敗血症および急性腎傷害併発と尿中ゲラチナーゼ関連リポカリン(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)値：後方視的研究

藤野 光洋^{*1,2} 細川 康二^{*1} 大手 裕之^{*2,3} 志馬 伸朗^{*1}
西山 慶^{*4} 小尾口邦彦^{*2,5} 福井 道彦^{*2,6}

^{*1}広島大学大学院医系科学研究科救急集中治療医学(〒734-8551 広島県広島市南区霞1-2-3)

^{*2}市立大津市民病院救急診療科(〒520-0804 滋賀県大津市本宮2-9-9)

^{*3}大阪急性期・総合医療センター総合内科(〒558-8558 大阪府大阪市住吉区万代東3-1-56)

^{*4}国立病院機構京都医療センター救命救急科(〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町1-1)

^{*5}京都市立病院麻酔科(〒604-8845 京都府京都市中京区壬生東高田町1-2)

^{*6}洛和会音羽病院ICU/CCU(〒607-8062 京都府京都市山科区音羽珍事町2)

Key words: ①neutrophil gelatinase-associated lipocalin, ②renal failure, ③biomarker

はじめに

集中治療領域において急性腎傷害(acute kidney injury, AKI)は罹患率の高い疾患である。血清クレアチニン値の上昇よりも早期に上昇し、AKIと強く関連するバイオマーカーの一つに、好中球ゲラチナーゼ関連リポカリン(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)がある。救急外来(emergency room, ER)の患者において、尿中NGAL高値はAKI発症と関連し¹⁾、集中治療室(ICU)患者の敗血症性AKI群の血清NGALは、AKI群または敗血症群に比して高値であることが知られている²⁾。敗血症およびAKIの有無ごとでの尿中NGAL値の違いは十分明らかではないため、本研究では、ICUおよびER症例における、敗血症およびAKIの併発と尿中NGAL値との関係を検討した。

方 法

本研究は、後方視的研究である。ICUおよびERの

初療を担当する大津市民病院救急診療科において、2017年11月～2018年5月の間に、入院中にICUに入室するか救急搬送または徒歩でERを受診した18歳以上の患者で、AKI、敗血症の可能性があり、収縮期血圧90 mmHg以下、人工呼吸管理を要する急性呼吸不全、体温異常(38℃以上、35℃以下)、腎代謝疾患、薬物中毒、心臓血管外科手術後、腹部外科手術後を対象とした。なお、好中球減少(<1,000 / μ L)を認める症例は除外した。

研究対象の年齢、性別、来院方法と収容先、慢性腎不全(chronic kidney disease, CKD)の有無、腎代替療法の有無、死亡率、ICU入室例に関してはAPACHE II score、入室期間を後方視的に調査した。

収集項目は、動脈血乳酸値、尿中NGAL、血清クレアチニンとし、経時的変化を検討するため、尿中NGAL、血清クレアチニンとも診療初日および2または3日目の測定値を使用した。AKIは、kidney disease improving global outcomes(KDIGO)分類Stage 1以上をさし³⁾、診療開始48時間以内で判断した。CKDは、

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury and sepsis: a retrospective study

Mitsuhiro Fujino^{*1,2}, Koji Hosokawa^{*1}, Hiroyuki Ote^{*2,3}, Nobuaki Shime^{*1}, Kei Nishiyama^{*4}, Kunihiro Kooguchi^{*2,5}, Michihiko Fukui^{*2,6}

^{*1}Department of Emergency and Critical Care Medicine, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University (1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, Hiroshima 734-8551, Japan)

^{*2}Department of Critical Care and Emergency Medicine, Otsu City Hospital(2-9-9 Motomiya, Otsu, Shiga 520-0804, Japan)

^{*3}Department of General Internal Medicine, Osaka General Medical Center(3-1-56 Mandaihigashi, Sumiyoshi-ku, Osaka, Osaka 558-8558, Japan)

^{*4}Department of Emergency and Critical Care Medicine, National Hospital Organization, Kyoto Medical Center

(1-1 Mukaihata-cho, Fukakusa, Fushimi-ku, Kyoto, Kyoto 612-8555, Japan)

^{*5}Department of Anesthesiology and Critical Care, Kyoto City Hospital(1-2 Takada-cho, Mibuhigashi, Nakagyo-ku, Kyoto, Kyoto 604-8845, Japan)

^{*6}Department of Critical Care, Rakuwakai Otowa Hospital(2 Chinji-cho, Otowa, Yamashina-ku, Kyoto 607-8062, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2020;27:483-5.

Table 1 Comparison among groups

	Total (n = 96)	Non-AKI (n = 43)	AKI (n = 53)			P
			No sepsis (n = 23)	Sepsis (n = 20)	Septic shock (n = 10)	
Age (year)	81[70 ~ 87]	79[73 ~ 85]	73[58 ~ 81]	84[76 ~ 91]	85[81 ~ 90]	0.012
Male : Female	52(54%) : 44(46%)	21(49%) : 22(51%)	9(39%) : 14(61%)	9(45%) : 11(55%)	5(50%) : 5(50%)	NS
Ambulance admission	60(63%)	24(56%)	16(70%)	15(75%)	5(50%)	NS
Postoperative	8(8%)	6(14%)	2(9%)	0(0%)	0(0%)	NS
ICU admission	56(58%)	21(49%)	18(78%)	8(40%)	9(90%)	0.012
Chronic renal failure	17(18%)	8(19%)	6(26%)	2(10%)	1(10%)	NS
APACHE II (only ICU admission case)	18[14 ~ 28]	16[11 ~ 20]	28[14 ~ 34]	17[14 ~ 23]	22[15 ~ 31]	0.046
Lactate (mmol/L) (n = 74)	2.2[1.4 ~ 3.5]	2.0[1.5 ~ 2.6]	3.2[1.2 ~ 6.6]	1.6[1.3 ~ 2.8]	4.3[2.3 ~ 6.1]	NS
uNGAL (day 1 ~ 3) > 30	86(90%)	33(77%)	23(100%)	20(100%)	10(100%)	0.004
uNGAL (day 1) ($\mu\text{g/mL}$)	170[62 ~ 566]	81[25 ~ 281]	164[77 ~ 535]	320[93 ~ 2,186]	442[109 ~ 3,743]	0.004
uNGAL (day 2 or 3) ($\mu\text{g/mL}$)	230[53 ~ 1,008]	73[23 ~ 230]	224[55 ~ 540]	1,031[412 ~ 3,180]	1,119[56 ~ 4,178]	0.001
sCr (day 1) (mg/dL)	1.14[0.76 ~ 1.86]	0.8[0.6 ~ 1.1]	1.7[0.9 ~ 3.6]	1.4[1.0 ~ 2.2]	2.0[1.6 ~ 2.6]	< 0.001
sCr (day 2 or 3) (mg/dL)	1.31[0.81 ~ 2.40]	0.8[0.6 ~ 1.3]	1.8[1.0 ~ 2.8]	1.7[1.0 ~ 2.2]	2.4[1.1 ~ 2.9]	0.011
Initiation of renal replacement therapy	9(9%)	3(7%)	3(13%)	0(0%)	3(30%)	0.042
Death	10(10%)	0(0%)	5(22%)	3(15%)	2(20%)	0.004

Values showed as median and interquartile range or numbers and percentage. Statistics were using a non-metric comparison among 4 groups and $P < 0.05$ as a significance.

AKI, acute kidney injury; sCr, serum creatinine; uNGAL, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Fig. 1 Comparison of urinary NGAL among groups. Center line, upper and lower line of box and additional bar showed median, interquartile range and 90% range. ● indicated individual uNGAL values on day 1 and ○ indicated ones on day 2 or day 3. Asterisks indicated significance between the groups. AKI, acute kidney injury; uNGAL, urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

糸球体濾過量 $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満が3か月以上持続していることが既存の血液データから確認できる場合とした。敗血症かどうかは、バイタルサイン、血液や尿検査、微生物検査、画像検査から診療開始5日時点で判断した。敗血症性ショックは、Sepsis-3⁴⁾に従った。

尿中NGALの測定法は、ARCHITECT uNGAL assay (Abbott) を用いた化学発光免疫測定 (chemiluminescent immunoassay, CLIA) 法とした。

比較分析のために、症例を非AKI群 (O群) とAKI群 (A群) に分け、さらに、A群を非敗血症群 (AnS群)、敗血症群 (AS群)、敗血症性ショック群 (ASS群) の4群に分けた。各群間およびその組み合わせにおいて、診療初日および2または3日目の尿中NGAL値を解析した。2群間および4群間での比較には、Fisher正確検定、Wilcoxon検定、またはSteel-Dwass検定にて、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。統計には、JMP Pro 13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

本研究は市立大津市民病院倫理委員会により承認された (承認番号323)。

結 果 (Table 1, Fig. 1)

対象は96例であった。年齢は81 [70 ~ 87] (中央値 [四分位範囲]) 歳、救急車による来院者が60人 (63%) であった。ICU入室は56人 (58%) であり、APACHE II scoreは、18 [14 ~ 28]、入室期間は5 [3 ~ 7] であった。

O群43人とA群53人を比較すると、診療初日および2または3日目の尿中NGAL値は、A群で統計的に有意に高かった (81 [25 ~ 281] vs. 262 [84 ~ 1,421], $P < 0.001$; 73 [23 ~ 230] vs. 400 [90 ~ 1,462], $P < 0.001$)。AnS群 (非敗血症) 23人とASお

よびASS群(敗血症) 30人を比較すると、診療2または3日目の尿中NGAL値は、ASおよびASS群(敗血症)で統計学的に有意に高かった(224[55~540] vs. 1,075[213~3,072], $P < 0.05$)。

4群を比較すると、診療初日および2または3日目の尿中NGAL値が統計学的に有意差を認めた。Steel-Dwass検定にて、診療初日および2または3日目において、尿中NGAL値はAS群がO群に比して統計学的に有意に高かった。

考 察

本研究において、AKIと敗血症が併存する群では、O群と比較して診療初日の尿中NGALが高値であることが示された。診療2日または3日目においても同様の結果であった。これまでAKIと敗血症時の尿中NGAL値の研究はあったが、2病態でショックを含め4群に分けた解析は新しい。

感染症あるいは生理的状态では好中球が、AKIでは腎尿細管上皮細胞が供給源となり、尿中NGALが上昇する⁵⁾。本研究では、尿中NGAL上昇がAKIか敗血症のいずれと関連が強いかは判断できないが、両者が複合して関与する可能性が示唆された。

Katagiriらは、敗血症性ショックなどの乏尿時は、尿中バイオマーカーは有用ではないとした²⁾。一方、尿中NGALは尿中クレアチニン補正が必要なく⁶⁾、動物実験において利尿薬使用で尿中NGALは上昇しないとの報告もある¹⁾。本研究では、敗血症性ショックとAKIの併存では尿中NGALが高い傾向にあったが、尿量や輸液負荷の状態によって尿中NGALがどのように推移するかについては今後研究したい。

本研究では、非AKIに比して非敗血症性AKIでは、尿中NGALに統計学的な有意差はなかったが、この原因として腎前性腎不全が含まれることが考えられる。Nickolasらは、腎前性腎不全では尿中NGALが上昇せず、腎性腎不全で上昇するとした¹⁾。

敗血症性AKIは、循環血液量減少による腎灌流低下として腎前性、pathogen-associated molecular pattern

molecules (PAMPs) などによる腎への直接障害としての腎性の両因子が考えられる。今回の研究では対象患者数が少なく、腎前性と腎性を区別した評価は十分できていない。敗血症性AKIにおいて腎前性、腎性を区別することは今後の重要な研究課題となる。

結 論

尿中NGAL値は、AKIと敗血症の併存発症例においていずれもない症例より上昇する。

本研究の一部は、日本集中治療医学会第2回関西支部学術集会(2018年、大津)で発表した。

COI開示

西山 慶は日本コヴィディエン株式会社より研究費を得ている。

その他の著者に規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148:810-9.
- 2) Katagiri D, Doi K, Matsubara T, et al. New biomarker panel of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and endotoxin activity assay for detecting sepsis in acute kidney injury. *J Crit Care* 2013;28:564-70.
- 3) Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
- 4) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
- 5) Kanda J, Mori K, Kawabata H, et al. An AKI biomarker lipocalin 2 in the blood derives from the kidney in renal injury but from neutrophils in normal and infected conditions. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:99-106.
- 6) Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007;71:967-70.

受付日2020年1月30日
採択日2020年4月13日