

令和元年6月21日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20092

研究課題名(和文) 生体肝移植手術における急性腎障害発症のメカニズム解明および予防法の確立

研究課題名(英文) Research on mechanisms of acute kidney injury after living liver transplantation surgery

研究代表者

溝田 敏幸 (Mizota, Toshiyuki)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：80596198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：肝移植レシピエントにおける周術期急性腎障害の発症状況調査および危険因子同定に取り組み、術中の低血圧が術後急性腎障害発症と関連することを見出した。また、血清クレアチニン値の上昇を伴わない乏尿が集中治療室在室日数や在院日数の延長、及び慢性腎障害の増加と関連することを見出した。小児肝移植においては周術期の急性腎障害発症状況の調査を行い、小児肝移植術後の急性腎障害発症割合及びその危険因子、予後への影響を解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝移植手術は末期肝疾患患者への治療法として確立しているが、未だ周術期合併症の多い手術の一つであり、肝移植周術期の合併症を予防することは周術期医療における重要課題の一つである。肝移植手術中のバイタルサインと術後急性腎障害との関係を明らかにし、また従来報告のなかった小児肝移植における急性腎障害発症状況を明らかにした本研究成果は、肝移植手術における合併症予防につながる重要な知見を提供した。

研究成果の概要(英文)：We investigated the incidence of and risk factors of perioperative acute kidney injury (AKI) in liver transplant recipients. We found that intraoperative hypotension was associated with postoperative AKI. We also found that intraoperative oliguria without elevated serum creatinine levels is associated with longer days in intensive care unit and hospitalization days and increased chronic kidney injury. In pediatric liver transplantation, we investigated the prevalence of, risk factors of, and the impact on outcomes of AKI.

研究分野：麻酔科学

キーワード：肝移植 急性腎障害 尿量

1. 研究開始当初の背景

急性腎障害 (AKI) は数時間から数日の間に腎機能が低下する病態である。敗血症患者や心臓血管外科手術患者など様々な患者群において AKI が高い頻度で発症すること、また AKI は死亡や入院期間延長の独立危険因子であることが示されており、その予防および早期治療が患者の予後改善のために重要である。肝移植レシピエントは周術期 AKI の発症頻度が高い患者群のひとつであるとされており、AKI は肝移植術後の主要な合併症の一つである。

AKI の診療や研究を行う上で、AKI を明確に定義する必要がある。AKI の診断に際しては血清クレアチニン値の変化量や変化割合を用いる方法が一般的に行われており、様々な患者群においてその診断法の妥当性が示されている。しかし、クレアチニンは肝臓で合成されたクレアチンが筋肉で代謝を受けて生成されるため、肝合成能や筋肉量の低下している末期肝疾患患者では血清クレアチニン値が腎機能を正確に反映しない可能性が指摘されている。

申請者らはこれまでに、生体肝移植レシピエントにおいて血清クレアチニン値単独に基づく AKI 診断と比較して血清クレアチニン値と尿量に基づく AKI 診断では AKI の発症頻度が約 1.7 倍に増加し、しかも血清クレアチニン値上昇を伴わない尿量減少が在院日数の延長、術後慢性腎障害発症などの有害アウトカムと有意に関連する事を見出した (未発表データ)。これらの知見から血清クレアチニン値単独による AKI 診断は臨床的に有意な腎機能障害を見逃す可能性がある事が示唆され、肝移植周術期 AKI を正確に診断する手法の確立が望まれる。

心臓血管外科手術や造影剤投与後の AKI において、高齢、女性、慢性腎障害、糖尿病など多くの因子が AKI の危険因子として同定されているが、末期肝疾患を有する肝移植レシピエントは著明な末梢血管の拡張に代表される特有の循環動態を有するため AKI の危険因子が他の患者群とは異なる可能性がある。肝移植周術期 AKI の危険因子についてはこれまでほとんど研究されておらず、そのためにエビデンスに基づく AKI 予防の方策も打ち出せていないのが現状である。

信頼のおける AKI 診断法の確立、および AKI 危険因子の同定が肝移植周術期管理の向上に寄与すると期待される。

2. 研究の目的

上記背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究は肝移植手術周術期 AKI の危険因子、正確な診断方法、および予後に及ぼす影響を明らかにし、AKI の予防や早期診断・治療を行うための基礎となる研究を行うことを目的とした。具体的な目的は以下の通りである。

肝移植手術における AKI 発症状況を把握し、さらに AKI 発症と予後との関連を調査する、肝移植レシピエントにおいて信頼できる腎機能評価方法を確立する、肝移植レシピエントに特有な AKI 発症の危険因子を同定する。

3. 研究の方法

本研究では、研究代表者の所属施設において過去に行われた肝移植手術の周術期経過を調査し、以下のような検討を行なった。

肝移植レシピエントにおける急性腎障害 (AKI) 発症状況・および AKI 発症と予後との関係についての検討

AKI に関する最新のガイドラインでは血清クレアチニン値と尿量に基づいて AKI を診断する事が推奨されているが、肝移植周術期に関してはこのガイドラインに基づく AKI の発症状況はほとんど報告されていない。本年度は京都大学医学部附属病院において過去に行われた 1300 症例以上の肝移植手術の診療記録を後ろ向きに調査し、AKI 診療ガイドラインに基づく AKI 発症状況を調査し、また AKI 発症と予後との関連を検討する。検討する予後因子としては、在院死亡割合、1 年死亡割合のほか術後の慢性腎障害発症に着目する。

肝移植周術期 AKI の危険因子の同定

肝移植レシピエントの有する特有の病態が AKI 発症に寄与するかどうかを検証する。特に、申請者らは全身末梢血管抵抗の低下の程度が強い症例では腎血流の低下を介して AKI を発症しやすいという仮説を持っており、本研究ではその仮説を検証する。具体的には、手術前の全身末梢血管抵抗指数が周術期 AKI の発症に影響を与えるかどうかをロジスティック回帰分析を用いて検証する。

4. 研究成果

AKI 発症状況調査では、血清クレアチニン値の上昇を伴わない乏尿が集中治療室在室日数や在院日数の延長、及び慢性腎障害の増加と関連することを見出して学術論文に報告した (Acta Anaesthesiol Scand 2016;60:874-81) が、それに引き続いて肝移植手術中のバイタルサインと

術後 AKI 発症との関連を調査し、術中の低血圧が術後 AKI 発症と関連することを見出し、学術論文に報告した (J Cardiothorac Vasc Anesth 2017;31:582-9)。

また、小児肝移植における AKI 発症状況の調査を行い、小児肝移植術後の AKI 発症割合及びその危険因子、予後への影響を解析した。この内容を学術論文へ発表した (J Anesth 2017;31:758-63)。

最終年度は、研究対象を肝移植手術から一般の腹部手術に広げて急性腎障害の予測及び予後への影響を調査した (Br J Anaesth. 2017;119:1127-34)。乏尿は古くから腎血流低下とそれに引き続いて起こる腎障害の臨床的サインとして記述され、麻酔・集中治療領域の教科書やガイドラインでは輸液療法をガイドする指標として使用することが推奨されているにもかかわらず、これまで術中乏尿と周術期腎障害の関連を示した研究はなかった。そこで、術後急性腎障害の増加と関連する術中尿量の閾値が存在するという仮説を立て、その閾値を明らかにすることで臨床データに基づいて「術中乏尿」を定義することを試みた。食道・胃・結腸・直腸・膵臓・肝臓の切除を伴う腹部手術を受けた 3560 症例の成人患者を対象とし、術中の体重時間毎の尿量と術後 1 週間以内の急性腎障害発症との関係を検討した結果、体重 1kg あたり 0.3mL/h 未満の乏尿を呈した患者では術後急性腎障害の発症が 2.6 倍多く、体重 1kg あたり 0.3mL/h 未満の乏尿という情報を用いることで患者背景因子と手術因子だけを用いる場合よりも術後急性腎障害発症をより良く予測できる事を明らかにした。一方、体重 1kg あたり 0.3~0.5mL/h の比較的軽度な乏尿は術後急性腎障害との有意な関連が見られなかった。

また、上記研究のデータセットを用いて術後の一過性急性腎障害が長期予後に及ぼす影響の検討も行い、腹部大手術術後の血清クレアチニン値上昇はたとえ一過性であってもその後の長期生存の減少や慢性腎障害の悪化に関連することを明らかにした (J Crit Care. 2019;50:17-22)。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 19 件)

1. 溝田敏幸, 川本修司, 武田親宗, 廣津聡子, 松川志乃, 村田裕, 山田瑠美子, 若田竜一, 濱田美帆, 伊藤彰仁, 池垣緑, 小原淳平, 後藤涉, 静谷泉, 中尾隆宏. 周術期輸血管理に関するエビデンス. *臨床麻酔*. In press. (査読なし)
2. Takeda C, Takeuchi M, Mizota T, Yonekura H, Nahara I, Kuwauchi A, Joo W, Kawasaki Y, Kawakami K. Utilization of arterial pulse waveform analysis during non-cardiac surgery in Japan: A retrospective observational study using a nationwide claims database. *J Anesth*. 2019;33:159-62. (査読有り)
3. Mizota T, Dong L, Takeda C, Shiraki A, Matsukawa S, Shimizu S, Kai S. Transient acute kidney injury after major abdominal surgery increases chronic kidney disease risk and 1-year mortality. *J Crit Care*. 2019;50:17-22. (査読有り)
4. Mizota T, Dong L, Takeda C, Shiraki A, Matsukawa S, Shimizu S, Kai S. Invasive respiratory or vasopressor support and/or death as a proposed composite outcome measure for perioperative care research. *Anesth Analg*. In press. (査読有り)
5. Yoshida M, Saito N, Imai M, Tsujimura A, Sakamoto K, Toyota T, Nakatsu T, Watanabe H, Taniguchi T, Yaku H, Tazaki J, Shiomi H, Mizota T, Kato T, Yamazaki K, Kimura T. A Case of Successful Reopening of Left Main Coronary Artery Occlusion after Transcatheter Aortic Valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11:409-11. (査読有り)
6. 董理, 楠戸絵梨子, 白木敦子, 濱井優輔, 宮尾真理子, 深川博志, 溝田敏幸, 田中具治. 末梢挿入中心静脈カテーテル留置術における X 線透視装置使用の有用性に関する検討. *麻酔* in press. (査読有り)
7. Hamada M, Matsukawa S, Shimizu S, Kai S, Mizota T. Acute kidney injury after pediatric liver transplantation: incidence, risk factors, and association with outcome. *J Anesth*. 2017;31:758-63. (査読有り)
8. Mizota T, Yamamoto Y, Hamada M, Matsukawa S, Shimizu S, Kai S. Intraoperative oliguria predicts acute kidney injury after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2017;119:1127-34. (査読有り)
9. 濱井優輔, 石坪昌恵, 濱田美帆, 深川博志, 溝田敏幸, 福田和彦. 脳死肺移植手術中の緊急体外循環使用に関与する因子の検討. *麻酔* 2017;66:1281-6. (査読有り)
10. Matsukawa S, Hamada M, Mizota T. Low preoperative regional cerebral oxygen saturation in hemodialysis patients. *JA Clin Rep*. 2017;3:13. (査読有り)
11. Mizota T, Fujiwara K, Hamada M, Matsukawa S, Segawa H. Effect of arginine vasopressin on systemic and pulmonary arterial pressure in a patient with pulmonary hypertension secondary to pulmonary emphysema: a case report. *JA Clin Rep*. 2017;3:1. (査読有り)
12. Mizota T, Hamada M, Matsukawa S, Seo H, Tanaka T, Segawa H. Relationship between intraoperative hypotension and acute kidney injury after living donor liver transplantation: A retrospective analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31:582-9. (査読有り)
13. Date H, Aoyama A, Hijiyama K, Motoyama H, Handa T, Kinoshita H, Baba S, Mizota T, Minakata

- K, Chen-Yoshikawa TF. Outcomes of various transplant procedures (single, sparing, inverted) in living-donor lobar lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:479-86. (査読有り)
14. 辰巳健一郎, 濱井優輔, 溝田敏幸, 福田和彦. 肺移植手術中に大動脈解離を発症した 1 アンチトリプシン欠損症患者の麻酔経験. *麻酔* 2017;66:530-4. (査読有り)
15. Mizota T, Miyao M, Yamada T, Sato M, Aoyama A, Chen F, Date H, Fukuda K. Graft dysfunction immediately after reperfusion predicts short-term outcomes in living-donor lobar lung transplantation but not in cadaveric lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22:314-20. (査読有り)
16. Mizota T, Minamisawa S, Imanaka Y, Fukuda K. Oliguria without serum creatinine increase after living-donor liver transplantation is associated with adverse postoperative outcomes. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2016;60:874-81. (査読有り)
17. Dong L, Mizota T, Tanaka T, Chen-Yoshikawa TF, Date H, Fukuda K. Off-Pump Bilateral Cadaveric Lung Transplantation is Associated with Profound Intraoperative Hypothermia. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30:924-9. (査読有り)
18. Mizota T, Minamisawa S. Reply to: Xue FS, et al. Association of acute kidney injury with adverse postoperative outcomes after living donor liver transplantation. *Acta anaesthesiol Scand.* 2016;60:1339-40. (査読なし)
19. 松田麻子, 溝田敏幸, 田中具治, 瀬川一, 福田和彦. 覚醒下開頭術中に換気困難となり気管挿管を要した症例. *麻酔* 2016;65:380-3. (査読有り)

[学会発表](計 17 件)

1. 溝田敏幸, 甲斐慎一, 瀬川一. 発症早期に出血性脳梗塞と横行結腸梗塞を呈した結節性多発動脈炎の一例. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会 2019 年
2. 深川博志, 白木敦子, 溝田敏幸, 瀬川一. 小児生体肝移植術直後に気管支攣縮をきたし, 大量ステロイドが著効した一症例. 第 46 回日本集中治療医学会学術集会 2019 年
3. Takeda C, Mizota T, Yonekura H, Nahara I, Kuwauchi A, Joo WJ, Takeuchi M, Kawasaki Y, Kawakami K. Is Arterial Catheter With Pulse Wave Analysis For Abdominal Aortic Aneurysm Repair Or Stenting Associated With In-hospital Mortality?. *American Society of Anesthesiologists, 2018*
4. 溝田敏幸, 白木敦子, 董理, 松川志乃, 清水覚司, 甲斐慎一. 周術期医学研究におけるアウトカム指標としての呼吸循環サポートの提案. 日本麻酔科学会第 65 回学術集会 2018 年
5. Dong L, Yokoyama Y, Yoshimatu S, Nagao Y, Mizota T. Landiolol can reduce tracheal intubation-induced adrenergic response in coronary artery bypass grafting surgery. 日本麻酔科学会第 65 回学術集会 2018 年
6. 溝田敏幸. 覚醒下脳手術麻酔の基礎知識. 第 38 回日本脳神経外科コンgres総会 2018 年
7. 武田 親宗, 名原功, 川本修司, 清水覚司, 深川博志, 田中具治, 米倉寛, 川崎洋平, 竹内正人, 溝田敏幸, 川上浩司. 傾向スコアを用いた腹部大動脈瘤人工血管置換術における波形解析機能付き動脈カテーテルの使用と予後の関係. 日本心臓血管麻酔学会第 23 回学術大会 2018 年
8. 森菜都美, 溝田敏幸. 術中心外膜エコー法が右室流出路の評価に有用であった肺動脈形成術の一例. 日本心臓血管麻酔学会第 23 回学術大会 2018 年
9. 董理, 横山弥栄, 吉松茂, 松山智紀, 清水覚司, 溝田敏幸. 大腿骨近位部骨折における深部静脈血栓症スクリーニングとしての D ダイマーの有用性. 日本麻酔科学会第 64 回学術集会
10. 溝田敏幸, 濱田美帆, 松川志乃, 清水覚司. 周術期急性腎障害の発症に関連する術中尿量の閾値の検討. 日本麻酔科学会第 64 回学術集会 2017 年
11. 濱田美帆, 松川志乃, 清水覚司, 溝田敏幸. 小児肝移植における周術期急性腎障害の発症状況調査. 日本麻酔科学会第 64 回学術集会 2017 年
12. 西野彩子, 大条紘樹, 溝田敏幸, 瀬川一. 経口的ロボット手術の麻酔経験. 日本麻酔科学会第 63 回関西支部学術集会 2017 年
13. Date H, Aoyama A, Hijiya K, Motoyama H, Handa T, Kinoshita H, Baba S, Mizota T, Minakata K, Chen-Yoshikawa TF. Outcome of Various Transplant Procedures (Single, Sparing, Inverted) in Living-Donor Lobar Lung Transplantation. *American Association for Thoracic Surgery 96th Annual Meeting, 2016*
14. 溝田敏幸, 福田和彦. 生体肝移植手術中の低血圧は術後急性腎障害発症に寄与する. 日本麻酔科学会第 63 回学術集会 2016 年
15. 董理, 南澤聡, 溝田敏幸, 福田和彦. 生体肝移植術後患者において、血清クレアチニン値上昇を伴わない乏尿は術後有害転帰の発生と関連する. 日本麻酔科学会第 63 回学術集会 2016 年
16. 松川志乃, 溝田敏幸, 福田和彦. 心臓血管手術患者における透析と脳組織酸素飽和度の関係. 日本麻酔科学会第 63 回学術集会 2016 年
17. 平家史博, 深川博志, 溝田敏幸, 福田和彦. 人工膝関節置換術の術後疼痛管理法に関する後ろ向き調査・硬膜外鎮痛と関節内カクテル注射の比較. 日本麻酔科学会第 63 回学術集会

2016年

17. 藤原浩平、溝田敏幸、瀬川一. 肺高血圧患者においてバソプレシンとノルアドレナリンが肺動脈圧と体血圧に及ぼす影響の違い：症例報告. 日本麻酔科学会第 62 回関西支部学術集会 2016年

〔図書〕(計3件)

1. 溝田敏幸, 西野彩子. 頭頸部手術. 術式対応 "わがまま" 術後鎮痛マニュアル (新山幸俊編) pp1-13 (2018).
2. 溝田敏幸. 呼吸器系. 麻酔ポケットマニュアル (中尾慎一編) pp104-13 (2016).
3. 溝田敏幸. 肺移植術: 脳死および生体肺移植. 最先端外科手術の麻酔管理 (稲垣喜三編) pp91-6 (2016).

〔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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号 (8桁):

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 瀬川一

ローマ字氏名: Hajime Segawa

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。