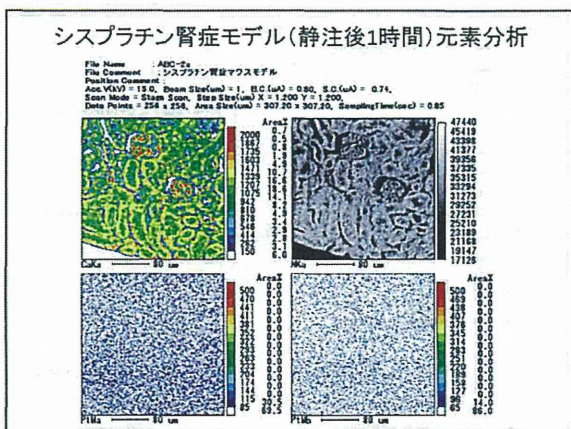
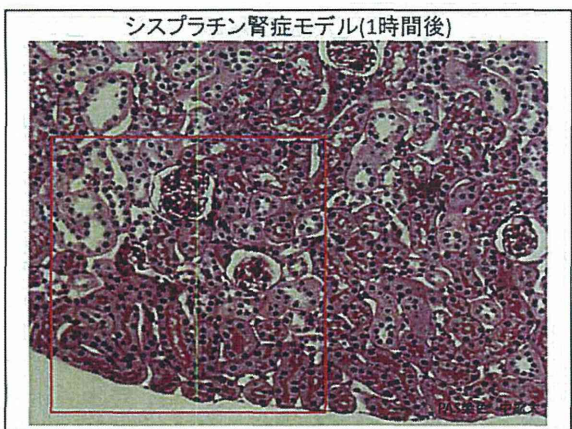
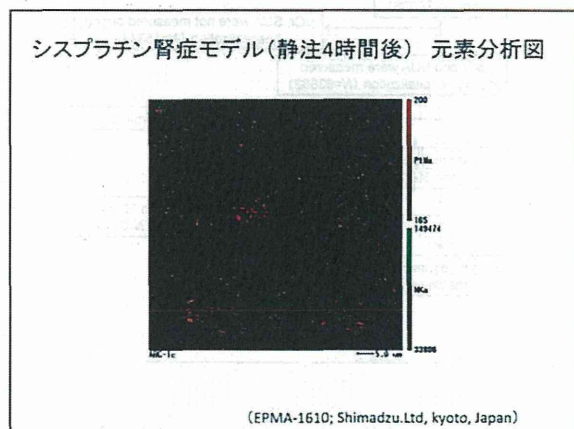
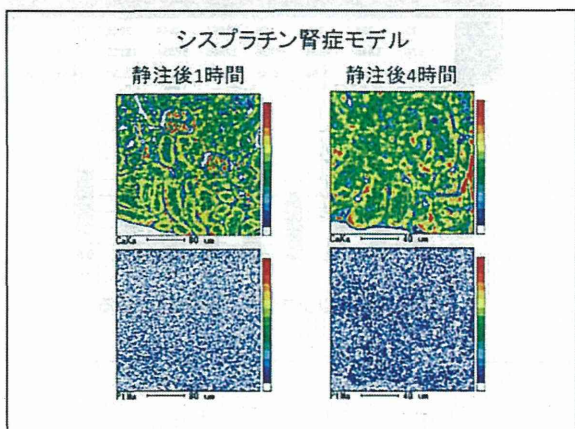
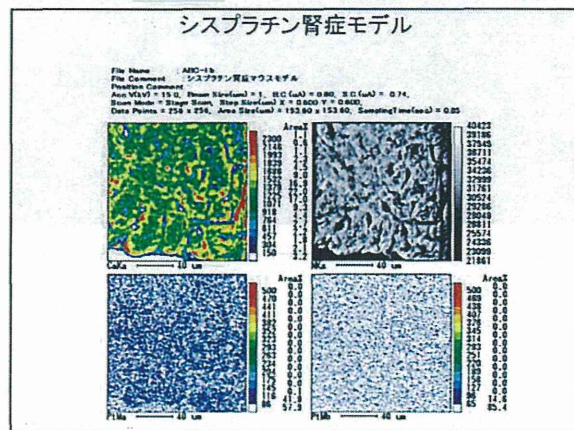
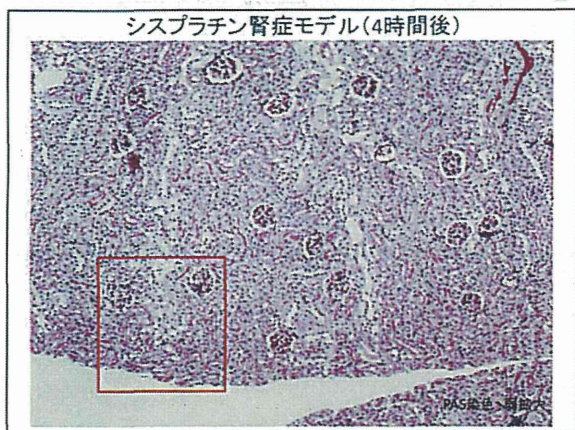


### マウスシスプラチン腎症モデル

- シスプラチン7.5 mg/kg (in 0.45 ml NS) i.p.







# 急性腎障害のリスクファクターと ミトコンドリア障害

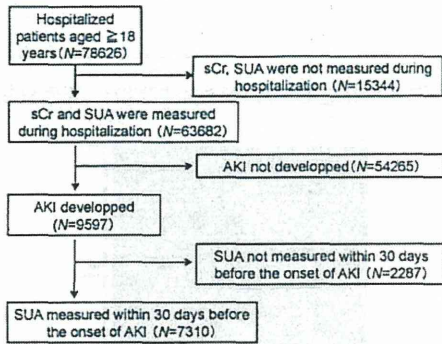
高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科

寺田典生

## 高知大学医学部附属病院の30年間のAKIの頻度 高知大学医療情報部との共同研究

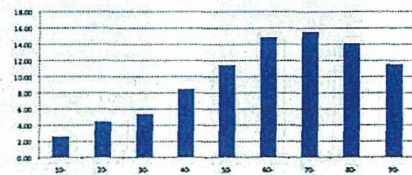
・高知大学医学部附属病院の病院情報システム上の  
IMIS (Integrated Medical Information System)  
解析用データウェアハウス  
RYOMA2 (Retrieval sYstem for Open Medical Analysis)  
に蓄積された1981-2010年の入院患者データ

・18歳以上の入院患者数: 68504名  
(男性: 33200名, 女性: 35304名)

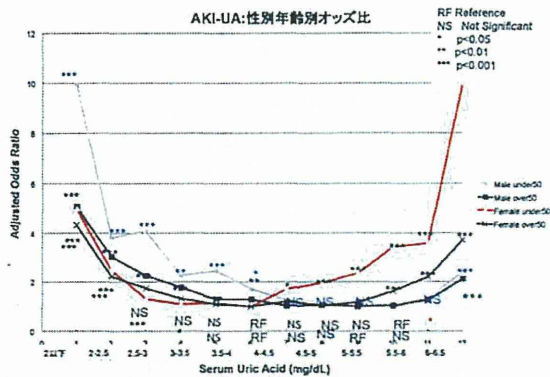


### 年齢ごとのAKI発症率

AKI	10-	20-	30-	40-	50-	60-	70-	80-	90-
AKI	25	258	386	696	1461	2644	2818	1026	84
non_AKI	976	5848	7205	8236	12806	17854	18185	7284	730
%	2.56	4.41	5.36	8.45	11.41	14.81	15.50	14.09	11.51



\*AKIは60歳以上で14%以上の発症となる



### Adjusted odds ratios of risk factors associated with AKI development

Risk Factor	OR	95% CI	p-value
Age	1.02	1.01-1.03	<.001
Male	1.0		
Female	1.05	1.01-1.09	.01
Age 10-19	1.0		
Age 20-29	1.05	1.01-1.09	.01
Age 30-39	1.08	1.04-1.12	<.001
Age 40-49	1.15	1.11-1.19	<.001
Age 50-59	1.25	1.21-1.29	<.001
Age 60-69	1.45	1.41-1.49	<.001
Age 70-79	1.5	1.46-1.54	<.001
Age 80-89	1.4	1.36-1.44	<.001
Age 90+	1.1	1.06-1.14	<.001
Male 10-19	1.0		
Male 20-29	1.05	1.01-1.09	.01
Male 30-39	1.08	1.04-1.12	<.001
Male 40-49	1.15	1.11-1.19	<.001
Male 50-59	1.25	1.21-1.29	<.001
Male 60-69	1.45	1.41-1.49	<.001
Male 70-79	1.5	1.46-1.54	<.001
Male 80-89	1.4	1.36-1.44	<.001
Male 90+	1.1	1.06-1.14	<.001
Female 10-19	1.0		
Female 20-29	1.05	1.01-1.09	.01
Female 30-39	1.08	1.04-1.12	<.001
Female 40-49	1.15	1.11-1.19	<.001
Female 50-59	1.25	1.21-1.29	<.001
Female 60-69	1.45	1.41-1.49	<.001
Female 70-79	1.5	1.46-1.54	<.001
Female 80-89	1.4	1.36-1.44	<.001
Female 90+	1.1	1.06-1.14	<.001

Monivariate odds ratios of risk factors associate with AKI development

Risk Factor	Event Occurred			Event Not Occurred			Odds Ratio (95% CI)		
	N	OR	P-Value	N	OR	P-Value	OR	95% CI	P-Value
Age	100	1.02	0.001	100	1.00	0.001	1.02	1.01-1.03	<0.001
Sex	100	1.00	0.999	100	1.00	0.999	1.00	0.99-1.01	0.999
Diabetes	100	1.00	0.999	100	1.00	0.999	1.00	0.99-1.01	0.999
Hypertension	100	1.00	0.999	100	1.00	0.999	1.00	0.99-1.01	0.999
Heart Failure	100	1.00	0.999	100	1.00	0.999	1.00	0.99-1.01	0.999
Stroke	100	1.00	0.999	100	1.00	0.999	1.00	0.99-1.01	0.999
Chronic Kidney Disease	100	1.00	0.999	100	1.00	0.999	1.00	0.99-1.01	0.999
Acute Kidney Injury	100	1.00	0.999	100	1.00	0.999	1.00	0.99-1.01	0.999
Medication	100	1.00	0.999	100	1.00	0.999	1.00	0.99-1.01	0.999
Lab Values	100	1.00	0.999	100	1.00	0.999	1.00	0.99-1.01	0.999

高尿酸血症患者群におけるAKI早期発見指標としての尿酸動態調査  
(日本腎臓学会2014抄録提出)

背景・本研究では高尿酸血症の患者における血清尿酸値(SUA)変動がAKIのリスクとなるか調査し、マーカーとしての尿酸の可能性を検証する。

方法 高知大学医学部附属病院の病院情報システムに保存されている患者データにおける高尿酸血症(SUA>7mg/dl)の患者からAKI発症群5061件および非発症群2441件を抽出し、各々においてSUA変動量(mg/dl/day:増加も減少も含む)、血清クレアチニン値(Cr)の変動量や期間を変更した場合の変動量なども算出し、ROC曲線のAUC・感度・特異度を求めた。

結果・考察 AKI発症群におけるSUA変動量は平均0.244、分散3.759。対照群は平均0.153、分散0.567であり、分散に有意な差があった。これらはAKI群のSUA変動の幅が大きいことを示す。このため、変動量の絶対値を判定の指標としたROC曲線のAUCは7~14日間のSUA・Crの変動量(絶対値)を用いたものが0.926となり、SUA単独(0.821)・Cr単独(0.897)を上回った。この結果は通常時より大きいSUA変動の危険性を示唆するのみならずAKI発症予測においてCrの変動だけでなくSUAの変動も考慮することの必要性を示している。

入院患者における急性腎障害(AKI)発症の事前予測モデルの構築

(日本腎臓学会2014抄録提出)

背景・病院データベースに蓄積された基礎疾患・手術・投薬状況・臨床検査結果を用いて、AKI発症確率を算出するモデルを構築し、オーダーエントリーシステムと連携しアラートをあげることで、リスク患者に対する迅速な対応につなげることを目的としている。

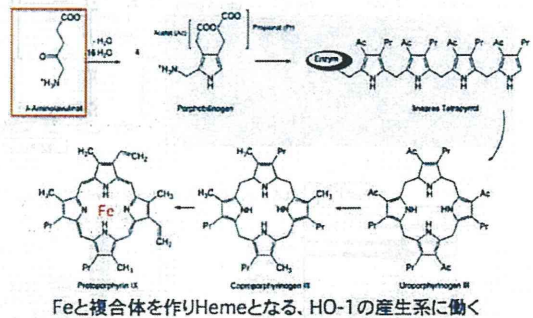
方法 高知大学医学部附属病院における1981年から2011年の入院患者データ(N=81305, M/F 47.9/52.1%)を用いてロジスティック回帰分析を行い、発症予測モデルを導出した。

結果・考察 最終的に得られたモデル

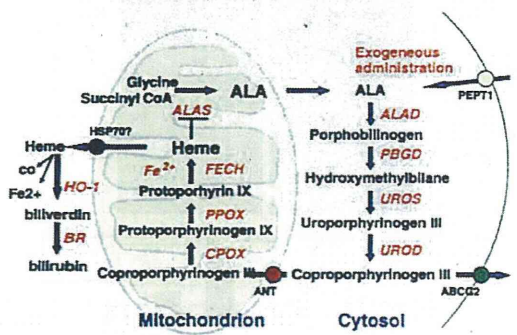
$$\text{AKI発症確率} = 1 / [1 + \exp\{-4.515 - 0.012 \cdot \text{Age} - 0.116 \cdot \text{Sex} + 0.351 \cdot e^{\text{GFR} < 60} + 0.382 \cdot \text{Hypertension} + 0.318 \cdot \text{Heart Failure} + 0.634 \cdot \text{Cancer} + 2.906 \cdot \text{Heart Surgery} + 0.385 \cdot \text{Thoracic Surgery} + 2.029 \cdot \text{Vascular Surgery} + 0.182 \cdot \text{Diuretics} - 0.537 \cdot \text{ACE blocker} - 0.166 \cdot \text{Antibiotics} + 0.320 \cdot \text{NSAIDS} + 0.644 \cdot \text{Contrast} - 0.017 \cdot \text{LYPHO} + 0.081 \cdot \text{SUA} - 0.611 \cdot \text{ALB} + 0.036 \cdot \text{CRP} + 0.105 \cdot \text{T.BIL} - 0.039 \cdot \text{Cl} + 0.001 \cdot \text{GLU} + 0.187 \cdot \text{CRN} + 0.024 \cdot \text{UN} + 0.042 \cdot \text{MCH} - 0.010 \cdot \text{PLT} - 0.120 \cdot \text{Hb}}\}]$$

AUC 0.827、感度72.6%、特異度77.9%であった。本モデルは、入院時に入力可能な情報だけを含み、AKI発症の事前予測に有用と考えている。

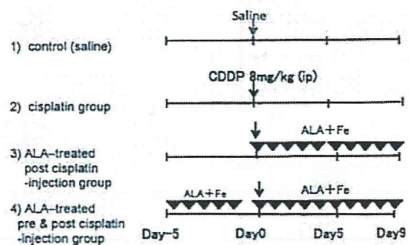
5-Aminolevulinic acid(ALA) protects against cisplatin-induced nephrotoxicity



ALA-Heme-HO-1 pathway

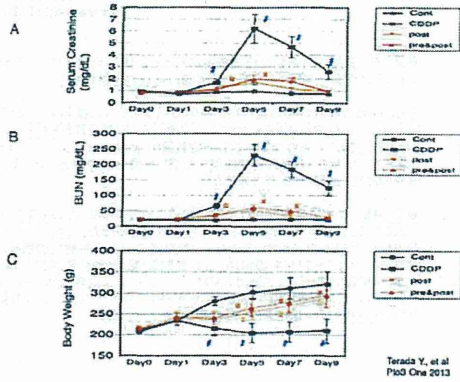


Experimental protocol of in vivo study

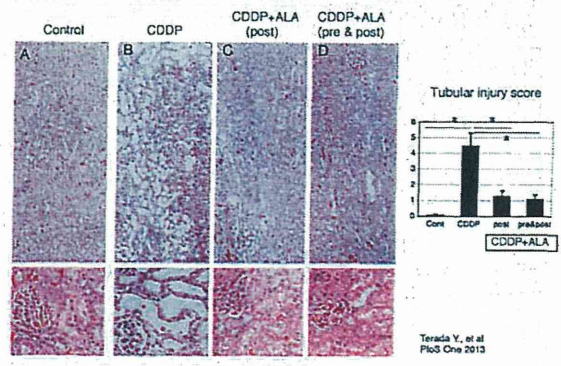




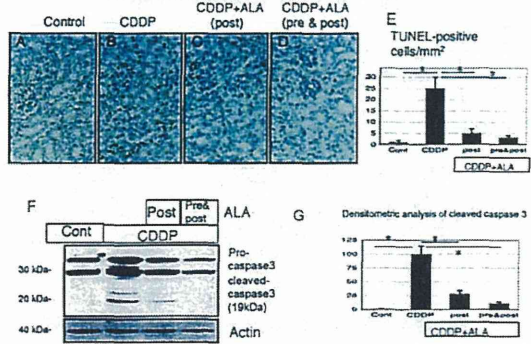
**Blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Cre) levels in ALA treated rats after cisplatin injection.**



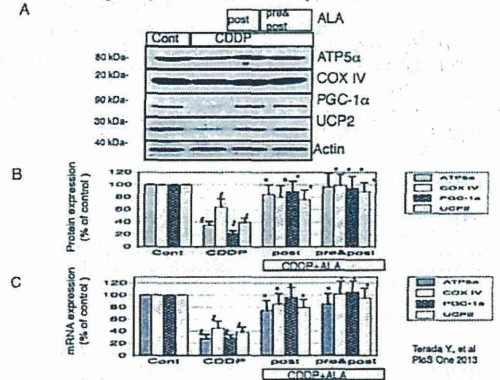
**Renal histopathology and scores for characteristic histological signs of renal injury in ALA treated rats with cisplatin-induced AKI.**



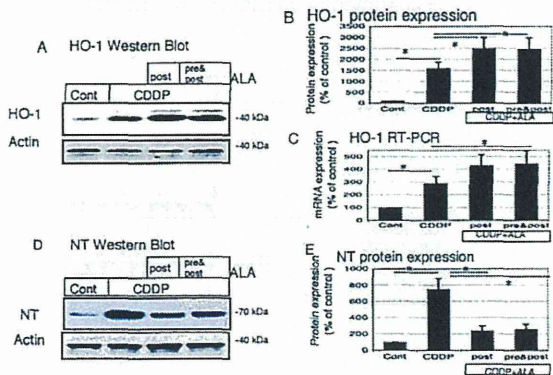
**Tubular cell apoptosis and levels of cleaved caspase3 in renal tissues of ALA treated rats with cisplatin-induced AKI.**



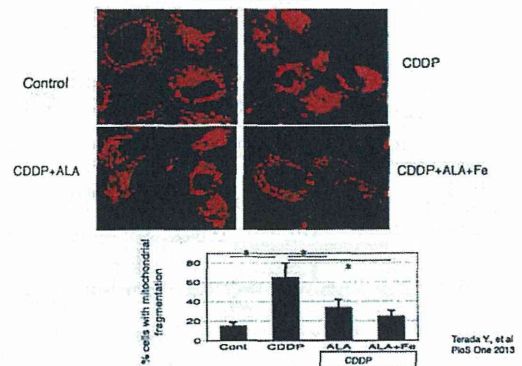
**Western blot analyses of protein expression and RT-PCR analysis of mitochondria-related gene expression in ALA treated cisplatin-induced AKI rats.**



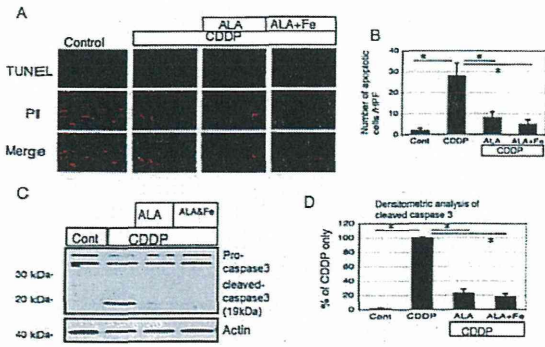
**Protective effects of ALA to cisplatin-induced oxidative stress and induction of Heme oxygenase (HO)-1 expression in vivo.**



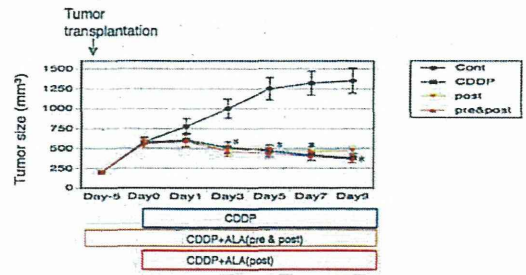
**ALA and Fe prevent cisplatin-induced damage of mitochondrial structure in NRK-52E cells.**



TUNEL assay and cleaved caspase 3 to evaluate apoptosis in NRK-52E cells exposed to cisplatin and ALA+Fe



Effects of ALA on anti-tumor effects of cisplatin in vivo.



Terada Y, et al  
PloS One 2013

## 来年度計画

- 電子カルテ上の78626人のデータを解析して、AKIのリスク因子の詳細な解析を行う。
  - 薬剤性腎障害の頻度の詳細な解析
  - 高リスク群への腎障害性薬剤投与時のアラームの開発。
- ALAのAKI治療薬としての可能性
  - 臨床治験



