

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591733

研究課題名（和文） 小児心臓術後の腎不全。早期発見法の確立

研究課題名（英文） Acute Kidney Injury after pediatric cardiac surgery -New tool for early detection of acute kidney injury-

研究代表者

戸田 雄一郎 (TODA YUICHIRO)

岡山大学・岡山大学病院・講師

研究者番号：00379786

研究成果の概要（和文）：小児心臓手術後の急性腎傷害の発生頻度もよくわかっていない。まずはどの程度の頻度で、どのくらいの重症度の急性腎傷害が発生しているかを把握する（2年間の症例の蓄積）。また同時に採尿を行い、尿中に分泌されるバイオマーカーを測定し早期発見に寄与するかを検討した。NGALという物質が急性腎傷害患者において尿中、血中で上昇するという報告がたくさんあり、当初はNGALを測定したが、本研究からは小児心臓術後患者では腎傷害の発生とNGALの値の関連は認めなかった。しかし、腎傷害を発生する患者では有意に尿中のアルブミンの分泌が高まっていた。

研究成果の概要（英文）：There is no study describing incidence of acute kidney injury in pediatric cardiac surgical patients. The epidemiology for acute kidney injury in pediatric cardiac patients was found from 2 years prospective study. Besides, urinary biomarkers were also assessed for early detection of acute kidney injury. Initially, NGAL was measured for the urinary biomarker for acute kidney injury. However, NGAL level was not different between AKI and non-AKI patients. We found the increased urinary albumin level in children with acute kidney injury after pediatric cardiac surgery.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：心臓麻酔，小児麻酔，集中治療

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：小児心臓手術，急性腎傷害，アルブミン，NGAL

1. 研究開始当初の背景

小児心臓手術後にはある程度の腎不全患者が生じる。しかし、その頻度や程度はわかっていない。成人の心臓術後では10-30%の確立で急性腎不全が発症する。急性腎不全の何割かは透析を必要とし、透析となった場合は死

亡率が上昇する。小児においてはいまだはつきりと発症率や重症度などがわかっていない。もともと腎傷害の判定や重症度評価を行う基準がなかったこの分野であったが、近年成人の領域ではRIFLE分類、もしくはAKIN分類が主流となって用いられており、腎傷害

を報告する場合もこれらの分類をしようしていることが多い。小児での報告は少ないがRIFLE分類の小児版pRIFLEが一般的と思われる。これは血清クレアチニンの数値および年齢に応じた定数を用いて予測糸球体濾過量(eGFR)から重症度を判定するものである。もともとのeGFRから25%低下した場合がRisk, 50%以上はInjury, 75%以上もしくは絶対値でeGFRが35未満の場合はFailureと判定される。さらにこれが長期に継続した場合, Loss, End stageと分類され, これらの頭文字を採用してRIFLEとなっている。開始当初ではこの分類を小児心臓術後患者に応用したものはない。

また前述のように一旦発症すると重症となり, 予後が悪くなり死亡率も上昇するため, 早期発見, 早期介入が重要となる。早期発見の方法は現在では尿中や血中のバイオマーカーを用いることが主流である。成人領域では血中のバイオマーカーも測定されているが, 小児で採血量が多くなることを考えるとまず尿中マーカーを判断することが必要不可欠と思われた。NGALに関しては小児心臓領域でも, 上昇すると腎傷害とよく相関すると報告されていた。しかし, 数値の上昇と重症度が反映されるかまでは検討されていない。また報告された人数も少なくまだ絶対的なマーカーとは呼べない。バイオマーカーにはNGALのほか, シスタチンC, KIM-1などが報告されているが, NGALについてはいくつかの研究にて腎傷害時に上昇するといわれている。代表的なものにはAnn Intern Med誌に掲載された論文で, 救急外来に到着した際の尿から測定したNGALの値が高いと腎傷害を発症する可能性が高くなるとのことであった。そこでこれら腎傷害のバイオマーカーが小児心臓術後の腎傷害においても利用可能か, またどの程度腎傷害患者が発生するのか, ということを検討することが望まれた。

2. 研究の目的

まず最初に小児における心臓術後の急性腎不全の発症の頻度を探ることを目的とする。また同時に早期発見の方法を確立する。

3. 研究の方法

2010年および2011年に当院集中治療部に入室する18歳以下の小児の心臓手術後の患者さんを対象とする。特に人工心肺を使用した患者さんのデータを主に収集する。患者背景(年齢, 身長, 体重, 性別, 疾患, 手術方法, 手術の難易度カテゴリー, 術前クレアチニン), および手術関連項目(人工心肺時間, 大動脈遮断時間, 低体温下循環停止の有無, 人工心肺中の管理温度)を記録する。クレアチニンを手術前, 術後と毎日血液検査より収集する。集中治療部診療録から毎日の尿量を記録する。

また術後1時間時に採取した尿はNGALおよび尿中アルブミン, 尿中クレアチニンを測定に使用する。クレアチニン, 尿量から以下の表をpediatric RIFLE腎不全の分類をおこなう。またeCCLの計算には年齢に応じた定数, 身長, クレアチニンの値を使用する。

Table 6 | Pediatric-modified RIFLE (pRIFLE) criteria

	Estimated CCI	Urine output
Risk	eCCI decrease by 25%	<0.5 ml/kg/h for 8h
Injury	eCCI decrease by 50%	<0.5 ml/kg/h for 16h
Failure	eCCI decrease by 75% or eCCI <35 ml/min/1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h for 24h or anuric for 12h
Loss	Persistent failure >4 weeks	
End stage	End-stage renal disease (persistent failure >3 months)	

eCCI, estimated creatinine clearance; pRIFLE, pediatric risk, injury, failure, loss and end-stage renal disease.

人工呼吸を要した時間, 集中治療室の滞在日数, 最終的な予後(死亡, 生存)について検討し, 腎不全の発症と関連があるか解析する。さらに循環ではエピネフリンの使用, ECMOの使用, 不整脈の発生の有無, 循環安定のためのステロイドの使用, ペースメーカーの使用, などの項目について調査する。呼吸では, 再挿管の有無, 一酸化窒素使用の有無, 鼻CPAPの有無などについても検討する。腎傷害の発生は腹膜透析(PD)の施行を測定することで補足する。また, 背景や手術関連項目が腎傷害の発生に関連するかも検討する。尿中のNGALなどがpediatric RIFLE分類の群分けで差があるかどうか, すなわちrisk→Injury→Failureと進むにつれて尿中NGALが上昇するのか, といったことを検討する。尿中のNGALや尿中アルブミンは尿の濃淡に左右される可能性があるため同時に尿中のクレアチニンを測定し, クレアチニン値で補正して解析を行った。

4. 研究成果

2年間の追跡で心臓手術を受けICUに入室した18歳未満の患者は506名であった。そのうち330名が急性腎傷害と診断された。重症度によって分類するとRiskリスク(急性腎不全軽度)が190名, Injury傷害(中等度)が40名, Failure不全(高度)が100名であった。すなわち予備軍も含めると術後の患者の60%は急性腎傷害となっていることが理解された。早期発見法の一環としてNGALは約半数の患者で手術直後に測定したが, 急性腎不全を予測できるマーカーとはならない結果であった。手術直後の尿中NGALの測定値は, 腎傷害群6.3 ng/ml (95%信頼区間 3.4 - 9.2)と正常群7.2 ng/ml (95%信頼区間 4.0 - 10.3)であり有意差はなかった(p値 = 0.69)。腎傷害群はRisk, Injury, Failureを含んでいる。当初予定していたNGALでの腎傷害早期発見は困難と判断された。別のマーカーとして, 保存した検体で尿中のアルブミンを測定し, 手術直後の尿中アルブミン量が腎傷害の発症と相関すること

が認められた。非腎傷害群 21.8 mg/L, 軽度腎傷害群 31.9 mg/L, 中等度傷害群36.3 mg/L, 高度傷害群 83.5 mg/Lで重症度に応じて尿中アルブミン排泄が上昇した。また腎傷害の発症は年齢が小さいほど発症しやすいことも判明した。尿中アルブミンは腎傷害とくに高度(Failure)の患者群で高値で, 尿中アルブミンの値から予測できると判定された。そのハザード比は5.9であった。また尿中アルブミンの値と術前術後のクレアチニンの比の間には相関関係がみとめられた。軽度から高度障害まですべての腎傷害を受けた患者と非傷害患者に分けて検討したところ, 死亡率には両群間で有意差はなかった。しかしICU滞在日数は腎傷害群で有意に長かった(12 vs 5日)。また人工呼吸の時間も腎傷害群において長かった(226 vs 40時間)。乳酸値の最大値も腎傷害群において有意に高値であった(4.0 vs 2.9 mmol/L)。また循環安定のために使用したステロイドも多かった(15.3% vs 1.3%)。補助循環を使用して管理した症例も腎傷害群で多かった(2.3% vs 0%)。最後に腹膜透析の施行患者も腎傷害群で有意に多い結果となった(11.8% vs 0%)。要約すると, 18歳未満の小児心臓術後では約3分の2の患者さんに軽度以上の急性腎傷害を発症していることがわかった。発症患者さんは年齢が若い傾向が強かった。また尿中アルブミンが早期発見のマーカーになり得ると思われた。以上より, 今後は年齢の小さい小児に対してアルブミンを測定しつつ効果の期待できる治療を適応する研究が必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 10 件)

- ① Hypoalbuminemia at ICU Admission Predicts Postoperative Acute Kidney Injury in Children After Cardiac Surgery. Kentaro Sugimoto, Yuichiro Toda, Tatsuo Iwasaki, Kazuyoshi Shimizu, Tomoyuki Kanazawa, Noriko Ishii, Hirokazu Kawase, Kiyoshi Morita. American Society of Anesthesiologists annual meeting 2012/10/14, Washington DC, (USA)
- ② Long-Term Outcomes in Children With Congenital Heart Disease After Cardiac Surgery: Impact of Acute Kidney Injury During the Postoperative ICU Stay. Yuichiro Toda, Tatsuo Iwasaki, M. D., Kazuyoshi Shimizu, M. D., Tomoyuki Kanazawa, M. D., Noriko Ishii, M. D., Hirokazu Kawase, M. D., Kentaro Sugimoto, M. D., Moritoki Egi, M. D., Hiroshi Morimatsu, M. D., Kiyoshi Morita. American Society of Anesthesiologists annual meeting 2012/10/14, Washington DC, (USA)
- ③ 小児心臓術後の腎傷害。杉本健太郎, 戸田雄一郎。第18回日本小児麻酔学会。2012年9月28日, 下野市
- ④ 小児心臓手術後の急性腎障害(AKI)におけるpRIFLE criteria の予測クレアチニンクリアランスを用いた診断と尿量を用いた診断の比較。杉本健太郎, 戸田雄一郎, 岩崎達雄, 清水一好, 金澤伴幸, 石井典子, 森田潔, 笠原真悟, 佐野俊二, 馬場健児, 大月審一。第48回日本小児循環器学会総会・学術集会。2012年7月6日。京都
- ⑤ 尿中NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) と小児心臓外科術後患者の術後腎不全に関する検討。杉本健太郎, 戸田雄一郎, 金澤伴幸, 清水一好, 岩崎達雄, 森田潔。第59回日本麻酔科学会学術集会。2012年6月8日, 神戸
- ⑥ Incidence of Acute Kidney Injury after cardiac surgery in children: comparison between creatinine and urine output components in pRIFLE. Kentaro Sugimoto, Yuichiro Toda, Kazuyoshi Shimizu, Tatsuo Iwasaki, Tomoyuki Kanazawa, Kiyoshi Morita. ASA annual meeting 2011/10/16. Chicago, (USA)
- ⑦ Urinary Albumin as a Biomarker for Acute Kidney Injury in Children After Cardiac Surgery. Yuichiro Toda, Kentaro Sugimoto, Kazuyoshi Shimizu, Tatsuo Iwasaki, Tomoyuki Kanazawa, Kiyoshi Morita. ASA annual meeting 2011/10/16. Chicago, (USA)
- ⑧ pRIFLEクライテリア・尿中NGAL・尿中ヘプシジンをを用いた小児心臓外科術後患者における術後腎不全に関する検討。杉本健太郎, 戸田雄一郎, 金澤伴幸, 清水一好, 岩崎達雄, 森田潔。第58回日本麻酔科学会学術集会。2011年5月20日。神戸
- ⑨ ACUTE KIDNEY INJURY FOLLOWING CARDIAC SURGERY IN CHILDREN. Yuichiro Toda, T Iwasaki, K Shimizu, T Suemori, N Ishii,

K Sugimoto, H Kawase, K Morita. 6th World Congress on Pediatric Critical Care. 2011/3/14, Sydney, (Australia)

- ⑩ 小児心臓術後腎傷害 (acute kidney injury; AKI) 患者の遠隔予後。戸田雄一郎, 岩崎達雄、清水一好、末盛智彦、杉本健太郎、石井典子、川瀬宏和、森松博史、江木盛時, 森田潔。第38回日本集中治療医学会学術集会, 2011年2月25日, 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

戸田 雄一郎 (TODA YUICHIRO)
岡山大学・岡山大学病院・講師
研究者番号 : 00379786

(2) 研究分担者

森田 潔 (MORITA KIYOSHI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号 : 40108171