

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09282

研究課題名(和文)肺炎・COPDコホートをを用いた新たな疾患概念・肺腎連関の確立

研究課題名(英文)Cross-talk between the kidneys and the lungs

研究代表者

湯澤 由紀夫(Yuzawa, Yukio)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：00191479

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：腎臓の傷害時に、心臓をはじめ遠隔臓器に傷害が波及する臓器連関が知られているが、腎と肺をむすぶ連関の知見は乏しいため、入院肺炎コホートにおける急性腎傷害(AKI)発症と予後に関する前向き観察研究から、腎肺連関を明らかにした。AKIを加味した新たな重症度スコアが提唱されれば、本邦で年間11万人以上が死亡し、悪性新生物、心疾患に次いで、第3位の死亡数をしめる肺炎診療において、死亡リスクを容易にかつ正確に予測することが可能となる。本研究は単に腎と肺のクロストークを証明するだけでなく、今後の医療は、単臓器にとらわれず、臓器連関を踏まえた診療が重要であることを提言するものである。

研究成果の概要(英文)：Organ crosstalk is known to occur in the presence of kidney injury, with the injury spreading to distal organs, including the heart. However, little knowledge exists on the crosstalk linking the kidneys and lungs. Thus, we aimed to clarify the kidney-lung crosstalk by conducting a prospective observational study on the onset and prognosis of acute kidney injury (AKI) in a cohort of patients hospitalized for pneumonia. A new severity score that takes AKI into account would allow for an easy and accurate estimation of the mortality risk during treatment of pneumonia, which causes more than 110,000 deaths in Japan per year, accounting for the third highest number of deaths after malignant neoplasms and heart disease. This study does not only verify the crosstalk between the kidneys and the lungs but also recommends the importance of future medical treatment based on organ crosstalk rather than being constrained to treatment for single organs.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：腎臓学 臓器連関 肺腎連関 急性腎障害 肺炎

1. 研究開始当初の背景

AKI 患者の死亡原因は、腎不全にともなう溢水や尿毒症でなく、多くは多臓器不全である。これまで多臓器不全の結果として一方的に腎に傷害が及ぶものと考えられていたが、近年の研究結果から、腎からも肺や脳、心臓など遠隔臓器に傷害が波及する事実、即ち臓器連関が明らかとなった。AKI の標的臓器として肺は特に注目され、動物実験では AKI にともない遠隔臓器である肺での水・Na チャネル異常 (Rabb H et al. *Kidney Int* 63: 600, 2003) や cytokine 依存性障害 (Thomas S.H et al. *J Am Soc Nephrol* 18: 155, 2007) を生じる事が報告されている。しかしながら、AKI の実臨床における肺腎連関に関する報告は乏しく、AKI の合併が肺炎症例の予後や治療経過に与える影響は不明である。

2. 研究の目的

入院肺炎症例における AKI 発症の頻度や危険因子を明らかにし、AKI が予後に与える影響 (急性期の肺腎連関) を検討する。

3. 研究の方法

本研究は、特定非営利活動法人中日本吸器臨床研究機構 (CJLSG) が推進する「入院を要する市中肺炎、医療ケア関連肺炎、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎患者に対する疫学研究：多施設共同前向き観察研究 (CJLSG 0911, UMIN000003306)」の付随研究として行う。このうち、維持透析患者および血清 Cr 値が得られない患者を除いた症例を解析対象とし、血清 Cr 値を用いた KDIGO の定義に従い AKI を診断し、さらにステージ分類した上で、前向きに観察を行った。その際、肺炎発症前 1 年の最低 Cr なければ発症後 14 日以内の最低 Cr をベースライン Cr 値と定義し診断した AKI (KDIGO-AKI) と、入院時の Cr をベースライン Cr と定義し診断した AKI (strict KDIGO-AKI) について検討した。主要評価項目は 30 日死亡、副次評価項目は、入院死亡、人工呼吸管理、血管作動薬使用、腎代替療法導入、在院日数とした。

4. 研究成果

全 1515 例のうち、維持透析患者 (24 例) および血清 Cr 値が得られない患者 (4 例) を除いた 1487 症例を解析対象とし診断さ KDIGO-AKI は 451 例 (30.3%) であった。一方、維持透析患者 (n=24)、血清 Cr 値が得られない患者 (n=4)、3 日以内で退院した患者 (n=31) を除いた 1456 症例を解析対象とし診断された strict KDIGO-AKI は 94 例 (6.46%) であった。

Table 1. Baseline Characteristics of Patients with and without AKI

	AKI(n=498)	non AKI(n=989)	P-value
Age	75.09	72.974	0.0084
Sex(male) %	68.27	64	0.102
Comorbidities			
Neoplastic diseases	17.27	16.89	0.853
Chronic lung diseases	26.71	36.2	<0.001
Congestive heart failure	18.47	10.82	<0.001
CKD	29.52	16.28	<0.001
Chronic liver disease	5.22	3.24	0.062
CNS disorders	23.9	21.03	0.208
Immunosuppression	10.84	10.11	0.662
Diabetes	22.29	16.38	0.005
Non-ambulatory status	31.33	22.35	<0.001
Physical findings			
Orientation disturbance, confusion	32.13	14.26	<0.001
Systolic blood pressure	121.42	128.51	<0.001
Pulse rate	102.54	98.9	0.0008
Respiratory rate	25.49	23.56	<0.001
Radiographic findings			
Bilateral lung involvement	50.6	42.97	0.005
Pleural effusion	28.51	23.96	0.057
Nursing home resident	16.87	14.86	0.314
Categories of pneumonia			0.035
Community-onset pneumonia			
CAP	55.42	61.58	
HCAP	36.35	32.76	
HAP/VAP	8.23	5.66	

Laboratory findings			
White blood cell count	12483.31	12024.01	0.211
Hematocrit	34.95	35.95	0.0013
Platelet count	221518.1	253764.4	<0.001
Albumin	3.01	3.23	<0.001
Total bilirubin	0.96	0.82	0.0027
Glucose	154.28	145.85	0.0222
Blood urea nitrogen	34.45	18.51	<0.001
Creatinine	1.34	0.75	<0.001
Sodium concentration	137.44	136.56	0.0027
Potassium concentration	4.21	4.06	<0.001
Bicarbonate	23.46	25.05	<0.001
C-reactive protein	15.01	11.74	<0.001
pH	7.41	7.43	<0.001
PF ratio	247	303.78	<0.001
CO2	39.6	38.9	0.6668
Multi-drug-resistance pathogen	13.65	6.47	<0.001
Pneumonia Severity Index class %			<0.001
I-III	16.2	40.11	
IV	38.38	40.76	
V	45.42	19.13	
A-DROP severity class %			<0.001
Mild(score0)	3.21	14.46	
Moderate(score1 or 2)	40.96	61.07	
Severe(score3-5)	55.82	24.47	
CURB-65			<0.001
Mild	16.87	46.9	
Moderate	32.51	32.91	
severe	50.62	20.19	
SOFA score	4.12	2.47	<0.001

KDIGO-AKI の背景には重症例が多く (Table 1), KDIGO-AKI の 30 日死亡率は 18.1% と非 AKI の 9.0% に対し有意に高く (Table 2), AKI ステージが進行するに従い予後不良であった (Figure 1)。

ロジスティック回帰分析による 30 日死亡のオッズ比 (95%信頼区間) は、AKI ステージ 1 で 1.37 (0.89, 2.12), ステージ 2 で 1.70 (0.96, 3.00), ステージ 3 で 2.95 (1.45, 5.99) と算出された (Table 3)。さらに strict KDIGO-AKI による 30 日死亡のオッズ比 (95%信頼区間) は、AKI ステージ 1 で 2.54 (1.34, 4.83), ステージ 2 で 15.72 (4.33, 57.15), ステージ 3 で 58.13 (6.42, 526.50) であった。

Table 2. Outcome valuables

	AKI (n=498)	non AKI (n=989)	
primary			
30-day mortality, n (%)	90 (18.07)	89 (9)	<0.0001
Secondary			
in-hospital mortality, n (%)	123 (24.7)	122 (12.34)	<0.0001
Mechanical ventilation, n (%)	105 (21.08)	51 (5.16)	<0.0001
Use of vasopressor, n (%)	78 (15.66)	28 (2.83)	<0.0001
Induction of renal replacement therapy, n (%)	3 (0.6)	0 (0)	0.015
Length of hospital stay, days	31.67	22.28	<0.0001

Figure 1

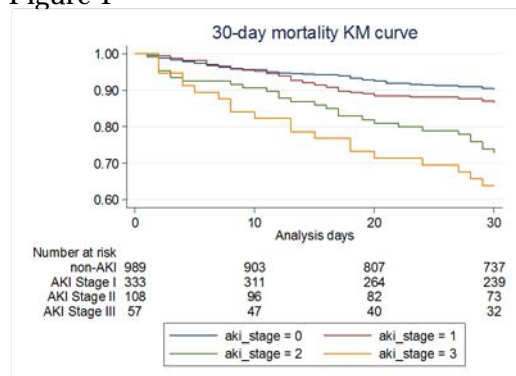
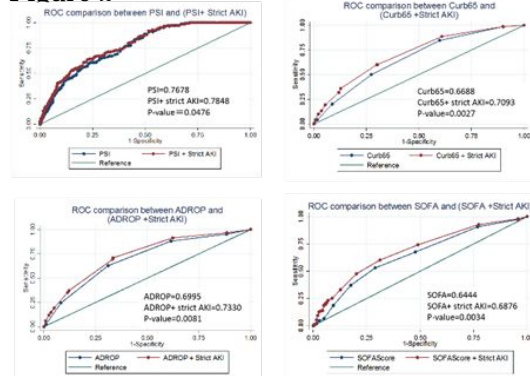


Table 3. Risk factors for 30 days mortality (categorical)

	univariate		Stepwise	
	OR (95%CI)	P-Value	OR (95% CI)	P-Value
Age >80 y.o.	2.23 (1.62, 3.05)	<0.001	1.46 (1.00, 2.13)	0.049
Male sex	1.02 (0.74, 1.42)	0.884		
Smoker	0.90 (0.54, 1.48)	0.671		
Comorbidities				
Neoplastic diseases	1.65 (1.14, 2.40)	0.008	2.02 (1.29, 3.16)	0.002
Chronic lung diseases	1.47 (1.06, 2.02)	0.019	1.80 (1.22, 2.65)	0.003
Congestive heart failure	2.16 (1.47, 3.18)	<0.001		
CKD	1.00 (0.68, 1.47)	0.988		
Chronic liver disease	0.53 (0.19, 1.48)	0.227		
CNS disorders	1.80 (1.28, 2.53)	0.001		
Diabetes	0.96 (0.64, 1.45)	0.859		
Immunosuppression	1.32 (0.93, 2.13)	0.245		
Non-ambulatory status	3.70 (2.68, 5.09)	<0.001	1.78 (1.16, 2.72)	0.008
Physical findings				
Orientation disturbance, confusion	4.09 (2.94, 5.67)	<0.001	1.84 (1.22, 2.76)	0.003
Systolic blood pressure <90	1.59 (0.91, 2.79)	0.106		
Pulse rate >125	2.24 (1.46, 3.43)	<0.001		
Respiratory rate >30	2.22 (1.59, 3.11)	<0.001		
Laboratory findings				
White blood cell count <4000	2.38 (1.28, 4.43)	0.006		
Hematocrit <30	2.15 (1.50, 3.09)	<0.001		
Platelet count <100,000	1.71 (0.93, 3.11)	0.082		
Albumin <3.0	4.00 (2.88, 5.57)	<0.001	2.48 (1.69, 3.64)	<0.001
PF ratio <250	3.60 (2.61, 4.97)	<0.001	1.64 (1.12, 2.40)	0.011
PH <7.35	4.42 (3.00, 6.51)	<0.001	2.37 (1.49, 3.77)	<0.001
Radiographic findings				
Bilateral lung involvement	2.08 (1.51, 2.87)	<0.001		
Pleural effusion	2.13 (1.54, 2.96)	<0.001	1.79 (1.22, 2.62)	0.003
Nursing home resident	3.25 (2.29, 4.61)	<0.001	1.86 (1.17, 2.96)	0.009
Categories of pneumonia				
CAP	1.00			
HCAP	3.28 (2.34, 4.60)	<0.001		
HAP/VAP	2.82 (2.34, 4.60)	<0.001		
AKI				
non-AKI	1.00		1.00	
AKI stage 1	1.45 (0.99, 2.16)	0.057	1.37 (0.89, 2.12)	0.156
AKI stage 2	3.54 (2.18, 5.73)	<0.001	1.70 (0.96, 3.00)	0.069
AKI stage 3	5.47 (3.04, 9.82)	<0.001	2.95 (1.45, 5.99)	0.003

Figure 2



今後、集められたデータをもとに、Cox 比例ハザードモデルにより、30 日死亡を outcome として、PSI, CURB65, A-DROP など従来の重症度スコアに含まれる古典的リスク要因を、多変量解析におけるベータ係数をもとに重み付けによって点数化し、日本人のリスクスコアを作成する。ここに AKI の有無やステージ、回復の有無などを含めたりスコアを作成し、ROC 分析により CJLSG コホートによる日本人スコアとオリジナルの AKI を含むスコア間の性能評価を行う。

前向き肺炎コホートで AKI を加味した新たな重症度スコアが提唱されれば、本邦で年間 11 万人以上が死亡し、悪性新生物、心疾患に次いで、第 3 位の死亡数をしめる肺炎診療において、死亡リスクを容易にかつ正確に予測することが可能となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

多田将士、林宏樹、湯澤由紀夫；腎臓内科泌尿器科 3 (1) p1-8, 2016

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕該当なし

出願状況 (計 0 件)

〔その他〕
特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

湯澤由紀夫

(藤田保健衛生大学医学部・教授)

研究者番号：00191479

(2)研究分担者

林 宏樹

(藤田保健衛生大学医学部・講師)

研究者番号： 10378086

(3)研究分担者

進藤有一郎

(名古屋大学医学部付属病院・助教)

研究者番号： 60608884

(4)研究分担者

西村邦宏 (国立研究開発法人国立循環器病
研究センター研究開発基盤センター 部長)

研究者番号： 70397834

(4)研究分担者

小出滋久 (藤田保健衛生大学医学部・講師)

研究者番号： 40760913