

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：奥田 紘隆

専攻分野：麻酔学

指導教授：井上 莊一郎

主論文の題目：

Quantitative and Qualitative Analyses of Urinary L-FABP for Predicting Acute Kidney Injury After Emergency Laparotomy

(緊急開腹後の急性腎障害を予測するための尿中 L-FABP の定量的および定性的分析)

共著者：

Yumi Obata, Atsuko Kamijo-Ikemori, Soichiro Inoue

緒言

急性腎障害 (AKI) は大手術後にしばしば生じる合併症であり、術後の重症合併症罹患率と死亡率を増加させうる。近年、内科、集中治療分野では腎障害の発症リスクを早期に的確に予測するバイオマーカーが臨床に導入され、注目されている。しかし、緊急開腹手術後の腎機能障害を予測できるかは調べられていない。我々は、各種バイオマーカー、とくに尿中 L 型脂肪酸結合蛋白 (L-type fatty acid-binding protein: L-FABP) の定量および定性検査が、緊急開腹手術後の急性腎障害を早期に予測できるのではないかと仮説を立て検証した。

方法・対象

本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 4475）の承認を受けた後に行った。対象は、2018年11月から2020年12月に急性消化器疾患のために緊急開腹手術を受ける成人で、本研究への参加を同意した48名である。手術室入室後（麻酔開始前）、手術室入室後2時間、入室後4時間、入室後6時間、術後24時間、術後48時間、術後72時間の各時点で採血、採尿し、血中クレアチニン（Cr）、尿中L-FABP、アルブミン、N-acetyl- β -D-glucosaminidase（NAG）、tissue inhibitor of metalloproteinases-2（TIMP-2）、insulin-like growth factor-binding protein（IGFBP7）を測定し、Point of Care アッセイキットを用いた尿中L-FABP定性検査を行った。術後48時間の時点で、Kidney Disease Improving Global Outcome（KDIGO）分類を用いてAKIと診断された患者をAKI群、AKIとならなかった患者を非AKI群に分け、各種バイマーカーの測定結果を比較検討した。統計にはカイ二乗検定、マンホイットニーU検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

AKI群10名、非AKI群38名で、性別、年齢、体重、内服歴、既往歴、術式などの患者背景に差はなかった。AKI群では、全ての測定点で尿中L-FABP濃度、尿中アルブミン濃度が有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。NAGは、術後24時間、術後48時間でAKI群が有意に高値であった。[TIMP-2] \times [IGFBP7]は全測定点で群間差がなかった。尿中L-FABPのAUCは全測定時点で0.8以上であった。他のバイオマーカーでこれを上回ったものはなかった。尿中L-FABPの2時間値での感度、特異度、カットオフ値は、それぞれ77.8%、73.7%、 $232.2 \mu\text{g/gCr}$ であった。手術開始2時間の時点での尿中L-FABPの定性検査の感度、特異度はそれぞれ55.6%、91.9%であった。尿中L-FABPの定量検査と定性検査の相関係数は手術開始2時間後が最大で、0.714であった。

考察

本研究より、尿中 L-FABP 定量および定性検査は、緊急開腹手術後に急性腎障害を生じるか否かを、手術中という早期の時点で予測する上で有用であることが示された。

術後の主要な臓器障害は、手術後 24～48 時間以内に進行することが多く、AKI は術後の予後を左右する重要な術後合併症である。そこで、術後 AKI やその可能性を早期に検知して適切に介入することは、高リスク外科患者の周術期管理に不可欠である。血清 Cr 濃度と尿量で規定される KDIGO 分類による AKI 診断は、様々な医療分野で広く用いられている AKI の定義である。しかし、これによる診断には最短でも 48 時間の観察期間を要する。そこで、高い感度、特異度をもつバイオマーカーによって、より早期に AKI の潜在リスクを鑑別できるようになることが期待される。本研究の AKI 群では、手術中という早期から L-FABP が上昇していた。尿中 L-FABP は、尿細管損傷を反映するバイオマーカーで、虚血、酸化ストレス、炎症、および敗血症によって増加するものであり、本研究の AKI 群では、尿細管損傷が手術開始直後には始まっていたといえる。

尿中 L-FABP の定性検査は、非侵襲的で容易かつ迅速（15 分以内）に結果が得られるという利点がある。今回の結果から、定性検査の高い特異度は、周術期初期の AKI 発症リスクを除外する上で有用といえる。しかし、感度は定量検査と比較すると低かった。この定性検査と定量検査の感度の違いには、定量検査では血清 Cr 濃度で補正を行っていることが影響していると考えられる。尿中アルブミン、NAG、および [TIMP-2] × [IGFBP7] は、様々な研究で腎障害予測の臨床指標として有用性が指摘されている。しかし、本研究ではその有用性は見出せなかった。

結論

定量 L-FABP 検査は緊急開腹手術後の AKI 発症を、周術期の早期に予測

するのに適し、定性 L-FABP は、緊急開腹手術後の術後 AKI のリスクを早期に除外するのに有用である。