

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	渡邊 マヤ
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第600号
学位授与の日付	平成26年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	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
論文審査委員	主査 教授 河内 裕 副査 准教授 風間 順一郎 副査 教授 土田 正則

### 博士論文の要旨

【背景と目的】人工心肺下心臓手術後の急性腎障害(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、予後改善のためには周術期のAKI発症を早期に予測することが必要である。しかし、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、上昇時にはすでに一定の腎障害が進行しており、潜在的な腎機能障害を予測することはできない。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。

【方法】2010年5月から2013年7月に当科で手術を施行した71例を対象とした。術前、術直後、1病日、2病日の血清Creを測定した。術前、人工心肺離脱後1、2、3、6、12、18、24時間の尿検体を採取して-80℃で冷凍保存し、後日、アルブミン(Alb)、 $\alpha$ 1-microglobulin( $\alpha$ 1MG)、 $\beta$ 2-microglobulin( $\beta$ 2MG)、neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、N-acetyl  $\beta$ -D glucosaminidase (NAG)を定量した。各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の診断基準に基づきAKI評価を行い、AKI群(A群)と非AKI群(N群)の二群に分けて比較検討した。

【結果】71例中AKI発症は22例(30%)であった。A群は有意に低年齢で、体格が小さく、手術時間、体外循環時間が長時間であった。尿中Alb/Creは人工心肺離脱後1時間以降、すべ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(感度、特異度)は、人工心肺離脱後3時間:0.832(78.3%、71.7%)、6時間:0.846(87%、74.5%)、12時間:0.845(78.3%、78.3%)であった。尿中 $\alpha$ 1-microglobulin/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、人工心肺離脱後6時間:0.710(73.9%、66%)、12時間:0.759(73.9%、69.6%)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(感度、特異度)は、人工心肺離脱後1時間:0.714(73.7%、63.9%)、2時間:0.712(78.9%、63.6%)、3時間:0.660(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。尿中NGAL/CreはA群で高値を示す傾向が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。尿中 $\beta$ 2MG/Creは両群に差は認められなかった。

【考察】AKI発症率は全体で30%、特にファロー四徴症で50%、単心室系疾患のFontan手術で66.6%と

高率であった。これらの疾患で AKI 発症率が高値であったことは、チアノーゼによる腎機能障害の影響が示唆される。また、これらの疾患は術後の循環動態の維持に比較的高い中心静脈圧(CVP)を要することがあり、実際に A 群で術後 CVP が有意に高かった ( $p < 0.0001$ )。本研究では A 群で尿中 Alb/Cre が人工心肺離脱後早期から有意に高値であり、高い CVP による腎うっ血、糸球体障害、糸球体灌流圧低下が Alb 漏出の背景にあると推察された。また、尿中  $\alpha$  1MG/Cre で人工心肺離脱後 6 時間、尿中 NAG/Cre で人工心肺離脱後 1~3 時間で A 群において有意に高値であり、人工心肺下心臓手術による尿細管障害を早期に診断できた。心臓手術後 AKI に関する論文では、NGAL の AKI 早期予測因子としての有用性が多数報告されているが、本研究では A 群で高値を示す傾向が認められたものの統計学的有意差は認められなかった。これまでの報告でも、有意差があっても感度特異度が低い報告も認められ、NGAL が腎機能障害以外の細胞障害や細菌感染、敗血症などでも誘導され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た。

【結論】尿中 Alb/Cre、 $\alpha$  1MG/Cre、NAG/Cre は幼小児期の人工心肺下心臓手術において、術後 AKI の早期予測因子として重要なマーカーとなる可能性が示唆された。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られる。今回の対象は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症例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。

#### 審査結果の要旨

人工心肺下心臓手術後の急性腎障害(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、予後改善のためには周術期の AKI 発症を早期に予測することが必要であるが、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、上昇時にはすでに一定の腎障害が進行しており、潜在的な腎機能障害を予測することはできない。

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、アルブミン(Alb)、 $\alpha$  1-microglobulin( $\alpha$  1MG)、 $\beta$  2-microglobulin( $\beta$  2MG)、neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、N-acetyl  $\beta$ -D glucosaminidase (NAG)を定量し、AKI の早期予測因子としての可能性を検討した。

尿中 Alb/Cre は人工心肺離脱後 1 時間以降すべての測定ポイントにおいて AKI (A) 群で有意に高値であり、ROC-AUC 値(感度、特異度)は、人工心肺離脱後 3 時間: 0.832(78.3%、71.7%)であった。尿中  $\alpha$  1-microglobulin/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 1 時間: 0.714 (73.7%、63.9%)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、統計学的有意差は認められなかった。尿中  $\beta$  2MG/Cre は両群に差は認められなかった。

本論文は、尿中 Alb/Cre、 $\alpha$  1MG/Cre、NAG/Cre が幼小児期の人工心肺下心臓手術において術後 AKI の早期予測因子として重要なマーカーとなる可能性があること、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ことを示した点に学位論文としての価値を認める。