

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17848

研究課題名（和文）TAVI後急性腎障害の早期診断に有用な新規バイオマーカーの確立

研究課題名（英文）Clinical usefulness of biomarkers as a postoperative acute kidney injury in patients undergoing TAVI

研究代表者

小幡 由美（Obata, Yumi）

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80410091

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：TAVI実施後の腎機能を早期に評価できるバイオマーカーを検査し、尿中L-FABPとClusterinが早期のAKI診断に有用であった。術前尿中L-FABPはAKI発症予測に、術後4時間ClusterinはAKI早期診断に有用であり、術前の推算糸球体濾過量（eGFR）と組み合わせることで特異度が上昇し診断精度が上昇する、という研究結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦は、世界有数の長寿国のため平均寿命は年々延びており、高齢者増加に伴い開心術に耐術能のないAS患者が増加している。TAVIは低侵襲な血管内治療であり今後増加すると考える。TAVIが適応となる患者は、開心術に耐術能がない高リスク患者となるため、術後AKIは4～30%と報告されている。近年、本邦では透析人口が増えており、AKIによって入院が延長することを考慮すると、腎機能障害患者の医療費に占める割合はさらに増加することが予想される。AKIの早期診断により、早期介入が可能となれば、AKIから腎不全への進行を回避できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated biomarkers for early evaluation of renal function after TAVI, and found that urinary L-FABP (liver fatty acid binding protein) and Clusterin were useful for early diagnosis of AKI. Preoperative urinary L-FABP was useful for predicting the onset of AKI, and 4-hour postoperative Clusterin was useful for early diagnosis of AKI. The study results showed that the combination of preoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR) increased specificity and diagnostic accuracy.

研究分野：麻酔学

キーワード：急性腎障害

## 1. 研究開始当初の背景

本邦は、世界有数の長寿国のため平均寿命は年々延びており、高齢者増加に伴い開心術に耐術能のない大動脈弁狭窄症 (aortic valve stenosis, AS) 患者が増加している。現在、本邦における AS の標準治療は大動脈弁置換術(開心術)であるが、TAVI は低侵襲な血管内治療であり今後増加すると考える。聖マリアンナ医科大学病院は、TAVI 専門施設であり、2016 年開始以降年間約 120 件施行しており、平均年齢は 83 歳であった。TAVI が適応となる患者は、低心機能、呼吸機能低下、腎機能低下、脳血管障害など開心術に耐術能がない高リスク患者となるため、術後 AKI は 4~30%と報告されている。近年、本邦では透析人口が増えており、AKI によって入院が延長することを考慮すると、腎機能障害患者の医療費に占める割合はさらに増加することが予想される。AKI の早期診断により、早期の点滴加療と腎血流を保つ血圧管理が可能となれば、AKI から腎不全への進行を回避できる可能性がある。

AS 患者の術中管理は、麻酔薬による血管拡張作用に対して、十分な循環血液量を維持し、末梢血管抵抗が低下しないように管理するが、特に TAVI の術中管理では、循環血液量を維持するために約 2 時間という短時間に 1500~2000ml の輸液を負荷するため、術後採血では、血液希釈により血清 Cr 値は低値を示し、尿量も利尿剤使用によって正確な評価ができないという問題点がある。また、TAVI 後 AKI 診断のガイドライン VARC2 では、血清 Cr 値と尿量を 1 週間は観察し診断することを推奨しており、AKI 診断が確定するまでに最長で 1 週間要するため、さらに診断が遅延するという問題点がある。また、TAVI 患者は、術前から慢性腎障害(CKD)の割合が高く、CKD は心血管イベントの危険因子といわれており、AKI 発症の危険因子ともいわれている。CKD 患者が AKI を発症すると CKD のステージが進行するといわれており、長期的にも合併症の増加が予想される。したがって、AKI の早期診断により、CKD のステージ進行を予防することは重要な課題である。以上の背景により、本研究では、AKI の早期診断に有用なバイオマーカーの検討を行う。

## 2. 研究の目的

当施設において、TAVI は年間約 100 例以上施行している。この治療が開始してからこれまでの 250 症例中、AKI の頻度は約 10%であった。研究期間の最初の 2 年半で約 240 症例を解析し、最終年度に TAVI 後 AKI 早期診断におけるバイオマーカー有用性について明らかにする。AKI を早期に反映するバイオマーカーとして、尿中 L-FABP、NGAL と新規マーカーの Clusterin、TIMP2 が有用であるかを検証する。また、これらのバイオマーカーを組み合わせることによって診断精度が向上するかどうかを検証する。さらに、これらのバイオマーカーが、AKI から CKD へ進行する予測因子となるかどうかを検証する。

## 3. 研究の方法

試験デザイン 前向き観察研究

試験アウトライン

対象：2020 年~2022 年の 3 年間に、TAVI を受ける待機手術患者のなかで、本研究についての同意が術前に得られた者(同意は、研究代表者が本人及び家族より取得)除外基準：透析患者、緊急症例の患者

測定時点：以下の時点で血圧・心拍数、尿量、採血および採尿をする。(1)手術前(手術直近のもの)、(2)当日朝、(3)手術終了時、(4)病棟帰室 4 時間後、(5)術後 1 日目、(6)術後 2 日目、(7)術後 3 日目(検体は、患者受け持ち看護師が採取する)

血液・尿検査項目：各時点での尿中 L-FABP・NGAL・Clusterin・TIMP2 と血清 Cr および GFR を ELISA により測定、算出する。

## 4. 研究成果

研究代表者はこれまでの研究で、TAVI 実施後の腎機能を早期に評価できるバイオマーカーを検討し、尿中 L-FABP(liver fatty acid binding protein)と Clusterin が早期の AKI 診断に有用と報告した。さらに、術前尿中 L-FABP は AKI 発症予測に、術後 4 時間 Clusterin は AKI 早期診断に有用であり、術前の推算糸球体濾過量(eGFR)と組み合わせることで特異度が上昇し診断精度が上昇した。

TAVI 後の AKI 診断において、L-FABP は POD2、3 に上昇しており、ピークが明確であるため、腎臓のダメージを鋭敏にとらえていたと考えられる。アルブミンと NAG は、術前にも群間の有意差

があったため、TAVI による腎臓への影響をとらえることに関しては鋭敏とはいえないと考えられた。

また、TAVI 後の Acute Kidney recovery(AKR)は、術後に腎機能が改善する概念として近年報告されつつあるが、AKR の定義は一定しておらず血清 Cr の低下と生命予後との関連は不明といわれている。TAVI 患者の生命予後予測における尿中バイオマーカー (L-FABP、TIMP2 × IGFBP7、Clusterin) の有用性を検討した。TAVI 後 AKI に加え、AKR の生命予後は悪く、特に CKD 症例は AKI、AKR 発症のリスクが高いという結果であった。術前に CKD3b より腎機能が悪い症例は、今後さらに、血清 Cr 以外に予後予測に有用なバイオマーカーの検討が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小幡由美 井上莊一郎
2. 発表標題 経カテーテル的大動脈弁留置術後Acute Kidney Recoveryと尿中バイオマーカーの検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第70回学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小幡由美, 奥田紘隆, 染村悠, 吉川昂成, 内藤善介, 井上莊一郎.
2. 発表標題 経カテーテル的大動脈弁留置術後慢性腎障害に関与する因子の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小幡由美, 奥田紘隆, 染村悠, 吉川昂成, 内藤善介, 井上莊一郎.
2. 発表標題 経カテーテル的大動脈弁留置術後慢性腎障害に関与する因子の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第67回学術集会
4. 発表年 2020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
---------	---------