

令和元年6月12日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10536

研究課題名(和文) 造影剤腎症発生メカニズムおよび術中血液濾過透析の治療効果の検討

研究課題名(英文) Inter-operative hemodialysis for the prevention of contrast induced nephropathy in endo vascular graft surgery.

研究代表者

柴田 晶カール (Shibata, ShoCarl)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：70432490

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)：腎機能低下患者の血管内治療後の造影剤腎症の発症機序の解明が目的である。腹部大動脈瘤患者のステント内挿術において尿中neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)を測定し腎障害の程度を評価した。造影剤投与量に関連してNGALの増加を認め造影剤と腎障害の容量依存性を確認した。アンギオグラフィ撮影装置の時間空間分解能の改良、造影剤の希釈や術前CT画像から血管3次元構築を利用した術中解析等により造影剤投与量を大幅に減少させることが可能である。血液透析による造影剤除去は侵襲を伴うため現実的な造影剤腎症の発症予防法ではないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

患者へのヨード造影剤の投与は造影剤腎症の発症リスクを伴う。腹部大動脈瘤患者のステント内挿術において精密に腎障害を判断する生体マーカーを測定することで造影剤腎症発症と造影剤量の容量依存性を確認した。アンギオグラフィ撮影装置の改良、造影剤の希釈や術中画像解析強化等により造影剤投与量を大幅に減少させることで腎障害を発症するほどの投与に達しないことが明らかとなり造影剤腎症発症の予防が可能となった。血液透析による造影剤除去は現実的な造影剤腎症の発症予防法ではないことが示唆され今後治療を受ける患者にとっては意義のある成果となった。

研究成果の概要(英文)：Contrast-induced nephropathy CIN is a complication of angiographic procedures. Our goal was to assess feasibility of inter-operative hemodialysis for the prevention of CIN in patients undergoing endovascular graft surgery. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) was measured to assess the severity of renal injury in patients undergoing endovascular graft surgery and confirmed the relationship of contrast volume administration and severity of renal injury. The improvement in the spatiotemporal visualization in angiopathy, dilution method of the contrast medium and the inter operative use of pre-operative 3dementional CT scans for image enhancement contribute to a substantial reduction in contrast medium use and prevention of CIN. In conclusion, the use of inter-operative hemodialysis for the prevention of CIN does not seem feasible due to the invasive nature of inter-operative hemodialysis.

研究分野：麻酔

キーワード：造影剤腎症 腹部大動脈瘤 血管内ステントグラフト内挿術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

心血管病は近年増加しているが早期診断と的確な介入と治療により多くの場合、予後改善が得られることが明らかになっている。狭心症や心筋梗塞をはじめとする循環器疾患や血管外科領域において、ヨード造影剤を用いた造影画像検査は正確な画像診断を可能にし、特に各種血管内治療にとって必須となっている。一方で、腎機能が低下している患者へのヨード造影剤投与は急性腎障害が生じるリスクが高いことが問題となっている。造影剤腎症 (contrast induced nephropathy: CIN) は、急性腎不全の一つに分類されヨード造影剤投与に発症する腎障害である。一般にヨード造影剤投与後、72時間以内に血清クレアチニンレベルが投与前より0.5mg/dl以上または25%以上増加するものと定義されている。CINは、国内において入院期間中に発症する腎障害のうち3番目に多く、患者QOLの低下のみならず入院延長に伴う医療費増大の面でも解決されるべき問題である。CINは、通常は可逆性であるが、治療が不十分であると不可逆性の腎障害に進行するリスクが高く、腎不全に移行した場合予後は不良である。CIN発症機序には多因子含まれるが、薬剤性障害であるため腎組織への暴露量が直接障害の重症度に影響すると考えられている。投与された造影剤は心臓・大血管に分布したのちに毛細血管を介して細胞外腔に移行し肝臓、膵臓、脾臓、腎臓などの臓器の臓器・組織の細胞外液腔が含まれ造影剤は速やかに分布し、細胞内や脂肪組織内にはほとんど分布しないため体内分布容積が小さい。投与後100秒程度で平衡に移行した後に腎臓から体外に排泄されるが、造影剤の腎組織への高濃度初回分布時の暴露(量)、造影剤の臨床的な平衡相に分布したのちの緩やかな暴露(時間)のどちらがよりCIN発症に影響するか明らかではない。CINの危険因子としては、血清クレアチニン値の上昇、糖尿病性腎症、脱水、鬱血性心不全、貧血、高齢および腎毒性物質などとされ、中でも腎機能の低下に応じてCIN発症の危険が高いことが知られる。また、投与される造影剤の量に対して容量依存性リスクが上昇するため必要最小限の投与量に押さえることが肝要である。CIN予防としては、これまでに等張性輸液、重炭酸ナトリウム輸液、血管拡張薬、抗酸化作用のある薬剤の投与、血液透析などが臨床研究されてきているが現在CIN予防効果がある治療法としてエビデンスが確立されているのは、周術期の等張性輸液負荷のみである。腎保護機序としては、尿量の増加による尿中造影剤濃度の低下と有効循環血漿量の増加による造影剤誘発性の腎内動脈収縮の抑制が考えられる。しかし、血管外科領域における患者の多くはCIN発症危険因子を複数合併していることが多く、腎機能が低下している患者では輸液負荷が心不全の引き金となる危険性があるために予防が十分に行えないことがある。特に胸腹部大動脈留患者の経皮的ステントグラフト内挿手術や重症低心機能患者の経皮的動脈弁置換術では非常にCINリスクが高いと言える。ヨード造影剤は、分子量が600~1300dalton程度で蛋白結合率0.9%であるため血液透析によって血中から効率的に除去でき、1回の透析により60-90%の造影剤が除されることが報告されている。これらの知見に基づき、血液透析(HD)・濾過透析(HDF)・血液濾過(HF)によるCIN発症の予防効果を検証する臨床研究が主に冠動脈造影検査の患者を対象に実施されてきた。それらの研究結果を対象にしたメタ解析では、対照群との有意な予防効果は一部に認められるが一定ではなく、国内外のCIN予防ガイドラインの推奨予防治療として含まれることに至っていない。容量依存性にCINが発症すること、等張性輸液負荷により循環血液量を増やし造影剤の血中濃度を下げることが有効であることから、HDFによって迅速に循環血液から造影剤を除去することに効果があると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、「ヨード造影剤投与中の血液濾過透析による造影剤除去が造影剤腎症の予防に効果的である」という仮説に対し、胸部・腹部大動脈瘤ステント内挿手術を受ける患者を対象に手術中の血液濾過透析による造影剤除去が造影剤腎症の発症予防法としての効果を比較検討する。

### 3. 研究の方法

大阪大学医学部附属病院倫理委員会申請および承諾：本研究において、被験者の人間の尊厳および人権が損なわれないよう臨床研究を立案し大阪大学医学部附属病院未来医療開発部未来医療センターにおいて自主臨床研究の申請をしたのちに、臨床研究倫理審査委員会の承諾を得る。続いて、胸部大動脈瘤患者を臨床研究に募集する。募集にあっては、手術前に患者へ本研究の意義および重要性について説明を行い、患者説明書を使用して分かりやすく解説を行う。本研究への参加は、自由意志であり参加の有無に関わらずその後の治療には影響しないことを明らかにし、利益が損なわれないことを理解して頂く。以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。選択基準(1)胸部大動脈瘤患者のうちステントグラフト手術、経皮的動脈弁置換術を受ける患者(2)同意取得時において年齢が20歳以上100歳未満の患者で、本試験への参加にあたり十分な説明を行った後、理解をした上で患者本人の自由意思による文書同意が本人または家族得られた症例とする。胸部大動脈瘤に対するステントグラフト手術、および経皮的動脈弁置換術における腎障害の発生率は10～34%と報告され、手術中に濾過透析を行う群(以下、濾過透析群)30症例と対照群30症例に割り付ける。全症例を濾過透析群・対照群に振り分けた割付表を試験開始前に作成し、試験責任者が保管する。両群とも全身麻酔下に手術を施行し、濾過透析群では手術中に造影剤の投与があった時点からHDFを開始する。対照群では、輸液負荷による造影腎症予防のみを行う。麻酔担当医は試験分担者以外とし、全身麻酔に必要な処置、薬剤の投与については麻酔担当医に一任する。評価は術後24時間後・72時間後・96時間後の血清クレアチン濃度および生体バイオマーカー検査として、尿中neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)と尿中肝臓型脂肪酸結合タンパク(L-FABP)を評価し腎機能障害の定量的測定から障害の程度を数値化し評価を行う。副評価項目として、腎不全発症率、腎代行治療の有無および透析導入率、入院期間、周術期に記録した、血液生化学検査、尿量、尿化学検査、全身麻酔中の血圧、中心静脈圧、輸液量、動脈血ガスデータ、使用薬剤などの記録から造影剤腎症発症に影響する因子を調査する。

### 4. 研究成果

腹部大動脈瘤患者のステント内挿術において尿中neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)と尿中肝臓型脂肪酸結合タンパク(L-FABP)を測定することで腎機能障害の定量的測定から腎障害の程度を測定した。造影剤投与量と関連してNGAL, L-FABPの増加を認め、造影剤腎症発症と造影剤量の容量依存性を確認した。ヨード造影剤投与中の血液濾過透析による造影剤除去が造影剤腎症の予防に効果的であることを検証するため比較試験を計画した。計画では対象患者の術前血清クレアチン(1.6mg/dL以上)に基準を設け、中等度から高度の腎機能低下患者を対象にすることとしている。しかしながら腎機能低下患者の手術件数は非常に少なく症例数確保の困難であった。またアンギオグラフィ撮影装置の時間空間分解能の改良、造影剤の希釈や術前CT画像から血管3次元構築を利用した術中解析等により造影剤投与量を大幅に減少させることが可能となり腎機能低下患者においても血管内治療における造影剤腎症の予防が広く行われるようになった。その結果、造影剤腎症の発症は比較的希となり血液透析による造影剤除去は現実的な造影剤腎症の発症予防法ではないことが示唆された。またNGAL, L-FABP測定は腎機能障害の重症度評価に適した生体バイオマーカー検査であると考えられる。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：井口 直也

ローマ字氏名：IGUCHI NAOYA

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：助教

研究者番号(8桁): 00372623

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。