

表題：

幼小児期の人工心肺下心臓手術における周術期急性腎障害発症予測因子としての尿中バイオマーカーの重要性

Important role of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in children

渡邊マヤ

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科学分野

(主任：土田正則 教授)

Maya Watanabe

Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Masanori Tsuchida)

抄録

人工心肺下心臓手術術後の急性腎障害(AKI)は、短期、長期の予後予測因子として注目されている。早期治療介入のためには AKI の早期予測が必要だが、AKI 診断に用いられる「血清クレアチニン(Cre)の上昇」は腎機能障害の結果であり、潜在的な腎機能障害を予測することはできない。今回、2~15 歳の人工心肺下心臓手術 71 例を対象とし、周術期の尿中バイオマーカーを定量し、AKI の早期予測因子としての可能性を検討した。血清 Cre、尿中アルブミン (Alb) 、 α 1-microglobulin(α 1MG) 、 β 2-microglobulin(β 2MG) 、 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、N-acetyl β -D glucosaminidase(NAG)を定量し、尿中バイオマーカーは尿中 Cre 補正值を用いて検討した。AKIN 診断基準に基づき AKI 評価を行い、AKI 群(A 群)と非 AKI 群(N 群)を比較検討した。

AKI 発症率は 30%、A 群は有意に低年齢で、手術時間、体外循環時間が長時間であった。AKI 発症はファロー四徴症手術で 50%、Fontan 手術で 66.6%と特に高率であった。A 群で術後 CVP が有意に高く、前述の疾患群で術後の循環動態維持に高い CVP を要することを反映していると考えられる。高い CVP は腎鬱血や糸球体障害、糸球体灌流圧低下をきたし Alb 漏出や腎機能障害の誘因になると推察された。

尿中 Alb/Cre は人工心肺離脱後 1 時間以降、全ての測定ポイントにおいて A 群で有意に高値であり、ROC-AUC 値は人工心肺離脱後 3 時間 0.832、6 時間 0.846、12 時間 0.845 であった。尿中 α 1MG/Cre は人工心肺離脱後 6 時間以降において A 群で有意に高値であり、ROC-AUC 値は人工心肺離脱後 6 時間 0.710、12 時間 0.759 であった。尿中 NAG/Cre は人工心肺離脱後 1、2、3、18、24 時間において A 群で有意に高値であり、ROC-AUC 値は人工心肺離脱後 1 時間 0.714、2 時間 0.712 であった。尿中 NGAL/Cre は A 群で高値を示す傾向が認められたが、尿中 β 2MG/Cre は有意差を認めなかった。幼小児期の心臓手術において尿中 Alb/Cre、 α 1MG/Cre、NAG/Cre の術後 AKI 早期診断マーカーとしての有用性が示唆された。

キーワード

急性腎障害(AKI)、人工心肺下心臓手術、尿中バイオマーカー、小児

諸言：

人工心肺下心臓手術は、低血圧、定常流、虚血再灌流、chemical mediator の惹起など、複数の急性腎障害(AKI)の誘因が存在する。AKI は術後予後規定因子として重要であり、早期治療介入、予後改善のためには早期診断が必要だが、「血清クレアチニン(Cre)の上昇」は腎機能障害の結果であり、潜在的な腎機能障害を予測することはできず、AKI の早期予測因子が求められる。2歳以上の小児症例は、ほぼ成人と同等の糸球体機能、尿細管機能を獲得しており、一方で成人症例のように糖尿病や高血圧、動脈硬化、悪性新生物などの合併疾患の影響がほとんどないことから、人工心肺や心臓手術の腎機能への影響を検討できると考えた。今回、幼小児期(2~15歳)の人工心肺下心臓手術周術期の各種尿中バイオマーカーを定量し、AKI の早期予測因子としての可能性を検討した。

材料と方法：

2010年5月から2013年7月に当科で施行した、2歳から15歳までの人工心肺下心臓手術71例を対象とした。新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言に基づきあらかじめ研究の目的を説明の上、保護者より書面で同意を得た。術前、術直後(集中治療室入室時)、第1病日に血液および尿検体を採取し、人工心肺離脱後1、2、3、6、12、18、24時間に尿検体を採取し、 -80°C で凍結の後、後日定量した。血清Cre、尿中Cre、尿中バイオマーカーとして糸球体障害を反映する尿中アルブミン(Alb)、尿細管再吸収低下を反映する尿中 $\alpha 1$ -microglobulin($\alpha 1\text{MG}$)および尿中 $\beta 2$ -microglobulin($\beta 2\text{MG}$)、尿細管再吸収低下や細胞障害による産生増加を反映する尿中neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、尿細管上皮障害を反映する尿中N-acetyl β -D glucosaminidase (NAG)を定量した。随時尿検体では尿の希釈程度により検査項目の絶対値が左右されるため、尿中Cre補正值を用いて検討した。急性腎機能障害(AKI)は、AKINの診断基準[1]に基づき評価し、AKI群(A群)と非AKI群(N群)に分け比較検討した。検討にはMann-Whitney検定を用い、いずれも $p < 0.05$ をもって有意とした。

対象71症例の疾患背景は心室中隔欠損10例、心房中隔欠損9例、房室中隔欠損2例、ファロー四徴症8例、単心室系疾患24例、左室流出路狭窄5例、先天性大動脈弁狭窄1例、大動脈左室トンネル1例、完全大血管転位(III)1例、大動脈縮窄1例、肺動脈狭窄2例、Ebstein奇形1例、三尖弁閉鎖不全1例、僧帽弁閉鎖不全1例、右房腫瘍1例、冠動脈起始異常1例、川崎病1例であった。先天性腎泌尿器疾患症例はなかった。術後管理は、循環維持薬としてカテコルアミン(ドパミン、ドブタミン、アドレナリン)やホスホジエステラーゼ(PDE3)阻害剤(ミルリノン、オルプリノン)、血管拡張薬としてニトログリセリン、プロスタグランジンE1製剤を使用し、利尿剤(フロセミド)をルーチンで使用し、適宜輸血を行った。各症例間で術後管理に大きな差はなかった。

結果：

AKI 発症は 22 例(30%)であった。AKI 発症例は、ファロー四徴症 8 例中 4 例(50%)、単心室系疾患 24 例中 14 例(58.3%)、完全大血管転位(Ⅲ型)1 例、肺動脈狭窄 1 例、左室流出路狭窄 2 例であった。AKI stage1 は 15 例、stage2 は 4 例、stage3 は 3 例、手術死亡は stage3 の 1 例のみであった。血清 Cre の median(interquartile range)および p 値は、術前：A 群 0.29 (0.24-0.35) mg/dl、N 群 0.36 (0.28-0.41) mg/dl、 $p=0.037$ 、術直後：A 群 0.45 (0.36-0.58) mg/dl、N 群 0.39 (0.33-0.46) mg/dl、 $p=0.078$ 、1 病日：A 群 0.56 (0.38-0.67) mg/dl、N 群 0.36 (0.31-0.42) mg/dl、 $p=0.002$ と、1 病日血清 Cre で A 群において有意に高値であった (表 1)。術後 24 時間の平均中心静脈圧 (CVP) の median(interquartile range)および p 値は、A 群 12.5mmHg(12-15.5)、N 群 7.25mmHg(5.5-10.25)、 $p<0.0001$ と A 群において有意に高値であった (図 1)。

尿中 Alb/Cre は人工心肺離脱後 1 時間という早期から A 群において有意に高値であった。median(interquartile range)および p 値は、人工心肺離脱後 1 時間：A 群 629(92-1198)mg/g、N 群 83(36.5-223.5)mg/g、 $p<0.001$ 、離脱後 2 時間：A 群 232(67-530)mg/g、N 群 42(14-114)mg/g、 $p<0.001$ 、離脱後 3 時間：A 群 244(103-543)mg/g、N 群 30.5(12.7-115)mg/g、 $p<0.001$ 、離脱後 6 時間：A 群 117(55-360)mg/g、N 群 28(11-59)mg/g、 $p<0.001$ 、離脱後 12 時間：A 群 118(61-270)mg/g、N 群 27(10-56.2)mg/g、 $p<0.001$ 、離脱後 18 時間：A 群 185(103-543)mg/g、N 群 37(13-84)mg/g、 $p<0.001$ 、離脱後 24 時間：A 群 134(76-345)mg/g、N 群 37(18-80)mg/g、 $p<0.001$ (図 2)、といずれの測定ポイントでも A 群が高値であった。ROC-AUC 値(cut off 値 mg/g、感度、特異度)は、人工心肺離脱後 1 時間：0.785(91.5、78.9%、52.3%)、2 時間：0.793(61.5、84.2%、63.6%)、3 時間：0.832(101.5、78.3%、71.7%)、6 時間：0.846(48.5、87%、74.5%)、12 時間：0.845(59、78.3%、78.3%)、18 時間：0.856(80.5、82.6%、74.5%)、24 時間：0.787(70、78.3%、71.7%)であった。特に人工心肺離脱後 3 時間から 18 時間で良好な感度特異度を示した (図 3)。

尿中 α 1MG/Cre は人工心肺離脱後 6 時間以降で A 群において有意に高値であった。median(interquartile range)および p 値は、人工心肺離脱後 6 時間：A 群 52(30-125)mg/g、N 群 26(9-47)mg/g、 $p=0.005$ 、離脱後 12 時間：A 群 27(11-52)mg/g、N 群 6(3-14)mg/g、 $p<0.001$ 、離脱後 18 時間：A 群 25(4-41)mg/g、N 群 4(2-9)mg/g、 $p=0.001$ 、離脱後 24 時間：A 群 17(3-23)mg/g、N 群 4(2-9)mg/g、 $p=0.013$ (図 4)であった。ROC-AUC 値(cut off 値 mg/g、感度、特異度)は、人工心肺離脱後 6 時間：0.714(34、73.9%、66%)、12 時間：0.759(12.5、73.9%、69.6%)、18 時間 0.746(10、73.9%、76.6%)、24 時間 0.682(8.5、73.9%、71.7%)、であり、人工心肺離脱後 12、18 時間で良好な感度特異度を示した (図 5)。

尿中 NAG/Cre は人工心肺離脱後 1、2、3 時間で A 群において有意に高値であった。median(interquartile range)および p 値は、人工心肺離脱後 1 時間：A 群 290(55-518)IU/g、N

群 42(18.2-199.7)IU/g、 $p=0.007$ 、離脱後 2 時間 : A 群 132(51-259)IU/g、N 群 42(15-90)IU/g、 $p=0.007$ 、離脱後 3 時間 : A 群 78(29-248)IU/g、N 群 38.5(17.5-94.2)IU/g、 $p=0.015$ 、離脱後 6 時間 : A 群 19(8-57)IU/g、N 群 15(11-22)IU/g、 $p=0.426$ 、離脱後 12 時間 : A 群 19(8-37)IU/g、N 群 10(8-14)IU/g、 $p=0.082$ 、離脱後 18 時間 : A 群 16(9-22)IU/g、N 群 10(8-14)IU/g、 $p=0.028$ 、離脱後 24 時間 : A 群 16(12-27)IU/g、N 群 13(9-19)IU/g、 $p=0.048$ (図 6)であった。離脱後 6 時間以降も A 群で高値を示す傾向があり、離脱後 18 時間、24 時間では統計学的有意差を認められたが値のオーバーラップが大きかった。ROC-AUC 値(cut off 値 IU/g、感度、特異度)は、人工心肺離脱後 1 時間 : 0.714(82、73.7%、63.9%)、2 時間 : 0.712(50.5、78.9%、63.6%)、3 時間 : 0.660(56、63.2%、61.4%)であった。人工心肺離脱後 6 時間以降の ROC-AUC 値は 0.65 以下であった。人工心肺離脱後 1、2 時間で比較的良好な感度特異度を示した (図 7)。

尿中 $\beta 2\text{MG}/\text{Cre}$ は両群間に統計学的有意差は認められなかった。

尿中 NGAL/Cre は A 群で高値を示す傾向はあったが、有意に高値を示したのは人工心肺離脱後 12、18 時間のみであった (図 8)。median(interquartile range)および p 値は、人工心肺離脱後 18 時間 : A 群 40(24.5-72.5) $\mu\text{g}/\text{g}$ 、N 群 23(8-34) $\mu\text{g}/\text{g}$ 、 $p=0.007$ 、離脱後 24 時間 : A 群 60.5(28-83.7) $\mu\text{g}/\text{g}$ 、N 群 25.5(9.5-43.7) $\mu\text{g}/\text{g}$ 、 $p=0.004$ であった。

考察 :

人工心肺下心臓手術における AKI は、低血圧、定常流によるレニン・アンジオテンシン系の賦活化や ADH の上昇、虚血再灌流、chemical mediator などによる腎尿管障害が原因と推察される。虚血性の AKI では尿管壊死には至らない程度の微細な尿管障害、近位尿管細胞の脱落や極性の乱れなどが観察され、尿管液の間質への逆拡散や尿管円柱による尿管閉塞をおこし、 Na^+ や水の再吸収が低下すると考えられている [2,3]。また、虚血再灌流モデルにおいて尿管細胞にアポトーシスが認められている [4]。人工心肺下心臓手術の術後 AKI 発症率は 30%前後と報告され、心臓手術術後の 0.2~0.3mg/dl というわずかな血清 Cre の上昇が術後の生命予後に関与しているという報告[5]から、重要な予後規定因子として AKI は注目され、早期予測因子が求められている。

本研究の対象は 2 歳から 15 歳という幼小児症例ではあるが、糸球体機能、尿管機能ともに成人とほぼ同等の機能を獲得している。成人症例と異なり、糖尿病や高血圧、動脈硬化などの合併疾患の影響を考慮せずに人工心肺および心臓手術の腎機能における影響を検討できると考えた。術後 AKI 発症率は 30%で、これまでに報告されている[6,7] 発症率と同等で、比較的軽度の腎機能障害である stage1 の割合が高かった。単心室疾患における両方向性 Glenn 手術で 3 例中 AKI 発症 2 例(66.6%)、Fontan 手術で 15 例中 AKI 発症 10 例(66.6%)、ファロー四徴症心内修復術で 8 例中 AKI 発症 4 例(50%)であり、心室中隔欠損や心房中隔欠損、房室中隔欠損では AKI 発症は認められなかった。単心室系疾患の Glenn 手術および Fontan 手術、ファロー四徴症手術に AKI 発症率が高いことは、チアノーゼの腎機能に対す

る影響が示唆される。A 群において術後 24 時間の平均 CVP の有意高値を認めたことは、これらの疾患で周術期の循環動態の維持に比較的高い CVP が必要であることを反映していると考えられる。高い CVP による腎うっ血、高い腎後負荷、低糸球体灌流圧(動脈圧-中心静脈圧)により糸球体濾過率の低下を来し、腎機能障害を誘発するのではないかと推察された。Mullens らは、心不全に合併した腎不全において、心係数や心拍出量よりも高い CVP による腎うっ血が短期的な腎機能悪化への影響が強いと報告している [8]。術前に心臓カテーテル検査を施行した症例に限って比較すると、心臓カテーテル検査時の CVP は A 群で有意に ($p=0.001$) 高値であった。また、術前麻酔導入後の CVP も A 群で有意高値 ($p<0.001$) を認めたが、CVP は輸液量や利尿の影響を強く受けるため比較検討は慎重に行う必要がある。

これまでに報告されている人工心肺下心臓手術の術後 AKI の論文で術後 AKI の早期予測因子として尿中 Alb/Cre を検討している文献は少ない。小児症例で心臓術後の尿中 Alb/Cre の上昇が AKI 群で高値を示すという報告はあるが [9,10]、背景心疾患や原因の考察などの詳細な記載はなかった。本研究では人工心肺離脱後 1 時間という早期から A 群で尿中 Alb/Cre の有意高値を認めた。これは、前述したような背景心疾患の特徴が大きく影響し、高い CVP による糸球体障害により過剰な Alb が漏出するのではないかと考えられた。また、Dittrich らは、チアノーゼ性心疾患で術前、術後の尿中 Alb/Cre の高値が認められると報告しており [11]、低酸素血症による尿細管血管叢の障害、多血症による糸球体毛細血管の血管抵抗、糸球体内圧の上昇が尿中 Alb の高値に影響するのではないかと考察している。

$\alpha 1\text{MG}$ 、 $\beta 2\text{MG}$ は糸球体で濾過され近位尿細管で再吸収される低分子タンパク質で、尿細管障害により尿中排泄の増加を認める。 $\beta 2\text{MG}$ は MHC class I の L 鎖として全身の有核細胞表面に存在し、悪性腫瘍や膠原病、敗血症などの感染症によるサイトカインにより誘導され血中濃度の上昇、尿中排泄の増加が認められる。本研究では尿中 $\beta 2\text{MG}/\text{Cre}$ に統計学的有意差は認められなかった。これは、尿中 $\beta 2\text{MG}$ 排泄の増加が尿細管障害だけでなく、人工心肺や手術の影響によるサイトカイン上昇をも反映するため、尿細管障害がなくても人工心肺離脱後に上昇を認めるためではないかと考えられる。 NAG は 110~140kDa の細胞内ライソソーム内に存在する酵素で腎近位尿細管上皮細胞に多く存在し、尿細管上皮障害により尿中排泄が増加する。また、糸球体障害により糸球体基底膜から漏出した Alb は尿細管障害性を持ち、糸球体障害においても尿中 $\alpha 1\text{MG}$ 、 $\beta 2\text{MG}$ 、 NAG などが上昇する。本研究では、人工心肺離脱後 1~3 時間で尿中 NAG/Cre 、人工心肺離脱後 6 時間以降で $\alpha 1\text{MG}/\text{Cre}$ が A 群で有意に高値であり、人工心肺下心臓手術による近位尿細管障害を早期に診断できた。

今回検討した尿中バイオマーカーの中では、小児、成人ともに尿中 NGAL が AKI 早期診断のバイオマーカーとして有用であるとする文献報告が多数認められたが、一方で感度特異度が低いとする報告も認められた [12,13,14]。本研究では尿中 NGAL/Cre は A 群において高値を示す傾向はあったが、統計学的有意差を認めたのは人工心肺離脱後 12、18 時間のみであり、尿中 NGAL は AKI 早期予測因子として決定的なものではないと考えられた。NGAL

は好中球から見出された 25kDa のタンパク質で、細胞障害や細菌感染により NGAL 遺伝子発現誘導が惹起され、尿中および血中で上昇が認められる。AKI 以外でも敗血症などで数値の上昇が認められ、AKI に特異的なマーカーではないことが影響していると考えられる。

現在、AKI の早期予測に特異的な単独のマーカーは見出されておらず、複数のマーカーを組み合わせた診断が求められる。本研究の結果からは、最も早期(人工心肺離脱後 1、2 時間)では尿中 NAG/Cre、その後(人工心肺離脱後 3 時間以降)尿中 Alb/Cre、次いで(人工心肺離脱後 6 時間以降)尿中 α 1MG/Cre、と時相の違いはあるが有用なマーカーが認められた。これらのマーカーを組み合わせることにより診断精度を上げることができると考える。

今回の対象は成人とほぼ同等の腎機能を持ち糖尿病や高血圧、動脈硬化などの基礎疾患の影響を考慮せずに、人工心肺、心臓手術の腎機能に対する影響を検討できる群と想定したが、チアノーゼ性心疾患を含む背景心疾患、血行動態が一般的な成人心臓手術症例とは大きく異なるため、今回の結果をそのまま成人に応用することは適切ではなく、成人症例は別に検討を要すると考える。

結語

幼小児期の人工心肺下心臓手術において、尿中 Alb/Cre、 α 1MG/Cre、NAG/Cre が術後 AKI 早期予測の重要なマーカーとなる可能性が示唆された。特に、人工心肺離脱後 1、2 時間では尿中 NAG/Cre、人工心肺離脱後 3、6、12 時間では尿中 Alb/Cre、人工心肺離脱後 6、12 時間では尿中 α 1MG/Cre が有用であった。これらのマーカーを組み合わせることにより診断精度を上げることができると考える。A 群で尿中 Alb/Cre の有意な高値を認めたことは、術後の高い CVP、術前のチアノーゼの影響など背景心疾患が強く関与していることが考えられた。Fontan 術後など高い CVP が持続するような症例では、長期予後を左右する術後腎機能のマーカーとしても有用な可能性があり、今後の検討を要する。また、背景心疾患、血行動態が特殊なため、今回の結果をそのまま成人症例に応用することは適切でないと考えられる。

謝辞

本研究においてご指導を賜りました、呼吸循環外科学分野土田正則教授、高橋昌准教授、機能分子医学講座斎藤亮彦教授に深謝いたします。また、共同で研究を行いました、臨床工学部門長西塔毅博士に深謝いたします。

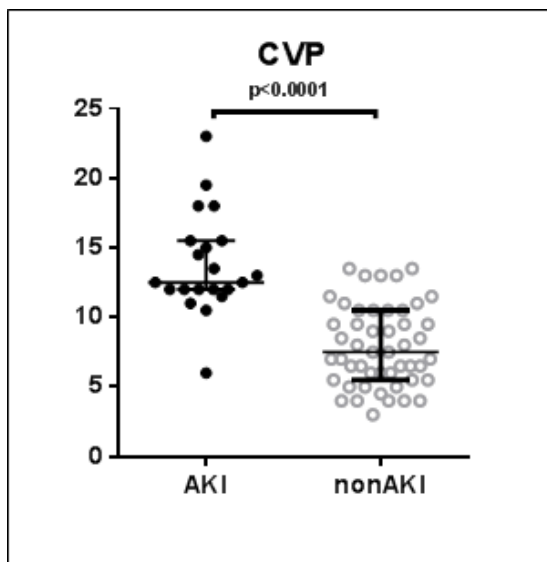
本研究の一部は科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)挑戦的萌芽研究(C)によって行われた。

表 1 : 背景因子の検討

	A 群	N 群	p-value
年齢(year)	2(2-3)	5(2-7.7)	0.003
体重(kg)	11.1(9.6-13.8)	16.3(13.3-24.9)	<0.001
体表面積(m ²)	0.51(0.45-0.6)	0.70(0.58-0.97)	<0.001
手術時間(min)	438(358-570)	267(215-413)	<0.001
体外循環時間(min)	193(130-248)	91.5(63.5-141)	<0.001
大動脈遮断時間(min)	55(10.5-111)	32(22-79.5)	0.384
呼吸器管理時間(min)	168(135.25-387.25)	128(30-198)	0.003
ICU 退室(day)	3(2-4.25)	1(1-3)	<0.001
退院(day)	30(17.75-43)	17.5(15-20)	<0.001
術前血清 Cre(mg/dl)	0.29(0.24-0.35)	0.36(0.28-0.41)	0.037
術直後血清 Cre(mg/dl)	0.45(0.36-0.58)	0.39(0.33-0.46)	0.078
1 病日血清 Cre(mg/dl)	0.56(0.38-0.67)	0.36(0.31-0.42)	0.002
2 病日血清 Cre(mg/dl)	0.34(0.27-0.71)	0.32(0.28-0.37)	0.252
術後 CVP(mmHg)	12.5(12-15.5)	7.25(5.5-10.25)	<0.0001

数値は median(interquartile range)で表した。

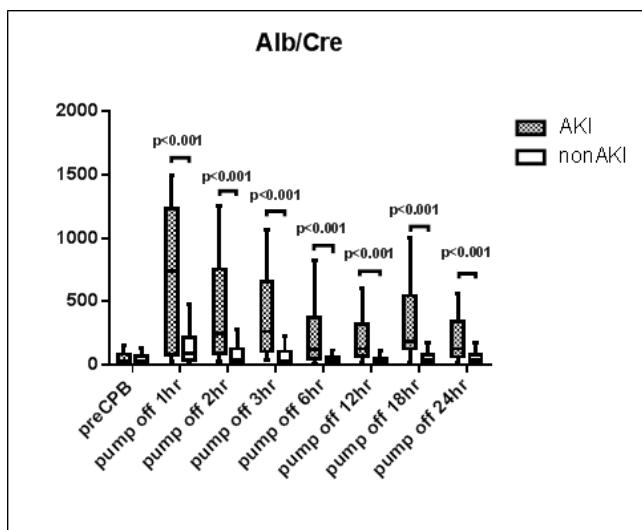
図 1 : 術後 24 時間の平均 CVP(mmHg)の比較



AKI=A 群、nonAKI=N 群

A 群において有意に高値(p<0.0001)であった。

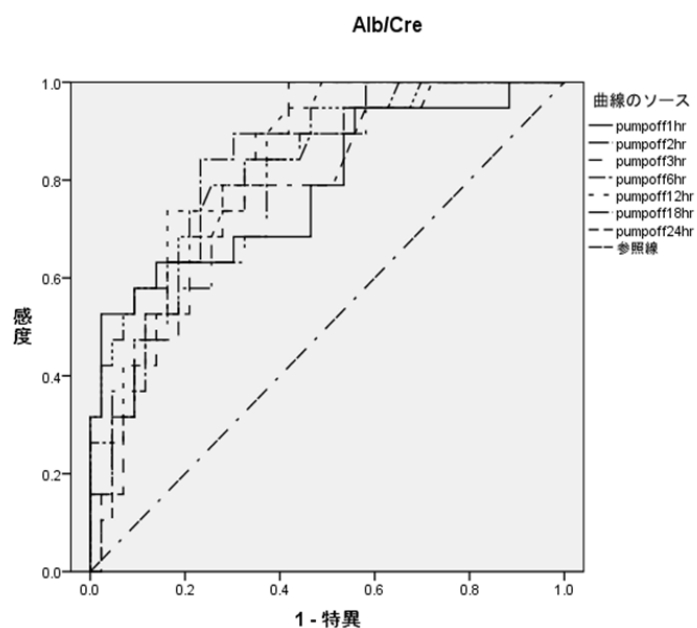
図 2 : 尿中 Alb/Cre



AKI=A 群、nonAKI=N 群

人工心肺離脱後 1 時間という早期から A 群で有意に高値であり、すべての測定ポイントにおいて A 群で有意に高値を認めた。

図 3 : 尿中 Alb/Cre の ROC-AUC 曲線と感度、特異度



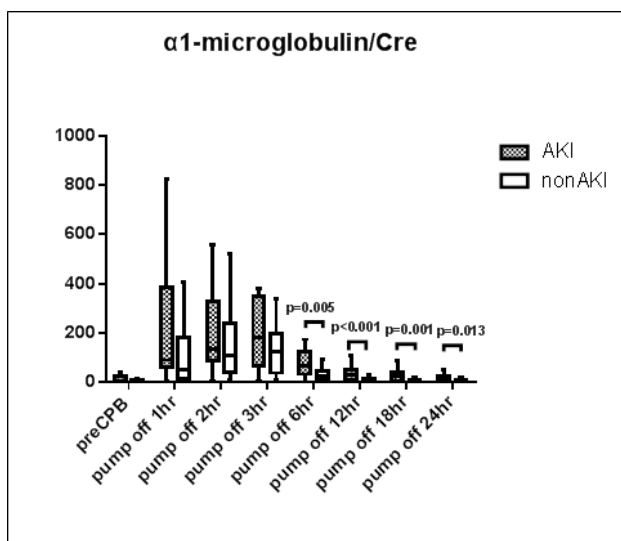
	AUC	感度	特異度
pump off1hr	0.785	78.9	52.3
pump off2hr	0.793	84.2	63.6
pump off3hr	0.832	78.3	71.7
pump off6hr	0.846	87	74.5
pump off12hr	0.845	78.3	78.3
pump off18hr	0.856	82.6	74.5
pump off24hr	0.787	78.3	71.3

pump off=人工心肺離脱

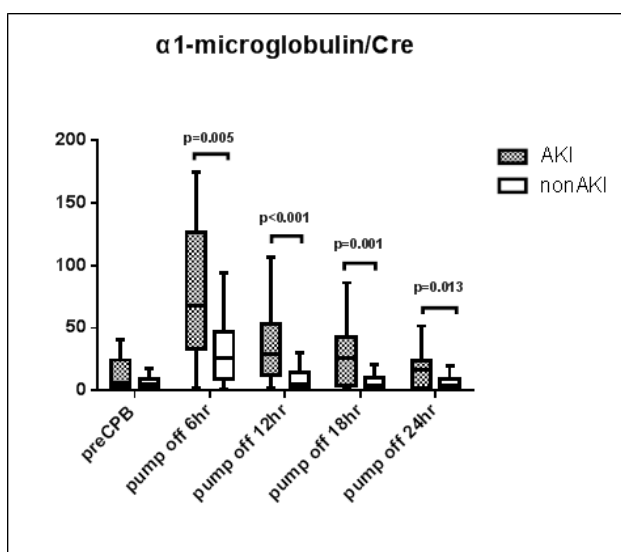
特に、人工心肺離脱後 3~18 時間で良好な AUC、感度、特異度が認められた。

図 4 : 尿中 α 1-microglobulin/Cre

A :



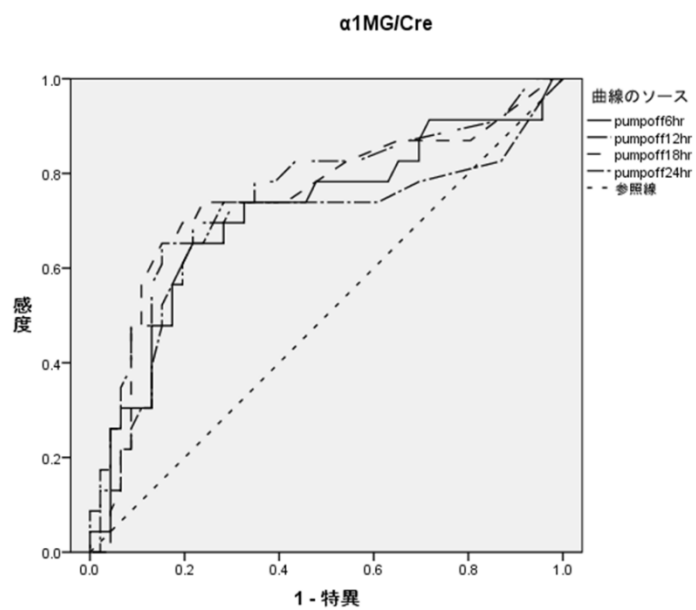
B : 人工心肺離脱後 6hr~24hr を拡大



AKI=A 群、nonAKI=N 群

人工心肺離脱後 6 時間以降で A 群において有意に高値であった。

図 5 : α 1MG/Cre の ROC-AUC 曲線と感度、特異度



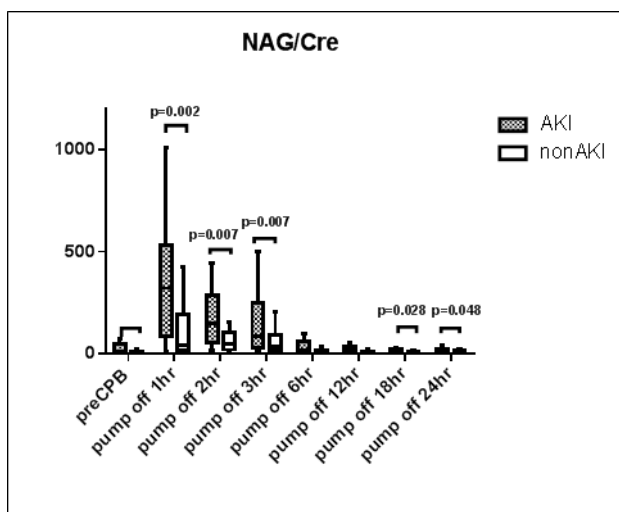
	AUC	感度	特異度
pump off6hr	0.714	73.9	66
pump off12hr	0.759	73.9	69.6
pump off18hr	0.746	73.9	76.6
pump off24hr	0.682	73.9	71.7

pump off=人工心肺離脱

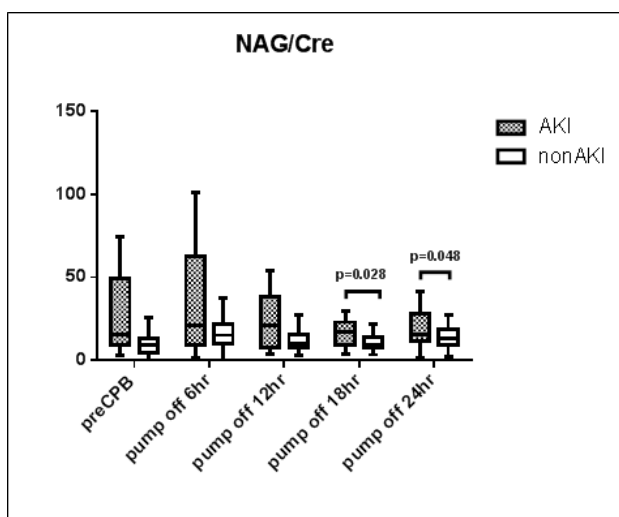
人工心肺離脱後 12、18 時間で比較的良好な AUC、感度、特異度を認めた。

図 6 : 尿中 NAG/Cre

A :



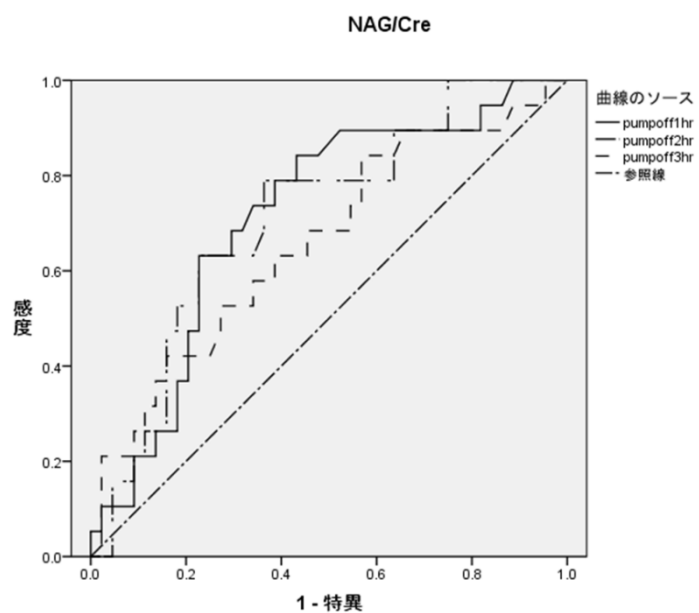
B : 人工心肺離脱後 6hr~24hr を拡大



AKI=A 群、nonAKI=N 群

人工心肺離脱後 1、2、3 時間で A 群において有意に高値であった。人工心肺離脱後 6 時間以降も A 群で高値を示す傾向があり、18、24 時間では A 群で有意に高値を認めたが、値のオーバーラップは大きい。

図 7 : NAG/Cre の ROC-AUC 曲線と感度、特異度

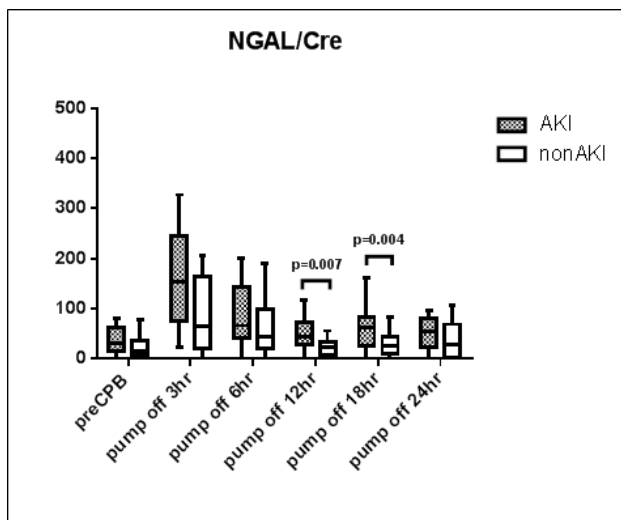


	AUC	感度	特異度
pump off1hr	0.714	73.7	63.9
pump off2hr	0.712	78.9	63.6
pump off3hr	0.66	63.2	61.4

Pump off = 人工心肺離脱

人工心肺離脱後 1、2 時間という早期に有用性が高いと考えられる。

図 8 : 尿中 NGAL/Cre



AKI=A 群、nonAKI=N 群

A 群で高値を示す傾向は認められたが、統計学的有意差を認めたのは人工心肺離脱後 12 時間、18 時間のみであった。

文献：

1. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, et al; Acute Kidney Injury Network.: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 11(2):R31.2007
2. Molitoris BA.: New insights into the cell biology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1(12):1263-70.1991
3. Molitoris BA, Falk SA, Dahl RH.: Ischemia-induced loss of epithelial polarity. Role of the tight junction. *J Clin Invest*. 84(4):1334-9.1989
4. Padanilam BJ.: Cell death induced by acute renal injury: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 284(4):F608-27.2003
5. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D.: Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med*. 36(4):1129-37.2008
6. Parida S, Badhe AS.: Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Anesth*. 27(3):433-46.2013
7. Chua HR, Glassford N, Bellomo R.: Acute kidney injury after cardiac arrest. *Resuscitation*. 83(6):721-7.2012
8. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al.: Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 53(7):589-96. 2009
9. Zappitelli M, Coca SG, Garg AX, Krawczeski CD, Thiessen Heather P, Sint K, et al.: The association of albumin/creatinine ratio with postoperative AKI in children undergoing cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7(11):1761-9.2012
10. Zheng J, Xiao Y, Yao Y, Xu G, Li C, Zhang Q, Li H, Han L.: Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatr Cardiol*.;34(4):880-6.2013
11. Dittrich S, Kurschat K, Dähnert I, Vogel M, Müller C, Alexi-Meskishvili V, Lange PE.: Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease. *Internal J of Cardiology*;73:173-179.2000
12. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al.: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 365(9466):1231-8.2005
13. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group.: 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*. 54(6):1012-24.2009

14. Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT.: Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis.* 52(3):425-33.2008

別刷請求先：

渡邊マヤ

〒951-8510

新潟市中央区旭町通 1-757

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科学分野

Maya Watanabe

Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

1-757 Asahimachi-dori Chuo-ku,

Niigata 951-8510 Japan