

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 4 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17253

研究課題名(和文)急性腎障害後の予後予測因子に関する前向き研究

研究課題名(英文)A prospective cohort on prognostic factors for acute kidney injury

研究代表者

村島 美穂(Miho, Murashima)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教

研究者番号：40771837

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文):予備解析で、eGFR、ヘモグロビン濃度ともにAKIを起こした症例で長期に低かった。一方、エリスロポエチン(EPO)の血中濃度はAKI症例の方が高い傾向にあった(p for interaction 0.08)。また、ln(フェリチン/TSAT)で定義した鉄囤い込み指数(慢性炎症の指標)は、AKIを起こした症例で高い傾向にあった。AKIを起こした症例でもEPO産生能は保たれており、貧血が起こるのはむしろ、慢性炎症による鉄囤い込みが起こるからであることを示唆する結果となっている。腎容積はeGFRと独立してAKIと関連しており、腎容積が小さい症例では、RAS阻害薬投与でAKIが多かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AKI後の慢性炎症の遷延が貧血や予後の悪化につながっていることを示唆する結果であった。このことは、AKIの予後を改善するために、慢性炎症の病態を解明し、介入することが必要であることを示唆しており、今後の研究につながるものであった。また、腎容積とAKIの関連が示され、腎容積の大小によりRAS阻害剤のAKIに及ぼす影響が異なることを示した。腎容積は非侵襲的に測定できる値であり、腎容積がAKIのハイリスク群の同定や周術期マネジメントに応用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文):Our preliminary analyses showed that eGFR and hemoglobin levels were lower among those who developed acute kidney injury (AKI) over one year after cardiac surgeries. On the other hand, erythropoietin levels were higher among those with AKI (p for interaction 0.08). Also iron sequestration index defined by ln(ferritin/transferrin saturation) (a marker of chronic inflammation) was higher among those with AKI. These results suggest that the potential for erythropoietin production was preserved even after AKI but anemia might develop due to chronic inflammation and iron sequestration. Total kidney volume was associated with AKI, independent of eGFR. RAS inhibitors use was associated with higher incidence of AKI among those with smaller kidney volume.

研究分野：急性腎障害

キーワード：急性腎障害 心臓血管外科手術

1. 研究開始当初の背景

AKI を起こした患者は背景因子を調整しても、長期的に死亡率、心血管系イベント発症率、末期腎不全への進行率が高いことはよく知られている (See EJ et al, *Kidney Int* 2019; 95: 160-172)。さらに我々は、後ろ向きコホート (NARA-AKI Cohort) で AKI は感染による入院、悪性腫瘍の独立した予測因子であることを示している (Tagawa M, et al. *J Nephrol* 2019; 32: 967-975)。しかし、AKI を起こした患者の予後がなぜ悪いか、そのメカニズムについては解明されていない。我々は、NARA-AKI Cohort において、AKI は全死亡の有意な予測因子であるが、慢性炎症のマーカーである血清アルブミンと CRP で補正すると AKI は全死亡の有意な予測因子ではなくなること、つまり AKI の背景にある慢性炎症が AKI の予後が悪い要因ではないかということを示している (Murashima M et al. *Sci Rep* 2019; 9: 20260)。また、AKI を起こした患者では、慢性炎症、免疫能低下の指標である neutrophil-to-lymphocyte ratio が上昇していること、ヘマトクリットが低下していることを示している (Tagawa M et al. *J Nephrol* 2019; 32: 967-975, Nishimoto M, Murashima M, et al. *Clin Kidney J* 2020; 14: 673-680)。これらのデータから、AKI を起こした患者の予後が悪いことには古典的なリスク因子 (血圧、蛋白尿、脂質、血糖、喫煙など) だけではなく、慢性炎症、免疫能低下、貧血などが複雑にかかわっているのではないかと考えた。そのため、本研究で、AKI 発症に関わる因子、AKI を起こした後の患者に起こっている腎機能や古典的リスク因子以外の変化、長期予後と関連する因子を前向きコホートで多角的に検討することを考えた。

2. 研究の目的

本研究では前向きコホート研究で AKI 発症に関わる因子、AKI を起こした後の患者に起こっている腎機能や古典的リスク因子以外の慢性炎症、貧血などの変化、さらに後ろ向きコホートである NARA-AKI では評価できていない骨代謝についても評価を行い、アウトカムとの関連を検討することを目的とする。アウトカムとして、全死亡、腎機能に加えて、心血管系イベント、感染症、悪性腫瘍、骨折、functional status、QOL についても多面的に評価する。

3. 研究の方法

- 研究デザイン：前向きコホート研究
- 対象患者：AKI ハイリスク患者である CKD 患者で、心臓血管外科手術を受ける患者
- 除外基準：入院前から透析を行っていた症例
入院中に妊娠中の患者
緩和医療が行われている患者
腎移植患者
糸球体腎炎、血管炎による AKI

- プロトコール

前向きコホートであり、症例登録時、3 か月後、6 か月後、1 年後、2 年後に以下に記載するデータを収集する。これらのデータは慢性腎臓病患者に、保険診療の範囲内で施行される検査であり、腎疾患の評価として必要であるため行う。腎臓内科紹介前に、各科ですでに検査が行われていれば、そのデータをカルテより抽出する。また、各デー

夕収集ポイントで、血清と尿の保存検体を採取し、保存する。

基本的には外来での、データ収集を予定するが、症例登録時や各データ収集ポイントで、被験者が入院中であれば、入院中のデータ収集もあり得る。登録のタイミングによって2年後のデータ収集ができない場合は1年後までのデータを解析に用いる。

観察・検査項目

同意書取得時（術前あるいは化学療法開始1か月前までを許容する。心エコー、腹部エコー、CTについては3か月前までを許容とする）:

患者背景（年齢、性別、合併症の有無、投薬内容）

身体所見：血圧、脈拍、身長、体重

検査：血算、肝機能、腎機能、脂質、血糖、HbA1c、尿定性、沈査、尿蛋白定量、尿生化学、レニン活性、アルドステロン、BNP、Ca、P、Mg、intact PTH、静脈血ガス、貧血があればFe、TIBC、フェリチン、VitB12、葉酸、Zn、Cu、エリスロポエチン、胸部レントゲン、心電図、心エコー、ABI、腹部エコーあるいはCT

その他：functional status, SF-36（アンケート調査）

3か月後、6か月後（前後1か月を許容範囲とする）

AKIを起こした患者については、AKIのstage、持続期間、腎機能の回復の有無（回復の定義はベースラインのCreから0.3mg/dL以内の上昇あるいは150%未満の上昇とする。）

以下はAKIの有無にかかわらず、データを収集する。

病歴：心血管系イベント、感染症、悪性腫瘍（再発及び新規診断）、骨折の発症の有無、投薬内容

身体所見：血圧、脈拍、身長、体重

検査：血算、肝機能、腎機能、脂質、血糖、HbA1c、尿定性、沈査、尿生化学

AKIの1年後、2年後（前後1か月を許容範囲とする）

同意書取得時と同じデータ

今後、新規のマーカーを測定できるよう、各ポイントで、血液10mL、尿検体20mLを余分に採取し、匿名化（対応表なし）した上で、保存する。

統計学的事項

- AKI群と対照群で腎機能、尿蛋白、貧血、骨代謝、炎症のマーカーの推移を混合効果モデルで比較する。
- Cox回帰モデルを用い、AKIと全死亡、心血管系イベント、入院を必要とする感染症、悪性腫瘍、骨折の関連を検討する。腎機能、尿蛋白、貧血、骨代謝、炎症のマーカーを調整因子として一つずつ加えていくことで、AKIのアウトカムに対するハザード比が変化するか検討し、AKIとアウトカムの関連の交絡因子であるかを検討する。有意な交絡因子については媒介分析(mediation analysis)も行う。
- 全死亡を競合リスクとした競合リスクモデルでも同様の解析を行う。
- AKIからの回復の予測因子については、ロジスティック回帰で解析を行う。

- AKIからの回復までの期間の予測因子については、Cox回帰で解析を行う。

4. 研究成果

これまでの予備解析で、年齢、性別、喫煙歴で補正すると腎機能の指標である eGFR は統計学的には有意ではないが、AKI を起こした症例で術後 1 年に渡り、長期に低い傾向にあった。ヘモグロビン濃度は AKI を起こした症例で低いが、年齢、性別、喫煙歴、時間依存性の eGFR、フェリチン、トランスフェリン飽和度 (TSAT)、鉄剤投与量で補正すると AKI の有無で差はなかった。一方で、エリスロポエチンの血中濃度は同じ説明変数とヘモグロビン濃度で補正したところ、AKI 症例の方が高い傾向にあった (p for interaction 0.08)。また、 $\ln(\text{フェリチン}/\text{TSAT})$ で定義した鉄困い込み指数 (Iron sequestration index, 慢性炎症の指標) は、年齢、性別、eGFR、喫煙歴、ヘモグロビン濃度、鉄剤投与量で補正すると統計学的に有意差はないものの、AKI を起こした症例で高い傾向にあった。まだ症例数が少ないため、断定的なことは言えないが、AKI を起こした症例でもエリスロポエチン産生能は保たれており、貧血が起こるのはむしろ、慢性炎症による鉄困い込みが起こるからであることを示唆する結果となっている。また、エリスロフェロン、ヘプシジンについては、検体がすべて集まってから ELISA による測定を行う予定である。また、腎容積と AKI の関連を今後前向きコホートで解析していく予定であるが、その予備解析を後ろ向きコホートで施行し、腎容積が eGFR と独立した AKI の予測因子であること、腎容積が小さい症例で、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系阻害剤使用例で AKI が多いが、腎容積が大きい症例ではこれらの薬剤使用例で、むしろ AKI が少ないことを明らかにした。

学会発表

1. Kasugai T, Murashima M, Tomonari T, Ono M, Mizuno M, Hamano T. Kidney volume is a predictor of AKI following cardiovascular surgery independent of eGFR. American Society of Nephrology, Kidney Week, Orland Florida, November 2022
2. Takahisa Kasugai, Miho Murashima, Tatsuya Tomonari, Minamo Ono, Masashi Mizuno, Takayuki Hamano. Lower kidney volume is associated with acute kidney injury following cardiovascular surgery independent of eGFR. 第 66 回日本腎臓学会学術総会 2023 年 6 月横浜
3. Kasugai T, Murashima M, Tomonari T, Ono M, Mizuno M, Hamano T. Smaller kidney volume is associated with AKI following cardiovascular surgery, especially among patients treated with renin-angiotensin system inhibitors. American Society of Nephrology, Kidney Week, Nov 2023, Philadelphia

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kasugai T, Murashima M, Tomonari T, Ono M, Mizuno M, Hamano T
2. 発表標題 Smaller kidney volume is associated with AKI following cardiovascular surgery, especially among patients treated with renin-angiotensin system inhibitors
3. 学会等名 American Society of Nephrology, Kidney Week, Nov 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takahisa Kasugai, Miho Murashima, Tatsuya Tomonari, Minamo Ono, Masashi Mizuno, Takayuki Hamano
2. 発表標題 Lower kidney volume is associated with acute kidney injury following cardiovascular surgery independent of eGFR
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会2023年6月横浜
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------