

ロボット支援腎部分切除術における 術後腎機能に関する尿中バイオマーカーの検討

—ロボット腎部切における尿中バイオマーカー—

藤田保健衛生大学大学院 医学研究科
腎泌尿器外科学（指導教授：白木良一）

深谷孝介

【緒言】

腎癌は悪性腫瘍全体のおよそ2～3%を占め、本邦では年間9,000人以上の死亡例が報告されている。腎癌の発生頻度は世界の地域による違いがあることが知られており、一般的にはヨーロッパ、北米で頻度が高く、アジアや南米では低いといわれている¹。腎癌の発生因子は、単一の危険因子としてではなく、喫煙や肥満、高血圧といった因子が複合的に作用して発癌リスクを高めると考えられている²。

画像診断法、特に超音波診断やCT、MRIなどの進歩は診断学に革新的変化をもたらしており、これらの診断機器の普及は検査機会の増加をもたらし、偶発癌の頻度を押し上げる結果となった。特に泌尿器科領域はもともと症状が出にくい領域であり、腎癌はその代表的な疾患といえる。腎癌の症状として、古典的な三徴、肉眼的血尿、腹部腫瘍、疼痛が知られているが、最近は無症状で発見される例が70%以上である。世界的に見てもこのような傾向は同じで、偶発癌として発見される腎癌の頻度は1980年代から急速に増加傾向を示し、特に先進国ではこの傾向が強い。無症状で発見される偶発癌は、いわゆる症候癌に比べて一般的に腫瘍のサイズが小さく、low stageのものが多い。このようにlow stage, small sizeの腫瘍の割合が大きくなると、当然その治療成績も良好となってくることが予想され、癌制御だけでなく腎機能の保持も全生存率(overall survival; OS)の改善に寄与すると考えられる³。

本邦のガイドライン⁶において小径腎癌に対する腎部分切除術が第一選択となり、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) や European Association of Urology (EAU), American Urological Association (AUA)のガイドライン⁷⁻⁹でも症例によってはT1bやT2の腫瘍にまで適応が拡大されつつある。近年、腎腫瘍の手術治療において腎機能の温存を目的に腎部分切除術(Nephron Sparing Surgery; NSS)が選択される傾向にある。これは癌制御においてNSSが根治的腎摘除術(Radical Nephrectomy; RN)と差がなく、可能

な限り腎機能を温存することで慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease; CKD)に陥らないことにより、心血管イベントの発生や他因死亡率を抑制することが判明してきたためである。患者選択にバイアスはあるものの、NSSがRNに比べ全生存率(Overall Survival; OS)において有意に良好であるとの報告などもNSSへの指向性として挙げられる。また、手術治療における内視鏡を用いた低侵襲性は時代の趨勢であり、鏡視下腎部分切除術は腎機能温存の観点からも小径腎腫瘍に対する治療のトレンドとなっている。

当科では、2010年7月よりIntuitive Surgical社製の手術用ロボットda Vinci™サージカルシステム(以下da Vinci)を用いたロボット支援腎部分切除術(Robot-Assisted Partial Nephrectomy; RAPN)を施行しているが、RAPNでは温阻血操作が必須で、症例によっては虚血再灌流障害により一時的な急性腎障害(Acute Kidney Disease; AKI)を来しやすいと考えられる。現在腎機能の指標として広く用いられている血清クレアチニン値は、腎が障害を受けてから上昇するまでに時間を要しAKIの診断に用いるには鋭敏さに欠ける。これに伴い、術後早期から利用可能な、より鋭敏なバイオマーカーの開発が望まれる。

我々は虚血再灌流障害による腎機能回復の指標として、ラット reperfusion injury モデル及び献腎移植における検討から、好中球ゲラチナーゼ関連リポカリン(neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL)等の新規バイオマーカーが、虚血再灌流後の腎機能回復の指標として有用である事を報告した¹¹。今回RAPN症例における分腎尿の検討を行いバイオマーカーとしての有用性について検討した。

第一部 RAPNの臨床成績

【目的】

近年、da Vinciを用いた手術が泌尿器科領域では広く導入されており、米国での前立腺癌に対する根治的

Table.1 患者背景 (全例, n=135)

年齢, 歳	62(18-88)
男女比	男性: 102例 女性: 33例
BMI	23.1(15.8-40.6)
患側	右: 72例 左: 63例
腫瘍サイズ, mm	30(10-73)
T stage	T1a: 108例 T1b: 26例 T2a: 1例
RENAL n.s.	7(4-11)
PADUA c.s.	9(6-13)
アプローチ	経腹膜: 76例 後腹膜: 59例

BMI: body mass index, RENAL n.s.: RENAL nephrometry score, PADUA c.s.: PADUA classification system
数値は, 中央値(range)

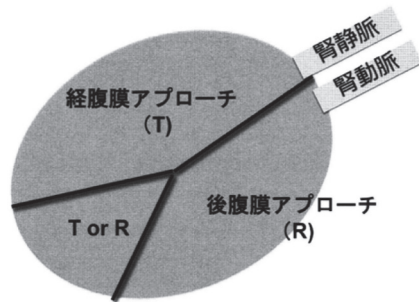


Figure.1 腫瘍位置による経腹, 後腹膜アプローチの選択
一般的に腎前面の腫瘍には経腹(T), 後面の腫瘍では後腹膜アプローチ(R)を選択するが, 下極例では腫瘍が背面でもTを採用する事が多い。症例のボディイメージによりポート設置が難しい事もあり, アプローチの選択はチームとして十分に検討しコンセンサスを得る事が重要である。

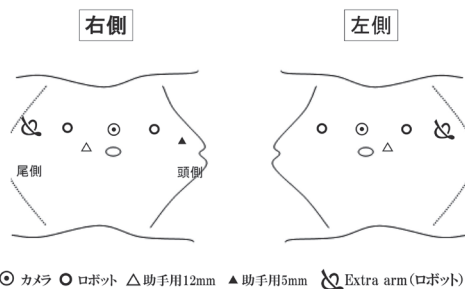


Figure.2 ポート設置 (経腹膜アプローチ)
経腹膜アプローチでは, カメラやロボットポートを傍腹直筋部にほぼ直線上に配置し, 臍下に助手用12mmポート (エアシール™)を設置する。右の症例では剣状突起下に肝掌上用5mmポートを追加する。ロボットポート間隔は, 最低7cm空けるようにしている。

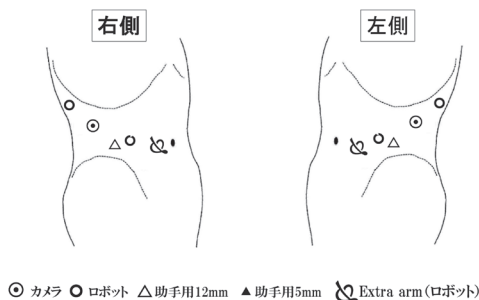


Figure.3 ポート設置 (後腹膜アプローチ)
後腹膜アプローチでは, カメラポートを患側の中腋窩線上に, 2本のロボットポートを前後腋窩線上に, 3rdアーム用ポートを前腋窩線より腹側に設置し, 助手用12mmポート (エアシール™) は前腋窩線やや背側尾側に配置する。

前立腺全摘除術は開放手術 (Open Radical Prostatectomy; ORP) に比しロボット支援前立腺全摘除術 (Robot-Assisted Radical Prostatectomy; RARP) が症例数において圧倒的に多くなっている¹²。本邦でも2012年4月から保険収載され, 年間RARP手術症例件数は2011年640例から, 2012年2,300例, 2014年5,890例, 2015年13,000例と飛躍的に増加した。神経温存の剥離層が判りやすく性機能回復も早く, 縫合も容易で出血量も少なく, 開放手術を凌駕する成績が得られていることが理由としてあげられる¹³。また, 根治的前立腺全摘術のtrifectaである尿禁制, 性機能保持, 非再発率においても, 良好な成績が報告されている¹⁴。

また, 欧米ではRAPNが普及しており, 腹腔鏡下腎部分切除術 (Laparoscopic Partial Nephrectomy; LPN)の症例数を上回っている¹⁵。本邦でも2016年4月に保険収載され, 症例数は増加してきている。当科において施行した, 2017年3月までのRAPNの治療成績につき報告する。

【対象と方法】

2010年7月より2017年3月までに, 当院においてRAPNを施行した135例 (Table.1)。

全身麻酔導入後, 膀胱内には尿道カテーテルを全例に, 尿路開放が予想された症例では患側腎盂内に尿管ステントカテーテル (single J) を留置した。

<手術手技>

1. トロカー挿入とドッキング

RAPNには, 腹腔内から腎へ到達する経腹膜アプローチと, 腹腔を経由せず到達する後腹膜アプローチがある。当科では, 腎前面の腫瘍に対しては経腹, 後面の腫瘍に対しては後腹膜アプローチを選択している (Figure.1)。経腹膜アプローチの利点は解剖学的ランドマークが平易でワーキングスペースが広いが, 欠点として後腹膜アプローチと比較し腎動脈へのアプローチにやや難があり, 腹腔内の周囲臓器損傷にも注意が必要である。一方, 後腹膜アプローチでは腎基部に直接アプローチすることが可能であり, 周囲臓器損傷が少なく手術時間も短い傾向がある。しかし, 解剖学的ランドマークに乏しく, ワーキングスペースが狭く, カメラとの距離が短いなどの問題もある。このため, 腫瘍が腎下極に存在する症例には腫瘍位置が背面であっても経腹膜アプローチを選択する事が多い。経腹膜アプローチのポート設置位置は, カメラポートを患側の臍の高さで約3cm外側に設置し, 2本のロボット用ポートを同一直線上に各々頭側および尾側に置き, 助手用ポート (12mm) は正中の臍下方に設置する。症例

によっては尾側にロボット用ポートをさらに1本追加する (Figure.2)。後腹膜アプローチでは、カメラポートを患側の中腋窩線上に設置し、2本のロボット用ポートを各々前後の腋窩線上に設置し、助手用ポート (12mm) は前腋窩線上やや尾側に置く。症例によっては助手用ポートの腹側にロボット用ポートをさらに1本追加する (Figure.3)。ポート設置後、カメラポートと腫瘍位置の延長線上よりロールインし各ポートとドッキングする。術者はサージョンコンソールに移動しロボット操作へと移行する。

2. 腎周囲剥離と腎動脈クランプ

経腹膜アプローチの場合は患側の傍結腸溝で後腹膜を切開し結腸を内側に脱転、腎門部を剥離し腎動脈を血管テープにより確保する。後腹膜アプローチでは、外側円錐筋膜を縦切開し腎門部に到達後、腎動脈を同様に確保する。この時、TilePro™ マルチディスプレイ (TilePro) を用い3次元画像をコンソール画面に投影し、リアルタイムに腫瘍の位置や腎血管の情報を確認する。腫瘍周囲の脂肪を剥離し、TilePro を使用した術中超音波により腫瘍の位置や深達度等を確認後、腫瘍切離部を電気メスによりマーキングする。当科では全例で事前に3D画像構築を行いカンファレンスで検討し (Figure.4)、TilePro を用いてコンソールに画像を投影することにより、術中ナビゲーションを行っている (Figure.5)。

3. 腫瘍切離と腎の修復

腎動脈をブルドック鉗子でクランプ (Figure.6) した後に Monopolar Curved Scissors を使用しマーキング部分での腫瘍切除を開始する (Figure.7)。それと同時に術前に挿入した尿管ステントカテーテルに点滴ルートを用いてインジゴカルミン入りの生理食塩水 (インジゴカルミン注 20mg + 生理食塩水 100ml) を注入する。尿路開放部位を確認しやすくするためである。切開は鋭的に Cold にて施行し流入血管は左手の Fenestrated Bipolar で凝固止血するか、ヘモロック™ (Teleflex 社, Pennsylvania, USA) を用いて結紮し、切離する。

腫瘍の切除が終了したら、断端にヘモロックを付けた 3-0 V-Loc180™ (Covidien 社, Minnesota, USA) を用い尿路の閉鎖および深部血管を縫合止血する。断端にヘモロックを付けた 3-0 MONOCRYL™ (ETHICON 社, New Jersey, USA) で内層の縫合を行い、最終部では切除部から外側に針を出し断端をヘモロック固定する。ヘモロック固定した糸を徐々に牽引して内層の閉鎖を計り、動脈のクランプを解除する (early unclamping)。止血を確認し縫合糸の断端をラプラタ

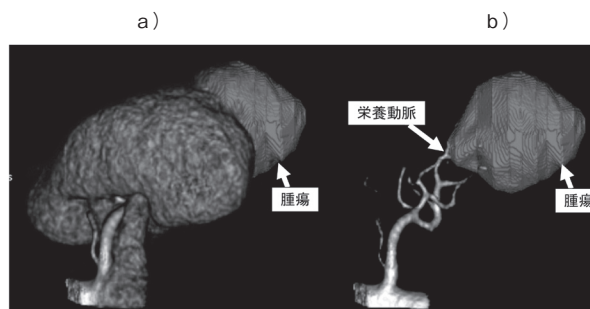


Figure.4 術前シミュレーション
左腎を前方からみた図である。
a) のように腫瘍、正常実質、動脈、静脈を3D構築し、ウィンドウレベル (Window Level; WL) やウィンドウ幅 (Window Width; WW) を変更することにより b) の如く動脈と腫瘍の位置関係が詳細に確認できる。腫瘍の栄養動脈を識別し、術中に切離する。

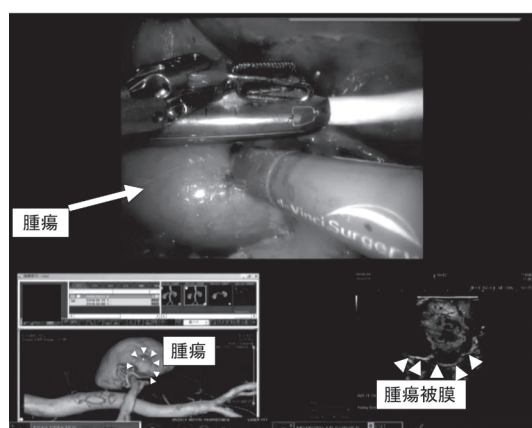


Figure.5 術中ナビゲーション
TilePro™を用いて3D画像と術中エコー画像をコンソールに投影し、マージンを確認してマーキングする。USプローブと腫瘍の間に鉗子を潜り込ませて shadow を発生させたり、腎表面をスライドさせると判りやすい。当科ではロボットアームで操作可能なUSプローブを使用している。

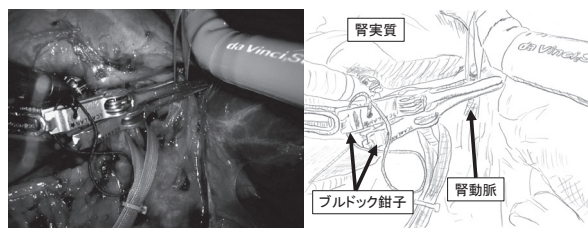


Figure.6 腎動脈クランプ
ロボット鉗子で操作できるブルドック鉗子を用いて腎動脈をクランプする。阻血が不十分になると腫瘍切離時の視野が不良になるため、当院ではダブルクランプで行なっている。

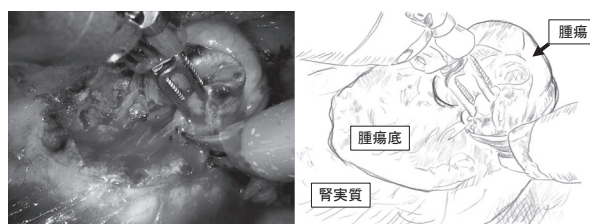


Figure.7 腫瘍の切離
切開は鋭的に Cold にて施行し流入血管は左手の Fenestrated Bipolar で凝固止血するか、ヘモロック™を用いて結紮し、切離する。

Table.2 手術結果 (n=135)

手術時間, 分	159(97-300)
コンソール時間, 分	111(54-263)
EBL, ml	50(5-1,200)
WIT, 分	16.5(8-47)
摘出重量, g	13(2-95)
術後入院期間, 日	9(4-59)
病理結果	Clear cell Ca. : 106例
	Papillary Ca. : 13例
	Chromophobe Ca. : 5例
	Others : 11例
切除断端	陽性 : 0例 陰性 : 135例
局所再発	1例
AE	全グレード : 12例(8.9%)
	Clavian Dindo III以上 : 3例(2.2%)

EBL : estimate blood loss, WIT : warm ischemic time, AE : adverse event
数値は, 中央値(range)

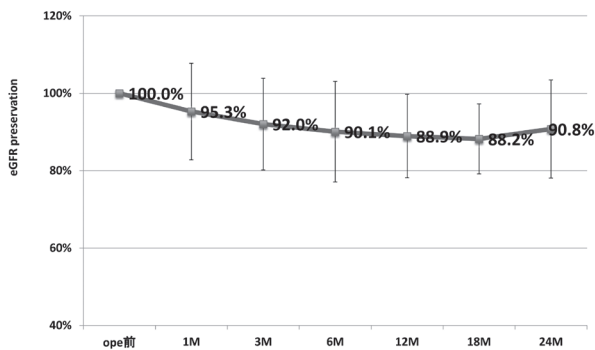
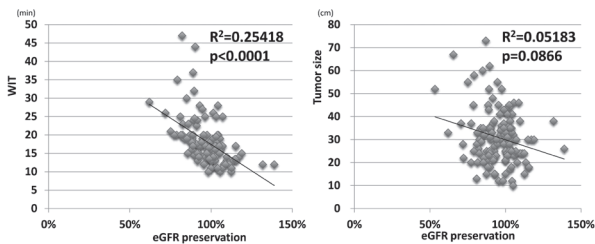
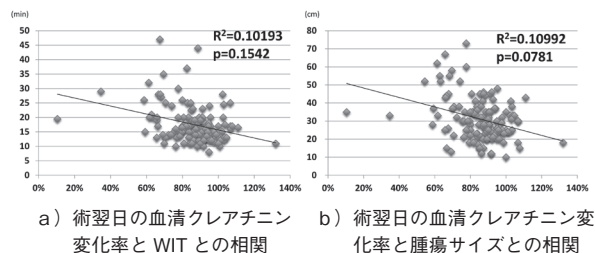


Figure.8 RAPN の eGFR 変化率 (平均)
術後, 継時的に eGFR は低下傾向であるが, 6~12 か月には底打ちした。



a) WIT と術後 1 か月の eGFR 変化率との相関
b) 腫瘍径と術後 1 か月の eGFR 変化率との相関

Figure.9 術後 1 か月の eGFR 変化率と, WIT, 腫瘍サイズとの相関
術後 1 か月における eGFR 変化率は, WIT と負の相関が認められた。



a) 術翌日の血清クレアチニン変化率と WIT との相関
b) 術翌日の血清クレアチニン変化率と腫瘍サイズとの相関

Figure.10 術翌日の血清クレアチニン変化率と, WIT および腫瘍サイズとの相関
術前と術翌日の血清クレアチニン変化率と WIT および腫瘍サイズは, 相関を認めなかった。

イ™ (Johnson & Johnson 社, New Jersey, USA) にて固定する。腎実質はヘモロックを断端に付けた 2-0 V-Loc180™ (Covidien 社, Minnesota, USA) で連続縫合する。この際, 腎皮膜に接する縫合糸の刺出部分に 1 回おきにヘモロックをかけ, これをスライドすることにより腎実質を圧迫止血する (Sliding-Clip Renorrhaphy)。止血を確認後, 縫合部にタコシール™ 組織接着用シート (CLS Behring 社, Melbourne, Australia) を貼付し腎の修復を終了する。腫瘍は体内でエンドキャッチ™ ゴールド (Covidien 社, Minnesota, USA) に収納し, 助手用ポートより体外へ摘出する。

【結 果】

全例で開放手術や腹腔鏡手術に移行することなくロボット支援手術を完遂した。1 例で, 術中に腫瘍の被膜外浸潤を認めたため, 根治的腎摘除術に移行した。切除断端は全例で陰性であった。

手術時間は中央値 159(97-300)分, コンソール時間は同 111(54-263)分, 推定出血量 (Estimated Blood Loss ; EBL) は同 50(5-1,200)ml, 温阻血時間 (Warm Ischemic Time ; WIT) は同 16.5(8-47)分, 摘出重量は同 13(2-95)g であった (Table.2)。

周術期合併症 (Adverse Event ; AE) は, Clavian Dindo 分類の全グレードで 12 例 (8.9%) であった。グレード I として, 横隔膜損傷を 2 例に認めたが自然軽快した。グレード II では, 同種血輸血を 3 例 (2.2%) に施行し, 尿瘻を 4 例 (3.0%) に認めたが, いずれも尿管ステント留置のみで改善した。グレード III 以上の症例は 3 例 (2.2%) であり, 詳細は, 仮性動脈瘤を 2 例 (1.5%) 認め, いずれも動脈塞栓術を施行した (グレード III a)。また, 遅発性下行結腸穿孔を 1 例 (0.7%) 認め, 人工肛門造設術を施行した (グレード III b)。

術後腎機能について, 術前との eGFR 変化率は術後 1 か月で平均 95.3(±12)%, 3 か月で 92.0(±12)%, 6 か月で 90.1(±13)%, 12 か月で 88.9(±11)%, 18 か月で 88.2(±9)%, 24 か月で 90.8(±13)% であった (Figure.8)。術後 1 か月における eGFR 変化率と WIT は, 回帰分析による決定係数 $R^2=0.25418$, $p<0.0001$ と負の相関が認められ, eGFR 変化率と腫瘍サイズは $R^2=0.05183$, $p=0.0866$ であった。 (Figure.9)。また, 一般的に腎機能として用いられる血清クレアチニンについて, 術前と術翌日との変化率は平均 87.0(±22)% であり, 変化率と WIT ($R^2=0.10193$, $p=0.1542$) および腫瘍サイズ ($R^2=0.10992$, $p=0.0781$) において相関を認めなかった (Figure.10)。

Trifecta として, ①切除断端陰性, ② WIT<25 分, ③術後合併症なしがあげられるが, 当科における成績ではそれぞれ, ① 135 例 (100%), ② 118 例 (87.4%),

③ 123例(91.1%)であり、Trifecta達成は111例(82.2%)であった。

第二部 尿中バイオマーカーの検討

【目的】

腎臓は、片側に機能低下を認めた場合、対側腎の代償が働くことが知られており、腎部分切除術における患側動脈阻血による虚血再灌流障害においても同様の現象が起こる¹⁸。すなわち、患側腎に対する影響を詳細に知るためには、バイオマーカーとして全血や全尿の採取よりも、患側腎から得られる情報が有用と推測される。

腎部分切除術における合併症として術後の尿瘻が挙げられるが、発症予防として腎修復時の確実な尿路閉鎖が求められる。当院では尿路開放部位をより確実に判断するため、尿路開放の可能性が高いと考えられる症例に対し、術前に患側腎盂内に尿管ステントカテーテルを留置し腫瘍切除時インジゴカルミン入りの生理食塩水を注入し尿路開放部を識別し、縫合閉鎖している。

再灌流後は、尿管ステントカテーテルからは患側尿が、また尿道バルーンカテーテルからは健側尿が排出されるため、分腎尿を容易に採取可能となる。これを利用して、尿中のAKIの新規バイオマーカーとして知られるL型脂肪酸結合蛋白(L-type fatty acid-binding protein; L-FABP)と好中球ゲラチナーゼ関連リポカリン(neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL)を測定し、臨床的意義について検討した。

【対象と方法】

今回検討したRAPN 135例中、術前画像診断で尿路開放が予想された40例(Table.3)。

術前に挿入した尿管ステントカテーテルからの患側尿と、尿道カテーテルからの健側尿を、術前、血流再開後1、3、12、24時間で採取し、L-FABP、NGALを測定した(Figure.11)。

L-FABPの測定には、試薬はノルディア®L-FABP(積水メディカル株式会社、東京、日本)を使用し、ラテックス凝集比濁法により測定した。測定装置はLABOSPECT 008™(日立ハイテクノロジーズ株式会社、東京、日本)を使用した。NGALは、試薬としてU-NGAL・アボット™を用い、化学発光免疫測定法(CLIA法)で測定した。測定装置としてアーキテクトアナライザー™(アボットジャパン株式会社、東京、日本)を使用した。いずれも、クレアチニン補正を行い検討した。

統計学的な解析は、解析ソフトとしてGraphPad

Prism™ 6を用い、Mann-Whitney testで行った。p<0.05を有為とした。結果は平均±SEMで示した。L-FABPとNGALを、WIT、腫瘍サイズ、術前日と術後1日および1か月後のeGFR等の臨床パラメーターと比較検討した。

【結果】

患側に尿管ステントカテーテルを挿入した40例の手術時間は中央値157(97-256)分、コンソール時間は同120(58-217)分、EBLは同57(5-200)ml、WITは同17(10-28)分、摘出重量は同14(2-105)gであった(Table.4)。AEは、全グレードで2例(5.0%)、グレードⅢ以上の症例は認められなかった。

L-FABPは、患側尿では阻血解除1時間後：385.3±91.7μg/g・Cr、3時間後：78.8±19.7μg/g・Cr、12

Table.3 患者背景(尿管ステント挿入例、n=40)

年齢；y.o.	59(34-88)
男女比	男性：30例 女性：10例
BMI	23.5(15.8-29.7)
患側	右：21例 左：19例
腫瘍サイズ；mm	32(12-67)
T stage	T1a：32例 T1b：8例
RENAL n.s.	7(5-9)
PADUA c.s.	10(6-12)
アプローチ	経腹膜：25例 後腹膜：15例

BMI；body mass index, RENAL n.s.；RENAL nephrometry score, PADUA c.s.；PADUA classification system
数値は、中央値(range)

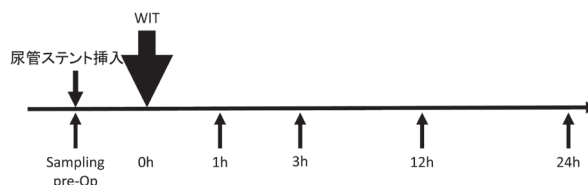


Figure.11 検体の採取
尿管ステントからの患側尿と、尿道カテーテルからの健側尿を、術前、血流再開後1、3、12、24時間で採取した。

Table.4 手術結果(尿管ステント挿入例、n=40)

手術時間(分)	157(97-256)
コンソール時間(分)	120(58-217)
EBL(ml)	57(5-200)
WIT(min)	17(10-28)
摘出重量；g	14(2-105)
術後入院期間；day	9(7-28)
病理結果	Clear cell Ca.：31例
	Papillary Ca.：6例
	Chromophobe Ca.：2例
	Other：1例
切除断端	陽性：0例 陰性：40例
AE	全グレード：2例(5%)
	グレードⅢ以上：0例(0%)

EBL；estimate blood loss, WIT；warm ischemic time, AE；adverse event
数値は、中央値(range)

時間後； $22.3 \pm 5.3 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、24時間後； $27.5 \pm 17.4 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、健側尿では阻血解除1時間後； $90.6 \pm 28.6 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、3時間後； $62.1 \pm 22.0 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、12時間後； $25.8 \pm 12.3 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、24時間後； $31.1 \pm 16.2 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ と、阻血解除1時間後の患側尿でピークを形成しその後は低下していた (Figure.12)。臨床パラメーターとの検討では、阻血解除1時間後の患側尿におけるL-FABP値と、WIT ($R^2=0.05780$, $p=0.1850$)、腫瘍サイズ ($R^2=0.03243$, $p=0.3240$)、術後1日目のeGFR変化率 ($R^2=0.04766$, $p=0.2300$)、術後1か月のeGFR変化率 ($R^2=0.00144$, $p=0.8366$)について検

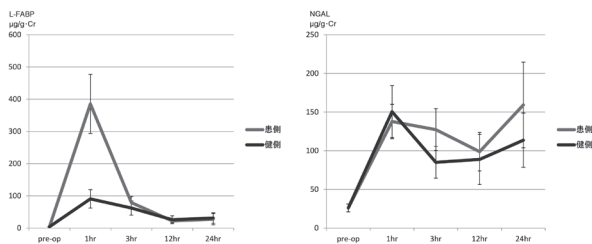


Figure.12 L-FABP, NGALの経時的変化
L-FABPは阻血解除1時間後の患側尿でピークを形成し、その後は低下していた。NGALは、患側、健側尿共に阻血解除後経過時間での平均値に一定の傾向は認められなかった。

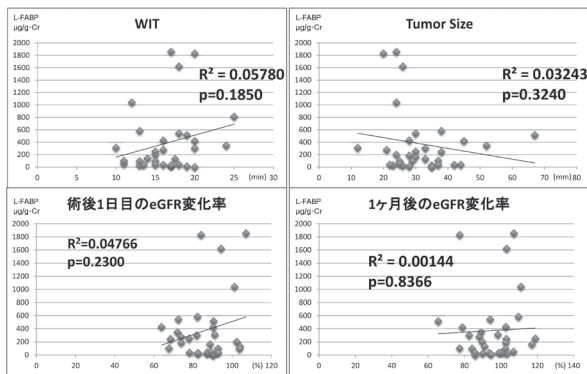


Figure.13 L-FABP <患側阻血解除1時間後>
阻血解除1時間後の患側尿におけるL-FABP値と、WIT、腫瘍サイズ、術後1日目のeGFR変化率、術後1か月のeGFR変化率との相関は認めなかった。

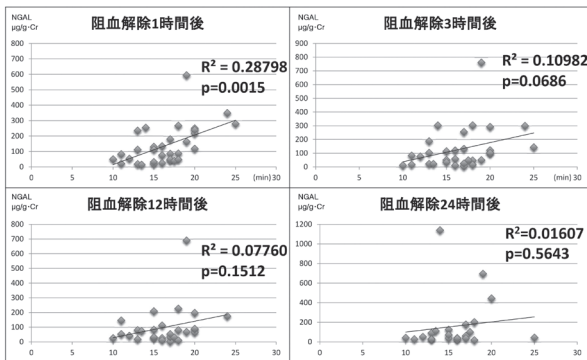


Figure.14 患側尿中NGALとWIT
患側尿とWITは、阻血解除1時間後において相関を認め、3、12、24時間後との相関は認めなかった。

討したが、有為な相関は認めなかった (Figure.13)。また、阻血解除1時間後の健側尿、阻血解除3、12、24時間後の患側尿および健側尿においても検討したが、同様に相関を認めなかった。

NGALに関する検討では、患側尿では阻血解除1時間後； $137.8 \pm 22.2 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、3時間後； $127.2 \pm 27.1 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、12時間後； $98.8 \pm 24.9 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、24時間後； $159.2 \pm 55.3 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、健側尿では阻血解除1時間後； $150.5 \pm 33.6 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、3時間後； $85.0 \pm 20.4 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、12時間後； $88.7 \pm 32.4 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 、24時間後； $113.6 \pm 35.1 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ であった (Figure.12)。

患側、健側尿共に阻血解除後経過時間による一定の傾向は認められなかったが、患側尿とWITは、阻血解除1時間後において相関を認め ($R^2=0.28798$, $p=0.0015$)、3時間後 ($R^2=0.10982$, $p=0.0686$)、12時間後 ($R^2=0.07760$, $p=0.1512$)、24時間後 ($R^2=0.01607$, $p=0.5643$) では相関は認めなかった (Figure.14)。患側尿と腫瘍サイズは、阻血解除1時間後 ($R^2=0.39975$, $p<0.0001$)、3時間後 ($R^2=0.37396$, $p=0.0003$)、12時間後 ($R^2=0.39190$, $p=0.0004$) においては相関を認め、24時間後 ($R^2=0.13972$, $p=0.0789$) との相関は認めなかった (Figure.15)。健側尿はいずれの時間においてもWITや腫瘍サイズとの相関を認めなかった。術後腎機能に関して、患側尿中NGALと術翌日のeGFR変化率について検討したところ、阻血解除1時間後 ($R^2=0.00646$, $p=0.6620$)、3時間後 ($R^2=0.00440$, $p=0.7230$)、12時間後 ($R^2=0.00074$, $p=0.8905$)、24時間後 ($R^2=0.02125$, $p=0.5069$) のいずれも相関関係を認めなかった (Figure.16)。患側尿中NGALと術後1か月のeGFR変化率について検討したところ、阻血解除1時間後 ($R^2=0.07729$, $p=0.6620$)、3時間後 ($R^2=0.07842$, $p=0.1271$)、24時間後 ($R^2=0.00017$, $p=0.9531$) は相関を認めなかったが、12時間後 ($R^2=0.34100$, $p<0.0001$) では負の相関を認めた (Figure.17)。ROC曲線解析のAUCは0.58であり、カットオフ値を $84 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ とした場合の感度および特異度はそれぞれ50%と79%で、阻血解除12時間後に尿中NGALが上昇している症例では術後1か月のeGFRが有為に低下していた ($p<0.0001$) (Figure.18)。健側尿中NGALについては、いずれの時間においても相関関係は認められなかった。

【考 察】

腎腫瘍に対するLPNは1993年にWinfieldらにより¹⁹初めて報告され、開放腎部分切除術 (Open Partial Nephrectomy; OPN) に比較して疼痛や術後回復において優位性が認められた。²⁰ Gillらの報告では、LPNはOPNに比し手術時間や術後入院期間の短縮、出血量

の減少が有為に認められたが、一方で WIT の延長や術中術後の合併症の発生が高率であった。鉗子操作における自由度が低い LPN では、腫瘍の切離や縫合止血に難渋する場合において止血操作時間の延長や術後出血等が常に問題となる。imperative case で WIT が延長すると術後透析や腎機能廃絶に至る場合もあり、単腎例などでは OPN を選択すべきとの報告もある。²¹

鮮明な 3DHD 画像、人間の手よりも広い可動域を持ち 7 自由度を有するロボットアームおよび多関節鉗子、安定した手術操作が可能となる手振れ防止機能、微細かつ正確な操作が可能となるモーションスケールリングなど、LPN の難点を補完した RAPN は 2004 年に Gettman²² により初めて報告された。その後も RAPN は多くの施設で施行され、低侵襲性を維持した上に術中術後の合併症の発生率を低下し術後 QOL の改善にも有効であったと報告している。²³ RAPN と LPN の比較では、根治性に遜色なく、RAPN では WIT の短縮、合併症発生率の低下²⁴および術者のラーニングカーブの短縮²⁵が認められた。

当科では、2010 年 7 月に本邦で初めて RAPN を施行した。²⁶その後、他施設でも徐々に施行されてきたが、2016 年 4 月の保険収載に伴い全国的に症例数は急増

している。低侵襲手術として LPN が普及しつつあるものの鉗子操作など技術的難易度は比較的高く、従来は OPN や腹腔鏡下根治的腎摘除術 (Laparoscopic Radical Nephrectomy ; LRN) を選択していた施設が、RAPN を導入したためと考えられる。当科でも 2016 年 3 月まで 5 年余りの自費診療期間に 78 例の RAPN を施行したが、保険収載以後 1 年間で 57 例を経験した。Tanagho らは RAPN886 例の周術期成績について、腫瘍径 3.0cm (平均)、手術時間 183.6 分 (同)、WIT18.8 分 (同)、EBL100ml (同)、合併症発生率 15.6% (同)と報告しており、²⁷当科の成績は海外の high volume center における成績と遜色ない結果であった。²⁸

Veeratterapillay²⁸ らは Trifecta 達成率を 68.4%、Zargar²⁹ らは 70% と報告しているが、当科は 82.2% と比較的良好な成績であった。各因子のうち WIT < 25 分の達成率が 87.4% と最も低かったため、今後さらに Trifecta 達成率を上昇させるためには WIT を短縮させるための工夫が必要と考えられた。

OPN では術中に腎を冷却して阻血することが可能で虚血再灌流障害を軽減しうるが、LPN や RAPN では操作腔も限られ冷却することは困難であるため温阻血とせざるを得ない。RAPN における WIT は、腎実質

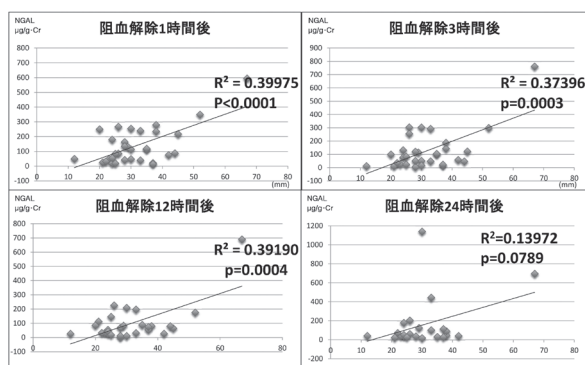


Figure.15 患側尿中 NGAL と腫瘍サイズ
患側尿中 NGAL と腫瘍サイズは、阻血解除 1, 3, 12 時間後において相関を認め、24 時間後との相関は認めなかった。

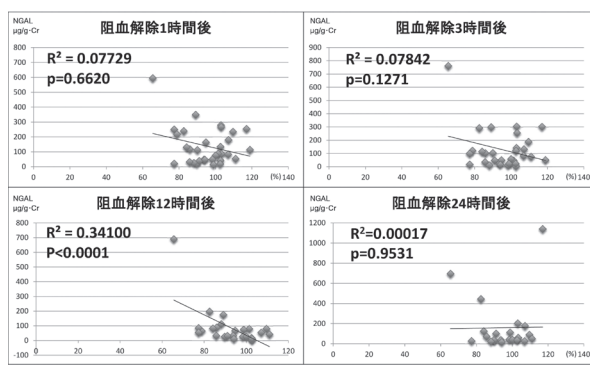


Figure.17 NGAL < 患側術後 1 か月 eGFR 変化率 >
患側尿中 NGAL と術後 1 か月の eGFR 変化率は、阻血解除 1, 3, 24 時間後は相関を認めなかったが、12 時間後は相関を認めた。

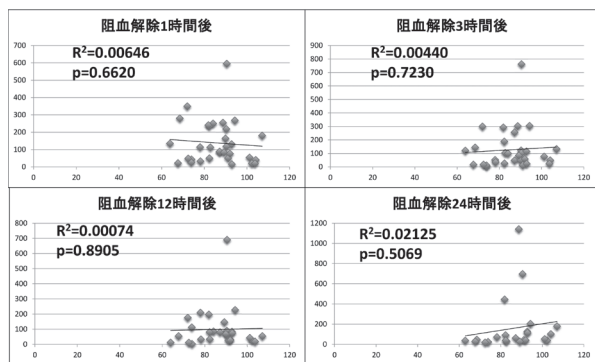


Figure.16 NGAL < 患側術翌日 eGFR 変化率 >
患側尿中 NGAL と術翌日の eGFR 変化率は、阻血解除 1, 3, 12, 24 時間後のいずれも相関関係を認めなかった。

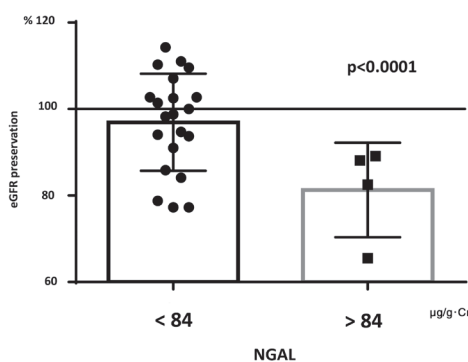


Figure.18 NGAL のカットオフ値
84 µg/g·Cr をカットオフ値として統計学的有意差を認めた。

温存率、術前腎機能と併せて独立した腎機能に影響する因子であることが示されており、³⁰我々の成績でも術前と術後1か月におけるeGFRの変化率とWITにおいて負の相関関係を認めており、術後の腎機能を保持するためには、よりWITを短縮させる必要があると考えられた。

WITをより短縮させるための工夫として、術前の3D画像シミュレーションとTileProを用いた術中ナビゲーションを欠かすことはできない。0.5mm幅のマルチスライスCTを撮像し、出力されるDICOM規格に準拠した画像に対してMIP (maximum intensity projection) 法やMPR (multi-planar reconstruction) 法を用いて構築した3次元画像を処理して、腎血管の走行ならびに腫瘍の位置を立体的に把握することを可能とする。術前のシミュレーションとして腫瘍への栄養動脈や術中に切離すべき血管かを判断し、腫瘍の切離方向などのイメージが容易になるため、全例で事前に3D画像構築を行いカンファレンスで検討している。さらにTilePro™を用いてコンソールに画像を投影することにより、術中ナビゲーションを行なっている。術中ナビゲーションの新たなツールとして蛍光色素であるインドシアニングリーン (indocyanine green; ICG) を用いたFirefly™イメージングシステムも有用である。da Vinci Xi以降標準装備となり、当科では、全135例中5例に使用しているが、特に部分阻血症例では、腎実質の血流境界が鮮明となり、より安全かつ温阻血にともなう侵襲を軽減したRAPNが施行可能になると考えられる。Firefly™の使用により、部分阻血においてWITの短縮と術後eGFR低下の軽減が認められたとの報告³¹もあり、腎機能保護に有用なツールになると考えられる。

現在、腎機能に関するマーカーとしては、糸球体濾過量を示す血清クレアチニンや蛋白尿が日常汎用されており、AKIの診断基準であるRIFLE³²、AKIN³³、KDIGO³⁴の各分類においても血清クレアチニン値や尿量が基準として用いられている。一方それらのマーカーのみに基づく診断では既に治療介入のタイミングを逸していることが多く、より鋭敏なバイオマーカーの臨床応用が求められている。我々の解析でも、術前と術翌日の血清クレアチニンの変化率とWITは相関を認めておらず、術後早期のバイオマーカーとして血清クレアチニンの有用性は低い。

早期診断及び正確な予後予測を目指した新規バイオマーカーが近年になり報告されている。³⁵これらの尿中バイオマーカーは高血圧、糖尿病、慢性腎臓病といった合併症を有さない小児開心後AKI症例において検討されたが、AKI発症予測において良好な結果を示した。³⁶⁻³⁸

本研究は、RAPNにおける虚血再灌流障害に伴うAKIのバイオマーカーとして、L-FABPとNGALの有用性について評価した。どちらもAKIのマーカーとして期待されているが、RAPNにおけるAKIに対するバイオマーカーとしての報告はなされていない。

L-FABPは分子量14~15万kDaの細胞質内の蛋白であり、腎臓には近位尿細管の上皮細胞にL-FABPが存在している。尿中L-FABPは尿細管周囲血流と強い相関をしており、尿細管障害を鋭敏に検出できることが明らかとなり、臨床においてもAKIの早期診断、血液透析の開始、院内死亡の予測に有用と報告されている。⁴¹本研究において、尿中L-FABPは阻血解除後直ちに上昇するものの、WIT、腫瘍サイズ、術後1日および1か月後のeGFRの変化率といった臨床パラメーターとの相関は認められなかった。

一方NGALは分子量25kDaの分泌蛋白であり、活性化された好中球より産生・放出するとされている。腎臓においては虚血性障害により遠位尿細管上皮細胞に発現が誘導され、尿中NGALは小児例、成人例でのAKIに対する早期診断に有効であると報告されている。^{42,43}本研究では、阻血解除1時間後の患側尿中NGALとWIT、阻血解除1、3、12時間後と腫瘍サイズにおいて比較的相関関係を認めたことから、阻血操作による術中腎障害と尿中NGALの関連が示唆される結果となった。

さらに阻血解除12時間の尿中NGALと術後1か月のeGFR変化率は負の相関傾向にあり、阻血解除12時間後の患側尿において尿中NGALが $84 \mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ 以上に上昇が認められれば術後腎機能障害を来すリスクが高まると推測された。NGALのカットオフ値には諸説あるものの、^{44,45}尿中NGALは現在多くの自動免疫測定装置で迅速測定が可能となりつつある。本邦でも保険収載が認められ、今後L-FABPやNGAL等の新規バイオマーカーを利用し、術中の腎障害が予測される症例では、早期から腎保護作用のある薬剤を継続投与するなどの対策が可能であると考えられた。

今回の検討ではAKIと同様、RAPNによる虚血再灌流障害においても、L-FABPやNGALは血清クレアチニンよりも鋭敏なバイオマーカーとしての有用性が示唆された。一方、L-FABPではRAPNにおける腎機能障害の指標としては不十分な結果となった。その要因として、今回の検討は尿路が開放されると予測される症例にのみステントカテーテルを留置するという臨床上の必要性から行われるため、症例数が限られたことが挙げられる。また、腎部分切除のTrifectaの一つであるWIT;25分未満を達成している症例が多く、虚血再灌流障害の程度が軽度であった症例に関する検討が多かったこと(92.5%)、対側腎の腎機能が低

下している症例が少なかったことが考えられる。さらに、細径の尿管ステントカテーテルからのサンプリングであることから、術中の色素を用いた還液の影響、血尿に伴うカテーテル閉塞によりサンプル不足等の影響も懸念される。今後は症例を重ね、WITが遷延する症例やimperative caseなどでの有用性に関して追加検討する必要がある、RAPN後の腎機能に対し、有用な新規バイオマーカーが確立されることが期待される。

【結 語】

当科におけるロボット支援腎部分切除術135例の治療成績について検討し、NGALとL-FABPを用いた腎機能変化に対する尿中バイオマーカーの有用性について検討した。

全例で開放手術や腹腔鏡手術に移行することなくロボット支援手術を完遂した。手術時間、EBL、WITなどの周術期成績は他施設と遜色ない結果であり、全例で切除断端は陰性であった。周術期合併症発生率は、全グレードで12例(8.9%)、グレードⅢ以上は3例(2.2%)であった。

術翌日の血清クレアチニン変化率と、WITおよび腫瘍サイズは相関関係を認めなかった。

術後1か月におけるeGFR変化率は、WITと負の相関関係を認めた。

Trifecta達成率は82.2%と比較的良好な成績であった。各因子のうちWIT<25分の達成率が87.4%と最も低かったため、Trifecta達成率を上昇させるためにはWITを短縮させるための工夫が必要と考えられた。

L-FABPは患側尿、健側尿共に、WIT、腫瘍サイズ、術翌日および術後1か月のeGFR変化率と、相関関係は認めなかった。

NGALは患側尿において、阻血解除1時間後とWIT、同1、3、12時間後と腫瘍サイズに相関関係を認めた。

患側尿中NGALと術翌日のeGFR変化率はいずれの時間でも相関関係を認めなかったが、術後1か月のeGFR変化率は阻血解除12時間後において相関を認め、 $100\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ をカットオフ値として統計学的有意差を認めた。AKIと同様にRAPNによる虚血再灌流障害においても、血清クレアチニンよりも鋭敏なバイオマーカーとしての有用性が示唆された。

【謝 辞】

本稿を終えるにあたり、終始、懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜りました藤田保健衛生大学腎泌尿器外科学講座白木良一講座教授に、深甚なる謝意を申し上げます。また、日頃から多くの御指導を賜りました、

同科日下 守教授にも合わせて謝意を申し上げます。今回の検体測定にあたり、ご多忙の折、ご協力を賜りました藤田保健衛生大学臨床検査部石井潤一教授、北川文彦係長に深謝申し上げます。また、日々の検体保存、測定にご尽力いただきました藤田保健衛生大学腎泌尿器外科学講座研究補助員長川朋美技師に深謝いたします。データの解析などにご協力を賜りました藤田保健衛生大学腎泌尿器外科学講座高原 健講師に心より御礼申し上げます。そして、本研究を進めるにあたり、終始変わらぬ御協力、御指導を賜りました藤田保健衛生大学腎泌尿器外科学講座の教室員の皆様に、厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 国立研究開発法人国立がん研究センター 2015年のがん罹患数, 死亡数予測. http://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/press_release_20150428.html
- 2) Chow WH, Dong LM, and Devesa SS : Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat. Rev. Urol.* 2010 ; 7 : 245 – 257.
- 3) Croce CM : Oncogenes and Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008 ; 358 : 502 – 511.
- 4) Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, and Carroll PR : Renal cell cancer stage migration : analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2008 ; 113 : 78 – 83.
- 5) Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E, Saad F, Patard JJ, Montorsi F, and Karakiewicz PI : Radical versus partial nephrectomy : effect on overall and noncancer mortality. *Cancer.* 2009 ; 115 : 1465 – 1471.
- 6) 日本泌尿器科学会 : 腎癌診療ガイドライン2017年版. メディカルビュー社, 東京. 2017 ; pp.53 – 55.
- 7) Simmons MN, Weight CJ, and Gill IS : Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors > 4cm : intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology.* 2009 ; 73 : 1077 – 1082.
- 8) Huang WC, Elkin EB, and Lavery AS : Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes?. *J. Urol.* 2009 ; 181 : 55 – 61.
- 9) Dash A, Vickers AJ, and Schachter LR : Comparison of outcomes in elective partial vs radical

- nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4–7cm. *BJU Int.* 2006 ; 97 : 939.
- 10) Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, and Russo P : Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J. Urol.* 2009 ; 181 : 55 – 61.
 - 11) Kusaka M, Iwamatsu F, Kuroyanagi Y, Nakaya M, Ichino M, Marubashi S, Nagano H, Shiroki R, Kurahashi H, and Hoshinaga K : Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin during the early postoperative period predicts the recovery of graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death. *J. Urol.* 2012 ; 187 : 2261 – 2267.
 - 12) Lowrance WT, Eastham JA, Savage C, Maschino AC, Laudone VP, Dechet CB, Stephenson RA, Scardino PT, and Sandhu JS : Contemporary open and robotic radical prostatectomy practice patterns among urologists in the United States. *J. Urol.* 2012 ; 187 : 2087 – 2092.
 - 13) Moran PS, O’Neill M, Teljeur C, Flattery M, Murphy LA, Smyth G, and Ryan M : Robot-assisted radical prostatectomy compared with open and laparoscopic approaches : a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Urol.* 2013 ; 20 : 312 – 321.
 - 14) Patel VR, Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, Palmer KJ, Rocco B, Sivaraman A, and Coughlin G : Continence, Potency and oncological outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy : early trifecta results of a high-volume surgeon. *BJU Int.* 2010 ; 106 : 696 – 702.
 - 15) Ghani KR, Sukumar S, Sammon JD, Rogers CG, Trinh QD, and Menon M : Practice patterns and outcomes of open and minimally invasive partial nephrectomy since the introduction of robotic partial nephrectomy : results from the nationwide inpatient sample. *J. Urol.* 2013 ; 191 : 907 – 912.
 - 16) Kaouk JH, Hillyer SP, Autorino R, Haber GP, Gao T, Altunrende F, Khanna R, Spana G, White MA, Laydner H, Isac W, and Stein RJ : 252 robotic partial nephrectomies : evolving renorrhaphy technique and surgical outcomes at a single institution. *Urology.* 2011 ; 78 : 1338 – 1344.
 - 17) Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, Laydner H, Eyraud R, Panumatrassamee K, Long JA, and Kaouk JH : Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases : a single surgeon experience. *J. Urol.* 2013 ; 189 : 1236 – 1242.
 - 18) Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Kamihira O, Kato K, and Gotoh M : Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. *Eur. Urol.* 2009 ; 55 : 209 – 215.
 - 19) Winfield HN, Donovan JF, and Godet AS : Laparoscopic partial nephrectomy : initial case report for benign disease. *J. Endourol.* 1993 ; 7 : 521 – 526.
 - 20) Gill IS, Kavoussi LR, and Lane SR : Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J. Urol.* 2007 ; 178 : 41 – 46.
 - 21) Lane BR, Novick AC, and Babineau D : Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in solitary kidney. *J. Urol.* 2008 ; 179 : 845 – 851.
 - 22) Gettman MT, Blue ML, and Chow GK : Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy : technique and initial clinical experience with DaVinci robot system. *Urology.* 2004 ; 64 : 914 – 918.
 - 23) Spana G, Haber GP, and Dulabon LM : Complications after robotic partial nephrectomy at centers of excellence : multi-institutional analysis of 450 cases. *J. Urol.* 2011 ; 186 : 417 – 421.
 - 24) Benway BM, Bhayani SB, and Rogers CG : Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors : a multi-institutional analysis of perioperative outcomes. *J. Urol.* 2009 ; 182 : 866 – 872.
 - 25) Mottrie A, De Naeyear G, and Schatteman P : Impact of the learning curve on perioperative outcomes in patients who underwent robotic partial nephrectomy for parenchymal renal tumors. *Eur. Urol.* 2010 ; 58 : 127 – 132.
 - 26) 白木良一, 丸山高広, 日下 守, 和志田重人, 引地 克, 森川高光, 平野泰広, 深見直彦, 佐々木ひと美, 石川清仁, 星長清隆 : 限局性腎腫瘍に対する daVinci™ S システムを用いたロボット支援腹腔鏡下腎部分切除術 (RALPN) ~ 初期 5 症例の治療成績の検討 ~. *日泌会誌.* 2011 ; 102(5) : 679 – 685.
 - 27) Tanagho YS, Kaouk JH, Allaf ME, Rogers CG,

- Stifelman MD, Kaczmarek BF, Hillyer SP, Mullins JK, Chiu Y, and Bhayani SB : Perioperative complications of robot-assisted partial nephrectomy : analysis of 886 patients at 5 United States centers. *Urology*. 2013 ; 81 : 573 – 579.
- 28) Veeratterapillay R, Addla SK, Jelley C, Bailie J, Rix D, Bromage S, Oakley N, Weston R, and Soomro NA : Early surgical outcomes and oncological results of robot-assisted partial nephrectomy : a multicentre study. *BJU Int*. 2016.
- 29) Zargar H, Allaf ME, Bhayani S, Michael S, Ball MW, Larson J, Marshall S, Kumar R, and Kaouk JH : Trifecta and optimal perioperative outcomes of robotic and laparoscopic partial nephrectomy in surgical treatment of small renal masses : a multi-institutional study. *BJU Int*. 2016 ; 116 : 407 – 414.
- 30) Thompson RH and Lane BR : Renal function after partial nephrectomy : effect of warm ischemia relative to quantity and quality of preserved kidney. *Urology*. 2012 ; 79 : 356 – 360.
- 31) Autorino R, Zargar H, and White WH : Current applications of near-infrared fluorescence imaging in robotic urologic surgery : a systematic review and critical analysis of the literature. *Urology*. 2014 ; 84 : 751 – 759.
- 32) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, and Palevsky P : Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs : the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit. Care*. 2004 ; 8 : R204 – 212.
- 33) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, and Kevin A : Acute Kidney Injury Network : report of an Initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit. Care*. 2007 ; 11 : R31.
- 34) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl*. 2012 ; 2 : 1 – 138.
- 35) Coca SG, Yalavarthy R, and Concato J : Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury : a systematic review. *Kidney Int*. 2008 ; 73 : 1008 – 1016.
- 36) Mishra J, Dent C, and Tarabishi R : Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005 ; 365 : 1231 – 1238.
- 37) Parikh CR, Mishra J, and Thiessen-Philbrook H : Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2006 ; 73 : 199 – 203.
- 38) Portilla D, Dent C, and Sugaya T : Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2008 ; 73 : 465 – 472.
- 39) Moriyama T, Hagihara S, and Kanmura Y : Comparison of three early biomarkers for acute kidney injury after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *J. Intensive Care*. 2016 ; 4 : 41.
- 40) Coca SG, Nadkarni GN, and Parikh CR : First post-operative urinary kidney injury biomarkers and association with the duration of AKI in the TRIBE-AKI cohort. *PLoS One*. 2016 ; 18 : 11.
- 41) Susantitaphong P, Siribamrungwong M, and Jaber BL : Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury : a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2013 ; 61 : 430 – 439.
- 42) Haase M, Bellomo R, and Devarajan PI : Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury : a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis*. 2009 ; 54 : 1012 – 1024.
- 43) Koyner JL, Bennet MR, and Worcester EM : Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int*. 2008 ; 74 : 1059 – 1069.
- 44) Ximenes RO, Farias AQ, and Helou CM : Early predictors of acute kidney injury in patients with cirrhosis and bacterial infection : urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cardiac output as reliable tools. *Kidney Res. Clin. Pract*. 2015 ; 34 : 140 – 145.
- 45) Patel ML, Sachan R, Shyam R, Kumar S, Kamal R, and Misra A : Diagnostic accuracy of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis*. 2016 ; 9 : 161 – 169.