

主 論 文

The urinary levels of prostanoid metabolites predict acute kidney injury in heterogeneous adult Japanese ICU patients: a prospective observational study

(多様な病因の日本人成人 ICU 患者における尿中プロスタノイド代謝物レベルは急性腎障害 (AKI) を予測する:前向き観察研究)

[緒言]

急性腎障害 (AKI) は ICU 入院患者において頻繁に生じる合併症であり, 致死率の増加とも関係する. AKI の発症率は一般入院患者においては 5-7%であるが, ICU 入室患者においては 20-25%と上昇する. AKI の初期には急激に糸球体濾過量 (GFR) が低下するにも関わらず血清クレアチニン (Cr) 値の上昇は遅れ, GFR を正確に反映しない. これまでに様々な尿中バイオマーカーが探索されているが, AKI の早期診断・治療介入が可能となる新たなバイオマーカーが必要である.

プロスタグランジン (PG) はアラキドン酸代謝に由来し, COX 系が第一に作用し生合成される. PG は腎でもあらゆる部位で産生され, 糸球体血行動態やレニン分泌, 尿細管輸送の制御に関与する. プロスタサイクリン (PGI₂) は血管拡張, 抗血小板凝集作用等を有し, 血管保護効果を持つ. また PGI₂ 合成酵素 (PGIS) 欠損マウスでは動脈硬化や腎間質線維化が観察されることから, 正常な腎構造の維持にも関与すると考えられる. 一方, トロンボキサン A₂ (TXA₂) は PGI₂ に拮抗的に作用し血管病変形成に関与する. また, PGE₂ は腎で産生される主要な PG であり, 血管緊張性や尿細管上皮細胞機能に影響し, 腎での Na や水の排泄も調節する.

プロスタノイドは速やかに代謝され, 定常状態では産生量が少ない. 尿中プロスタノイド代謝物は比較的安定で, プロスタノイド産生を反映する.

冠動脈バイパス術施行患者での検討で, 血漿・尿中 TXB₂, 6-keto PGF_{1α} レベルの増加が, また移植後の急性乏尿性腎不全の患者において尿中 PGE₂ 濃度が高値となることが報告されている.

これまでに, 重症患者における尿中プロスタノイド代謝物の AKI 発症予知能についての報告はない. 今回, 我々は多様な病因により当院 ICU に入室した患者を対象に尿中プロスタノイド代謝物による AKI 発症の診断や予測の可能性について検討した.

[材料と方法]

研究デザインと対象・方法

本研究は前向き観察研究であり、2010年11月から2011年7月までに様々な病因にて岡山大学病院ICUに入室し同意を得た成人93名を対象とした。同意は事後同意を可能とした。また、末期腎不全(ESRD), eGFR<15mL/min/1.73m², ICU入室後24時間以内に退室となった患者は除外した。

臨床的因子として年齢, 性別, BMI, ICU入室理由, 糖尿病や敗血症の合併の有無, 48時間以内の造影剤の使用やNSAIDs投与歴, hANPや利尿薬の投与, APACHE IIスコア, さらに予後因子として腎代替療法(RRT)の有無, ICU入室期間, 全入院期間, 総死亡等を評価した。

ICU入室後1週間以内のAKI発症を一次評価項目としAKIの判定はAKIN分類に従い, 血清Cr濃度変化および尿量により評価した。

腎機能基礎値はICU入室1-2ヶ月前の血清Cr値を用い, eGFRは日本人のための改訂MDRD式を用いて推算した。

また, 本研究ではAKI発症群のうち, ICU入室後1日目までに既にAKIと診断された症例をestablished AKI, それ以降にAKIと診断された症例をnewly diagnosed AKIと定義した。

なお, 本研究は岡山大学倫理委員会において承認され(2010年8月31日 No.673), UMIN臨床試験登録システムへ登録を行った(UMIN 000004503)。

尿中バイオマーカーの測定

入室時より翌朝まで蓄尿を行い, 蓄尿回収後, 5mlを遠心し上清を0.5mlずつ分注し, -80℃にて保存した。尿中PGE₂, 2,3-dinor-6-OXO-PGF_{1α}(PGI₂代謝物), 11-dehydro-TXB₂(TXA₂代謝物)はEIAキットを用いて測定した。尿中プロスタノイド代謝物濃度ならびに尿中Cr補正値を算出し検討した。

統計学的解析

データは中央値[四分位範囲]で表記。連続変数の比較にはWilcoxonの順位和検定を, カテゴリー変数の比較にはカイ二乗検定(χ^2)検定を用いた。相関分析にはSpearmanの順位相関係数を用いた。尿中バイオマーカーの予測・診断能に関してはAUC-ROC解析を行った。統計学的有意水準は $p<0.05$ とし, 全ての統計学的解析にはJMP version 9.0を用いた。

[結果]

ICU入室7日後までに93名中24名(25.8%)がAKIを発症した。重症度はAKIN分類に従いstage 1が14例(58.3%), stage2が8名(33.3%), stage 3

が 2 名 (8.3%) であった。年齢の中央値は非 AKI 群で 66 歳, AKI 群では 60 歳であり有意差はなかった。ICU 入室理由としては外科手術後が最も多く, 非 AKI 群では 92.8%, AKI 群では 75% を占めた。AKI 群では 2 名 (8.3%) で RRT 開始となり, 死亡は 1 名であった。ICU 入室期間や全入院期間はいずれも AKI 群が非 AKI 群に比して有意に長期であった。

本研究では eGFR 基礎値 $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ を CKD と定義したが, 16 名 (非 AKI 群 9 名, AKI 群 7 名) が CKD 患者であった。AKI 群では APACHE II スコアが非 AKI 群に比して高値であったが, eGFR 基礎値は同等であった。

急速な腎機能低下の指標である血清 Cr の ICU 入室 1 日後/基礎値比と尿中 2,3-dinor-6-OXO-PGF_{1 α} /Cr, 11-dehydro-TXB₂/Cr 濃度との間に正の相関を認め, 尿中 PGI₂ 代謝物, 尿中 TXA₂ 代謝物と尿中 NAG/Cr との間にも有意な正の相関を認めた。Newly diagnosed AKI 群 (16 名) では非 AKI 群に比して尿中 2,3-dinor-6-OXO-PGF_{1 α} /Cr, 尿中 11-dehydro-TXB₂/Cr 値が著明に上昇し, 実際の測定濃度での検討においても同様であった。肝移植例 11 例を除いた 82 例での検討でも, 全体解析と同等の結果であった。

ROC-AUC 解析を用いた解析にて, 尿中 PGI₂ 代謝物/Cr, 尿中 TXA₂ 代謝物/Cr の AUC はそれぞれ 0.75, 0.71 と高い AKI 予測・診断能を示した。また, 臨床因子にて調整後の多変量解析にて, 尿中 PGI₂ 代謝物/Cr, 尿中 TXA₂ 代謝物/Cr の第 4 四分位では第 1 四分位に比して, それぞれ 54 倍, 8 倍の高いオッズ比が得られた。これらの結果から, 当院 ICU において入院早期の尿中 PGI₂ 代謝物, 尿中 TXA₂ 代謝物が AKI 発症予測・診断に有用である可能性が示唆された。

予後の検討では, AKI 群にて尿中 PGE₂/Cr が ICU 入室期間, 全入院期間といずれも有意な負の相関を認め, また全患者において尿中 TXA₂ 代謝物/Cr と ICU 入室, 全入院期間との間に有意な正の相関を認めた。

[考察]

本研究では, 当院 ICU 患者にて尿中 2,3-dinor-6-OXO-PGF_{1 α} /Cr, 11-dehydro-TXB₂/Cr が AKI 発症予測・診断に有用である可能性を示した。

プロスタノイドは必要に応じて生合成され, 局所で生理活性を発揮した後, 速やかに同部位もしくは肺循環でほとんどが代謝失活され体循環しない。腎では PGI₂ は糸球体から, PGE₂ は糸球体や尿細管で主に産生される。

尿中 NAG は急性尿細管障害の指標であるが, 本研究では尿中 2,3-dinor-6-OXO-PGF_{1 α} /Cr, 尿中 11-dehydro-TXB₂/Cr と尿中 NAG/Cr との間に有意な正の相関を認めており既報とも合致する。

一般に, 尿中バイオマーカーは糸球体や尿細管を含む腎の状態を反映する。一

方, AKI では急性尿細管壊死等の組織学的変化が観察される. 本研究では尿中 2,3-dinor-6-OXO-PGF_{1α}, 尿中 11-dehydro-TXB₂ レベルが AKI 患者で上昇していることから, これらのプロスタノイドの少なくとも一部は, 障害尿細管上皮細胞由来であり AKI による尿細管障害を反映することが示唆された.

本研究で最も AKI 予測・診断能が高いバイオマーカーは尿中 2,3-dinor-6-OXO-PGF_{1α}/Cr であり, 患者背景や入室理由は異なるものの Doi らの検討での尿中 L-FABP と同等であった. さらに四分位を用いた多変量解析においても第1四分位を基準として高いオッズ比を示し ICU 入室早期の尿中 PGI₂ 代謝物が AKI 発症を予測することが示された.

AKI やその他の腎障害における PGI₂ の腎保護作用から, AKI へ発展するようリスクの高い病態では PGI₂ 産生が増大するものと推察される. 我々はこれまで尿管結紮モデル等における徐放性 PGI₂ アナログ ONO-1301 の腎保護効果を報告した. AKI での尿中 PGI₂ 代謝物濃度測定は ONO-1301 の治療適応ならびに治療効果の評価指標ともなり得ると期待される. また PGI₂ はヒトの腎では主に糸球体で, 齧歯類では髄質内層で主に産生されるが, 免疫組織化学では傍尿細管毛細血管 (PTC) や腎の間質細胞, 糸球体メサンギウム細胞でも PGIS の局在が観察される. AKI の病態には腎尿細管間質の酸化ストレスや低酸素/虚血が関与することから, このような虚血や低酸素は PTC での PGI₂ 産生を誘導する可能性があり, 結果として AKI 高リスク患者において尿中 PGI₂ 代謝物濃度が上昇する可能性がある.

尿中 PGI₂ 代謝物が腎尿細管由来か, あるいは流血中濃度を反映しているかについては, 体循環中の PGI₂ 測定を実施しておらず, 今後の検討課題である. しかし, 外科手術後の患者において尿中 PGE₂/Cr が全身炎症を反映し有意に高値であったとする報告では, 尿中 2,3-dinor-6-OXO-PGF_{1α}/Cr の上昇は認めておらず, 本研究での尿中 PGI₂ 代謝物の上昇は単に術後等の全身状態を反映したものではないと考えられる.

また AKI 実験モデルでの腎 TXA₂ の上昇が報告されており, 尿中 TXA₂ 代謝物濃度上昇が早期の腎障害及び AKI 発症への感受性の高さを反映するものと推察される. 予後に関連して尿中 TXA₂ 代謝物/Cr と ICU 入室, 全入院期間との間に有意な正の相関を認めたが, 尿中プロスタノイド代謝物が腎予後までも予測可能かどうかに関しては, さらなる検討が必要である.

本研究の限界として以下の点が挙げられる. まず, 本研究ではほとんどの AKI 症例が RRT 等を必要としない比較的軽症の AKI であり, 死亡率は低かった. さらに, ICU 入室理由等の患者背景が他の研究とは異なる. また, 蓄尿による尿検体採取を実施したことである. これまでの AKI の研究では随時尿による検討が多いが, Waikar らは, 当該バイオマーカーが安定であれば, 一定時間の蓄尿

検体を用いるのが望ましいと提言している。本研究での尿中プロスタノイド代謝物は尿中で安定であり、Cr 補正後の結果と蓄尿の濃度測定結果とが AKI 診断・予知能において同等であった。

[結論]

本研究にて、当院 ICU 患者の検討により、AKI 群における PGI₂, TXA₂ の尿中代謝物濃度は増加しており、入室早期の尿中 PGI₂, TXA₂ 代謝物の測定が AKI 発症予測・診断に有用である可能性が示唆された。今後、今回とは異なる ICU 患者背景における尿中プロスタノイド代謝物測定の有用性の評価が期待される。