

論文の内容の要旨

論文題目 腎代替療法を要する急性腎障害患者における予後予測因子の検討

氏名 吉田 輝彦

【背景】急性腎障害(Acute Kidney Injury, AKI)は重症患者に高頻度に合併しそれに伴い死亡率が有意に上昇する、現時点で有効な治療が存在しない症候群である。支持療法である腎代替療法を要する最重症の AKI においては死亡率が 50%を超え、腎代替療法から離脱ができない症例においては予後がより不良であることが知られている。持続的腎代替療法(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)による治療開始時期の早期化による予後の改善を企図した臨床研究が多数行われる中で、CRRT 終了時期に関する研究は限られており、CRRT 離脱基準は一定したものが存在しない。同時に CRRT を施行すること自体による悪影響を意味した CRRT トラウマという概念も近年提唱されてきており、腎代替療法の至適終了時期に関する検討、またその指標となりうるバイオマーカーの検討の必要性があると考えた。本研究では後ろ向きに CRRT 施行患者を対象に短期予後指標としての CRRT 離脱の予測因子の検討を行い、既知の因子に加えて動的推算糸球体濾過量(Kinetic estimated Glomerular Filtration Rate, Kinetic eGFR)という動的指標の検討を行った。次に前向きに CRRT 施行患者を対象としたコホートにおいて、後ろ向きコホートで得られた知見の検証を行うとともに、尿中の好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)と L 型脂肪酸結合蛋白(L-type fatty acid-binding protein, L-FABP)という AKI 早期診断マーカーとして知られる腎組織障害マーカーの中期予後予測マーカーとしての有用性を検討した。

【方法】本研究は後ろ向き・前向き観察研究として行った。後ろ向き研究では東京大学医学部附属病院において 2015 年 5 月から 2016 年 4 月の期間に CRRT を受けた AKI 患者を対象とし、68 例中 52 例が解析対象となった。背景情報・CRRT 関連指標・予後指標・毎日の尿量と血清クレアチニンの情報検索を行った。アウトカムを CRRT 中止時から 48 時間以内の CRRT 再開あるいは 7 日以内の間欠的腎代替療法(Intermittent Renal Replacement Therapy, IRRT)がなされた場合は CRRT 非離脱と定義し、いずれも満たさない場合は CRRT 離脱と定義し、CRRT 離脱の予測因子の受信者動作特性 (Receiver Operating Characteristic, ROC) 解析を行った。前向き研究では 2016 年 8 月から 2018 年 3 月の期間に同院にて CRRT を受けた AKI 患者を対象とし、109 例中 73 例が解析対象となった。CRRT 離脱時に血液検査を行い、CRRT 離脱後 24 時間以内に尿 NGAL, L-FABP を含む尿検査を行った。CRRT 離脱のアウトカムに加えて主要腎イベント(Major Adverse Kidney Events, MAKEs)を CRRT 開始から 90 日以内の死亡あるいは 90 日経過時点での腎代替療法施行中あるいはベースライン eGFR からの 25%以上の eGFR の低下と定義した。CRRT 離脱と

MAKEs と 90 日死亡の予測因子の ROC 解析を行った。本研究は東京大学医学部倫理委員会により承認された（倫理番号 2810, 11239）。研究の対象とした症例において、患者本人もしくは家族より同意を取得した。

【結果】後ろ向きコホートでは 52 例の解析対象患者のうち 38 例が CRRT 離脱群、14 例が CRRT 非離脱群に分類された。離脱群において有意に高い自宅退院率（53%(18/38 例) / 8%(1/14 例)）（離脱群 / 非離脱群, 以下同様）と有意に低い院内死亡率（16%(6/38 例) / 50%(7/14 例)）であった。離脱予測因子の候補とされた尿量, eGFR, Kinetic eGFR はいずれも ROC 解析で曲面下面積(Area under the Curve, AUC) 0.7 を上回っており高い精度であった。Kinetic eGFR と尿量 と利尿薬投与を従属変数として CRRT 離脱を目的変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行うと、Kinetic eGFR が CRRT 離脱と有意な関連が見られたとともに、尿量に Kinetic eGFR を組み合わせることで AUC 0.93 と尿量単独と比較して有意に精度が高まった。また Discontinuation Index という尿量と Kinetic eGFR から簡便に計算されるモデルを作成したところ、AUC 0.87 で CRRT 離脱を予測した。次に前向きコホート対象の 109 例 CRRT 施行全例に対して離脱群別に CRRT 開始からの 90 日生存率を解析すると、打ち切り 12 例を除いた 90 日生存率は非離脱群で 23%（9/40 例）、離脱群で 84%（48/57 例）と有意に差を認めた(ログランク検定, P-値<0.001)。前向きコホートでの除外基準を満たした 36 例を除いた 73 例が解析対象となり、59 例が CRRT 離脱群、14 例が CRRT 非離脱群に分類された。アウトカムのうち MAKEs に関しては離脱群で有意に少なかった(28%(17/59 例) / 64%(9/14 例))。CRRT 離脱予測因子の単変量解析では後ろ向きコホートで検討を行った各種因子は前向きコホートでも同様に有意差を認めた。ROC 解析では尿量が AUC 0.91 と最も高い精度を示し、Kinetic eGFR を含む他因子は組み合わせても尿量の精度に及ばなかった。また Discontinuation Index も AUC 0.76 と後ろ向きコホートと比較して精度が低下した結果であった。MAKEs 予測因子の ROC 解析では尿 NGAL が AUC 0.76 と尿量(AUC 0.59)より有意に高い精度を示し、90 日死亡予測因子の ROC 解析では尿量と比較して有意差はないものの尿 L-FABP が AUC 0.79 と精度が高い傾向を示した。

【結論】後ろ向き・前向きコホートの両結果から短期予後指標としての CRRT 離脱の予測因子としては尿量が最も有用であることが示された。CRRT 患者の中長期予後指標である MAKEs の予測因子としては尿 NGAL, 90 日死亡の予測因子としては尿 L-FABP が最も高い精度を示した。CRRT を要する AKI 患者において CRRT 離脱時の尿量を始めとした腎機能マーカーの測定は短期予後としての CRRT 離脱予測に有用であり、尿 NGAL や尿 L-FABP といった腎組織障害マーカーの測定は中長期予後予測に有用である可能性が示唆された。

AKI における腎機能マーカーと腎組織障害マーカーは異なる特性を持っており、異なる予後を予測することが明らかとなった。今後の重症 AKI 患者に対する臨床での有用性が期待されると同時に、多施設での結果の検証が望まれる。