

# 新生児期人工心肺下心臓手術における術後急性腎障害 発症予測因子としての尿中バイオマーカーの重要性

渡邊 マヤ・高橋 昌・土田 正則

新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸循環外科学分野

齋藤 亮彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科機能分子医学講座

西塔 毅

新潟大学医歯学総合病院臨床工学部門

## Important Role of Urinary Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury After Cardiopulmonary Bypass Surgery in Neonates

Maya WATANABE, Masashi TAKAHASHI and Masanori TSUCHIDA

*Division of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Niigata University  
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Akihiko SAITO

*Department of Applied Molecular Medicine, Niigata University  
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Takeshi SAITO

*Section of Clinical Engineering, Niigata University Medical  
and Dental Hospital*

### 要 旨

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、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障害が進行しているため、潜在的な腎機能障害を予測することはできない。早期予測因子として各種尿中バイオマーカーが検討されているが、新生児は発達途上の腎の未熟性、脆弱性があり、血清 Cre や各種バイオマーカーの動態も成人とは異なると考えられ、成人と同等に論じることはできない。さらに、新生児早期では出生直後の血清 Cre

Reprint requests to: 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.

別刷請求先：〒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

渡邊 マヤ

は自身の腎機能を反映せず、母体血清 Cre を反映するため血清 Cre を用いた AKI 診断自体が難しいことがある。今回、新生児期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。

2010年5月から2013年7月に当科で施行した新生児症例28例を対象とし、周術期の血清 Cre, 尿中アルブミン (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。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 を評価し、AKI 群 (A 群) と非 AKI 群 (N 群) の二群に分けて比較検討した。

対象28例中、AKI 発症は13例 (46.4%) であった。手術死亡3例はいずれも AKI stage3 症例であり、背景因子では、A 群において手術時間が有意に長かった。術直後、1病日血清 Cre に有意差は認められなかったが、2病日血清 Cre では A 群において有意に高値 ( $p = 0.014$ ) であった。尿中 Alb/Cre, 尿中  $\beta$ 2MG/Cre, 尿中 NGAL/Cre 値に両群間で統計学的有意差は認められなかった。尿中  $\alpha$ 1MG/Cre, 尿中 NAG/Cre は、人工心肺離脱後3時間という早期から A 群で有意に高値であった。ROC-AUC 値 (感度, 特異度) は、尿中 NAG/Cre で人工心肺離脱後3時間: 0.794 (75%, 80%), 6時間: 0.744 (76.9%, 73.3%), 12時間: 0.794 (83.3%, 66.7%), 尿中  $\alpha$ 1MG/Cre で人工心肺離脱後3時間: 0.774 (66.7%, 80%), 6時間: 0.731 (69.2%, 73.3%), 12時間: 0.761 (75%, 63.3%) と比較的良好であった。尿中 NAG/Cre, 尿中  $\alpha$ 1MG/Cre の二因子を組み合わせることで診断精度を上げることができ、新生児期人工心肺下心臓手術の術後 AKI の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, 新生児

## 結 言

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。新生児期人工心肺下心臓手術は手術成績が向上した現在においても operative mortality 8.0%, hospital mortality 10.9% (2011年日本胸部外科学会統計), と成人に比して高く、術後 AKI は予後予測因子の一つである。早期治療介入, 予後改善のためには、早期に腎機能障害を予測することが必要だが、現在 AKI の診断指標として用いられている「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。さらに、新生児早期には血清 Cre が自身の腎機能を反映しないため血清 Cre を用いた AKI 診断が困難な場合もある。AKI 早期予測因子として各種尿中バイオマーカーが検討されているが、新生児は発達途上の腎機能の未熟性、脆弱性があり、各種バイオマカ

ーの動態も成人とは異なると考えられ、成人と同等に論じることはできない。今回、新生児期人工心肺下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新生児症例28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, 2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た。尿検体は-80℃で冷凍保存の後、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

表1 背景因子の比較

	AKI(A 群)	nonAKI(N 群)	p-value
体重(kg)	3.35(3.07-3.39)	3.05(2.93-3.4)	0.282
体表面積(m <sup>2</sup> )	0.2(0.19-0.205)	0.195(0.19-0.21)	0.531
手術時間(min)	569(362.5-687.5)	458.5(310-503.7)	0.032
体外循環時間(min)	199(173-227)	214.5(138.7-244.5)	0.913
大動脈遮断時間(min)	125(100.5-143.5)	129.5(70.7-153)	0.759
呼吸器管理時間	4033(2518-14696)	3416.5(2599.5-4517)	0.853
ICU 退室(day)	6(6-19)	6(5.25-7.5)	0.531
退院(day)	23(22-43.5)	30.5(23.5-64.7)	0.599
術前血清 Cre(mg/dl)	0.44(0.35-0.63)	0.6(0.46-0.77)	0.036
術直後血清 Cre(mg/dl)	0.54(0.4-0.59)	0.48(0.37-0.52)	0.524
一病日血清 Cre(mg/dl)	0.75(0.54-0.8)	0.59(0.51-0.73)	0.146
二病日血清 Cre(mg/dl)	0.83(0.68-1.01)	0.62(0.46-0.88)	0.014

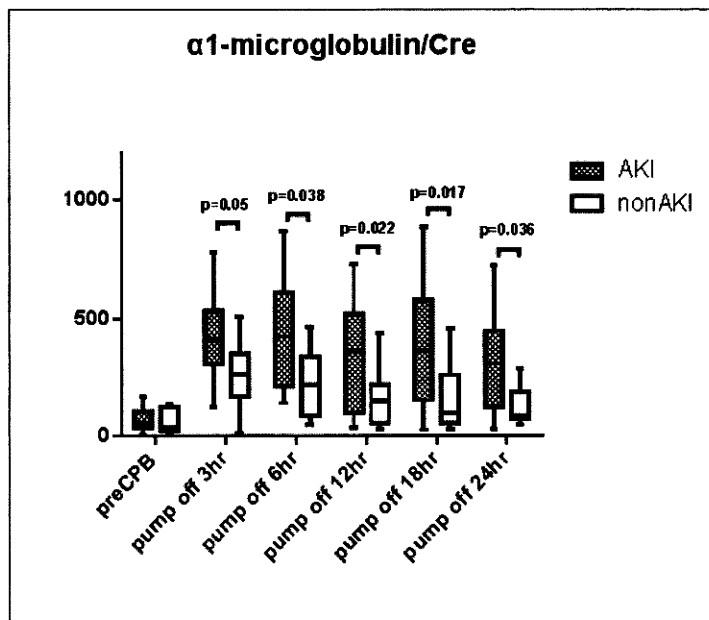
中  $\alpha$  1-microglobulin ( $\alpha$  1MG) および尿中  $\beta$  2-microglobulin ( $\beta$  2MG), 尿細管再吸収低下や細胞障害による産生増加を反映する尿中 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), 尿細管上皮障害を反映する尿中 N-acetyl  $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) を測定した. 随時尿検体は尿の希釈程度により検査項目の絶対値が左右されるため, 尿中 Cre 値補正を行った値で検討した. 人工心肺離脱後 1, 2 時間は尿量が非常に少なく十分な量の検体が採取できなかった症例があったため検討から除外した. AKI は, AKIN 診断基準<sup>1)</sup>に基づき評価し, AKI 群 (A 群) と非 AKI 群 (N 群) の二群に分けて統計学的に比較検討した. Mann-Whitney test を用いて検討し, いずれも  $p < 0.05$  を有意とした.

対象 28 例の疾患背景は完全大血管転位 (I, II) 15 例, 総肺静脈還流異常症 6 例, 単心室系疾患 4 例, 大動脈弓離断複合 2 例, フォロー四徴症兼肺動脈弁欠損 1 例であった. 先天性腎疾患症例はな

かった. 術後管理は, 循環維持薬としてカテコラミン (ドパミン, ドブタミン, アドレナリン), ホスホジエステラーゼ阻害剤, 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 (フロゼミド) をルーチンで使用し, 適宜輸血を行った. 利尿不十分, 溢水の場合には必要に応じて腹膜透析を併施した. 各症例で術後管理に大きな差はなかった.

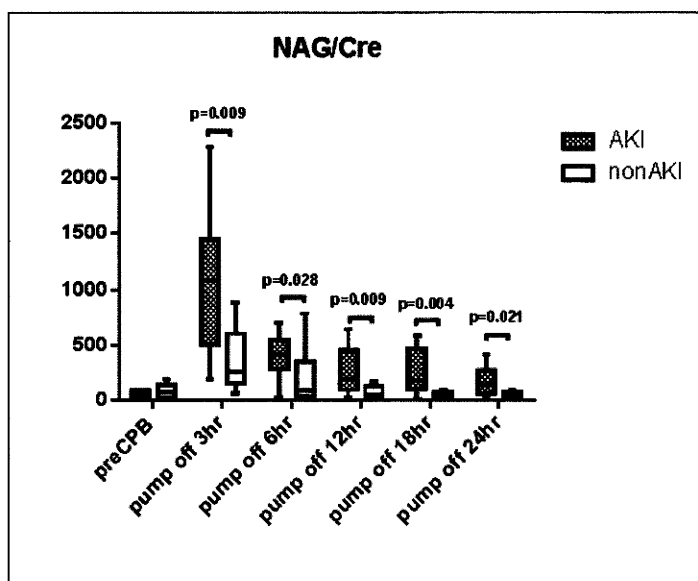
## 結 果

AKI 発症は 13 例 (46.4%) であった. AKI stage1 は 6 例, stage2 は 2 例, Stage3 は 5 例. 手術死亡は 3 例でいずれも AKI stage3 の症例であった. 手術時日齢, 体重, 体表面積は両群で統計学的有意差は認められなかった. 手術時間の median (interquartile range) は A 群 569 (352.5-587.5) min, N 群 458.5 (310-503.7) min,  $p = 0.032$  と A 群において有意に長かったが, 体外循環時間,



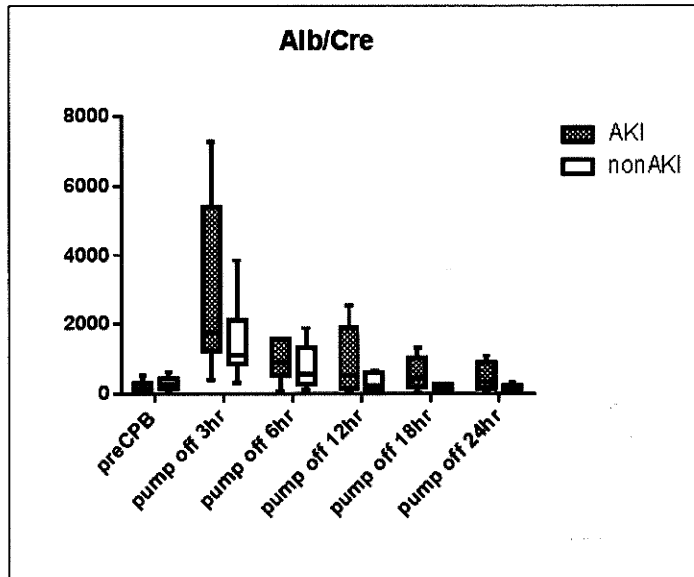
AKI = A 群, nonAKI = N 群.

図1 尿中  $\alpha 1$ -microglobulin/Cre  
人工心肺離脱後3時間以降の各ポイントでA群において有意に高値であった。



AKI = A 群, nonAKI = N 群.

図2 尿中 NAG/Cre  
人工心肺離脱後3時間以降の各測定ポイントでA群において有意に高値であった。



AKI = A群, nonAKI = N群.

図3 尿中 Alb/Cre

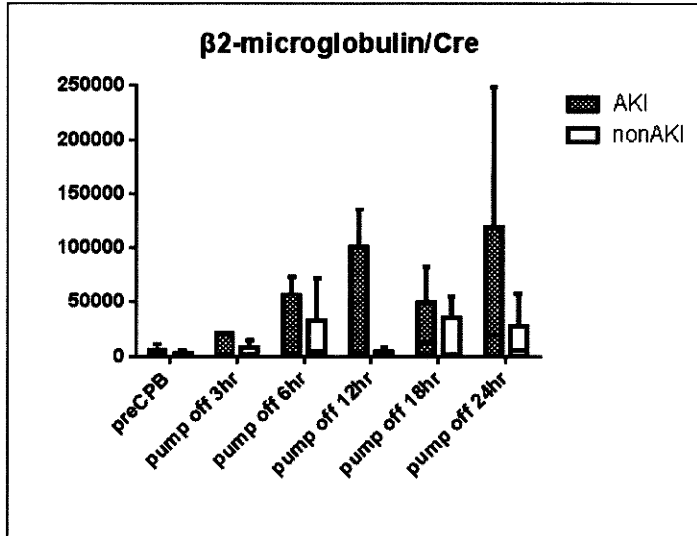
A群で高値を示す傾向はあったが、統計学的有意差は認められなかった。

大動脈遮断時間, 人工呼吸器管理時間, 術後入院期間に有意差は認められなかった。

血清 Cre の median (interquartile range) は術前値で A 群 : 0.44 (0.35 - 0.63) mg/dl, N 群 0.6 (0.46 - 0.77) mg/dl,  $p = 0.036$  と N 群で高値であったが, 術直後は A 群 0.54 (0.4 - 0.59) mg/dl, N 群 0.48 (0.37 - 0.52) mg/dl,  $p = 0.524$ , 1 病日は A 群 0.75 (0.54 - 0.8) mg/dl, N 群 0.59 (0.51 - 0.73) mg/dl,  $p = 0.146$ , と統計学的有意差は認められなかった。2 病日血清 Cre は, A 群 0.83 (0.58 - 1.01) mg/dl, N 群 0.62 (0.46 - 0.88) mg/dl,  $p = 0.014$  と A 群において有意に高値を認めた (表 1)。

尿中  $\alpha 1M/Cre$ , 尿中 NAG/Cre は, 人工心肺離脱後 3 時間という早期から A 群で有意に高値であった (図 1, 2)。尿中  $\alpha 1MG/Cre$  の median (interquartile range) および  $p$  値は, 人工心肺離脱後 3 時間 : A 群 411.5 (307.5 - 532) mg/g, N 群 259.5 (162.5 - 350.5) mg/g,  $p = 0.05$ , 6 時間 : A 群 384 (156.5 - 607) mg/g, N 群 212.5

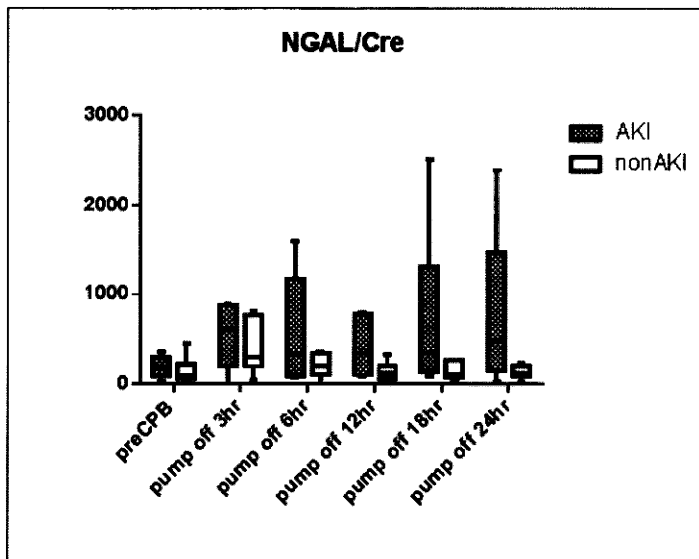
(86.2 - 344.7) mg/g,  $p = 0.038$ , 12 時間 : A 群 364 (102 - 519.5) mg/g, N 群 121.5 (54 - 221.7) mg/g,  $p = 0.022$ , 18 時間 : A 群 361 (153.2 - 575) mg/g, N 群 93 (53 - 235.2) mg/g,  $p = 0.017$ , 24 時間 : A 群 309.5 (123.5 - 447) mg/g, N 群 91.5 (75.5 - 203.7) mg/g,  $p = 0.036$  と各測定ポイントにおいて A 群で有意に高値を認めた。尿中 NAG/Cre は人工心肺離脱後 3 時間 : A 群 1079 (503.5 - 1452) IU/g, N 群 263 (152.2 - 605.2) IU/g,  $p = 0.009$ , 6 時間 : A 群 409 (212 - 546) IU/g, N 群 88 (43.7 - 347.5) IU/g,  $p = 0.028$ , 12 時間 : A 群 190.5 (95.7 - 452.5) IU/g, N 群 57 (31.7 - 133.2) IU/g,  $p = 0.009$ , 18 時間 : A 群 176 (98.7 - 473) IU/g, N 群 48.5 (33.2 - 84) IU/g,  $p = 0.004$ , 24 時間 : A 群 145.5 (69.7 - 277.7) IU/g, N 群 42 (29.5 - 77.5) IU/g,  $p = 0.021$  と各測定ポイントにおいて A 群で有意に高値を認めた。尿中 Alb/Cre, 尿中  $\beta 2MG/Cre$ , 尿中 NGAL/Cre 値は, いずれも A 群において高値を示す傾向が認められたものの, 個体差が大きく,



AKI = A群, nonAKI = N群.

図4 尿中 $\beta 2$ -microglobulin/Cre

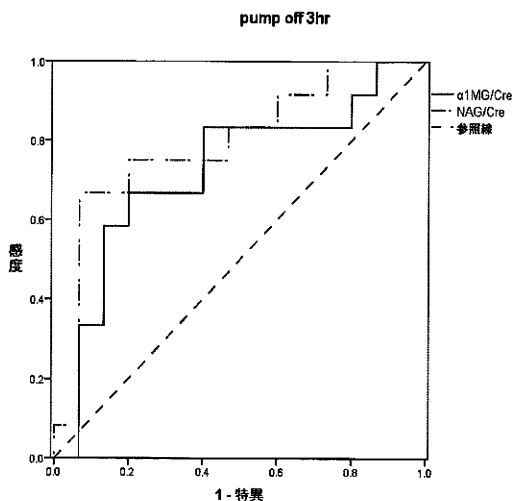
AKI群で高値を示す傾向を認めるものの、両群間に統計学的有意差は認められなかった。



AKI = A群, nonAKI = N群.

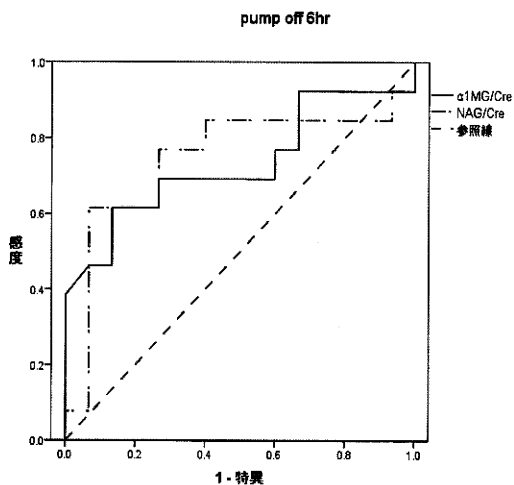
図5 尿中NGAL/Cre

A群で高値を示す傾向を認めるものの、両群間に統計学的有意差は認められなかった。



	AUC	Cut off 値
NAG	0.845	886 (IU/g)
$\alpha$ 1-MG	0.774	297.5 (mg/g)

図6 尿中 NAG/Cre,  $\alpha$ 1-microglobulin/Cre の ROC 曲線 (人工心肺離脱後 3 時間)



	AUC	Cut off 値
NAG	0.742	219.5 (IU/g)
$\alpha$ 1-MG	0.734	313.5 (mg/g)

図7 尿中 NAG/Cre,  $\alpha$ 1-microglobulin/Cre の ROC 曲線 (人工心肺離脱後 6 時間)

統計学的有意差は認められなかった (図 3, 4, 5)。

尿中 NAG/Cre の ROC-AUC 値 (cut off 値, 感度, 特異度) は, 人工心肺離脱後 3 時間: 0.794 (866IU/g, 75%, 80%), 6 時間: 0.744 (260.5IU/g, 76.9%, 73.3%), 12 時間: 0.794 (88IU/g, 83.3%, 66.7%), 尿中  $\alpha$ 1MG/Cre の ROC-AUC 値 (cut off 値, 感度, 特異度) は, 人

工心肺離脱後 3 時間: 0.774 (354mg/g, 66.7%, 80%), 6 時間: 0.731 (313.5mg/g, 69.2%, 73.3%), 12 時間: 0.761 (153mg/g, 75%, 63.3%) と, 感度特異度ともに比較的良好であった (図 6, 7)。人工心肺離脱後 3 時間の尿中 NAG/Cre, 尿中  $\alpha$ 1MG/Cre の二因子の組み合わせによる AKI 予測は尿中  $\alpha$ 1MG 275mg/g, 尿中

NAG/Cre 326mg/g を cut off 値として ROC - AUC 値 0.819, 感度 83%, 特異度 72% と二因子を組み合わせた診断により検出感度を上げることができた。

## 考 察

人工心肺下心臓手術における AKI は、低血圧、定常流、虚血再灌流、chemical mediator などによる尿細管障害が原因と推察される。虚血性急性腎障害では微細な尿細管障害、近位尿細管細胞の脱落や極性の乱れなどが観察され、尿細管液の間質への逆拡散や尿細管円柱による尿細管閉塞をおこし、 $\text{Na}^+$  と水の再吸収が低下すると考えられている<sup>2)</sup>。また、虚血再灌流モデルにおいて尿細管細胞にアポトーシスが認められている<sup>3)</sup>。成人例の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<sup>4)</sup>、心臓手術後の 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<sup>5)</sup> から、重要な予後予測因子として AKI は注目されている。新生児においても術後 AKI は予後予測因子の一つであり<sup>6)7)</sup>、AKI 発症率は 60% とも報告され<sup>8)</sup> 成人例よりも高く、本研究でも 46% と高率であった。腎臓の発生において糸球体数は胎生期に成人と同数まで作られるが、糸球体濾過率は満期産出生時には成人の半分未満であり、2歳頃までに成人と同等の糸球体濾過率を獲得する。一方、尿細管機能の発達は糸球体機能より遅れ、尿細管細胞での  $\text{Na}^+$  などの電解質や分子の輸送や再吸収能が低く<sup>9)</sup>、新生児期には糸球体-尿細管不均衡が認められる。尿希釈力は出生時にすでに成人と同等だが成人と同等の尿濃縮力を獲得するには生後数か月を要する。腎機能が発達途上であり、機能的にも未熟で脆弱な新生児期に人工心肺の影響や手術侵襲が加わることで AKI をより発症しやすいと考えられる。

$\alpha$ 1MG、 $\beta$ 2MG などの低分子蛋白は糸球体で濾過され、近位尿細管で再吸収されるが、新生児では尿細管機能が発達途上のため再吸収率が低く、尿中  $\alpha$ 1MG、 $\beta$ 2MG は成人より一般に高値で

ある<sup>10)</sup>。本研究では人工心肺離脱後 3 時間という早期から A 群で尿中  $\alpha$ 1MG/Cre が有意に高値であった。一方で尿中  $\beta$ 2MG/Cre は A 群で高値を示す傾向を認めたが、個体間の差が大きく統計学的有意差は認められなかった。 $\beta$ 2MG 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。新生児では出生時ストレスによりサイトカインが誘導され、尿中  $\beta$ 2MG は高値を示す。成人随時尿での  $\beta$ 2MG/Cre は 200  $\mu\text{g/g}$  未満だが、本研究では術前値で A 群 4,530  $\mu\text{g/g}$ 、N 群 2,157  $\mu\text{g/g}$  と遥かに高値であり、人工心肺離脱後は両群ともさらに上昇が認められた。 $\beta$ 2MG/Cre の上昇は AKI に特異的なものではなく、前述のように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、両群間に有意差がでなかったのではないかと考えられる。また、本研究では A 群で人工心肺離脱後 3 時間という早期から尿中 NAG/Cre が有意に高値であった。NAG は近位尿細管細胞内ライソソーム内に多く存在する酵素であり、通常は exocytosis によりごく少量尿中に排泄されるが、血中 NAG は分子量が大きい (110 ~ 140kDa) ため糸球体基底膜を通過することはほとんどない。尿細管上皮障害により尿中排泄が増加するが、尿細管上皮が減少し腎機能が荒廃すると尿中排泄は減少する。尿中 NAG は出生時ストレスによる上昇を認めるが、新生児仮死などの周産期合併症がなければ生後 1 週間以降は徐々に低下するといわれている<sup>10)</sup>。人工心肺下心臓手術による尿細管障害がおこると尿 NAG/Cre の上昇、高値持続が認められる。A 群において尿中 NAG/Cre、尿中  $\alpha$ 1MG/Cre は人工心肺離脱直後より有意に高値であり、これら二項目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、新生児期人工心肺下心臓手術の術後 AKI 早期診断に有用であると考えられた。本研究では尿中 NGAL/Cre は A 群で高値を示す傾向は認められたが、両群に統計学的有意差は認められなかった。NGAL は好中球、腎、肺、胃、大腸などで発現が認められる 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、尿中および血中濃度の上昇を認め、小児、成人ともに AKI 早期予測因子としての有用性が多数の論文で報告されている<sup>11)12)</sup>。一方で、有意差は認められるが感度特異度が低い報告もあり<sup>13)</sup>、新生児期に限定した文献報告はない。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。

出生直後の血清 Cre は実際の腎機能を反映せず母体の血清 Cre を反映し、高値を示す。そのため、血清 Cre の上昇を認めず N 群に分類された症例の中にも、実際は AKI に相当する症例が含まれている可能性がある。本研究では N 群で術前血清 Cre が有意に高値であったが、術前の血清 Cre が母体血清 Cre を反映していると考えられる症例を含むため術前値を単純に比較することはできない。新生児期においては血清 Cre の推移をもとにした AKI 診断は不正確な場合があり、今後尿中バイオマーカーによる診断基準の作成が期待される。

## 結 語

尿中  $\alpha$ 1MG/Cre, 尿中 NAG/Cre は新生児期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必要なマーカーとなる可能性が示唆された。また、本研究では「血清 Cre 値」を用いる AKIN 診断基準により AKI 診断を行ったが、新生児早期の血清 Cre 値は自身の腎機能を反映しているとは限らず、血清 Cre を用いた診断が適切でない場合もあり、尿中バイオマーカーを用いた AKI 診断の確立が望まれる。

## 文 献

- 1) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C; Acute Kidney Injury Network: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 11: R31, 2007.
- 2) Molitoris BA: New insights into the cell biology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1: 1263 - 1270, 1991.
- 3) Padanilam BJ: Cell death induced by acute renal injury: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 284: F608 - 627, 2003.
- 4) Parida S and Badhe AS: Cardiac surgery - associated acute kidney injury. *J Anesth*. 27: 433 - 446, 2013.
- 5) Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P and 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: 1129 - 1137, 2008.
- 6) Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Sint K, Thiessen - Philbrook H and Li S: Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 22: 1737 - 1747, 2011.
- 7) Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM, Alton GY, Sauve RS, Joffe AR, et al: Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr*.; 162: 120 - 127, 2013.
- 8) Aydin SI, Seiden HS, Blaufox AD, Parnell VA, Choudhury T, Punnoose A, et al: Acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. *J. Ann Thorac Surg*. 94: 1589 - 1595, 2012.
- 9) Gattineni J and Baum M: Developmental changes in renal tubular transport - an overview. *Pediatr Nephrol*.; Nov 20.2013 [Epub ahead of print]
- 10) 塚原宏一：新生児尿中マーカーの解釈と臨床応用。日本小児腎臓病学会雑誌 12, 79 - 85, 1999.
- 11) 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: 1231 - 1238, 2005.
- 12) Zheng J, Xiao Y, Yao Y, Xu G, Li C, Zhang Q, Li H and 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: 880 - 886, 2013.
- 13) Peco - Antić A, Ivanišević I, Vulićević I, Kotur - Stevuljević J, Ilić S and Ivanišević J: Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Clin Biochem.* 46: 1244 - 1251, 2013.
- (平成26年1月17日受付)
-