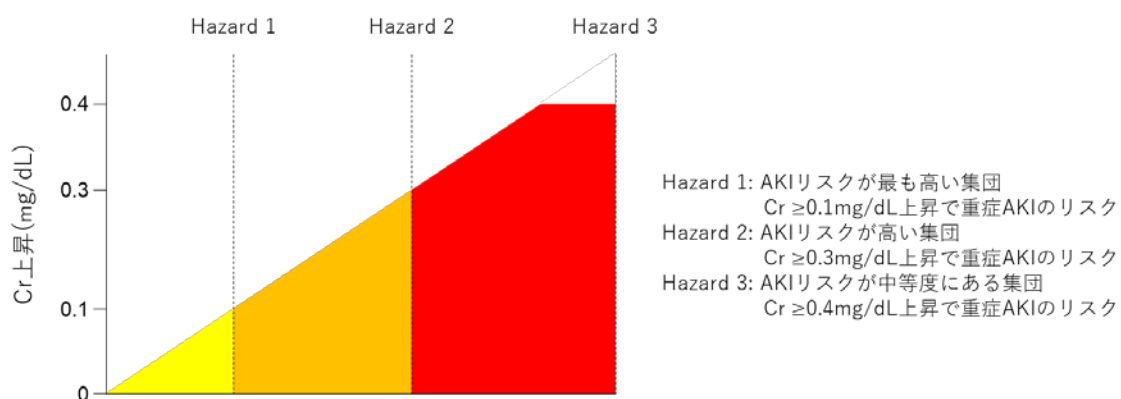
ENaC, Epithelial sodium channel; OAT, organic anion transporter; NCC, sodium chloride cotransporter; NKCC, sodium-potassium-chloride cotransporter

Renal angina index は、AKI のリスクが高い患者を検出するための方法である。

この方法は心筋梗塞の診断の仕方にヒントを得ている。通常心筋梗塞を疑いトロポニン I を測定する場合、胸痛や心電図異常などの虚血性心疾患のリスクが高いことが想定される症状を有していることを確認する。AKI においても同様にバイオマーカーを測定する前に、AKI のリスクが高い患者を検出する方法が必要であることが提案されており、その一つとして Renal angina index が提唱されている[41]。患者の臨床状況(例. 人工呼吸管理中やカテコラミン依存など)や合併症(例. 糖尿病、高齢、高血圧など)から AKI 発症リスクを 3 段階に分類する(図 3)。血清クレアチニン(Cr)の軽度の上昇や数時間の尿量減少を早期の腎障害と考えて、それぞれのリスクにおいて Cr 上昇があらかじめ定めた基準を満たした場合には RAI 陽性と判断し、早期の腎障害が生じており、重症 AKI のリスクが高いと判断する[41]。RAI のスコアリングは血清クレアチニンや尿量だけでなく、患者の状態・合併症も含み層別化をしているのは、重症 AKI の発症リスクの程度に応じて、AKI 進展の予防に適切に介入するためである。

図3：RAIのシェーマ(文献[41]から引用、改変)

患者の臨床状況(例. 人工呼吸管理中やカテコラミン依存など)や合併症(例. 糖尿病、高齢、高血圧など)から AKI 発症リスクをいくつかに分類する(図では3種類)。血清クレアチニン(Cr)の軽度の上昇や数時間の尿量減少を早期の腎障害と考えて、それぞれのリスクにおいて Cr 上昇があらかじめ定めた基準を満たした場合には RAI 陽性と判断し、早期の腎障害が生じており、重症 AKI のリスクが高いと判断する。



特に小児領域では RAI の有用性は報告されている。図 4 のように RAI を計算する。具体的には図 4 の上段では ICU 入室時の患者の状態を評価し、スコアを求める。下段では入室時と入室から 8-12 時間後とのクレアチニンの変化ないしは体液量の変化を評価し、どちらかより悪いほうのスコアをつける。上段と下段のスコアを掛け算して得られた値が RAI となる。8 点以上で重症 AKI のリスクが高いとされている(感度 75%、特異度 73%)。特に陰性的中率が高く(92%)、重症 AKI のリスクが高くない患者を除外することに役立つことが報告されている [42]。また RAI と AKI バイオマーカーを組み合わせることで、より重症 AKI を検出する確率があがることも報告されている [43]。

図4：小児の場合のRAIの計算式(文献41より抜粋、改変)

上段でICU入室時の患者の状態を評価し、スコアを求める。下段では入室時と入室から8-12時間後とのクレアチニンの変化ないしは体液量の変化を評価し、どちらかより悪いほうのスコアをつける。上段と下段のスコアを掛け算して得られた値がRAIとなる。8点以上で重症AKIのリスクが高いとされる。

リスク因子	リスクスコア
ICU入室	1
移植の既往歴 (臓器移植、骨髄移植)	3
昇圧剤・人工呼吸器の使用	5

×

クレアチニンの変化	体液過剰	リスクスコア
<0	<5%	1
1.0 - 1.49x	5 - 10%	2
1.5 - 1.99x	10 - 15%	4
≥2x	≥15%	8

= RAI (1-40)

また成人での有用性についても報告されている。成人の場合は表 2 にあるような方法でRAIが陽性(すなわち重症AKIのリスクが高い)であることを判定する。成人の場合は合併症も多いため、AKI 発症リスクが小児の場合に比べて複雑ではあるものの、重症AKIの発症を予測することを可能にしている。過去の報告においては506人の多施設ICU患者において、RAI陽性であった患者(214人)の24.8%が重症AKIで、14.5%がRRTを要したのに対して、RAI陰性であった患者(292人)の2.1%が重症AKIで、1.7%がRRTを要する結果であった[44]。このことから重症AKIだけを検出することは難しいが、そのリスクが高い集団を拾い上げることにRAIは長けている可能性がある。

これら2つの指標は、2時間の尿量もしくは24時間以内の血清クレアチニンの変化という短時間で機能的な評価を行うことで重症AKIを予測できる点で、有用であると考えられる。これら2つの臨床的な指標とバイオマーカーを組み合わせることによって重症AKIならびに予後の予測の精度を高める可能性がある。

表 2：成人の場合の RAI の計算式(文献 43 から引用、改変)

AKI リスク因子の分類

➤ *Chronic major*

高齢
糖尿病
心血管病変
慢性腎臓病(CKD)

➤ *Chronic minor*

高血圧
肥満
高ビリルビン血症
脳血管障害
AIDS
がん

➤ *Acute*

低血圧
ハイリスク手術
腎毒性物質の使用
敗血症

患者のリスク分類

- ✓ Hazard tier (tranche) 1: very high risk
昇圧剤と人工呼吸器を使用している患者
- ✓ Hazard tier (tranche) 2: high risk
1つの acute のリスク因子と 1つの major chronic なリスク因子を有する患者、もしくは
1つの acute のリスク因子と 2つの minor chronic なリスク因子を有する患者、もしくは
2つの acute なリスク因子をもつ患者
- ✓ Hazard tier (tranche) 3: moderate risk
1つの major chronic なリスク因子を持つ患者、もしくは 1つの acute なリスク因子を持つ
患者、もしくは acute なリスク因子を持たず、複数の chronic major や chronic minor
のリスク因子を持つ患者 s

それぞれのリスクに属する患者において、24 時間以内に以下の血清クレアチニンの変化があった場合には RAI 陽性と判断する。

- Hazard tier 1 (very high risk): ≥ 0.1 mg/dL
 - Hazard tier 2 (high risk): ≥ 0.3 mg/dL
 - Hazard tier 3 (moderate risk): ≥ 0.4 mg/dL
-

「目的」

本研究では、以下の2つの研究によって AKI バイオマーカー(血漿 NGAL、尿中 L-FABP)がそのほかの指標と合わせて重症 AKI、腎代替療法、死亡をより正確に予測し得るかを検証した。

1. ICU 入室時の血漿 NGAL と任意のプロセミドに対して反応した尿量を組み合わせて、重症 AKI、腎代替療法、死亡を予測できるか。
2. 患者の状態と連続した 2 日間の血清クレアチニン値の変化から計算された Renal angina index と尿中 L-FABP を組み合わせて、重症 AKI、腎代替療法、死亡を予測できるか。

「方法」

本研究は2つの研究課題から成立する。

1. ICU 入室時の血漿 NGAL と任意のフロセミドに対して反応した尿量を組み合わせて、重症 AKI、腎代替療法、死亡を予測できるか。
2. 患者の状態と連続した 2 日間の血清クレアチニン値の変化から計算された Renal angina index と尿中 L-FABP を組み合わせて、重症 AKI、腎代替療法、死亡を予測できるか。

研究課題 1

対象患者

2010 年 4 月～2011 年 3 月、2014 年 10 月～2015 年 3 月の期間に東京大学医学部附属病院 ICU に入室した成人全症例を対象とした前向き観察研究[45–47]のサブ解析である。この観察研究は ICU 入室時の AKI バイオマーカーを測定し、1 週間以内の AKI の進展の関連について調べた研究である。今回の研究はこの集団のうち、バイオマーカーを測定した日にフロセミドを単回静注投与された患者を対象とした。入室時 AKI stage 3 であった患者、フロセミド持続静注のみであった患者は除外した。

研究デザイン

本研究は後ろ向き観察研究であり、東京大学医学部倫理委員会の承認を受けている（承認番号 2810）。

診療録から年齢、性別、糖尿病の合併、高血圧症の合併、APACHE IIスコアを臨床情報として記録した。糖尿病の合併の有無は、経口血糖降下薬あるいは注射インスリン製剤などの糖尿病治療薬を使用していた場合に糖尿病と判断した。高血圧合併は、降圧剤を使用していた場合にありと判断した。APACHE IIスコアは急性期における患者の重症度評価の指標で、呼吸、循環、血液検査値、意識レベル（Glasgow Coma Scale）のスコアに加えて年齢、慢性疾患の有無を加味したスコアである [48]。敗血症の診断は、Society of Critical Care Medicine (SCCM)/American College of Chest Physicians (ACCP)の合同カンファレンスにおいて定義された診断基準を用いた[49]。

アウトカム評価

アウトカムは 1) ICU 入室から 1 週間以内に AKI stage 3 に到達, 2) 1)もしくは死亡の複合エンドポイントとした。

フロセミド反応性

フロセミド反応性の定義はフロセミド投与後 2 時間の尿量をフロセミドの投与

量で割った値と定義した。この定義は体重補正を行っていないが、体重補正を行った場合(フロセミド反応性をさらに体重で割った場合)を体重補正フロセミド反応性と定義し、この指標でも有用性について検討した。2時間尿量と定義した理由は先行研究で1mg/kgのフロセミドの投与後2時間の尿量が最もAKI stage 3を予測することが可能であったことを参考にしている[39,40]。それぞれの患者のフロセミド投与量と1時間ごとの尿量はカルテを参照した。フロセミド投与量やタイミングは診察した医師の判断に基づいている。一般的には体重や体液量の状態、心機能、フロセミド投与時の血清クレアチニン、CKDの合併の有無に基づいて判断している。また腎前性、腎後性腎不全については担当医師の診察によって除外されている。

腎機能評価

血清クレアチニンのベースライン値は、入院前6ヶ月以内に外来で測定されたクレアチニン値とし、入院6ヶ月以内に外来でクレアチニン値が測定されていない場合は推定糸球体濾過量(eGFR)式から計算されたGFR 75 ml/min/1.73m²に相当するクレアチニン値、入院日における測定値、退院時の測定値の3つの値のうち最も低いものをベースライン値とした。eGFRの計算式は $eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194 \times (\text{血清クレアチニン}(mg/dL))^{-1.094} \times (\text{年齢})^{-0.287}$ とした。ま

た女性の場合はこの計算式に 0.739 を掛けたものとした[50]。ベースライン eGFR<60 ml/min/1.73m²の場合は CKD 合併ありとした。AKI の診断は KDIGO による AKI 診療ガイドラインの基準を用いた[5]。すなわち、ICU 入室から 7 日間 の間に測定されたクレアチニン値を用い、ベースライン値からの上昇率が 50% 以上あるいは 48 時間以内に 0.3 mg/dl 以上上昇した症例を AKI と診断した。AKI 重症度についても KDIGO による AKI 診療ガイドラインのクレアチニン基準に 準じて分類した。

バイオマーカーの測定

ICU 入室時と入室 24 時間に尿と血液を同時に採取した。尿検体は遠心後に上清 を-80°Cで凍結保存し、測定時に溶解して測定した。バイオマーカーとしては血 漿 NGAL、尿中 L-FABP、尿中 NAG を測定した。血漿 NGAL は血漿分離を行わ ず Triage NGAL テストキット（アーリアメディカル、アメリカ合衆国カリフォ ルニア州サンディエゴ）を用いて測定した[51]。尿中 L-FABP は ELISA 法にて測 定した（Human L-FABP Assay Kit; CMIC Co. Ltd., Tokyo, Japan, Intra-assay variation: 変動係数 10%以下, Inter-assay variation: 変動係数 15%以下）。尿中 NAG は、東 京大学医学部附属病院中央検査室にて、4-HP-NAG 基質法（L-Type NAG; Wako Pure Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan）を用いて測定した。

統計解析

結果が連続変数であった場合は、中央値[四分位]で表し、Wilcoxon 順位和検定を用いて比較を行った。名義変数であった場合には絶対数で表し、ピアソン χ^2 乗検定もしくはフィッシャー正確検定を用いて比較した。AKI バイオマーカーの予測精度には ROC(receiver operating characteristics)を用いて解析した[52]。カットオフ値については Youden 法を用い、「感度 - (1 - 特異度)」が最大となる値とした[53]。これらの解析には統計解析ソフト JMP 13.0 (SAS Institute, アメリカ合衆国ノースカロライナ州ケリー) を使用し、帰無仮説は $p < 0.05$ で棄却とした。

研究課題 2

対象患者

2010 年 4 月～2011 年 3 月、2014 年 10 月～2015 年 3 月の期間に東京大学医学部附属病院 ICU に入室した成人全症例を対象とした前向き観察研究[45–47]と、2014 年 1 月～2015 年 6 月までにタイでの 9 つの ICU に入室した全患者を対象とした前向き観察研究(SEA-AKI)のデータ[54]を加えたサブ解析である。入室時 AKI を発症していない、もしくは AKI stage 1 の患者を対象としている。今回の研究課題で多施設での解析を行うことにより、単施設での選択バイアスを軽減

することを目的としてタイのデータを加えた。

除外基準

末期腎不全患者、無尿患者、研究に対する同意を得られなかった患者は除外した。

また入室時 AKI stage 2 もしくは 3 であった患者、48 時間以内に ICU を退室した

患者は除外した。その他入室時、入室翌日に血清クレアチニンの値が存在しない

患者も除外した。

研究デザイン/アウトカム評価

はじめの解析では、基準を満たすすべての患者を対象とし、ICU 入室翌日に RAI

の計算を行い、その 48 時間後に AKI stage 2 または 3 となっているかどうかを

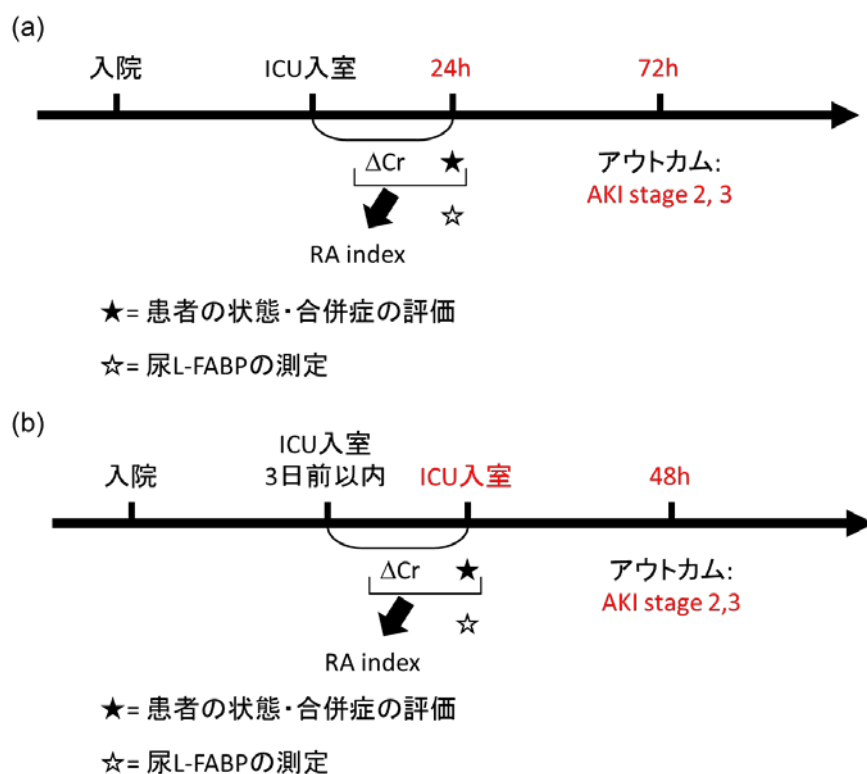
検証した(図 5(a))。次の解析としては病棟から入室した患者を対象とし、ICU 入

室時に RAI の計算を行い、48 時間後に AKI stage 2 もしくは 3 になっているかど

うかを検証した(図 5(b))。

図 5：研究課題 2 の Study design

(a) 解析対象となった全患者において、ICU 入室翌日に RAI の計算を行い、入室から 72 時間後に AKI stage 2 または 3 となっているかどうかを検証した。RAI は ICU 入室時とその翌日での血清クレアチニンの差と、患者の状態・合併症で計算する(RAI の項目参照)。(b) 解析対象となった全患者のうち病棟から入室した患者のみを対象とし、ICU 入室時に RAI の計算を行い、48 時間後に AKI stage 2 もしくは 3 になっているかどうかを検証した。この場合の RAI は、ICU 入室前 3 日以内で ICU 入室に最も近い日の血清クレアチニンと ICU 入室時の血清クレアチニンとの差と、患者の状態・合併症で計算する



Renal angina index (RAI)

このスコアリングは先行研究[42]を少し修正して使用している。それぞれの患者の状態を次のように点数をつける；人工呼吸器装着もしくは昇圧剤の使用：5点、糖尿病、70歳以上の高齢、CKD、高血圧のうち1つ以上の合併症がある場合：3点、ICUに入室：1点とした。クレアチニンスコアはICU入室時のデータとその3日前以内の直近のデータの差に基づいて点数をつけた； ≥ 0.4 mg/dLであれば8点、 ≥ 0.3 mg/dLであれば4点、 ≥ 0.1 mg/dLであれば2点、 < 0.1 mg/dLであれば1点とした(図6)。

数多くあるリスク因子の中で図6のように一部の因子を選択した理由としてはAKIの進展として高リスクに上げられ[55]、予測モデルに組み込まれている報告[56]があり、かつ糖尿病と昇圧剤や人工呼吸器を必要とする重症な病態ではクレアチニン産生に影響を与えられたからである。

RAIのスコアは患者の状態による点数とクレアチニンの点数の掛け算で求められ、スコアとしては1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 40点のいずれかをとる(図6)。RAIの点数はICU入室また入室翌日につける(図5)。

図 6：RAI の計算式

RAI はクレアチニンの点数と患者の状態による点数の掛け算で求める。クレアチニンの点数は下記の図に則って 1,2,4,8 点をとる。また患者の状態による点数は 1,3,5 点をとる。そのため RAI の点数としては 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 40 点のいずれかをとる

Crの変化	スコア	×	状態・合併症	スコア	= RA index
< 0.1mg/dL	1		ICU入室	1	
≥ 0.1mg/dL	2		糖尿病	3	
≥ 0.3mg/dL	4		昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用	5	
≥ 0.4mg/dL	8				

腎機能評価

研究課題 1 と同様である。

バイオマーカーの測定

研究課題 1 と同様である。バイオマーカーとしては尿 L-FABP のみを採択した。

統計解析

結果が連続変数で合った場合は、中央値[四分位]で表し、Wilcoxon 順位和検定を用いて比較を行った。名義変数で合った場合には絶対数で表し、ピアソン χ^2 乗

検定もしくはフィッシャー正確検定を用いて比較した。Renal angina index のカットオフの決定には決定木分析(decision tree analysis)を用いた。これらの解析には統計解析ソフト JMP 13.0 (SAS Institute, アメリカ合衆国ノースカロライナ州ケリー) を使用し、帰無仮説は $p < 0.05$ で棄却とした。

「結果」

研究課題 1

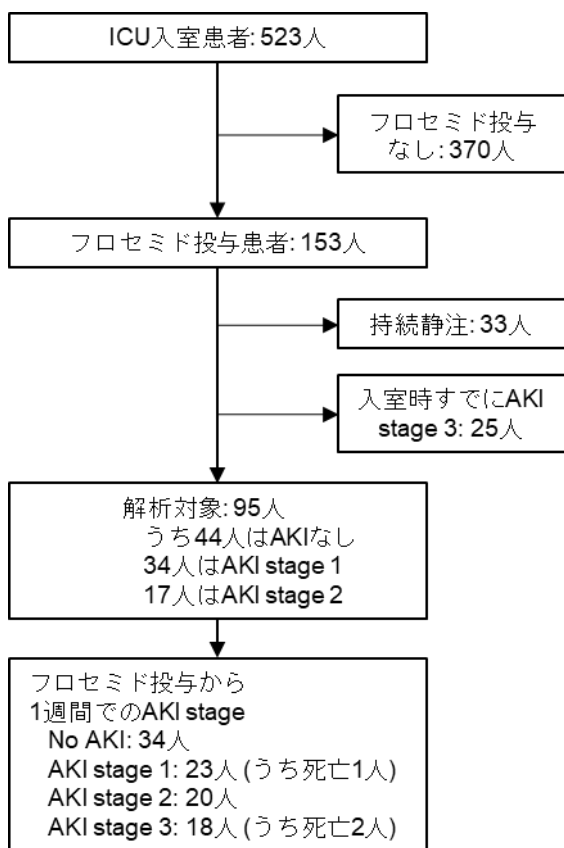
ICU に入室、かつ AKI バイオマーカーを測定した患者 523 人のうち、フロセミド投与をされた患者は 153 人であった。このうち 33 人は持続静注であり、25 人は ICU 入室時に AKI stage 3 であったため、除外した(図 7)。最終的に 95 人の ICU 患者が解析対象となり、患者背景は表 3 に記載した。95 人の ICU 患者のうち 51 人(54%)はフロセミド投与時に AKI の診断をされた。うちわけは AKI stage I は 34 人、stage 2 は 17 人であった。フロセミド投与から 1 週間以内に 18 人の患者が AKI stage 3 に進展した。18 人のうち、10 人はフロセミド投与時 AKI stage 1、4 人はフロセミド投与時 AKI stage 2、4 人はフロセミド投与時 AKI ではなかった(図 7, 表 3)。

表 3：研究課題 1 における患者背景(次のページに続く)

年齢 (歳)	67 (57-77)
男/女	58/37
体重 (kg)	59.7 (48.7-66.6)
糖尿病 (人)	23
高血圧 (人)	36
APACHE II スコア	17 (14-22)
ICU 入室時心拍数	92 (76.5-114.5)
ICU 入室時収縮期血圧	112 (100-127)
ICU 入室時拡張期血圧	58 (50-67)
ICU 入室前のフロセミドの使用 (人)	25
ICU 入室前のフロセミドの量 (mg)	30 (20-55)
ICU 入室理由 (人)	
心血管疾患	11
脳血管疾患	12
呼吸器疾患	17
敗血症	17
その他	38
ベースライン血清 Cr (mg/dl)	0.80 (0.51-0.98)
CKD (人)	30
CKD stage 3	22
CKD stage 4	5
CKD stage 5	3
入院時血清 Cr (mg/dl)	0.89 (0.64-1.30)
ICU 入室時血清 Cr (mg/dl)	0.97 (0.60-1.37)
フロセミド投与時血清 Cr (mg/dl)	1.09 (0.68-1.40)
フロセミド投与時血清アルブミン (g/dL)	2.9 (2.5-3.2)
ICU 入室時 AKI stage (人)	
No AKI	55
Stage 1	29
Stage 2	11
フロセミド投与時 AKI stage (人)	
No AKI	44
Stage 1	34
Stage 2	17
ICU 入室から 1 週間での AKI stage (人)	

No AKI	34
Stage 1	23
Stage 2	20
Stage 3	18
入院期間 (days)	50 (25–93)
ICU 入室期間 (days)	6 (3–11)
フロセミド投与時血漿 NGAL (ng/mL)	147 (78–309)
フロセミド投与時尿 L-FABP ($\mu\text{g/gCr}$)	39.9 (15.1–208)
フロセミド投与時尿 NAG (U/gCr)	3.5 (2.0–6.4)
投与したフロセミド量 (mg)	10 (10–20)

図 7: 研究課題 1 における患者のフローチャート



バイオマーカー・フロセミド反応性と AKI の重症度

最初に AKI stage 3 への進展とフロセミド反応性および AKI バイオマーカーとの関連について評価した。フロセミド反応性と血漿 NGAL は AKI stage 3 へ進展したグループとそうでないグループの間に有意な差を認めた(図 8)。また 2 時間尿量を、体重 1kg 当たりのフロセミド量で割った値を体重補正フロセミド反応性と定義すると、体重補正フロセミド反応性においても AKI stage 3 へ進展したグループとそうでないグループの間に有意な差を認めた(図 9)。尿中 L-FABP や尿中 NAG は有意な差を認めなかった。ROC 解析ではフロセミド反応性(体重補正なし/あり)、血漿 NGAL が統計学的に有意に AKI stage 3 への進展を予測することが可能であった。一方で尿中 L-FABP, 尿中 NAG は AKI stage 3 への進展を予測できなかった(表 3)。アウトカムを死亡と AKI stage 3 の複合エンドポイントにしても同様の結果を得られた(表 4, 図 10)。フロセミド反応性は、体重補正なしでもありでも同様の結果を得られるため(図 11)、以降の解析では体重補正を行わないフロセミド反応性を使用することとした。

図 8: AKI バイオマーカーとフロセミド反応性の比較。

(a)AKI stage 3 へ進展した群とそうでない群との比較、(b)AKI stage 3 へ進展もし

くは死亡した群とそうでない群との比較。* p<0.01。

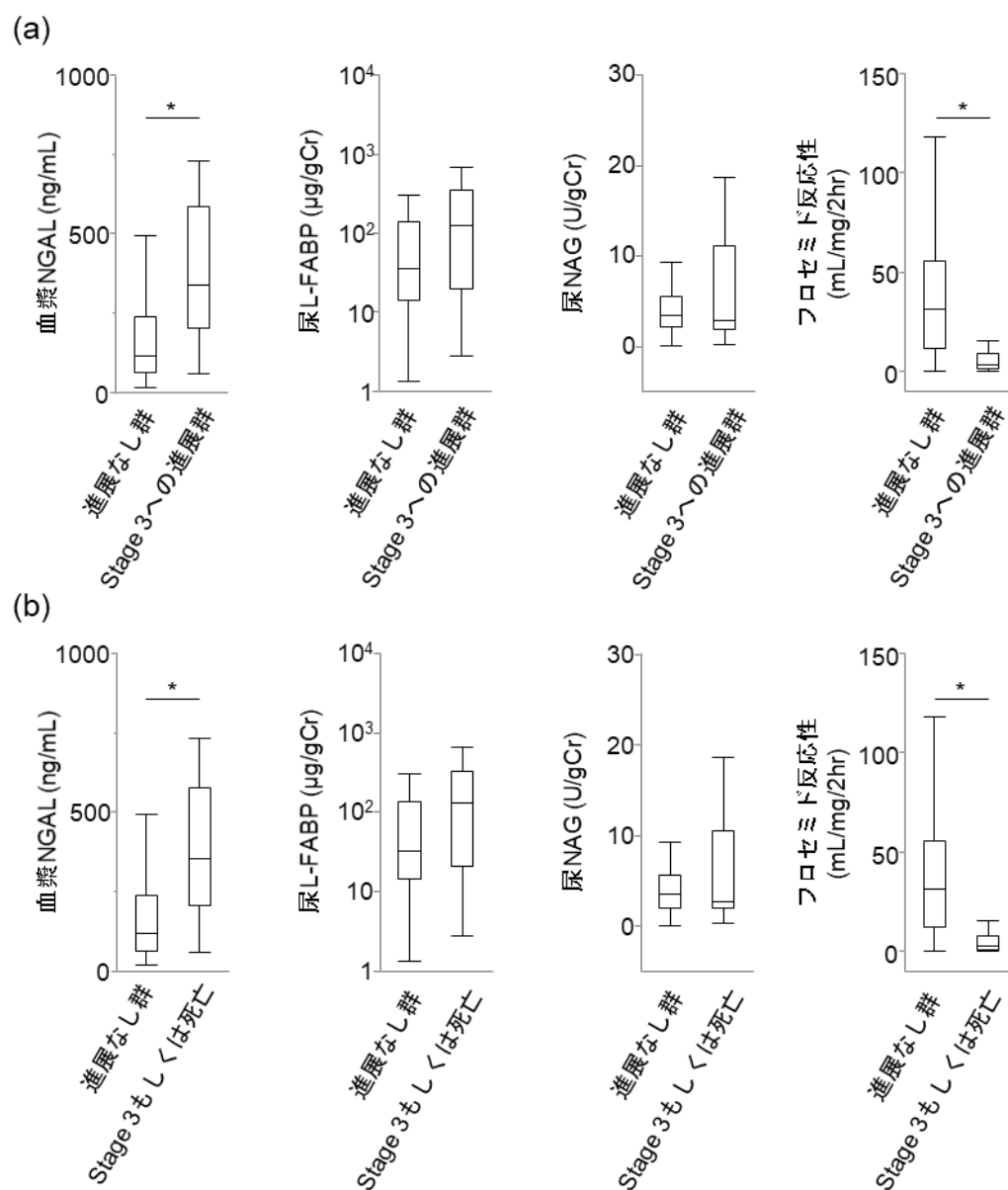


図9：体重補正を行ったフロセミド反応性

(a) AKI stage 3 へ進展した群とそうでない群との比較、(b)AKI stage 3 へ進展も

しくは死亡した群とそうでない群との比較。* p<0.01

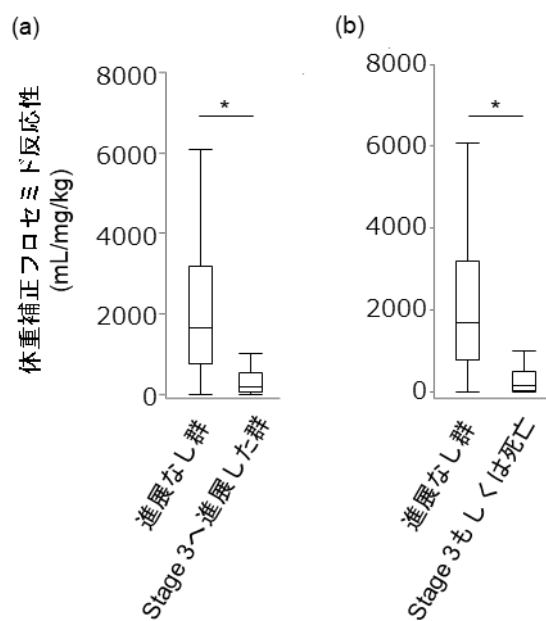


表 4： 1 週間以内の AKI stage 3 への進展もしくは死亡を対象とした ROC 解析

		AUC (95% CI)	cutoff
AKI stage 3 への進展	FR	0.87 (0.73–0.94)	3.9 mL/mg/2 h
	血漿 NGAL	0.80 (0.67–0.88)	199 ng/mL
	尿 L-FABP	0.61 (0.45–0.75)	83.0 mg/ μ Cr
	尿 NAG	0.54 (0.37–0.71)	9.3 U/gCr
AKI stage 3 への進展 もしくは 死亡	FR	0.88 (0.75–0.95)	3.9 mL/mg/2 h
	血漿 NGAL	0.81 (0.68–0.89)	199 ng/mL
	尿 L-FABP	0.62 (0.47–0.76)	83.0 mg/ μ Cr
	尿 NAG	0.53 (0.37–0.69)	9.3 U/gCr

FR: フロセミド反応性

図 10: AKI バイオマーカーとフロセミド反応性の、アウトカムの予測能

(a)AKI stage 3 への進展、(b)AKI stage 3 への進展もしくは死亡をアウトカムとしたときの ROC 曲線。

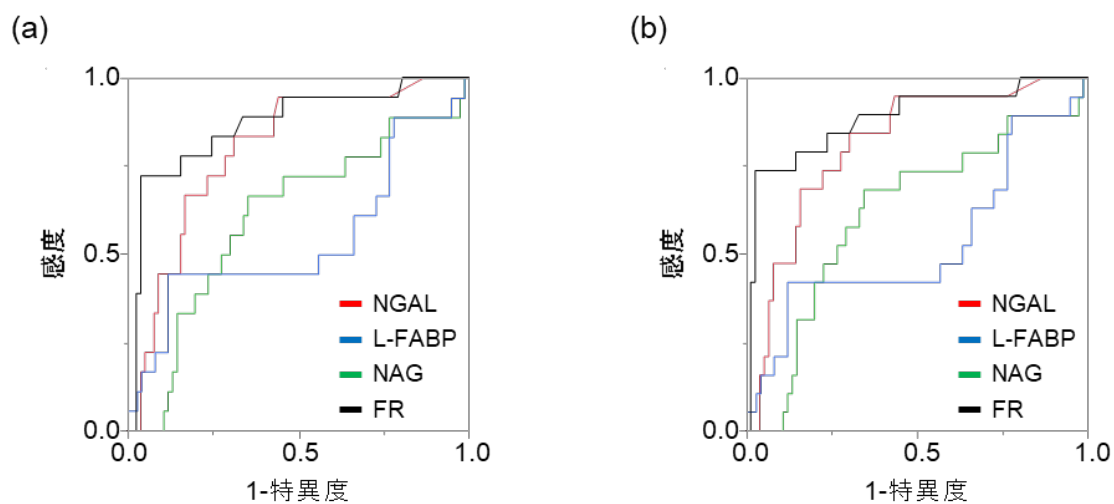
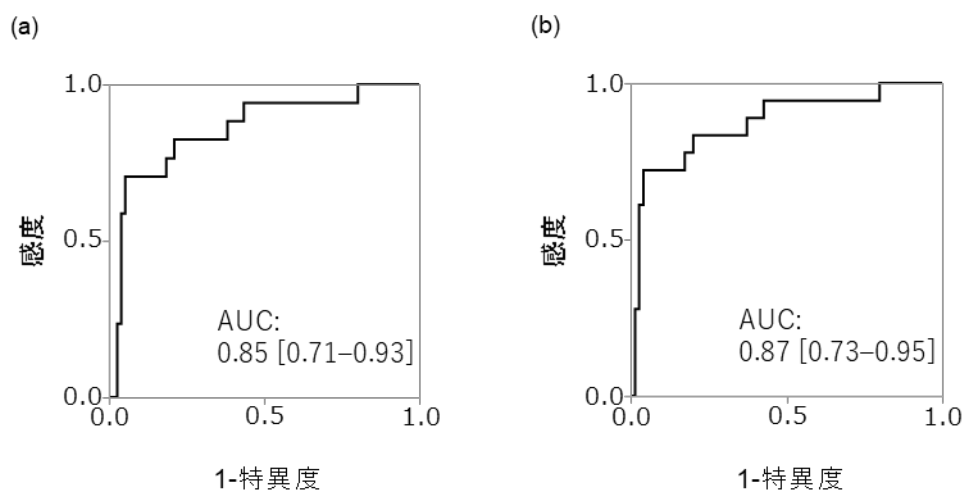


図 11: 体重補正したフロセミド反応性のアウトカムの予測能

(a)AKI stage 3 への進展、(b)AKI stage 3 への進展もしくは死亡をアウトカムとしたときの ROC 曲線。



NGAL 高値群におけるフロセミド反応性の AKI stage 3 進展の予測能

ROC 解析では、フロセミド投与時の血漿 NGAL は AKI stage 3 進展への予測能において良好な AUC (0.79 [0.68–0.86])であり、Youden 法で求めたカットオフ値は 142ng/mL であった(感度 72.1%, 特異度 79.4%)。血漿 NGAL<142ng/mL であった患者で、AKI stage3 へ進展した患者は一人であり、AKI stage3 へ進展する患者をスクリーニングするには血漿 NGAL で十分と考えた。そこで次のステップとして血漿 NGAL \geq 142ng/mL の集団においてフロセミド反応性の AKI stage 3 への予測能を評価した。

フロセミド投与時血漿 NGAL \geq 142ng/mL であった 51 人の患者のうち、RRT が必要であった 8 人の患者を含めた 17 人の患者が AKI stage3 に進展し、4 人が死亡した(図 12)。フロセミド反応性による AKI stage3 への進展もしくは複合エンドポイント(AKI stage3 への進展または死亡)の予測能は、AUC-ROC 値としてそれぞれ 0.84 [0.67-0.94], 0.88 [0.70–0.96]であった。Youden 法で求められるカットオフ値はどちらの場合も 3.9 mL/mg/2 h であった。

図 12: 血漿 NGAL で層別した患者フローチャート

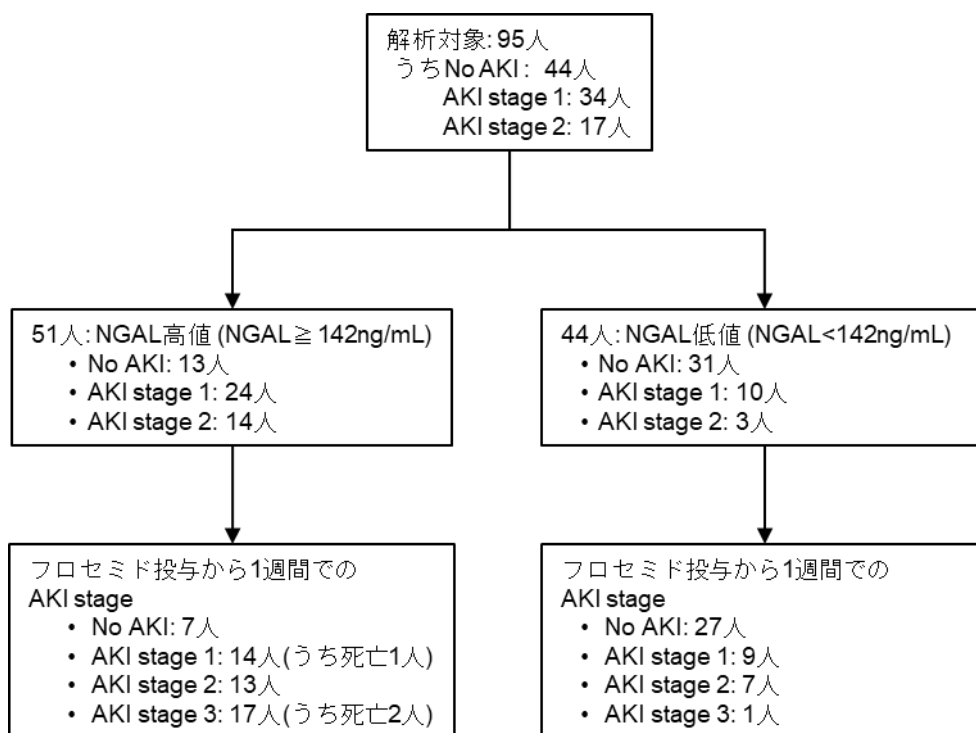


表5にフロセミド反応性(FR)別に見た血漿NGAL高値群の特徴を記載している。ここでは $FR \geq 3.9 \text{ mL/mg/2h}$ をFR陽性、 $FR < 3.9 \text{ mL/mg/2h}$ をFR陰性と定義した。入院時、フロセミド投与時の血清CrはFR陽性群で高値を示した。FR陽性・陰性群間で、AKI重症度(ICU入室時、フロセミド投与時)、血漿NGALに有意な差はなかった。投与したフロセミド量はFR陰性群のほうがFR陽性群よりも多かった。15人のFR陰性群のうち、13人(86.7%)がAKI stage3へ進展し、6人(40%)がRRTを要したのに対して、36人のFR陽性群では4人(11%)がAKI stage3に進展し、2人(5.6%)がRRTを要した(表6)。

表 5: NGAL 高値群の患者 51 人の特徴

	All (N=51)	FR 陽性 (N=36)	FR 陰性 (N=15)	P value
年齢	65 (55–76)	63.5 (49–73)	73 (61–78)	0.08
男/女	34/17	24/12	10/5	1.00
APACHE II score	20 (14–22)	19.5 (15–22)	20 (14–28)	0.56
慢性心不全 (人)	10	5	5	0.12
糖尿病 (人)	14	11	3	0.22
高血圧 (人)	27	19	8	0.86
CKD (人)	21	12	9	0.06
CKD stage 3	13	9	4	
CKD stage 4	5	2	3	
CKD stage 5	3	1	2	
ICU 入室前のフロセミド使用(人)	18	10	8	0.08
入室前のフロセミド投与量(mg)	20 (15–40)	40 (15–60)	20 (12.5–40)	0.52
血清 Cr (mg/dl)				
ベースライン	0.83 (0.51–1.36)	0.81 (0.49–1.13)	1.24 (0.8–2.59)	0.07
入院時	1.1 (0.78–1.92)	0.97 (0.69–1.7)	1.81 (0.96–3.64)	0.04
ICU 入室時	1.26 (0.92–1.94)	1.13 (0.78–1.48)	1.56 (1.01–2.14)	0.08
フロセミド投与時	1.33 (0.99–1.94)	1.17 (0.98–1.67)	1.77 (1.26–2.77)	0.03
血清アルブミン (g/dL)	2.8 (2.3–3.1)	2.8 (2.3–3.1)	2.7 (2.3–3.2)	0.79
ICU 入室時の AKI stage (人)				0.92
No AKI	20	15	5	
Stage 1	21	14	7	
Stage 2	10	7	3	
フロセミド投与時の AKI stage (人)				0.80
No AKI	13	10	3	
Stage 1	24	16	8	
Stage 2	14	10	4	
入院期間 (days)	42 (25–85)	45 (26–90)	33 (17–77)	0.23
ICU 入室期間 (days)	6 (3–13)	5 (3–9)	12 (4–16)	0.04
フロセミド投与時の血漿 NGAL (ng/ml)	303 (199–495)	274 (190–399)	354 (260–576)	0.26
フロセミド投与量 (mg)	20 (10–20)	10 (10–20)	40 (20–45)	<0.01

表 6: NGAL 高値におけるフロセミド反応性のオッズ比

	FR 陽性	FR 陰性	オッズ比 (95% 信頼区間)
1 週間以内の AKI stage 3	4/36 (11%)	13/15 (86.7%)	52 (8.5–319.5)
腎代替療法	2/36 (5.6%)	6/15 (40%)	11.3 (2.0–65.9)
1 週間以内の AKI stage 3 もしくは死亡	4/36 (11%)	14/15 (93.3%)	112 (11.5–1094.4)

FR; フロセミド反応性

研究課題 2

851 人(日本 523 人、タイ 328 人)の ICU 患者のうち、入室時 Stage 2 もしくは 3 であった 390 人の患者(日本 172 人、タイ 218 人)、48 時間以内に退室した 114 人の患者(日本 86 人、タイ 28 人)、ICU 入室翌日の血清 Cr が存在しなかった 84 人の患者(日本 71 人、タイ 13 人)は除外された。最終的に 263 人が解析対象となり、24 人が 48 時間後に AKI stage 2,3 に達した。表 7 に患者の特徴を記載した。ICU 入室理由としては敗血症が最も多かったが、日本のコホートのほうが様々な原因で ICU 入室となっていた。

263 人すべての患者における、決定木分析で得られた結果を図 13 に示す。RAI のカットオフは 10 点となるが、AKI stage 2,3 への進展の予測能に関しては AUC-ROC 値が 0.63 [0.53–0.73]と良好ではない。また AKI stage 2,3 になった患者のうちの 2/3 は RAI が 10 点未満だった。

図 13: 研究課題 2 における患者フローチャート

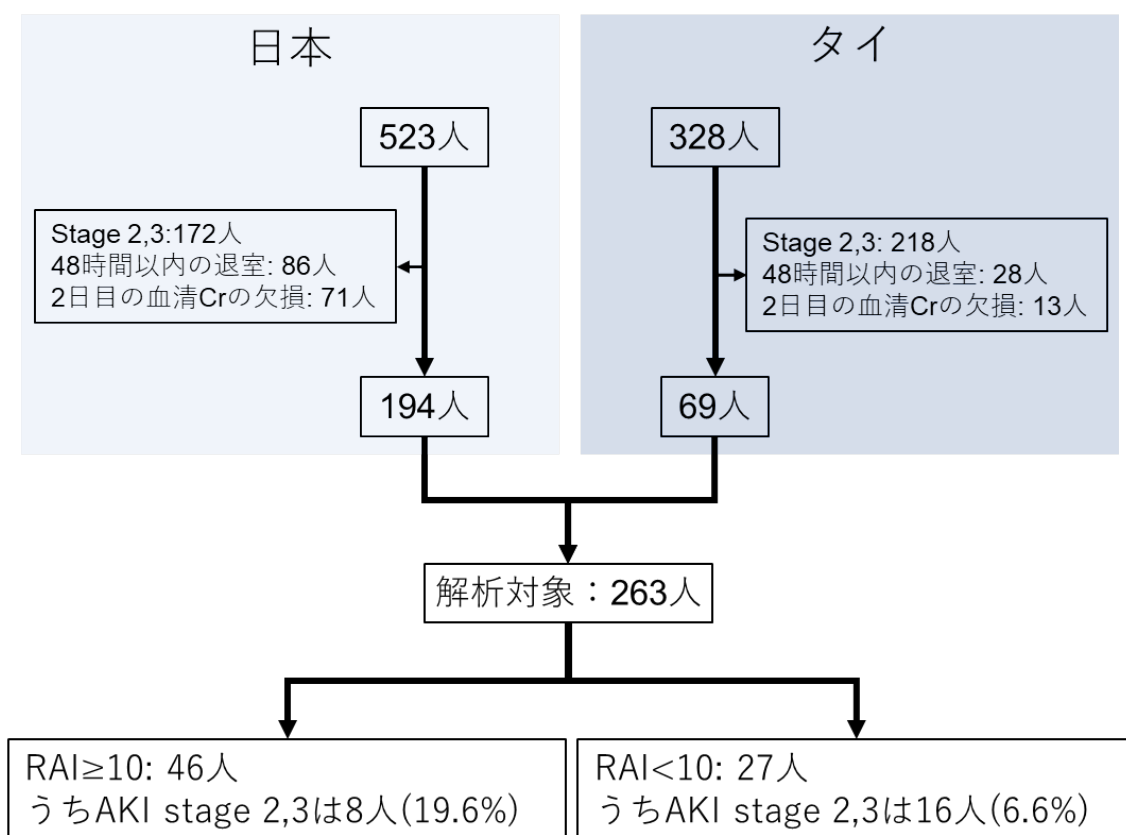


表 7: 研究課題 2 における患者背景

	All (n = 263)	日本 (n = 194)	タイ (n = 69)	P 値
年齢 (歳)	61.6 ± 17.2	60.1 ± 17.3	65.7 ± 16.5	0.02
男の比率 Male (%)	59.3	62.4	50.7	0.09
ICU 入室の原因 (n (%))				<0.01
Sepsis	68 (25.9)	36 (18.6)	32 (46.3)	
Abdominal	37 (14.1)	32 (16.5)	5 (7.2)	
Cardiovascular	20 (7.6)	12 (6.2)	8 (11.5)	
Neurologic	59 (22.4)	56 (28.9)	3 (4.3)	
Pulmonary	30 (11.4)	15 (7.7)	15 (21.8)	
Trauma	14 (5.3)	14 (7.2)	0 (0.0)	
Malignancy	15 (5.7)	12 (6.2)	3 (4.3)	
Others	20 (7.6)	17 (8.7)	3 (4.3)	
APACHE II	17.5 ± 6.2	16.3 ± 6.3	20.9 ± 4.4	<0.01
ベースライン血清 Cr (mg/dL)	0.85 ± 0.51	0.72 ± 0.35	1.22 ± 0.70	<0.01
ICU での死亡 (n (%))	36 (13.7)	12 (6.2)	24 (34.8)	<0.01
院内死亡 (n (%))	62 (23.5)	22 (11.3)	40 (57.9)	<0.01

先ほどの解析では既報の研究[44]に比べて RAI の、重症 AKI への進展の予測能はあまり良くない結果であった。これは既報の研究の対象となった集団と今回の対象となった集団では clinical practice が異なり、AKI 発症と ICU 入室のタイミングがずれることが考えられた(既報では ICU 入室後に 54.7%の患者が AKI stage 2,3 に進展するのに対し、我々のコホートでは AKI stage 2,3 となった患者の 94.4%は ICU 入室時にすでに進展している)。また外来でのクレアチニン値が不明であり、かつ救急外来から入室した患者がいたことも RAI の予測能を落とす要因と考えられた。

そこで、病棟から入室から 94 人の患者だけに対して同様の解析を行った。決定木分析からは RAI のカットオフ値は 6 であった(図 14)。48 時間後での AKI stage 2,3 への進展の予測能に関しては AUC-ROC 値が 0.73 [0.58-0.87]と比較的良好であった。また NPV、感度、特異度も高値であった(図 15e)。また患者背景因子の部分に高齢、CKD の合併、高血圧の合併を含めたとしても RAI の予測能は似た結果を示したため、患者背景因子の部分は糖尿病のみで十分であると考えた(図 15)。

図 14: 病棟から入室した患者における決定木分析の結果

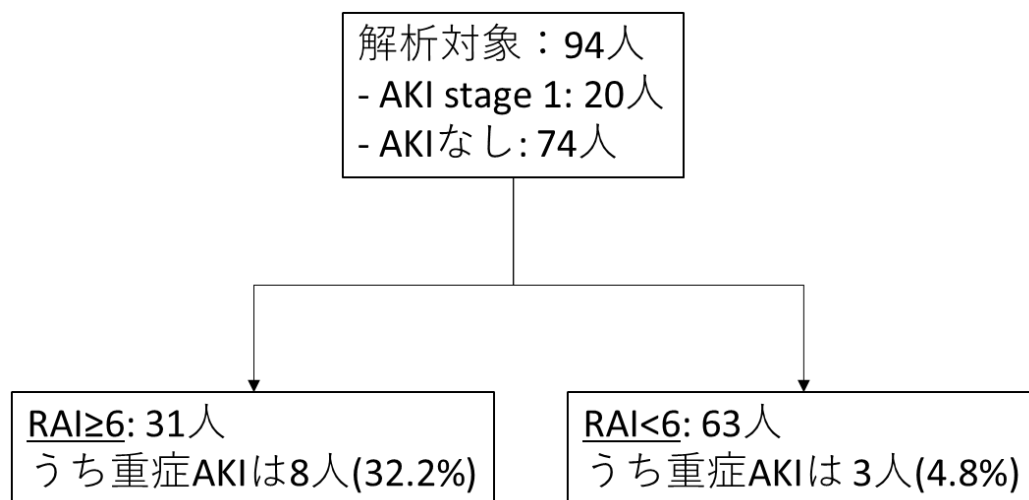


図 15: 様々な患者背景因子における RAI の統計学的評価。

(a)-(d) それぞれの患者背景因子における点数のパターン。(e) それぞれの患者背景因子のパターンにおけるカットオフ値、AUC、感度、特異度、陽性的中率(PPV)、陰性的中率(NPV)の比較。

(a)	(b)																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>状態・合併症</th> <th>スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ICU入室</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>糖尿病</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	状態・合併症	スコア	ICU入室	1	糖尿病	3	昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用	5	<table border="1"> <thead> <tr> <th>状態・合併症</th> <th>スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ICU入室</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>糖尿病もしくは高齢</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	状態・合併症	スコア	ICU入室	1	糖尿病もしくは高齢	3	昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用	5																			
状態・合併症	スコア																																			
ICU入室	1																																			
糖尿病	3																																			
昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用	5																																			
状態・合併症	スコア																																			
ICU入室	1																																			
糖尿病もしくは高齢	3																																			
昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用	5																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>状態・合併症</th> <th>スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ICU入室</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>糖尿病、高齢、CKD</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	状態・合併症	スコア	ICU入室	1	糖尿病、高齢、CKD	3	昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用	5	<table border="1"> <thead> <tr> <th>状態・合併症</th> <th>スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ICU入室</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>糖尿病、高齢、CKD、高血圧</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	状態・合併症	スコア	ICU入室	1	糖尿病、高齢、CKD、高血圧	3	昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用	5																			
状態・合併症	スコア																																			
ICU入室	1																																			
糖尿病、高齢、CKD	3																																			
昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用	5																																			
状態・合併症	スコア																																			
ICU入室	1																																			
糖尿病、高齢、CKD、高血圧	3																																			
昇圧剤もしくは人工呼吸器の使用	5																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>カットオフ値</th> <th>AUC</th> <th>感度</th> <th>特異度</th> <th>PPV</th> <th>NPV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>糖尿病</td> <td>6</td> <td>0.73 (0.59-0.86)</td> <td>72.7 (45.4 – 100)</td> <td>72.3 (62.7 – 81.9)</td> <td>25.8 (16.2 – 37.0)</td> <td>95.2 (90.5 – 100)</td> </tr> <tr> <td>糖尿病、高齢</td> <td>6</td> <td>0.72 (0.58 – 0.85)</td> <td>72.7 (45.4 – 100)</td> <td>72.3 (62.7 – 81.9)</td> <td>25.8 (16.7 – 36.7)</td> <td>95.2 (90.6 – 100)</td> </tr> <tr> <td>糖尿病、高齢、CKD</td> <td>6</td> <td>0.74 (0.60 – 0.88)</td> <td>72.7 (45.4 – 100)</td> <td>72.3 (62.7 – 81.9)</td> <td>25.8 (16.2 – 37.0)</td> <td>95.2 (90.6 – 100)</td> </tr> <tr> <td>糖尿病、高齢、CKD、高血圧</td> <td>6</td> <td>0.74 (0.60 – 0.88)</td> <td>72.7 (45.4 – 100)</td> <td>72.3 (62.7 – 81.9)</td> <td>25.8 (16.7 – 35.7)</td> <td>95.2 (90.6 – 100)</td> </tr> </tbody> </table>			カットオフ値	AUC	感度	特異度	PPV	NPV	糖尿病	6	0.73 (0.59-0.86)	72.7 (45.4 – 100)	72.3 (62.7 – 81.9)	25.8 (16.2 – 37.0)	95.2 (90.5 – 100)	糖尿病、高齢	6	0.72 (0.58 – 0.85)	72.7 (45.4 – 100)	72.3 (62.7 – 81.9)	25.8 (16.7 – 36.7)	95.2 (90.6 – 100)	糖尿病、高齢、CKD	6	0.74 (0.60 – 0.88)	72.7 (45.4 – 100)	72.3 (62.7 – 81.9)	25.8 (16.2 – 37.0)	95.2 (90.6 – 100)	糖尿病、高齢、CKD、高血圧	6	0.74 (0.60 – 0.88)	72.7 (45.4 – 100)	72.3 (62.7 – 81.9)	25.8 (16.7 – 35.7)	95.2 (90.6 – 100)
	カットオフ値	AUC	感度	特異度	PPV	NPV																														
糖尿病	6	0.73 (0.59-0.86)	72.7 (45.4 – 100)	72.3 (62.7 – 81.9)	25.8 (16.2 – 37.0)	95.2 (90.5 – 100)																														
糖尿病、高齢	6	0.72 (0.58 – 0.85)	72.7 (45.4 – 100)	72.3 (62.7 – 81.9)	25.8 (16.7 – 36.7)	95.2 (90.6 – 100)																														
糖尿病、高齢、CKD	6	0.74 (0.60 – 0.88)	72.7 (45.4 – 100)	72.3 (62.7 – 81.9)	25.8 (16.2 – 37.0)	95.2 (90.6 – 100)																														
糖尿病、高齢、CKD、高血圧	6	0.74 (0.60 – 0.88)	72.7 (45.4 – 100)	72.3 (62.7 – 81.9)	25.8 (16.7 – 35.7)	95.2 (90.6 – 100)																														

ここで RAI 高値群において尿中 L-FABP の、AKI stage 2,3 への進展の予測における有用性について検討したところ、AKI stage 2,3 へ進展した群で尿中 L-FABP が高値であった(図 16)。決定木分析では、RAI と尿 L-FABP を組み合わせることで、重症 AKI のリスク層別化を行えることが分かった(図 17)。この際の尿 L-FABP のカットオフは 437.2 ng/mL で、AUC-ROC は 0.79 [0.58–0.91]であった。

また RAI と尿 L-FABP の組み合わせを重症 AKI のスクリーニングとして用いることを想定して、Youden 法で解析した場合尿 L-FABP のカットオフは 37.8ng/mL となった(AUC 0.82 [0.63-0.92])(図 18)。

図 16：重症 AKI に進展した群と進展していない群での L-FABP の比較。

(a) 尿クレアチニン補正していない L-FABP (ng/mL), (b) 尿クレアチニンで補正した L-FABP (μ g/gCr)を表す。

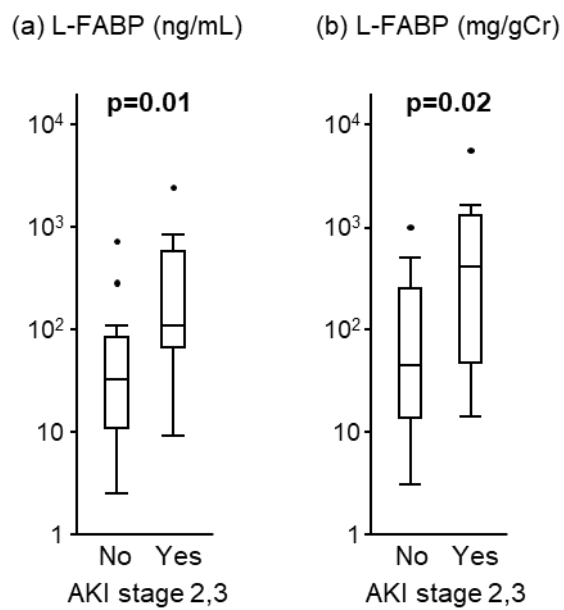


図 17: RAI と尿 L-FABP を組み合わせた、重症 AKI 予測のモデル(案)

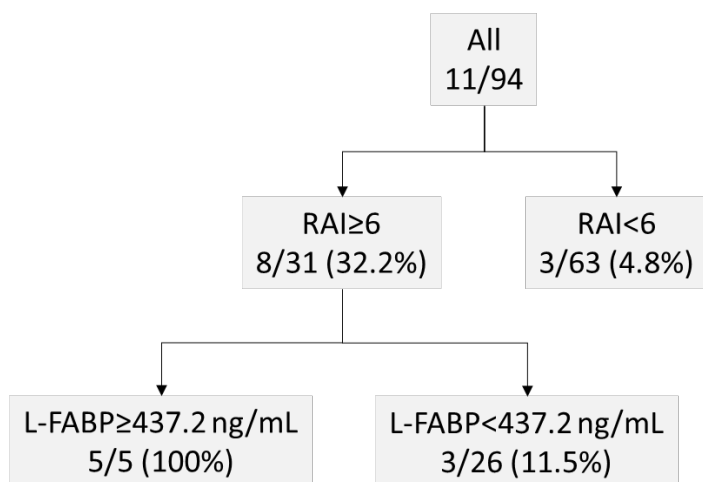
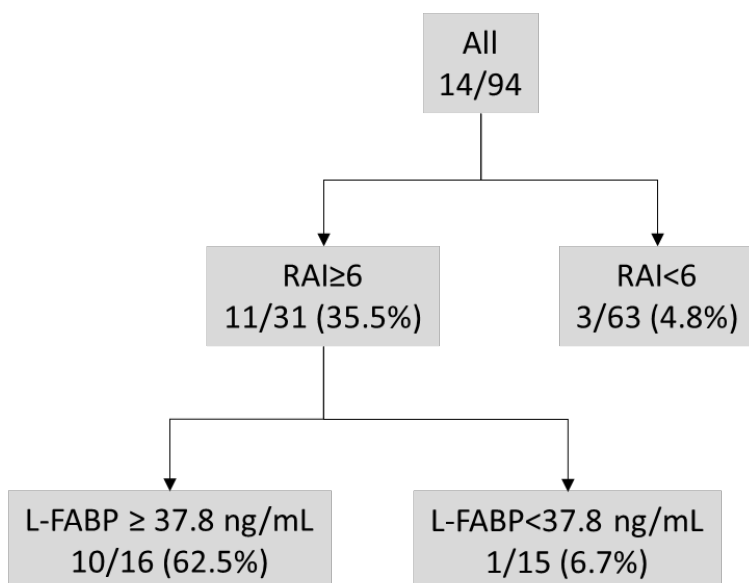


図 18: RAI と尿 L-FABP を組み合わせた、重症 AKI スクリーニングモデル(案)



「考察」

1. バイオマーカーと臨床で頻用される項目との組み合わせの利点

AKI は ICU では頻度の高い合併症であり、かつ高い死亡率である[11,13]。

AKI に対する根本的な治療は存在しないため、AKI を予防するような方策をたてるしかない[57]。また KDIGO ガイドラインでは図 19 のように AKI の重症度に沿って必要に応じた処置をとることを推奨されている。特に AKI stage 2 以降は RRT 施行の検討など侵襲的な処置も必要となる場合がある。そのため AKI 進展のリスクがあらかじめ判別できれば、リスクの高い患者に対して必要な治療を施すことができるとともに、早期介入を行い、予後を改善する可能性がある[57]。

図 19: 各 AKI stage に基づいた、推奨される管理(文献[58]より引用)

AKI に対する根本的な治療は存在せず、KDIGO ガイドラインではそれぞれの AKI stage において推奨される治療・管理が定められている。

AKI stage			
リスク	1	2	3
	腎毒性物質の中止・回避		
	体液量の適正		
	血行動態のモニタリング		
	血清クレアチニン・尿量のモニタリング		
	血糖管理		
	原因検索のための非侵襲的検査		
	原因検索のための侵襲的検査の考慮		
		薬物の適正使用、濃度のチェック	
		腎代替療法の考慮	
		ICU入室の考慮	
			Vascular accessの検討

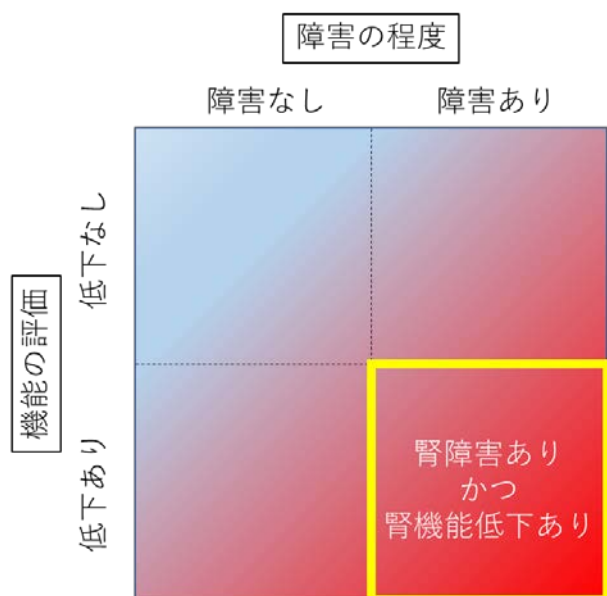
AKI のリスクを早期に判断するために、複数のバイオマーカーが開発されてきており、その一つである Nephrocheck®(尿[IGFBP7]×[TIMP2]を測定するキット)は、最近 AKI の予防に役立てることができたという報告がなされた。

具体的には心臓外科手術後でバイオマーカー(Nephrocheck)が高値であった患者 276 人に対して通常の管理を行った群と KDIGO ガイドラインに則った積極的な治療群に分けて、AKI の発症率を調べた。積極的な治療には循環動態の管理、血糖管理、腎毒性物質の回避、ARB/ACE 阻害薬の中止が含まれている。結果は通常の管理の群では 77.1%で AKI を発症したのに対して、積極的な治療を行った群では 55.1%と低下していた。バイオマーカーを使うことによって早期介入が可能となり、AKI の発症を抑制できた報告である。しかし心臓外科手術後という AKI 発症起点がはっきりしている場合での研究であるため、それ以外の ICU で発症する AKI において有効であるかは不明であり、バイオマーカーの適正使用に関してはまだ研究されなければいけない。

理想的な AKI バイオマーカーというのは、腎への障害の程度と機能的低下の程度がわかり、適切な AKI の管理や RRT の開始の判断を助ける検査のことである(図 20)[59]。

図 20：理想的なバイオマーカー

AKI の評価として障害(damage)の面と機能低下(function)の面に分けられ、それら両方(黄色で囲った部位)の評価ができるのがバイオマーカーの理想と考えられる。(文献[59]より抜粋・改変)



本研究で用いたような NGAL や L-FABP は尿細管から産生、分泌される分子であり、急性に障害を受けることでこれらの代謝が影響を受けることが考えられるため、AKI の早期発見に有用である。しかし、これらのバイオマーカーは障害の程度を調べており、腎機能低下の程度を測定するには適していない[60]。

一方、臨床で頻用される項目を用いたフロセミド負荷試験や Renal angina index は機能低下の程度を観察することに適している。フロセミドが糸球体から濾過され、遠位尿細管にある Na-K-Cl チャンネルに作用することで尿量が増加するため、フロセミド負荷試験で尿量が増加することは腎機能が残存していることを示し、機能低下の程度を推測することができる。また Renal angina index は血清クレアチニンを指標として使用することで機能の程度を推測している。

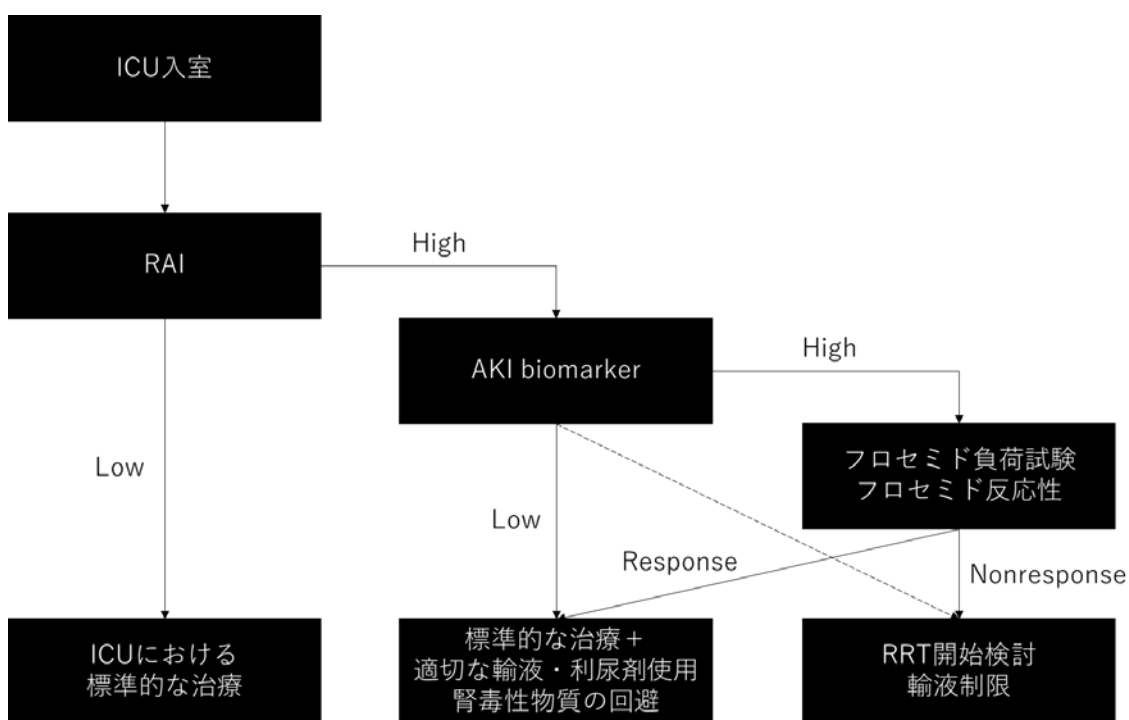
そのためバイオマーカーと臨床で頻用される項目を組み合わせることで、理想的なバイオマーカーとなりうる。実際に本研究では 2 通りの組み合わせ、すなわち血漿 NGAL とフロセミド負荷試験、尿 L-FABP と RAI を実臨床で使用できる可能性を示すことができた。

また血漿 NGAL とフロセミド負荷試験の組み合わせは重症 AKI や RRT の介入の予測として用いることができるのに対して、尿 L-FABP と RAI の組み合

わせは重症 AKI のリスク層別化、ないしはスクリーニングとして用いることができることを考えると、これらの組み合わせの役割をうまく使って、図 21 にあるようなフローチャートを作成することで、リスク層別化、適切な治療介入など precision medicine ができる可能性がある。

図 21：AKI バイオマーカー、RAI、フロセミド負荷試験を使った AKI リスク層別化と管理(文献[61]より抜粋、改変)

ICU 入室後に RAI の計算を行い、低い点数の場合は ICU での標準的な治療を行い、高い点数の場合は AKI バイオマーカーを測定する。バイオマーカーが低い場合は適切な輸液・利尿剤の使用や腎毒性物質の回避をモニタリングする。バイオマーカーが高い場合にはフロセミド負荷試験を行い、反応が良好でない場合は腎代替療法(RRT)を検討する。



RAI, renal angina index; RRT, 腎代替療法

2. フロセミド反応性の妥当性

従来フロセミド負荷試験は AKI stage 1 もしくは stage 2 の患者に対してフロセミド 1mg/kg を投与して尿量の反応をみる試験であり、AKI の進展を予測するのに有用であることが報告されている [39,40]。今回の研究では血漿 NGAL とフロセミド反応性を組み合わせることで AKI の進展を予測することができることを示した。加えて今回の研究での advantage は以下のことが考えられる。

①フロセミド負荷試験では 1mg/kg の高用量のフロセミドが必要であるのに対して、フロセミド反応性は患者の状態に応じた任意のフロセミド量でも計算することができる。

②血漿 NGAL が高い集団だけに限定してもフロセミド反応性が有効であることを示せた。

①についてであるが、今回のフロセミド反応性はフロセミド投与後 2 時間の尿量をフロセミド投与量で割って求めている。フロセミドを含めたループ利尿薬は一般的に用量依存性の効果を持っており、加えてフロセミドは近位尿細管から分泌されたのちに、ヘンレーループ上行脚に到達し、ナトリウム利尿を促す [38]。これらの作用を考えると、フロセミド反応性は統一されていないさまざまな投与量ではあっても、近位尿細管の機能を反映している可能性

がある。そのためフロセミドの量を 1mg/kg と標準化せず、任意のフロセミド量でも腎機能を評価することができると考えられた。

またこの研究におけるフロセミドの投与量に関しても、妥当であると考ええる。健常人での研究では 10mg で利尿を促すことができ、40mg で最大効果を発揮するとされているが、乏尿性 AKI では 500mg が最大効果を発揮する投与量と考えられている[58]。今回の研究におけるフロセミド投与量は 10-340mg と範囲は広く、臨床家にとってフロセミド反応性は有意義なものであると考えられる。それはフロセミド量を個々の症例に合わせて決定することができるからである。

フロセミドにおける生理学を考えるうえで重要なことは血清アルブミン濃度である。低アルブミン血症は膠質浸透圧の低下を招き、体液が間質へシフトする。そのため腎からの排泄が減ると考えられる。過去に低アルブミン血症と体液過剰を合併した重症患者に対して、膠質液+ループ利尿薬を投与することで尿量は増加し、負の体液バランスにすることができたとする報告がある[62,63]。しかし今回の研究では、NGAL 高値群におけるフロセミド反応性が陽性であった患者と陰性であった患者で血清アルブミンの値には差はなく、血清アルブミンによるフロセミド反応性への影響は少ないと考えられる。

②についてであるが、先述したとおり、バイオマーカーとして障害の程度と

機能低下の程度の両方がわかるのが望ましい。血漿 NGAL は AKI の早期診断に有用ではあるが、単独のみでは障害の程度しか推測し得ない。フロセミドに対する反応を見ることで、腎機能の残存程度も推測することができる。そのため、今回の研究を踏まえて、図 22 のようなフローチャートによって AKI 進展のリスク分類することが可能であると考える。

また血漿 NGAL とフロセミド反応性を組み合わせることで、RRT の必要性についても予測することが可能である。他施設でのランダム化試験でも血漿 NGAL 高値であり、かつフロセミド負荷試験に反応しなかった患者のうち 75% が RRT 施行していること(フロセミド負荷試験に反応した患者では 13.6% が RRT 施行している)が報告されている[64]。当研究ではフロセミド反応性が陰性であった患者では 40% とそこまで高くない確率で RRT を施行したが、今後図 22 のようなアルゴリズムで RRT のリスクの高い患者を選別できるかは追加の研究が必要である。

一方で今回の研究では尿 L-FABP、尿 NAG では重症 AKI への進展の予測には有用ではなかった。これはバイオマーカーの性質によるものと考えられる。尿 L-FABP は腎障害の早期に上昇し、その後低下する。腎障害が存在していても、発症から経過していれば低い値になることがある[32]。また尿 NAG に関しては AKI の予測能は優れているものの、AKI stage 3 のような重症 AKI

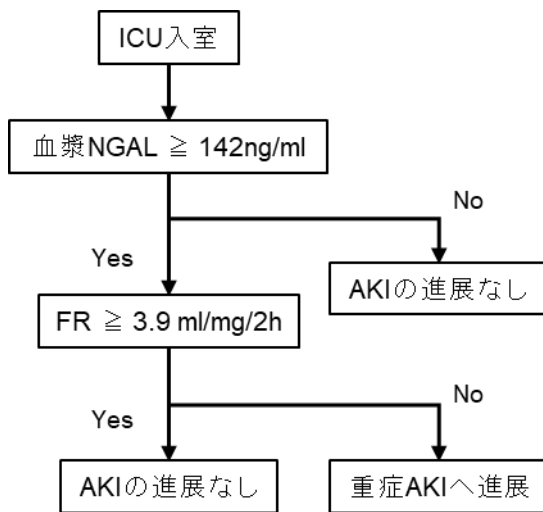
と他の AKI stage で有意な差がつくほどには上昇せず、重症 AKI のみを区別するほどの能力はないと考えられる[65]。そのため腎障害発症の時点が様々な ICU 入室時の患者では L-FABP、NAG の精度がよくないと考えられた。

図 22：血漿 NGAL とフロセミド反応性を使った AKI リスク層別化

ICU 入室後に最初に血漿 NGAL で重症 AKI への進展リスクを評価する。

NGAL 高値の場合はフロセミドを投与し、フロセミド反応性を評価する。フ

ロセミド反応性が低い場合は重症 AKI のリスクが高いと評価される。



FR, フロセミド反応性

3. RAI の妥当性

AKI バイオマーカーは早期診断に有用ではあるが、誤った clinical context の中で使用することは正しい診断ができなくなる。AKI バイオマーカーの正診率を高めるためにも AKI のリスクが高い集団を選別する必要があり、RAI はその一つとして期待されている[41]。小児領域においては RAI を用いて AKI のリスクを予測できることが報告されるなど、RAI の有用性について確かめられている。また成人例であっても小児よりも複雑な計算式ではあるが、RAI の有用性が認められている[44]。今回の研究では小児の計算式に倣って簡便化した RAI を成人例に適用して有用性を確認したが、ICU 翌日での RAI の精度はそれほど良好ではなかった。その理由としてはいくつか考えられる。まず 1 つ目は以前報告されていた RAI の計算式では多くのリスク因子が含まれていたのに対して、今回の簡易化された RAI ではリスク因子が少ないことが考えられる。しかしこれに関しては、図 15 にあるようにいくつかの因子を追加しても RAI の診断能力が高くなるわけではなかったため、リスク因子が少ないことが大きな原因とは考えにくいと思われる。2 つ目は既報の研究施設と clinical practice が異なることが考えられた。今回の研究においては重症 AKI を発症した患者のほとんど(94.4%)が ICU 入室時に発症しているのに対して、既報では 54.7%の重症 AKI 患者が ICU 入室してから発症している

[44]。このことから ICU 入室するタイミングが異なっていることが考えられ、結果に影響を及ぼしたことが推測される。今回の研究においても ICU 入室翌日ではなく、ICU 入室日に RAI の計算を行うと精度が改善したのはこういった理由が関係しているかもしれない。3 つめは日本とタイの ICU では患者背景が違っても影響していると考えられる。両国では母集団が異なると考えられ、まとめて解析を行うことで RAI の有用性を確認できなかった可能性がある。

RAI は病棟から入室した患者に対して重症 AKI の予測が良好であった。以前の報告[42,44,66]でも入院後のベースラインの血清クレアチニンや、その後の血清クレアチニンの経過がわかる入院患者において院内発症 AKI を検出するのに適していることが示された。今回の研究でも同様に、RAI が入院患者における持続する重症 AKI を検出できることを示すことができ、クレアチニンの経過がわかる場合には RAI が有効であることが考えられた。

AKI バイオマーカーは早期に AKI リスクの高い患者を拾うために用いられるが、重症 AKI の予測能は AUC 0.6-0.8 とばらつきが大きい[67]。加えて費用について考えるとすべての ICU 患者に対してバイオマーカーを測定することは実用的ではない。小児 ICU での報告[43,66]であるが、RAI が AKI バイオマーカーを測定すべき集団を特定し、持続する重症 AKI をより正確に予測

できたことを示している。同様にこの研究においても RAI と AKI バイオマーカーである尿 L-FABP の組み合わせで heterogeneous な集団において重症 AKI の予測がよかったことを示した。

4. 研究の限界

いくつかの限界が存在する。まず最初にこの研究は前向き観察研究のサブ解析となるため、観察研究に共通する内在性のバイアスの影響を否定できない。例えば今回の研究の対象となった患者は一般的な ICU を代表する集団ではない可能性がある。また後ろ向きに解析しているため、AKI バイオマーカー、フロセミド反応性、RAI のカットオフ値が他の集団で当てはめることができるかどうかは疑問が残る。そのため追加の研究で検証する必要がある。2 つめは小規模の研究であるため、より大きい規模で多施設での ICU における研究で今回の研究での結果を検証する必要がある。3 つめは研究課題 2 において日本の ICU 患者とタイの ICU 患者との特徴に違いがあることである。年齢や疾患構成の違いがあり、両国における集中治療を要する疾患の違いや ICU 入室基準の違いを反映している可能性がある。そのため選択バイアスが存在し、まとめて解析を行うことで誤った結果を導く可能性が残る。4 つめは研究課題 1、研究課題 2 とともに重複している対象患者が存在している可能性がある。本来は重複のない独立した集団で解析を行うべきであった。5 つめは糖尿病や高血圧といった合併症の有無を処方された薬剤で判断していることである。内服薬や注射薬を処方されていない、かつ合併症を有する患者は合併症を有していないと判断されるため、母集団の推定を誤る可能性が

ある。また研究課題2においてはRAIのスコアとして合併症の有無が影響するため、結果が変わる可能性もある。

「結論」

AKI バイオマーカーは、フロセミド反応性、Renal angina index といった臨床で頻用されるパラメータと組み合わせて用いることで、AKI のリスク層別化をより正確に行うことができることがわかった。これらの指標を用いることで、症例に応じた AKI の管理を適切に行える可能性が示唆された。

「引用文献」

- 1 Beall D, Bywaters EG, Belsey RH, *et al.* Crush Injury with Renal Failure. *Br Med J* 1941;**1**:432–4.
- 2 Kellum JA, Levin N, Bouman C, *et al.* Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;**8**. doi:10.1097/00075198-200212000-00005
- 3 Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, *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* 2004;**8**. doi:10.1186/cc2872
- 4 Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;**11**. doi:10.1186/cc5713
- 5 Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* 2012;**2**:19–36. doi:10.1038/kisup.2011.32
- 6 Chertow GM, Burdick E, Honour M, *et al.* Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:3365–70. doi:10.1681/ASN.2004090740
- 7 Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;**15**:1597–605.
- 8 Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015;**41**:1411–23. doi:10.1007/s00134-015-3934-7
- 9 Luo X, Jiang L, Du B, *et al.* A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2014;**18**:R144. doi:10.1186/cc13977
- 10 Nisula S, Kaukonen K-M, Vaara ST, *et al.* Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study. *Intensive Care Med* 2013;**39**:420–8. doi:10.1007/s00134-012-2796-5
- 11 Fujii T, Uchino S, Doi K, *et al.* Diagnosis, management, and prognosis of patients with acute kidney injury in Japanese intensive care units: The JAKID study. *J Crit Care* 2018;**47**:185–91. doi:10.1016/j.jcrc.2018.07.007
- 12 Fujii T, Uchino S, Takinami M, *et al.* Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in

- hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;**9**:848–54.
doi:10.2215/CJN.09530913
- 13 Bouchard J, Acharya A, Cerda J, *et al.* A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;**10**:1324 LP-1331.<http://cjasn.asnjournals.org/content/10/8/1324.abstract>
 - 14 Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, *et al.* Current state of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury in Japanese intensive care units in 2011: analysis of a national administrative database. *Nephrol Dial Transplant* 2015;**30**:988–95. doi:10.1093/ndt/gfv069
 - 15 Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, *et al.* Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016;**375**:122–33. doi:10.1056/NEJMoa1603017
 - 16 Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, *et al.* Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;**315**:2190–9. doi:10.1001/jama.2016.5828
 - 17 Waikar SS, Bonventre J V. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:672–9. doi:10.1681/ASN.2008070669
 - 18 Doi K, Yuen PST, Eisner C, *et al.* Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:1217–21. doi:10.1681/ASN.2008060617
 - 19 Haase M, Bellomo R, Devarajan P, *et al.* Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009;**54**:1012–24. doi:10.1053/j.ajkd.2009.07.020
 - 20 Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, *et al.* Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;**61**:430–9. doi:10.1053/j.ajkd.2012.10.016
 - 21 Mishra J, Mori K, Ma Q, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 2004;**24**:307–15. doi:10.1159/000078452
 - 22 Mishra J, Ma Q, Prada A, *et al.* Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;**14**:2534 LP-2543.<https://jasn.asnjournals.org/content/14/10/2534.abstract>
 - 23 Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, *et al.* Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion. *Kidney Int* 2003;**63**:1714–24.

- doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00928.x
- 24 Schmidt-Ott KM, Mori K, Kalandadze A, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;**15**:442–9. doi:10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58
- 25 Mori K, Lee HT, Rapoport D, *et al.* Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2005;**115**:610–21. doi:10.1172/JCI23056
- 26 Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, *et al.* The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett* 2005;**579**:773–7. doi:10.1016/j.febslet.2004.12.031
- 27 Maatman RG, van de Westerloo EMA, van Kuppevelt THMSM, *et al.* Molecular identification of the liver- and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Biochem J* 1992;**288**:285 LP-290. <http://www.biochemj.org/content/288/1/285.abstract>
- 28 Maatman RG, Van Kuppevelt THMSM, Veerkamp JH. Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization. *Biochem J* 1991;**273**:759 LP-766. <http://www.biochemj.org/content/273/3/759.abstract>
- 29 Matsui K, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, *et al.* Renal liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) attenuates acute kidney injury in aristolochic acid nephrotoxicity. *Am J Pathol* 2011;**178**:1021–32. doi:10.1016/j.ajpath.2010.12.002
- 30 Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, *et al.* Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2007;**18**:2894–902. doi:10.1681/ASN.2007010097
- 31 Negishi K, Noiri E, Maeda R, *et al.* Renal L-type fatty acid-binding protein mediates the bezafibrate reduction of cisplatin-induced acute kidney injury. *Kidney Int* 2008;**73**:1374–84. doi:10.1038/ki.2008.106
- 32 Malhotra R, Siew ED. Biomarkers for the Early Detection and Prognosis of Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;**12**:149–73. doi:10.2215/CJN.01300216
- 33 Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, *et al.* Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int* 2011;**79**:1119–30. doi:10.1038/ki.2010.555

- 34 Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF, *et al.* Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2018;**44**:323–36. doi:10.1007/s00134-018-5126-8
- 35 Pike F, Murugan R, Keener C, *et al.* Biomarker Enhanced Risk Prediction for Adverse Outcomes in Critically Ill Patients Receiving RRT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;**10**:1332 LP-1339.<http://cjasn.asnjournals.org/content/10/8/1332.abstract>
- 36 Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, *et al.* Performance of Kidney Injury Molecule-1 and Liver Fatty Acid-Binding Protein and Combined Biomarkers of AKI after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;**8**:1079 LP-1088.<http://cjasn.asnjournals.org/content/8/7/1079.abstract>
- 37 Murugan R, for the Biological Markers for Recovery of Kidney (BioMaRK) Study Investigators, Wen X, *et al.* Plasma inflammatory and apoptosis markers are associated with dialysis dependence and death among critically ill patients receiving renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2014;**29**:1854–64. doi:10.1093/ndt/gfu051
- 38 Huang X, Dorhout Mees E, Vos P, *et al.* Everything we always wanted to know about furosemide but were afraid to ask. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016;**310**:F958-71. doi:10.1152/ajprenal.00476.2015
- 39 Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, *et al.* Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. *J Am Soc Nephrol* 2015;**26**:2023–31. doi:10.1681/ASN.2014060535
- 40 Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, *et al.* Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 2013;**17**:R207. doi:10.1186/cc13015
- 41 Goldstein SL, Chawla LS. Renal angina. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;**5**:943–9. doi:10.2215/CJN.07201009
- 42 Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, *et al.* Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int* 2014;**85**:659–67. doi:10.1038/ki.2013.349
- 43 Basu RK, Wang Y, Wong HR, *et al.* Incorporation of biomarkers with the renal angina index for prediction of severe AKI in critically ill children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;**9**:654–62. doi:10.2215/CJN.09720913
- 44 Cruz DN, Ferrer-Nadal A, Piccinni P, *et al.* Utilization of small changes in serum creatinine with clinical risk factors to assess the risk of AKI in critically ill adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;**9**:663–72. doi:10.2215/CJN.05190513
- 45 Asada T, Aoki Y, Sugiyama T, *et al.* Organ System Network Disruption in

- Nonsurvivors of Critically Ill Patients. *Crit Care Med* 2016;**44**:83–90.
doi:10.1097/CCM.0000000000001354
- 46 Hayase N, Yamamoto M, Asada T, *et al.* Association of Heart Rate with N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Septic Patients: A Prospective Observational Cohort Study. *Shock* 2016;**46**:642–8.
doi:10.1097/SHK.0000000000000673
- 47 Isshiki R, Asada T, Sato D, *et al.* Association of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin With Long-Term Renal Outcomes in ICU Survivors: A Retrospective Observational Cohort Study. *Shock* 2016;**46**:44–51.
doi:10.1097/SHK.0000000000000580
- 48 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, *et al.* APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;**13**. doi:10.1097/00003246-198510000-00009
- 49 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;**29**:530–8.
doi:10.1007/s00134-003-1662-x
- 50 Matsuo S, Imai E, Horio M, *et al.* Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;**53**:982–92.
doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.034
- 51 Dent CL, Ma Q, Dastrala S, *et al.* Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007;**11**:R127. doi:10.1186/cc6192
- 52 Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;**148**:839–43. doi:10.1148/radiology.148.3.6878708
- 53 DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;**44**:837–45.
- 54 Peerapornratana S, Mahamitra N, Srisawat N. 112 OUTCOMES OF RENAL REPLACEMENT THERAPY IN INTENSIVE CARE UNITS IN THAILAND. *Kidney Int Reports* 2017;**2**:S16. doi:10.1016/j.ekir.2017.06.060
- 55 Koyner JL, Adhikari R, Edelson DP, *et al.* Development of a Multicenter Ward-Based AKI Prediction Model. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;**11**:1935–43.
doi:10.2215/CJN.00280116
- 56 Flechet M, Guiza F, Schetz M, *et al.* AKIpredictor, an online prognostic calculator for acute kidney injury in adult critically ill patients: development,

- validation and comparison to serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Intensive Care Med* 2017;**43**:764–73. doi:10.1007/s00134-017-4678-3
- 57 Section 3: Prevention and Treatment of AKI. *Kidney Int Suppl* 2012;**2**:37–68. doi:10.1038/kisup.2011.33
- 58 Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* 2012;**2**:8–12. doi:10.1038/kisup.2012.7
- 59 Murray PT, Mehta RL, Shaw A, *et al.* Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int.* 2014;**85**:513–21. doi:10.1038/ki.2013.374
- 60 Mehta RL. Biomarker explorations in acute kidney injury: the journey continues. *Kidney Int* 2011;**80**:332–4. doi:10.1038/ki.2011.181
- 61 Goldstein SL. The Renal Angina Index to Predict Acute Kidney Injury: Are Adults Just Large Children? *Kidney Int. reports.* 2018;**3**:516–8. doi:10.1016/j.ekir.2018.03.004
- 62 Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, *et al.* Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment. *Ann Intensive Care* 2012;**2** **Suppl 1**:S15. doi:10.1186/2110-5820-2-S1-S15
- 63 Martin GS, Moss M, Wheeler AP, *et al.* A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;**33**:1681–7.
- 64 Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T, *et al.* Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care* 2018;**22**:101. doi:10.1186/s13054-018-2021-1
- 65 Yamashita T, Doi K, Hamasaki Y, *et al.* Evaluation of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in acute kidney injury: a prospective observational study. *Crit Care* 2014;**18**:716. doi:10.1186/s13054-014-0716-5
- 66 Menon S, Goldstein SL, Mottes T, *et al.* Urinary biomarker incorporation into the renal angina index early in intensive care unit admission optimizes acute kidney injury prediction in critically ill children: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2016;**31**:586–94. doi:10.1093/ndt/gfv457
- 67 Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, *et al.* Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013;**28**:254–73. doi:10.1093/ndt/gfs380

「謝辞」

本研究を進めるにあたり、ご指導をいただいた先端腎疾患病態研究グループ野入英世先生、救急部・集中治療部土井研人講師、血液浄化療法部濱崎敬文講師、腎臓・内分泌内科南學正臣教授に心より感謝申し上げます。本研究に関してご助言・ご助力いただいた先端腎疾患病態研究グループ各位、血液浄化療法部各位、救急部・集中治療部各位に感謝の意を表明します。