

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462358

研究課題名(和文) 定常流型補助人工心臓装着後の急性腎傷害の早期発見—新指標の開発—

研究課題名(英文) Early detection of left ventricular assist device associated acute kidney injury using new markers

研究代表者

井口 直也 (Iguchi, Naoya)

大阪大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：00372623

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：定常流型補助人工心臓装着術後患者を対象とした。腎臓超音波検査を行い、腎臓の葉間動脈レベルでの血流速度さらに腎臓全体を対象領域とした血流部分のカラー画素数の割合を算出し、腎機能および腎経過との関係を検討した。腎機能回復群、腎機能非回復群の順にカラー画素数の割合(%)は17.6(14.0-20.6)、2.6(1.2-3.3)であった。腎臓超音波検査における血流部分のカラー画素数の計測は腎機能評価に有用である可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The patients who underwent continuous flow type left ventricular assist devices were examined. We performed renal ultrasonography and identified flow velocity at inter lobar artery and color pixel counts in whole kidney area. Color pixel counts were different between patients who recover from acute kidney injury (AKI) and did not recover from AKI (17.6(14.0-20.6)、2.6(1.2-3.3), respectively). Our finding suggest that color pixel counts in whole kidney area may be useful for monitoring the status and treatment of left ventricular assist devices associated AKI.

研究分野：急性腎傷害

キーワード：腎臓超音波検査

1. 研究開始当初の背景

(1) 急性腎傷害は死亡率の高さと経時的に死亡率が低下していないため、集中治療領域において非常に問題となっている。現状においては急性腎傷害に対しては対処療法しかない状況のため、早期発見が重要である。早期発見方法としては NGAL (Neutrophil gelatinase associated lipocalin) や L-FABP (liver-type fatty acid-binding protein) を代表とする血中や尿中のバイオマーカー測定が有用であるとする報告があるが、近年集中治療領域においては否定的な報告が増加していた。急性腎傷害予測において腎臓超音波検査の有用性が報告されているが評価が分かれていた。

(2) 定常流型補助人工心臓を装着する患者が増加している。補助人工心臓装着患者においても他の疾患群と同様に急性腎傷害を発症した場合は予後が悪い事が報告されている。しかし本患者群では拍動を認めない(定常流)のために、通常の腎臓超音波検査指標である renal resistive index を算出する事ができない。そのため定常流型補助人工心臓装着後急性腎傷害の早期発見指標の開発は急務と考えられた。

2. 研究の目的

定常流型補助人工心臓装着後の急性腎傷害の早期発見、経過観察を目的とした腎臓超音波検査の新規指標を開発する。

3. 研究の方法

(1) 当初はコントラスト剤を用いたコントラスト超音波検査を施行する予定であった。しかし、コントラスト剤を用いずにコントラスト超音波検査と同様の画像が得られる次世代の超音波検査機器が登場した。本方法は患者への侵襲がほとんどないため(通常の超音波検査と同様)本方法を用いることとした。当院の倫理委員会で承認を得た後に研究を開始した。集中治療部入室中に本検査を行い腎機能および腎経過との関係を検討した。

(2) 葉間動脈レベルでの血流描出を行い、超音波ビームとの角度が小さい状況で血流速度を計測した。さらに腎臓全体を対象領域とし、血流部分のカラー画素数の割合を算出した。急性腎傷害の診断は国際学会の基準を用いた(KDIGO staging)。

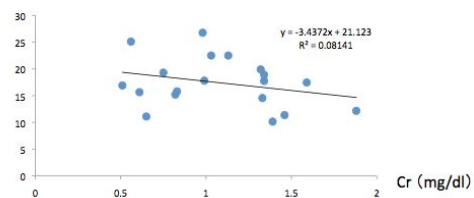
(3) 定常流型補助人工心臓装着後において超音波検査による測定値と血清クレアチニン値の相関の検討をまずは行なった。さらに定常流型補助人工心臓装着後重症急性腎傷害を発症し持続的腎代替療法が必要となった患者群において腎臓超音波検査による測定値と腎機能および腎予後との関係の検討を行った。

4. 研究成果

(1) はじめに研究開始当初の背景(1)で述べた早期発見方法としての血中や尿中のバイオマーカー測定が有用でない事の論文発表を行なった。臓器移植後急性腎傷害の予測および経過観察において NGAL および L-FABP の有用性は認めなかった。さらに従来の腎臓超音波検査指標である renal resistive index ともっとも大きな交絡因子である脈圧が相関しない可能性を国際学会において発表を行なった。

(2) 定常流型補助人工心臓装着後における腎臓超音波検査による測定値と血清クレアチニン値の相関: 心電図上の左室収縮末期および拡張末期において計測を行なった。まず定常流状態においても本方法で葉間動脈レベルでの血流速度の計測、腎臓全体を対象領域とした血流部分のカラー画素数の割合の算出が出来ることを確認した。腎臓超音波検査での測定値は収縮末期、拡張末期の順に葉間動脈レベルでの流速値(cm/秒)は 16.5 ± 5.7 、 11.1 ± 4.2 、腎臓全体を対象領域とした血流部分のカラー画素数の割合(%)は 17.4 ± 4.6 、 10.9 ± 3.1 であった。流速値およびカラー画素数の割合と血清クレアチニン値との相関を検討したが(図1)、検査当日および腎臓超音波検査2日後の血清クレアチニン値との有意な相関を認めなかった。

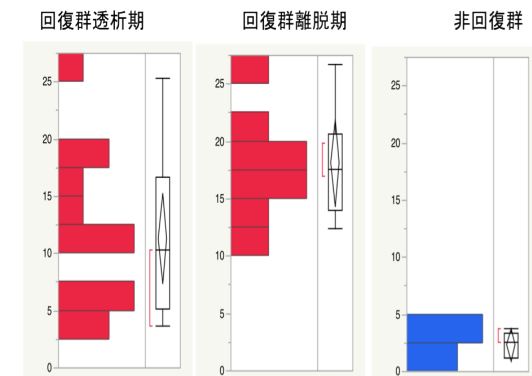
図1. 腎臓全体を対象領域とした血流部分のカラー画素数の割合(%)と検査当日の血清クレアチニン値(Cr)との相関



(3) 定常流型補助人工心臓装着後に重症急性腎傷害を発症し持続的腎代替療法が必要になった患者における腎臓超音波検査による測定値と腎機能および腎予後の関係の検討: 心電図上の左室収縮末期および拡張末期において同様に葉間動脈レベルでの血流速度と腎臓全体を対象領域とした血流部分のカラー画素数の割合の計測を行なった。腎臓超音波検査での測定値は腎機能回復群持続的腎代替療法施行中、腎機能回復群持続的腎代替療法離脱期、腎機能非回復群の順に流速値(cm/秒)は $15.3(11.3-18.6)$ 、 $15.5(11.1-17.3)$ 、 $11.5(6.2-15.6)$ であり、カラー画素数の割合(%)は $10.3(5.2-16.7)$ 、 $17.6(14.0-20.6)$ 、 $2.6(1.2-3.3)$ であった。腎機能回復群の腎臓全体を対象領域とした血流部分のカラー画素数の割合は高値であり、無尿期から利尿期、持続的腎代替療法離

脱期へと治療経過に伴い上昇する傾向にあった(図2)。腎機能非回復群ではカラー画素数の割合は低値のままで経過した。また、カラー画素数の割合は血圧や中心静脈圧とは明らかな相関は認められず、血行動態に影響されない可能性が示唆された。腎機能回復群と腎機能非回復群とでは、葉間動脈レベルでの血流速度に差は認められなかった。

図2. 腎臓全体を対象領域とした血流部分のカラー画素数の割合(%)の分布



(4)心臓外科術後急性腎傷害患者における心房性ナトリウム利尿ペプチドの有用性の検討：本邦において行なわれた多施設ランダム化比較試験において(当施設は分担施設)、心房性ナトリウム利尿ペプチドは心臓外科術後急性腎傷害患者において腎保護効果や医療費削減効果を認めなかった(図3)。心房性ナトリウム利尿ペプチドは急性腎傷害治療において有望と考えられていたが、有用性を認めなかった。急性腎傷害に対しては対処療法しかない現状では腎臓超音波検査等を用いた早期発見がより重要になると考えられる。

図3. 心臓外科術後AKIへの心房性ナトリウム利尿ペプチドの効果

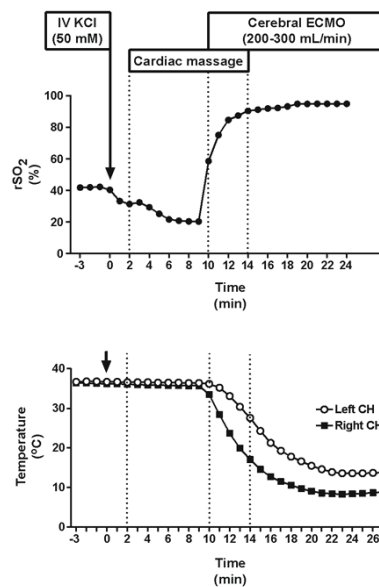
	ANP (n = 37)	Placebo (n = 40)	P
Duration of ANP/placetro infusion (h)	48 (28-86)	60 (35-94)	757
Doses of furosemide (mg/d)			
At diagnosis of AKI	25 (15-40)	10 (5-20)	0.06
Day 1	30 (20-50)	30 (20-60)	749
Day 2	20 (10-35)	70 (20-107)	0.50
Day 3	25 (16-41)	98 (60-109)	0.04
Renal replacement therapy, n (%)			
1 (2.7)	1 (2.7)	3 (7.5)	0.66
2 (5.4)	1 (2.7)	6 (15)	7.26
3 (8.1)	27 (71.3)	30 (74.7)	277
Length of hospital stay (d)	6 (5.9-6.5)	7 (6.9-7.5)	288
Medical costs for 90 d (¥)	6,533,000 (5,300,489-9,953,310)	7,709,201 (5,923,819-9,233,520)	169
D fee ¹	133,862 (102,015-469,736)	133,311 (120,000-4,020,156)	387
E fee ²	507,435 (398,284-688,873)	577,147 (440,364-803,056)	189
Anemia			
At diagnosis of AKI, n (%)	1 (2.7)	4 (10.0)	0.13
Day 1, n (%)	6 (16.5)	7 (17.5)	396
Day 2, n (%)	10 (27)	7 (17.5)	620
Day 3, n (%)	2 (5.4)	4 (10.0)	525
Mechanical ventilation (d)	2 (2.3)	2 (2.3)	525

Qualitative data are shown as numbers (percentages); quantitative data are shown as medians (interquartile ranges).
¹ D fee is the inclusive component which covers charges for hospitalization, examinations, and medicines, and it is represented by scores.
² E fee is the fee for service component which combines costs for expensive procedure such as surgeries and renal replacement therapy, and it is represented by scores.

(5)大動物を用いた実験的心停止における直接脳灌流および冷却の検討:ECMO(体外式膜型人工肺、定常流)を用いて直接脳還流および冷却が可能であることを、大動物の心停止モデルにおいて示した(図4)。本研究において定常流状態での体温の直接的持続モニタリングを行い十分な追従性が確認できた。本方法を用いれば腎臓においても定常流状態で還流を計測できる可能性を示唆

している。

図4. 直接測定脳温の変化



今後の展望

定常流型補助人工心臓装着術後患者において腎臓超音波検査における血流部分のカラー画素数の計測は急性腎傷害発症時の腎機能評価に有用である可能性がある。有用な指標が存在しない現状において、リアルタイムかつ非侵襲的である本法は急性腎傷害の指標として継続して検討する価値があると考えられる。今後は腎臓における還流の実測値と腎臓超音波計測値との確認研究も必要と考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3件)

Mitaka C, Ohnuma T, Murayama T, Kunimoto F, Nagashima M, Takei T, Iguchi N, Tomita M, for the JAPAN Investigators: Effects of low-dose atrial natriuretic peptide infusion on cardiac surgery-associated acute kidney injury: A multicenter randomized controlled trial. 査読有, Journal of Critical Care, 38, 2017, pp.253-258
 DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.12.004

Bellomo R, Marino B, Angelopoulos P, Carson S, Eastwood G, Kosaka J, Iguchi N, Hilton A, May C: Direct cerebral perfusion and cooling in experimental cardiac arrest. 査読有, Crit Care Resusc, 18, 2016, pp.255-260
 PMID: 27903207

Iguchi N, Uchiyama A, Ueta K, Sawa Y, Fujino Y: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and liver-type fatty acid-binding protein as biomarkers for acute kidney injury after organ transplantation. 査読有, J Anesth, 29, 2015, pp.249-255
doi: 10.1007/s00540-014-1909-4

研究者番号 : 00324856

[学会発表](計 4件)

Naoya Iguchi 他、EFFECTS OF GENERAL ANAESTHESIA AND INSPIRED OXYGEN FRACTION ON SYSTEMIC AND RENAL HAEMODYNAMICS AND INTRA-RENAL OXYGENATION IN SHEEP、The 2016 Joint Annual Scientific Meeting of The Australian Atherosclerosis Society, (AAS) High Blood Pressure Research Council of Australia (HBPRCA) and Australian Vascular Biology Society, (AVBS) 2016年12月9日、Hobart, Australia

井口 直也 他、腎臓超音波検査を用いた定常流型補助人工心臓装着患者での腎機能評価の試み
第43回日本集中治療医学会学術集会、
2016年2月12日、神戸市

Naoya Iguchi 他、Survey of the Argatroban Dose for Heparin-Induced Thrombocytopenia in Critically Ill Patients、The 40th ANZICS/ACCCN Intensive Care ASM、
2015年10月29~31日、AUCKLAND、NEW ZEALAND

Naoya Iguchi 他、NO CORRELATION BETWEEN RENAL RESISTIVE INDEX BY ULTRASONOGRAPHY AND PULSE PRESSURE INDEX IN CRITICALLY ILL PATIENTS、The 39th ANZICS/ACCCN Intensive Care ASM
2014年10月9~11日、Melbourne、Australia

6. 研究組織

(1)研究代表者

井口 直也 (Iguchi Naoya)
大阪大学・医学系研究科・招聘教員
研究者番号 : 00372623

(2)研究分担者

藤野 裕士 (Fujino Yuji)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号 : 50252672

内山 昭則 (Uchiyama Akinori)
大阪大学・医学系研究科・准教授