

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 (共通)

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 元 年 6 月 1 2 日現在

機関番号： 1 4 5 0 1

研究種目： 若手研究(B)

研究期間： 2016 ~ 2018

課題番号： 1 6 K 2 0 0 9 5

研究課題名 (和文) 心臓大血管手術における溶血関連急性腎障害の予防法の検討

研究課題名 (英文) The prevention of hemolysis-related acute kidney injury in cardiovascular surgery

研究代表者

久保田 健太 (KUBOTA, KENTA)

神戸大学・医学部附属病院・特定助教

研究者番号： 1 0 6 2 2 4 7 5

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 2,500,000 円

研究成果の概要 (和文) : 人工心肺を用いる心臓大血管手術患者で生じる溶血発生頻度と術後腎障害 (AKI) の発生との関連を究明した。116名の研究患者のうち、ハプトグロビン製剤が投与をされなかった患者では、人工心肺の開始より遊離ヘモグロビンが増加し、人工心肺終了30分後に最大値となった。術後AKI発生群では、術後AKI非発生群と比較して有意に血中遊離ヘモグロビン濃度の増加が生じた。また同じ患者群において、術後1日目の遊離ヘモグロビン値とNAG値に有意な相関をみとめた。現在、血中ハプトグロビン濃度の推移に関する検討も行っており、これらの情報をまとめて学術雑誌に報告予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、心臓大血管手術患者において人工心肺などにより生じる溶血と術後急性腎障害の関連を明らかにし、溶血の治療法であるハプトグロビン製剤投与と溶血および急性腎障害との関連を検討することを主たる目標としている。本研究の結果は、周術期の遊離ヘモグロビン濃度上昇が術後腎不全発症との関連を示唆している。本研究が発展することで、心臓手術術後腎障害の新たな予防法の開発につながる可能性がある。また、急性腎不全の発生メカニズムの一因の解明につながる可能性がある。

研究成果の概要 (英文) : We studied on the relationship of hemolysis and postoperative acute kidney injury in patients who had cardiovascular surgery with cardiopulmonary bypass. We studied 116 patients. Among patients without administration of haptoglobin concentrate, serum free haptoglobin was increased intra-operatively and reached maximum values at the 30 minutes after wean from cardiopulmonary bypass. The serum free haptoglobin in patients with AKI was significantly higher in compared with those without AKI. Serum free haptoglobin on the day after surgery significantly related with NAG.

Currently, we are analyzing the perioperative alternation of serum haptoglobin and its association with the risk of AKI. We are now writing the manuscript to report those findings to submit into the scientific journal.

研究分野： 麻酔

キーワード： 急性腎機能障害 心臓大血管手術 ハプトグロビン 溶血

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

1. 研究開始当初の背景

○心臓手術患者に生じる溶血

赤血球が機械的あるいは浸透圧差によって破壊される現象を、溶血と称する。溶血は、人工心肺回路内および血管内のずり応力による血球破壊や、自己血回収装置の使用や貯蔵赤血球輸血に伴う赤血球破壊などで生じる。

溶血が生じると、遊離ヘモグロビンと遊離ヘムが赤血球内より流出する。遊離ヘモグロビンは、ハプトグロビンと結合し代謝される。ハプトグロビンが枯渇すると、過剰となった遊離ヘモグロビンは、血管拡張作用をもつ一酸化窒素と結合する。一酸化窒素活性が低下すると、微小還流が障害される。また、遊離ヘモグロビンと一酸化窒素が結合し生成されたメトヘモグロビンは、キャストを形成し、尿細管を閉塞する。これらのメカニズムで溶血は腎機能障害や脳血管障害などの術後臓器障害を生じる可能性が示唆されている(J Thor Card Surg 2011)。

○術後臓器障害の発生が患者予後に与える影響

心臓手術後患者の約 50%では術後臓器障害が生じる(NEJM 2015)。心臓大血管手術患者で、術後臓器障害を発症した患者では、発症しなかった患者と比較して、死亡率が増加し、生活の質が低下する事が知られている。本邦における心臓手術を施行される患者数が年間約 6 万名であることを考慮すると、術後臓器不全発生患者数は約 3 万名となる。この術後臓器障害発生数を減少させる予防手段の確立は重要であり、本邦における医療の質の向上に必須と考えられる。本研究では溶血に着目し、この術後臓器障害発生を軽減させたい。前述の如く、溶血によって発生した遊離ヘモグロビンは、一酸化窒素の減少による微小循環障害とメトヘモグロビン増加による尿細管閉塞により、術後臓器障害の内、急性腎機能障害(AKI)に最も関連していると考えられる。

2. 研究の目的

○心臓大血管手術患者で生じる溶血発生頻度およびその重症度を明らかにする。

心臓大血管手術患者の術中・術後の血中遊離ヘモグロビンとハプトグロビン値を測定し、その周術期変化を観察する。これらの情報により、溶血発生頻度および重症度を観察する。

○心臓大血管手術患者の溶血と術後腎不全の発生との関係を明らかにする。

対象となる心臓大血管手術患者を AKI 発生群と非発生群に分け、各群での血中遊離ヘモグロビンとハプトグロビン値の変化を比較することで、溶血と術後 AKI 発生との関係を明らかにする。

3. 研究の方法

= 後ろ向き観察研究によるハプトグロビン投与と術後 AKI 発生との関連の検討 =

本研究は、当院倫理委員会によって患者の同意なしに情報を使用することが認められた単施設後ろ向き観察研究である。2008 年 1 月から 2015 年 12 月の人工心肺を用いる心臓手術患者を施行された 20 歳以上の成人を対象とし、周術期の血清クレアチニン値(sCr)と関連因子の検査値データを手でできなかった患者および術中死した患者を除外した。また、術前から透析を要した患者、胸腹部大動脈瘤置換術を施行された患者を除外した。

術後 48 時間以内の AKI 発生率を主要評価項目とした。術前 sCr を基準とし Acute Kidney Injury Network 基準(sCr : 0.3mg/dL 以上が基準値の 50%以上の増加)により AKI を診断した。また術後 48 時間以内に透析を必要とした患者も AKI と診断した。術後 48 時間以内の sCr 最大値を副次評価項目とした。

対象患者における術中ハプトグロビン投与は血色素尿すなわち尿の赤色化をもって溶血と診断し、担当麻酔科医がハプトグロビン製剤投与を判断した。2000 単位をまず投与し、血色素尿が持続する場合はさらに 2000 単位を追加投与した。

術前情報として、年齢・性別・体重・ヘモグロビン値・eGFR・左室内径短縮率・Euro Score 2・高血圧・糖尿病・心房細動・CVS 既往・IABP 使用を電子カルテより収集した。また、手術情報として、術式・手術時間・CPB 時間・術中赤血球輸血・術者の情報を収集した。

= 前向き観察研究による周術期溶血と術後 AKI 発生との関連の検討 =

○対象患者の抽出および説明と同意

当該施設では、手術予定患者の術前情報の確認、施行術式および麻酔法の決定が、手術 1 週間前に行われている。術前外来の際に、対象患者の抽出および研究の説明と文書による同意の取得を行う。

○周術期血中遊離ヘモグロビン・ハプトグロビン値・メトヘモグロビン値の測定

麻酔導入後・人工心肺開始 1 時間後および 2 時間後、人工心肺終了後 0.5 時間後、ICU 入室後、術後 1 日目の朝における血中遊離ヘモグロビンおよびハプトグロビン値を測定する。

○術後急性腎不全の診断

術後腎不全の診断は、術前血清クレアチニン値と術後 48 時間以内の最大血清クレアチニン値を使用し、AKIN 定義に則って行う。具体的には、術前値よりも 0.3mg/dL 以上の増加、あるいは術前値 50%の増加が生じた患者を、術後腎不全発生と判断する。

○尿中微量アルブミン・尿中 NAG の測定

尿中微量アルブミン・尿中 NAG は、急性の糸球体および尿細管障害のマーカーとして報告されている。本研究では、尿中微量アルブミン・尿中 NAG・血中 BNP を、麻酔導入後・術後 ICU 入室後・術後 1 日目の朝に測定する。

○情報のデータベース化

対象患者の術前情報・施行手術・麻酔法・患者重症度をデータベース化する。ICU 滞在日数・人工呼吸期間・生死などの予後情報についても調査する。

4. 研究成果

= 後ろ向き観察研究によるハプトグロビン投与と術後 AKI 発生との関連の検討 =

人工心肺を使用した心臓血管手術患者 1740 名のうち、血清クレアチニン値の情報がなかった 135 名、胸腹部大動脈瘤置換術患者 216 名、術前透析患者 50 名、他の情報がなかった 13 名を除外し、1326 名が本研究の対象とした。1326 名のうち 338 名(25.5%)が術後 AKI を発症した。

ハプトグロビン投与と交絡因子：対象患者 1326 名の 260 名(19.6%)が術中にハプトグロビンを投与された。投与量は、244 名が 2000U、16 名が 4000U であった。ハプトグロビン投与群では非投与群に比し有意に体重が大きく($p<0.001$)、術前 Hb が高く($p<0.001$)、術前 eGFR が低く($p=0.03$)、心房細動既往が少なく($p<0.001$)、緊急手術であることが少なく($p=0.005$)、手術時間と人工心肺時間が長く($p=0.005$)、赤血球輸血量が多かった($p=0.02$)。また、担当術者も有意に異なった。年齢、性別、左室内径短縮率、EuroSCORE2、高血圧既往、糖尿病既往、心臓手術の既往、IABP 使用は 2 群間で有意差はなかった。

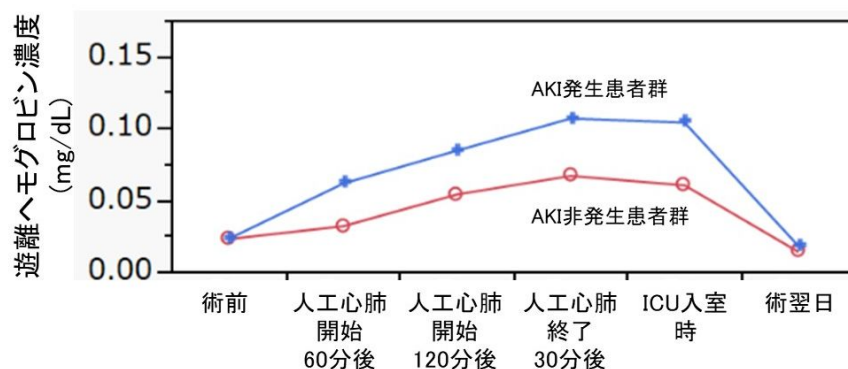
全患者群で、ハプトグロビン投与群の術後 AKI 発生率は 24.6%(260 名中 64 名)で、非投与群の 25.7%(1066 名中 274 名)と有意差はなかった($p=0.72$, odds ratio 0.94(95%CI: 0.69-1.29))(Table 2)。sCr 最大値の中央値は、ハプトグロビン投与群では 1.04(IQR: 0.81-1.31)mg/dL で、非投与群の 0.98(IQR: 0.77-1.34)mg/dL と有意差はなかった($p=0.58$)。

ハプトグロビン投与群と非投与群の患者背景に有意な差が存在したため、その交絡を調節するために propensity score matching を行なった。マッチングにより、それぞれの群 249 名が選択された。全ての変数の標準化平均差は 0.1 以下になり、マッチされた共変数の均衡は改善された(Table 1)。ハプトグロビン投与群の術後 AKI 発生率は 22.5%で非投与群の 30.9%に比し有意に低かった($p=0.033$, odds ratio 0.65(95%CI: 0.43-0.97))(Table 2)。sCr 最大値の中央値はハプトグロビン投与群では 1.01(IQR: 0.80-1.26)mg/dL で、非投与群の 1.05 (0.81-1.47)mg/dL に比し有意に低かった($p=0.041$)。

感度解析のために術後 AKI 発生リスクに関する多変量解析を行なった結果、ハプトグロビン投与は有意に独立して術後 AKI 発生リスクの軽減に関連した($p=0.029$, adjusted odds ratio 0.54 (95%CI: 0.31-0.93))。

= 前向き観察研究による周術期溶血と術後 AKI 発生との関連の検討 =

人工心肺を用いる心臓大血管手術患者で生じる溶血発生頻度と術後腎障害 (AKI) の発生との関連を究明した。116 名の研究患者のうち、ハプトグロビン製剤が投与をされなかった患者では、人工心肺の開始より遊離ヘモグロビンが増加し、人工心肺終了 30 分後に最大値となった。術後 AKI 発生群では、術後 AKI 非発生群と比較して有意に血中遊離ヘモグロビン濃度の増加が生じた(下図)。また同じ患者群において、術後 1 日目の遊離ヘモグロビン値と NAG 値に有意な相関をみとめた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Haptoglobin Administration in Cardiovascular Surgery Patients: Its Association With the Risk of Postoperative Acute Kidney Injury.

Kubota K, Egi M, Mizobuchi S

Anesth Analg. 2017 124(6):1771-1776

Acute kidney injury after cardiac surgery: preventable event?

Kubota K, Egi M, Mizobuchi S

J Anesth. 2017 31(5):643-644.

〔学会発表〕(計6件)

Relationship between preoperative serum haptoglobin concentration and postoperative acute kidney injury in cardiovascular surgery patients with chronic renal impairment
Kenta Kubota, Moritoki Egi, Satoshi Mizobuchi

29th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine(10/1 - 10/5)
Milano

The Intraoperative Administration of Haptoglobin in Cardiac Surgery Patients With Chronic Renal Impairment; Its Association With Decreased Risk of Postoperative Acute Kidney Injury

Kenta Kubota, Moritoki Egi, Shohei Makino, Satoshi Mizobuchi

American society of anesthesiology 2015 (10/25) (San diego)

The Relationship between Intraoperative Administration of Haptoglobin and Postoperative Acute Kidney Injury in Valve Surgery

Kenta Kubota, Moritoki Egi, Satoshi Mizobuchi

UNIVERSITY OF WASHINGTON-KOBE UNIVERSITY SYMPOSIUM ON CELL SIGNALING (9/10)(Washington)

心臓手術中のハプトグロブリン投与による術後腎障害発生リスク低下は、術前腎機能低下患者でより強い

小阪 円、江木 盛時、久保田 健太、小幡 典彦、出田 眞一郎、溝渕 知司

日本麻酔科学会第65回学術集会 (5/17-5/19) (最優秀演題賞)

心臓大血管手術患者における術前ハプトグロビン低値は、術後急性腎障害の発生と関係する

久保田健太、中川明美、江木盛時、眞田かなえ、出田眞一郎、溝渕知司

日本麻酔科学会第63回学術集会(5/26-5/28) 福岡

心臓弁膜症手術患者における術中ハプトグロビン投与と術後急性腎障害との関係

久保田 健太、巻野 将平、北原 淳一郎、本山 泰士、江木 盛時、溝渕 知司

日本麻酔科学会 第62回学術集会 (5月30日)(神戸市)

〔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〕

特になし。

(1)研究分担者

特になし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：江木盛時、溝渕知司

ローマ字氏名：Moritoki Egi, Satoshi Mizobuchi

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。