

## 論文の内容の要旨

論文題目 急性腎障害における短期・長期予後予測とバイオマーカー  
氏名 一色玲

### 背景

従来、急性腎不全 (Acute Renal Failure; ARF) は、外傷や腎毒性物質による急激な腎機能障害を呈する病態を指していたが、その明確な診断基準は存在していなかった。こういった背景から国際的に統一された基準の確立を目指して、集中治療医、腎臓内科医が中心となり急性腎障害 (Acute Kidney Injury; AKI) の診断基準が検討された。2012年にKDIGO (Kidney disease: Improving Global Outcomes) 分類が発表され、AKIの診断基準は確立されつつある。AKIの診断基準には大きく分けて血清クレアチニン基準 (0.3mg/dl以上あるいは基礎値から1.5倍以上の上昇)、尿量基準 (0.5 mL/kg/h以下) が存在する。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と診断されるようになった訳であるが、その根拠としてごく軽度のクレアチニンの上昇であったとしても予後に大きく影響するとした報告が挙げられる。

一方で、AKIの診断基準に血清クレアチニン値や尿量を用いることの問題点も指摘されている。ひとつには、過去の受診歴が不明でクレアチニンの基礎値が得られない患者においてはベースラインの腎機能を推定する必要があるが、その推定方法は確立していない。現在最も用いられている推定値としてベースラインのeGFRを正常下限の75ml/min/1.73m<sup>2</sup>と仮定して算出したクレアチニン値があるが、この推定値を使用した場合に慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease; CKD) 患者において偽陽性率が高いことが報告されており、検討課題である。

AKIの統一された診断基準が発表されたことで、AKIの疫学研究が盛んになった。AKIの頻度は年々増加傾向にあり、急性疾患で入院した成人の5分の1、小児の3分の1程度にAKIが発症しているとされる。成人ICU患者においては、AKIの発症率は3分の2にも上ると報告されている。AKIを合併すると患者の予後が悪化することは多く報告されており、中でも死亡率が高いのは透析療法を施行したICU患者であり、その死亡率は60%にも上る。一方、急性期を乗り越えた患者においては比較的予後は良好であると従来考えられていた。しかしながら、近年複数の大規模観察研究から、AKIの長期予後は決して良好ではなく、その後の長期的な死亡やCKD進展のリスクを上昇させることが分かってきた。

AKIは予後不良な症候群であり、早期診断により病態の悪化を避けることが望まれる。早期診断を目的として、ここ十数年複数のバイオマーカーが開発されてきた。中でも、Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、L-type fatty acid-binding protein (L-FABP)については臨床研究が多く実施され、AKIの早期診断における有用性が検討されている。当初、小児の心

臓血管外科術後といった比較的均一なコホートにおいては、AKI 発症予測において高精度であることが報告されその臨床応用が期待されたが、その後成人 ICU コホートを用いた検討ではバイオマーカーの予測精度はそこまで高くないことがわかってきた。その原因として、成人 ICU においては複数の交絡因子（年齢、CKD 等）が存在していること、AKI 発症に複数の因子が複雑に関係していることが挙げられる。加えて ICU においては傷害が発生したタイミングがはっきりしないケースが多い。この場合にはバイオマーカーを経時的に測定しトレンドをみることで診断精度を高められる可能性がある。また近年では、AKI の早期診断のみならず、腎代替療法施行や死亡といった患者の予後予測にもバイオマーカーが有用であるという報告もなされている。AKI 発症から 3 年後の死亡とバイオマーカーとの関連が報告されて注目を集めたが、バイオマーカーと長期的な CKD 進展との関連について詳細に検討された報告はない。

#### 目的

本研究では、はじめに、バイオマーカーの経時的測定はバイオマーカーを単独で測定した場合と比較し AKI に関連する短期予後（AKI 新規発症、重症度進展、死亡）における臨床モデルを改善するかを検討した。次に、クレアチニンの基礎値を得られない患者において ICU 入室時にバイオマーカー値を測定することで、クレアチニン基礎値の推定値を用いた場合と比較し AKI の誤診断率を改善するかを検討した。最後に、バイオマーカーを用いて患者の長期予後（2 年後の CKD 進展）を予測しうるか検討した。

#### 方法

##### 1. AKI バイオマーカーの経時的測定の意義

2010 年 4 月から 2011 年 3 月までに東京大学医学部附属病院 ICU に入室した成人症例を対象とし、入室時（d1）、入室 24 時間後（d2）に検体を採取し、尿中 NGAL、血漿 NGAL、尿中 L-FABP、尿中 NAG を測定した。ICU 入室後の短期アウトカム（AKI 新規発症、AKI 重症度進展、AKI 回復、院内死亡）の予測において、バイオマーカーを経時的に測定することで、臨床モデルが改善するかを net reclassification improvement (NRI) を用いて検討した。

##### 2. クレアチニン基礎値が得られない場合のバイオマーカー測定の意義

2010 年 4 月から 2011 年 3 月までに東京大学医学部附属病院 ICU に入室した成人症例のうち、外来で測定されたクレアチニン基礎値が得られた 135 例を対象とした。実際のクレアチニン基礎値を用いた場合の入院時 AKI をゴールドスタンダードとし、クレアチニン推定値を基礎値として用いた場合の AKI 診断及びバイオマーカー（尿中 NGAL、尿中 L-FABP）を用いた場合の AKI 診断の誤診断率を比較検討した。臨床的に使用しやすい AKI 診断モデルを作成するために決定木分析を行った。

##### 3. AKI バイオマーカーによる CKD 進展の予測

2008 年 12 月から 2011 年 3 月までに東京大学医学部附属病院 ICU に入室した成人症例 495 例を対象とし、バイオマーカー（尿中 NGAL、尿中 L-FABP、尿中 NAG）が入院時の Major Adverse Kidney events (MAKE); (死亡、維持透析への移行、eGFR のべ

ースラインから 1/2 未満への低下)、2 年後の CKD 進展を予測しうるかを検討した。バイオマーカーの予測精度については、ROC (receiver operating characteristics) 解析を用いて評価した。CKD 進展に関連する変数を抽出するためにステップワイズ多変量解析を行った。

## 結果

### 1. AKI バイオマーカーの経時的測定の意義

対象となった 272 例中、33 症例は入室から 7 日以内に新規に AKI を発症した (新規発症 AKI)。入室時にすでに AKI を発症していた 124 症例中、56 症例 (45.2%) は ICU 入室から 7 日以内に AKI からの回復を認めた (AKI の回復)。272 症例中 64 症例 (23.5%) で AKI ステージの悪化を認めた (AKI の増悪)。院内死亡は 38 症例 (23.5%) であった。測定したすべてのバイオマーカーは、新規発症 AKI 群において非新規発症 AKI 群と比較し ICU 入室時の値が高値であった。AKI 非回復群、AKI 悪化群、死亡群においてもそうでない群と比較し同様の結果が得られた。ROC 解析では、大部分のバイオマーカーでは d2 測定値が d1 測定値を用いた場合よりも AUC-ROC 値にして高値であった。クレアチニン d1 測定値、バイオマーカー d2 測定値、クレアチニン d2 測定値からなる予測モデルを作成し、このモデルにバイオマーカー d2 測定値を加えた場合に予測能の改善が得られるかを net reclassification improvement (NRI) を用いて検証した。新規発症 AKI のアウトカムにおいて、尿中 NGAL と血漿 NGAL で d2 測定値を加えることでモデルが改善することがわかった。AKI 増悪のアウトカムにおいて、尿中 NGAL と血漿 NGAL で d2 測定値を加えることでモデルが改善することがわかった。

### 2. クレアチニン基礎値が得られない場合のバイオマーカー測定の意義

対象となった 135 例中、既知のクレアチニン基礎値をベースラインとした場合、44 例 (32.6%) が ICU 入室時にすでに AKI を発症していた。推定クレアチニン値を用いた場合、135 例中 28 例が誤って AKI と診断され (偽陽性率 31%)、4 例が AKI にも関わらず AKI と診断されなかった (偽陰性率 9%)。ICU 入室時の尿中 NGAL 値は真陽性患者において偽陽性患者と比較して有意に高値であった (真陽性患者 839.8 ng/ml vs 偽陽性患者 161.6 ng/ml;  $p$  値=0.0047)。ROC 解析では、バイオマーカー値による AKI 診断精度は、AUC-ROC 値として NGAL 0.80、L-FABP 0.67 であった。NGAL において、Yonden 法によるカットオフ値 430 ng/ml をカットオフとした場合の AKI 誤診断率は 22.9% で、推定クレアチニン値を用いた場合 (誤診断率 23.7%) と変わらなかった。AKI 診断モデルを作成するために決定木分析を行うと、決定木で選択された変数は ICU 入室時のクレアチニン値と尿中 NGAL 値であった。入室時クレアチニン値が 1.33 mg/dl 以上かつ尿中 NGAL 値が 430 ng/ml 以上の場合 AKI を発症している可能性が高いと考えられ、決定木モデルを用いた場合の AKI 誤診断率は 17.8% と、推定クレアチニン値を使用した場合 (誤診断率 23.7%) と比較して誤診断率が低かつ

た。

### 3. AKI バイオマーカーによる腎長期予後予測

対象となった 495 例中、ICU 滞在中に AKI と診断されたのは 264 症例 (53.3%) であった。AKI 群では非 AKI 群と比較して高齢で、CKD 及び敗血症の合併率が高かった。ベースラインのクレアチニン値は AKI 群において高く、CKD の既往は AKI の発症と有意に関連していた。

退院時に MAKE をきたしていた症例は、全 495 症例中 70 症例であった。MAKE 群では非 MAKE 群と比較して CKD 及び敗血症の合併率が高く、ピークのクレアチニン値が高く、尿中 NGAL、L-FABP 及び NAG の値が有意に高値であった。退院時に MAKE を認めなかった 393 症例中、2 年後に経過を追うことができたのは 173 症例で、うち 63 症例 (36.4%) において CKD の進展を認めた。CKD 進展群では CKD 非進展群と比較し、入室時の CKD 合併率が高く、ICU 滞在中のクレアチニン上昇率が高く、ICU 入室時の NGAL、L-FABP 及び NAG の値は有意に高値であった。ROC 解析では、ICU 入室時のバイオマーカー値による CKD 進展予測精度は、AUC-ROC 値として NGAL 0.66、L-FABP 0.59、NAG 0.65 であった。

単変量ロジスティック解析の結果、測定したバイオマーカーでは NGAL と NAG が 2 年後の CKD 進展に関連する因子であることがわかった。多変量ロジスティック解析を行ったところ、NGAL と男性のみが 2 年後の CKD 進展に有意に関連する因子であることがわかった。

### 結論

AKI の早期診断に臨床応用が期待されているバイオマーカーは、経時的に測定することで AKI に関連する短期予後予測において臨床モデルを改善する。また、短期予後のみならず長期腎予後の予測にも有用である。さらに、クレアチニン基礎値を得られない患者においては、測定されたクレアチニン値とバイオマーカーの値を組み合わせることで AKI の誤診断率を低下させる。