

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K11077

研究課題名(和文)心不全患者の急性腎傷害の早期発見-新指標を用いての検討-

研究課題名(英文)Early detection of heart failure 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・特任講師(常勤)

研究者番号：00372623

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：研究成果は主に3つに分けられる。(1)心不全患者で時に必要になる人工心肺、(2)本研究に関わる大きな因子となる全身麻酔薬、(3)心不全でしばしば用いられる利尿薬についての検討である。(1)人工心肺中は腎髄質酸素分圧が低下し、術後急性腎傷害の原因となっている可能性があること、(2)全身麻酔も腎灌流に大きな影響を及ぼし、吸入麻酔薬と静脈麻酔薬ではその影響が異なること、(3)利尿薬の使用も腎髄質酸素分圧に大きな影響があることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日常臨床で心不全患者に通常用いられている人工心肺、全身麻酔薬、利尿薬について腎への影響を詳細に検討した。いずれもが急性腎傷害発症に関与する腎髄質へ大きな影響があることが分かった。急性腎傷害は患者予後や医療経済にも大きな影響を与える課題であり、心不全患者の急性腎傷害に関する本研究成果は、今後の心不全患者管理や予後改善に寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Our recent findings have revealed that (1)The renal medulla is susceptible to hypoxia during cardiopulmonary bypass and renal medullary hypoxia may contribute to post-operative acute kidney injury, (2)General anesthesia markedly reduced global renal blood flow and regional kidney perfusion, these effects were greater with volatile anesthesia than intravenous anesthesia, (3)Diuretics rapidly restored medullary P_{O2} to pre-septic levels.

研究分野：急性腎傷害

キーワード：腎髄質酸素分圧

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、集中治療領域において、急性腎傷害は死亡率の高さとここ 30 年死亡率が低下していないために非常に問題となっている。集中治療室入室する患者の 15-20%が急性腎傷害を発症し、4-6%が血液浄化法を必要とする。心臓外科術後急性腎傷害を発症した患者、血液浄化法を必要とした患者の死亡率はそれぞれ約 10%、約 60%と非常に高く、重症患者の予後規定因子となっており、入院日数の増加、医療費の増大につながっている。

急性腎傷害を発症した場合、対処療法しかない現状においては急性腎傷害の早期発見が重要である。早期発見を目的とし、ヒト好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン(NGAL)を代表とする血中や尿中のバイオマーカーの有用性が盛んに検討されているが、ごく近年は集中治療領域で有用性に否定的な報告が相次いでいる。また腎臓超音波検査での拡張期血流の低下の検出が急性腎傷害の予測に有用であるという論文も多く発表されたが、より大規模な研究において急性腎傷害の予測に役立たないという報告が出始めている。このため最新の急性腎障害診療ガイドラインにおいても、急性腎傷害予測でのルーチンのバイオマーカー測定および腎臓超音波検査を推奨するにはいたっておらず、急性腎傷害の早期発見法がないのが現状である。

(2) 心不全患者の集中治療室入室件数が近年増加している。背景には高齢化だけでなく、補助人工心臓の普及や、2010 年に改正臓器移植法が施行され脳死心移植件数が増加してきていることも挙げられる。心不全患者数の入院および集中治療室入室は今後もさらに増加することが予想される。心不全患者が急性腎傷害を起こした場合は予後が不良であることは多くの報告が示している。この考え方は心腎連関とも言われ、循環器内科専門医、腎臓内科専門医および集中治療専門医に広く受け入れられている。いったん心不全患者が急性腎傷害を発症すると心腎連関の悪循環に陥り、患者管理は難渋する。集中治療室滞在および入院期間が延長し、患者予後にも悪影響を及ぼす。心不全患者の急性腎傷害を早期発見することは急務である。

(3) 急性腎傷害発症の鍵となるメカニズムは腎髄質低酸素である。腎血流量の 10%のみが髄質を灌流するにもかかわらず、酸素需要が高い部位のために容易に低酸素に陥る。ごく最近、我々のグループが尿中の酸素分圧が髄質の酸素分圧を反映することを報告した。

2. 研究の目的

心不全患者の急性腎傷害の早期発見法、治療マーカーを腎髄質酸素分圧と尿中酸素分圧を中心に検討する。

3. 研究の方法

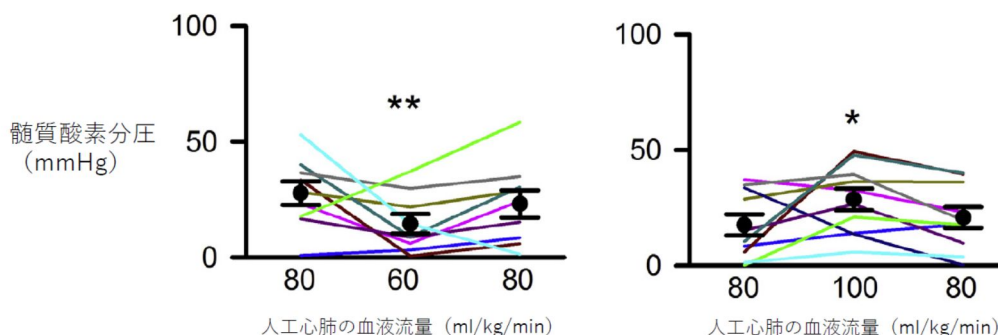
動物モデルにおいて腎髄質酸素分圧、尿中酸素分圧の検討を行った。

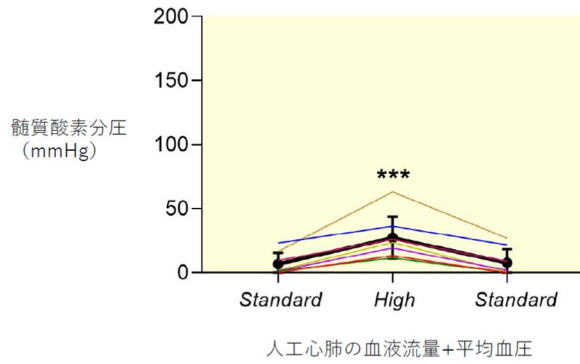
4. 研究成果

研究成果は主に 3 つに分けられる。(1) 心不全患者で時に必要になる人工心肺、(2) 本研究に関わる大きな因子となる全身麻酔薬、(3) 心不全でしばしば用いられる利尿薬について検討を行った。

(1) 心不全患者で時に必要になる人工心肺に関して

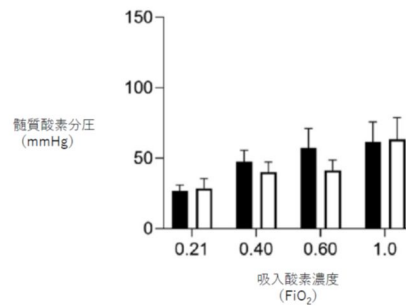
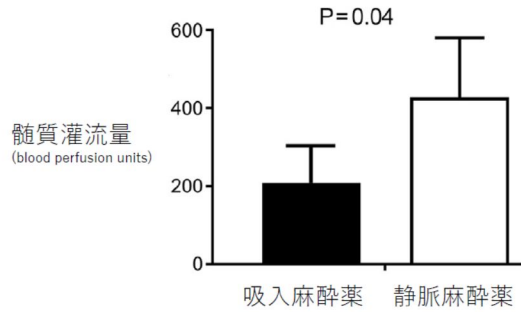
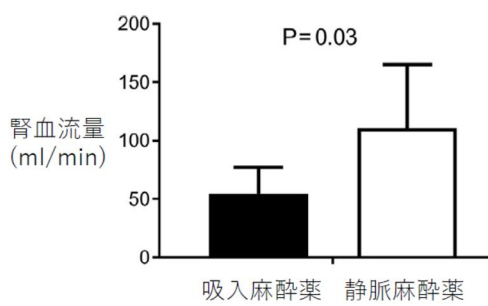
心不全で時に必要になる人工心肺中の腎髄質酸素分圧への影響を検討した。腎全体、腎局所の灌流・酸素分圧、尿中酸素分圧を測定可能な人工心肺モデルを確立し検討を行った。人工心肺下では腎髄質酸素分圧が低下することが判明し、さらに人工心肺の血液流量を増加させることや人工心肺中の平均血圧を上昇させることで改善することが分かった。





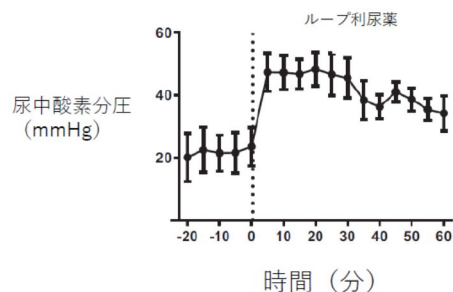
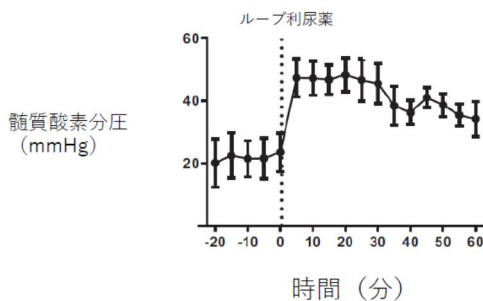
(2) 本研究に関わる大きな因子となる全身麻酔薬に関して

本研究で大きな因子となる全身麻酔薬の腎への影響を詳細に検討し、全身麻酔が腎臓全体、局所の灌流状態へ大きな影響を与えること、また麻酔薬の種類、吸入麻酔薬、静脈麻酔薬により腎の血流量、腎局所の灌流状態への影響が異なることを明らかにした。さらに吸入酸素濃度を上昇させることにより、腎臓酸素分圧を上昇させることができることが分かった。



(3) 心不全でしばしば用いられる利尿薬についての検討

通常最も臨床使用されるループ利尿薬について検討を行った。敗血症動物モデルにおいて臨床使用される投与量で検討した。敗血症急性腎傷害で認められる腎臓酸素分圧の低下は本実験でも確認された。ループ利尿薬の投与により低下した腎臓酸素分圧が敗血症前のレベルにまで回復した。これはループ利尿薬の作用機序を反映しているものと考えられた。さらに尿中酸素分圧は腎臓の酸素分圧を反映しており、腎臓酸素分圧を反映するマーカーとして使用できる可能性を示唆している。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 15件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fujii T, Udy AA, Nichol A, Bellomo R, Deane AM, El-Khawas K, Thummaporn N, Serpa Neto A, Bergin H, Short-Burchell R, Chen CM, Cheng KH, Cheng KC, Chia C, Chiang FF, Chou NK, Fazio T, Fu PK, Ge V, Hayashi Y, Holmes J, Hu TY, Huang SF, Iguchi N, Jones SL, Karumai T, Katayama S, Ku SC, Lai CL; SODA-BIC investigators.	4. 巻 25
2. 論文標題 Incidence and management of metabolic acidosis with sodium bicarbonate in the ICU: An international observational study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Critical Care	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13054-020-03431-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Okazaki Nobuki, Iguchi Naoya, Evans Roger G., Hood Sally G., Bellomo Rinaldo, May Clive N., Lankadeva Yugeesh R.	4. 巻 48
2. 論文標題 Beneficial Effects of Vasopressin Compared With Norepinephrine on Renal Perfusion, Oxygenation, and Function in Experimental Septic Acute Kidney Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 e951 ~ e958
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CCM.0000000000004511	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iguchi Naoya, Kosaka Junko, Iguchi Yoko, Evans Roger G., Bellomo Rinaldo, May Clive N., Lankadeva Yugeesh R.	4. 巻 125
2. 論文標題 Systemic haemodynamic, renal perfusion and renal oxygenation responses to changes in inspired oxygen fraction during total intravenous or volatile anaesthesia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 192 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bja.2020.03.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Evans Roger G., Iguchi Naoya, Cochrane Andrew D., Marino Bruno, Hood Sally G., Bellomo Rinaldo, McCall Peter R., May Clive N., Lankadeva Yugeesh R.	4. 巻 318
2. 論文標題 Renal hemodynamics and oxygenation during experimental cardiopulmonary bypass in sheep under total intravenous anesthesia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology	6. 最初と最後の頁 R206 ~ R213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpregu.00290.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Lankadeva Yugeesh R., Ma Shuai, Iguchi Naoya, Evans Roger G., Hood Sally G., Farmer David G.S., Bailey Simon R., Bellomo Rinaldo, May Clive N.	4. 巻 96
2. 論文標題 Dexmedetomidine reduces norepinephrine requirements and preserves renal oxygenation and function in ovine septic acute kidney injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1150 ~ 1161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.06.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Osawa Eduardo Atsushi, Cutuli Salvatore Lucio, Bitker Laurent, Canet Emmanuel, Cioccaro Luca, Iguchi Naoya, Lankadeva Yugeesh R., Eastwood Glenn M., Evans Roger G., May Clive N., Bellomo Rinaldo	4. 巻 48
2. 論文標題 Effect of Furosemide on Urinary Oxygenation in Patients with Septic Shock	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Purification	6. 最初と最後の頁 336 ~ 345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501512	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iguchi Naoya, Lankadeva Yugeesh R., Mori Trevor A., Osawa Eduardo A., Cutuli Salvatore L., Evans Roger G., Bellomo Rinaldo, May Clive N.	4. 巻 317
2. 論文標題 Furosemide reverses medullary tissue hypoxia in ovine septic acute kidney injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology	6. 最初と最後の頁 R232 ~ R239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpregu.00371.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Lankadeva Yugeesh R., Cochrane Andrew D., Marino Bruno, Iguchi Naoya, Hood Sally G., Bellomo Rinaldo, May Clive N., Evans Roger G.	4. 巻 95
2. 論文標題 Strategies that improve renal medullary oxygenation during experimental cardiopulmonary bypass may mitigate postoperative acute kidney injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 1338 ~ 1346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2019.01.032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iguchi Naoya, Lankadeva Yugeesh R., Evans Roger G., Cochrane Andrew D., Marino Bruno, Bellomo Rinaldo, May Clive N.	4. 巻 199
2. 論文標題 Renal Cortical Perfusion, Measured by Superb Microvascular Imaging, during Infusion of Norepinephrine in Experimental Cardiopulmonary Bypass	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 1564 ~ 1565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1164/rccm.201807-12751M	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iguchi Naoya, Kosaka Junko, Booth Lindsea C., Iguchi Yoko, Evans Roger G., Bellomo Rinaldo, May Clive N., Lankadeva Yugeesh R.	4. 巻 122
2. 論文標題 Renal perfusion, oxygenation, and sympathetic nerve activity during volatile or intravenous general anaesthesia in sheep	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Anaesthesia	6. 最初と最後の頁 342 ~ 349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bja.2018.11.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Lankadeva Yugeesh R., Kosaka Junko, Iguchi Naoya, Evans Roger G., Booth Lindsea C., Bellomo Rinaldo, May Clive N	4. 巻 47
2. 論文標題 Effects of Fluid Bolus Therapy on Renal Perfusion, Oxygenation, and Function in Early Experimental Septic Kidney Injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 e36 ~ e43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CCM.0000000000003507	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Lankadeva Yugeesh R., Evans Roger G., Kosaka Junko, Booth Lindsea C., Iguchi Naoya, Bellomo Rinaldo, May Clive N.	4. 巻 315
2. 論文標題 Alterations in regional kidney oxygenation during expansion of extracellular fluid volume in conscious healthy sheep	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology	6. 最初と最後の頁 R1242 ~ R1250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpregu.00247.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ma Shuai, Evans Roger G., Iguchi Naoya, Tare Marianne, Parkington Helena C., Bellomo Rinaldo, May Clive N., Lankadeva Yugeesh R.	4. 巻 26
2. 論文標題 Sepsis-induced acute kidney injury: A disease of the microcirculation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microcirculation	6. 最初と最後の頁 e12483 ~ e12483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/micc.12483	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Iguchi N, Kosaka J, Bertolini J, May CN, Lankadeva YR, Bellomo R	4. 巻 20
2. 論文標題 Differential effects of isotonic and hypotonic 4% albumin solution on intracranial pressure and renal perfusion and function.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Crit Care Resusc	6. 最初と最後の頁 48-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Evans R. G., Lankadeva Y. R., Cochrane A. D., Marino B., Iguchi N., Zhu M. Z. L., Hood S. G., Smith J. A., Bellomo R., Gardiner B. S., Lee C.-J., Smith D. W., May C. N.	4. 巻 222
2. 論文標題 Renal haemodynamics and oxygenation during and after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Physiologica	6. 最初と最後の頁 e12995 ~ e12995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/apha.12995	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Iguchi N, Lankadeva YR, Evans RG, Bellomo R, May CN
2. 発表標題 LOW-DOSE FUROSEMIDE IMPROVES RENAL MEDULLARY OXYGENATION IN OVINE SEPTIC ACUTE KIDNEY INJURY
3. 学会等名 ISN World Congress of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井口 直也, Yugeesh Lankadeva, Roger Evans, Clive May
2. 発表標題 人工心肺使用手術中の腎全体・局所の灌流と酸素化の評価 -羊モデルを用いて-
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井口 直也
2. 発表標題 尿中酸素分圧とその臨床応用の可能性-急性腎傷害診療の新しい希望-
3. 学会等名 第46回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iguchi N, Lankadeva YR, Kosaka J, Iguchi Y, Booth LC, Evans RG, May CN
2. 発表標題 EFFECTS OF VOLATILE AND INTRAVENOUS GENERAL ANAESTHESIA AND INSPIRED OXYGEN FRACTION ON GLOBAL AND REGIONAL KIDNEY OXYGENATION IN SHEEP
3. 学会等名 2017 High Blood Pressure Research Council of Australia Annual Scientific Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井口 直也, Yugeesh Lankadeva, 小坂 順子, Roger Evans, Rinaldo Bellomo
2. 発表標題 尿中酸素分圧を用いてのAKI発症の早期予測
3. 学会等名 第45回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2018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
研究分担者	内山 昭則 (Akinori Uchiyama) (00324856)	大阪大学・医学系研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	藤野 裕士 (Yuji Fujino) (50252672)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	酒井 佳奈紀 (Kanakai Sakai) (90647504)	大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤) (14401)	

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		
オーストラリア	Florey Institute	Monash University	Austin Hospital