

## 論文の内容の要旨

論文題目 集中治療領域における急性腎障害バイオマーカーの有用性

氏名 山下 徹志

【背景】急性腎障害 (Acute Kidney Injury, AKI) は、その高い発症率、死亡率のみならず、治癒後も長期にわたり高い死亡率を伴い、また慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease, CKD) に進展するリスクであることから、これまで想定されていた以上に臨床的アウトカムに大きな影響を及ぼすことが明らかになってきた。いくつかの薬物が動物実験において予防・治療効果を示し有望視されたものの、臨床においては有効性を確立した治療法は現時点では存在しておらず、AKI に対する治療は腎代替療法を中心とした支持療法にとどまっている。臨床試験が成功しない理由として、動物実験と異なり、介入する病態や時期の均一性が低いことが考えられており、これを解決する手段として早期診断と予後予測に有用な新規 AKI バイオマーカーが必要とされている。本研究では、最も重症な症例が治療を受ける集中治療室 (ICU) において、新規 AKI バイオマーカーとして報告された尿中 tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) を含む近年注目されている AKI バイオマーカーの実臨床における性能を評価した。エリスロポエチンの外因性投与は動物モデルにおいて AKI の予防・治療効果を示したが、ヒト臨床試験においては有効性を示していない。エリスロポエチンは腎臓で産生されるため、AKI 時に産生が障害されている可能性も考えられる。AKI 症例における内因性エリスロポエチンについては十分に検証されていないため、エリスロポエチン同様 HIF の活性化により産生が亢進する血漿 insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP1) を含め、内因性エリスロポエチンを規定する因子について検討した。

【方法】本研究は前向きにコホートを設定し、後ろ向きに解析を行った。東京大学医学部附属病院 ICU に入室した連続 98 の成人症例からなるコホート (ICU 入室コホート) と東京大学医学部附属病院 ICU にて持続的腎代替療法が施行された連続 98 の成人症例からなるコホート (持続的腎代替療法開始コホート) を対象とした。ICU 入室コホートでは ICU 入室時の血漿 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、血漿 interleukin-6 (IL-6)、血漿エリスロポエチン、血漿 IGFBP1、尿中 TIMP-2、尿中 N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) を測定し、持続的腎代替療法開始コホートでは持続的腎代替療法開始時に血漿 NGAL、尿中 TIMP-2、尿中 NAG を測定した。バイオマーカーのパフォーマンスを評価するために、receiver operating characteristic (ROC) 解析を行い、また continuous net reclassification improvement (NRI) index と integrated discrimination improvement (IDI) index を計算した。本研究のプロトコルは東京大学医学部倫理委員会により承

認められた（倫理番号 2810）。研究の対象とした全症例において、患者本人もしくは家族よりインフォームドコンセントを取得した。

【結果】ICU入室コホートでは、AKIは42症例（42.9%）で発生し、そのうち27症例がKDIGO stage2もしくは3に該当する重症AKIであった。41症例（41.8%）は敗血症を合併しており、敗血症の合併はAKIの発生と有意に関連していた。コホート全体における院内死亡率は15.3%であり、AKI発生群で有意に高かった。全てのバイオマーカーがAKI群で統計学的有意に高値であった。尿中TIMP-2は血漿NGAL、尿中NAGと同程度に重症AKIの発症を予測し、尿中TIMP-2のみが血清クレアチニンより有意に優れて院内死亡を予測した。NRI、IDIにて臨床モデルを改善させるか評価した結果、重症AKIの予測では尿中TIMP-2及び尿中NAGが、院内死亡の予測では尿中TIMP-2のみが臨床モデルを改善させた。また、敗血症の合併により、血漿NGAL、血漿IL-6は高値になる一方、敗血症が尿中TIMP-2、尿中NAGに与える影響は少ないことも明らかになった。敗血症合併群においては、敗血症による影響の少ないバイオマーカーである尿中TIMP-2、尿中NAG、血漿EPOの測定が、重症AKIの診断において臨床モデルを改善させた。

持続的腎代替療法開始コホートでは、院内死亡は44症例（44.9%）で発生した。生存退院症例のうち、8症例（14.8%）が透析依存であり（腎死）、6症例（13.0%）がベースラインと比較し50%以上の推算糸球体濾過量の低下を認めた。持続的腎代替療法開始時に測定した血漿NGAL、尿中TIMP-2、尿中NAGの全てが統計学的有意にICU入室コホートでの値より高値であった。持続的腎代替療法開始時におけるバイオマーカーの値と院内死亡の間に有意な関連は認めなかったものの、血漿NGALのみは腎機能の回復を予測した。

ICU入室コホート全体におけるエリスロポエチンはヘモグロビン値と統計学的有意な負の相関を認めた。AKIの有無によるサブグループ解析を施行したところ、非AKI群ではエリスロポエチンとヘモグロビン値に統計学的有意な負の相関を認めたが、AKI群では負の相関を認めなかった。単変量解析を施行したところ、エリスロポエチンは、非AKI群では、ヘモグロビン、partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>)、血漿NGALと有意に関連しており、AKI群では、血漿IGFBP1、尿中NAG、血清フェリチン、内科的入院（非術後の症例）と有意に関連していた。多変量解析を施行したところ、非AKI群では、ヘモグロビン、血漿NGALと有意に関連しており、AKI群では、血漿IGFBP1、糖尿病の合併と有意に関連していた。多変量解析においてもAKI群ではエリスロポエチンとヘモグロビンに有意な関連は認めなかった。

【結論】新規AKIバイオマーカーである尿中TIMP-2は血漿NGAL、尿中NAGと同程度に重症AKIの発症を予測し、院内死亡の予測においては最も優れていた。敗血症により血漿NGAL、血漿IL-6は高値となる一方、敗血症が尿中TIMP-2、尿中NAGに与える影響は少ない。敗血症と判明している症例においては尿中TIMP-2、尿中NAGの測定がより有用である可能性がある。尿中TIMP-2は障害早期に有用なバイオマーカーである一方、血漿NGALは障害が確立しても

なお腎予後を予測する長期にわたって有用なバイオマーカーであることが示唆された。AKI 症例において内因性に産生が亢進している血漿エリスロポエチンは、貧血や全身の低酸素ではなく、血漿 IGFBP1 と関連しており、全身のストレスや臓器局所の低酸素を反映していると考えられる。急性腎障害に対する有効かつ特異的な治療方法は現時点で存在しておらず、これらのバイオマーカー測定値に基づく介入と効果判定が、新規急性腎障害治療薬の開発の一助になることが期待される。