

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K11089

研究課題名（和文）人工心肺中の血液浄化アプローチによる心臓手術関連急性腎傷害の新規予防法の開発

研究課題名（英文）Development of renal protective strategies for cardiac surgery-associated acute kidney injury by blood purification therapy during cardiopulmonary bypass.

研究代表者

日高 正剛（HIDAKA, SEIGO）

大分大学・医学部・講師

研究者番号：00404385

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：心臓手術関連急性腎傷害（CSA-AKI）は死亡率の増加に関連しているにもかかわらず、臨床的に確立した治療法は未だない。私たちはこれまでの基礎研究で、重症病態における臓器傷害には、炎症性反応に加えて、酸化ストレスが関与することを発見しており、血液浄化療法に着目して新しい治療法の開発をおこなってきた。

今回の研究では、これらの成果の臨床応用に向けて、CSA-AKIの発症メカニズムについて検討した。結果として、人工心肺に伴う炎症反応、酸化ストレスが発症に大きく関与していることが示され、これまで開発してきた治療法である抗炎症作用および抗酸化作用に優れた血液浄化療法の臨床応用につながる成果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓手術は最も高侵襲の手術で、周術期の臓器傷害が高率に合併する。なかでも急性腎傷害の頻度は高く、死亡率の増加に関連することが知られているが、有効な予防手段ははまだ解明されていない。超高齢化社会の日本においてその対策は喫緊の課題であり、今回の研究において発症メカニズム、治療ターゲットが示され、新たな予防手段の確立に向けての道筋をつけたことに学術的、社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：Cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI) can result in a potentially life-threatening condition. However few therapies have established sufficient evidence. In our previous basic studies, we have found that oxidative stress, in addition to inflammatory responses, is involved in organ injury in systemic inflammatory rat models, and we have developed new therapeutic strategies by blood purification therapy targeting at inhibition of oxidative stress.

In the present study, we investigated the pathogenesis of CSA-AKI for clinical application of these achievements. As a result, it was shown that inflammatory response and oxidative stress associated with cardiopulmonary bypass are involved in the pathogenesis of CSA-AKI, and the results lead to the clinical application of blood purification therapy with anti-inflammatory and antioxidant effects, which is the treatment method we have been studying.

研究分野：集中治療医学、麻酔科学

キーワード：心臓手術関連急性腎傷害 腎保護戦略 血液浄化療法 抗炎症作用 抗酸化作用

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

心臓手術は最も高侵襲の手術で、周術期の臓器傷害が高率に合併する。なかでも急性腎傷害 (AKI) の頻度は高く、重症化すると容易に多臓器障害に進展し、死亡率は非常に高いことが問題となっている。しかし、予防するための有効な手段はいまだ解明されておらず、超高齢化社会の日本において、心臓手術を必要とするハイリスク症例はますます増加傾向にあり、心臓手術関連急性腎傷害 Cardiac Surgery-associated Acute Kidney Injury (CSA-AKI) の予防策の開発が求められている。

現在、おもなリスク因子として、術中に使用する人工心肺の有害性が想定されている。人工心肺を灌流する血液は、回路の接触面との異物反応や循環障害により、炎症反応、凝固線溶系障害、フリーラジカル産生など、さまざまな生体反応を惹起すると考えられている。そこで最近の研究において、人工心肺中に炎症性サイトカインを限外ろ過により除去しようとする試みがあるが、臨床的な有効性は認めていない。

2. 研究の目的

心臓手術では、術後の AKI が死亡率の増加に関連しており、その対策が喫緊の課題となっている。私たちは基礎研究において、重症病態における臓器傷害には TNF- α 、IL-6 をはじめとした炎症性サイトカインに加えて、酸化ストレスが大きく関与することを発見している。さらに、治療法として血液浄化療法に着目し、抗炎症作用および抗酸化作用に優れた施行方法、血液浄化膜 (新規合成ビタミン E 誘導体 ETS-GS 固定化膜) を開発した。

本研究では、これらの成果の臨床応用に向けて、CSA-AKI 発症メカニズムを明らかにし、人工心肺中に血液浄化療法を組み込んだ腎保護戦略を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 「CSA-AKI についての後ろ向き観察研究」

2013 年 9 月～2014 年 8 月の期間、当施設集中治療部に入室した心臓血管外科手術患者 311 症例を対象として、CSA-AKI の発症状況、患者転帰、危険因子について検討した。

(2) 「人工心肺中の炎症反応および酸化ストレスと AKI の関連性についての観察研究」

2017 年 8 月～12 月の期間、当施設集中治療部に入室した心臓血管外科手術患者のうち、人工心肺を使用した 60 症例を対象として、pre- (手術開始直前)、ICUD 0 (ICU 入室直後)、ICUD 1 (ICU 入室後 1 日目) の 3 ポイントで、各種炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , MCP-1(MCAF), MIP-1 β , TNF- α)、ビタミン C (VC) 濃度を示唆する VC ラジカル/DMSO (VCR/DMSO) を測定して、AKI 発症との関連性について検討した。

4. 研究成果

(1) 「CSA-AKI についての後ろ向き観察研究」

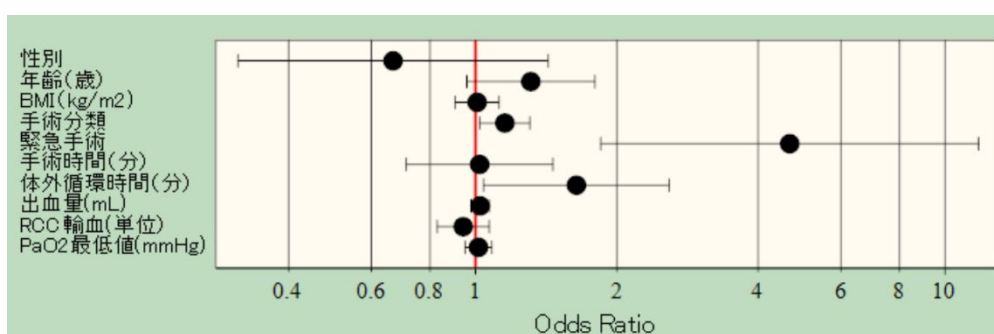
CSA-AKI の発症状況

AKI 発症は 103/311 症例 (33%) であり、腎代替療法が 37/311 症例 (12%) で施行されていた。

CSA-AKI の重症度と患者転帰

	Non-AKI (208)	AKI (103)	P value
重症度評価			
APACHE II	13.4 ± 5.3	17.5 ± 7.8	P<0.01
SOFA	6.3 ± 2.9	7.9 ± 3.4	P<0.01
患者転帰			
人工呼吸器期間(日)	2 (1-2)	4 (1-7)	P<0.01
ICU滞在期間(日)	3 (2.5-5)	6 (4-11)	P<0.01
入院期間(日)	23 (18-31)	30 (22-44)	P<0.01
院内死亡症例	6 (2.9%)	11 (10.7%)	P<0.05

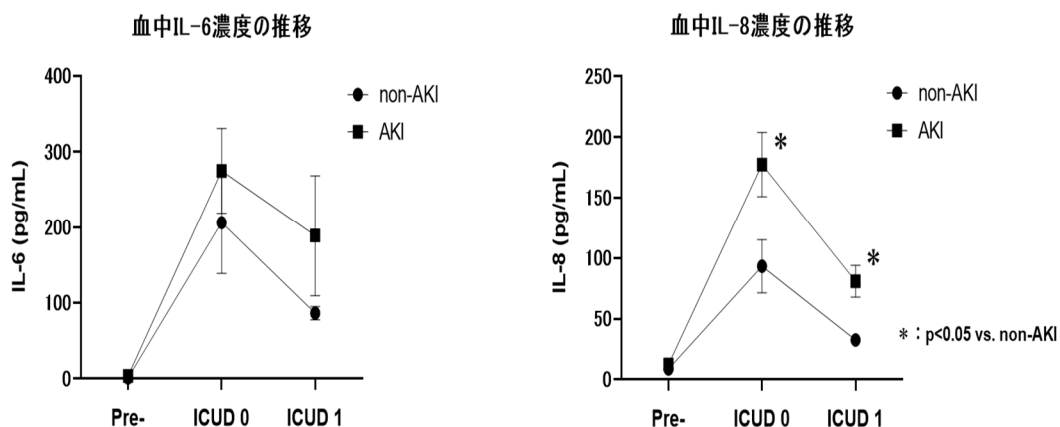
CSA-AKI の危険因子

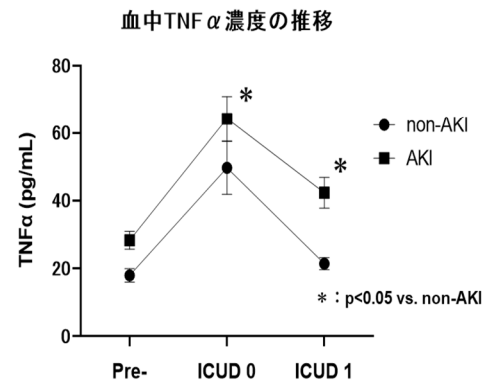
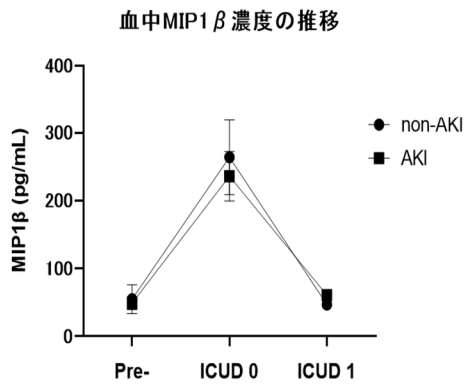
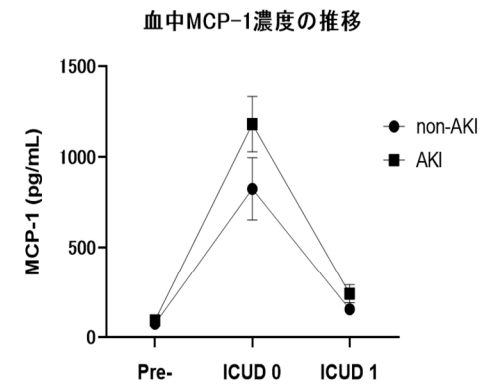
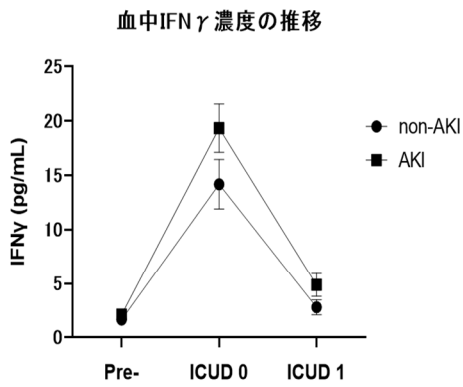
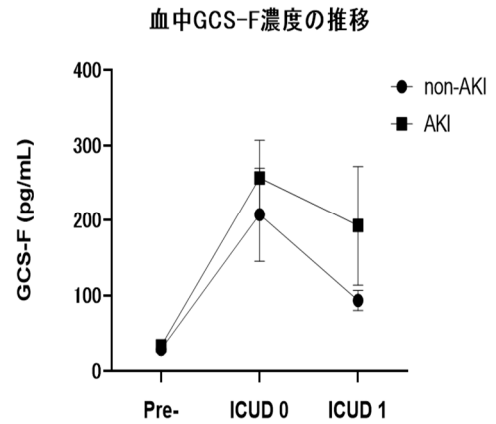
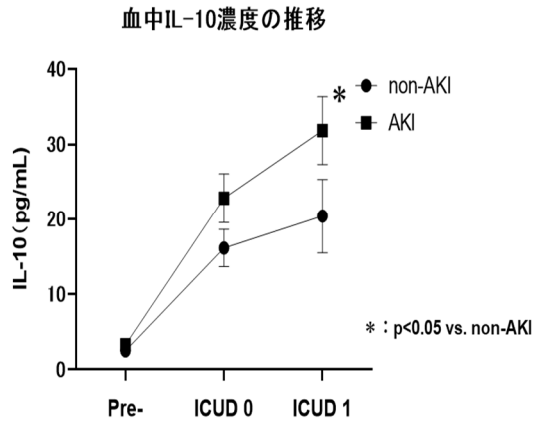


次数	変数名	β	SE(β)	z	P	オッズ比	Δβ	95%CI下限	95%CI上限
0		-5.168	2.068						
1	性別	-0.4044	0.3881	-1.042	0.29740	0.667	1	0.312	1.428
2	年齢(歳)	0.02707	0.01601	1.691	0.09081	1.311	10	0.958	1.794
3	BMI (kg/m ²)	7.474E-3	0.05507	0.136	0.89204	1.008	1	0.904	1.122
4	手術分類	0.1434	0.06266	2.289	0.02210	1.154	1	1.021	1.305
5	緊急手術	1.540	0.4725	3.260	0.00112	4.666	1	1.848	11.781
6	手術時間(分)	3.300E-4	3.055E-3	0.108	0.91396	1.020	60	0.712	1.461
7	体外循環時間(分)	8.241E-3	3.867E-3	2.131	0.03310	1.640	60	1.040	2.584
8	出血量(mL)	2.273E-4	2.269E-4	1.002	0.31646	1.023	100	0.978	1.070
9	RCC輸血(単位)	-0.03037	0.03251	-0.934	0.35026	0.941	2	0.828	1.069
10	PaO ₂ 最低値(mmHg)	1.420E-3	3.320E-3	0.428	0.66871	1.014	10	0.950	1.082

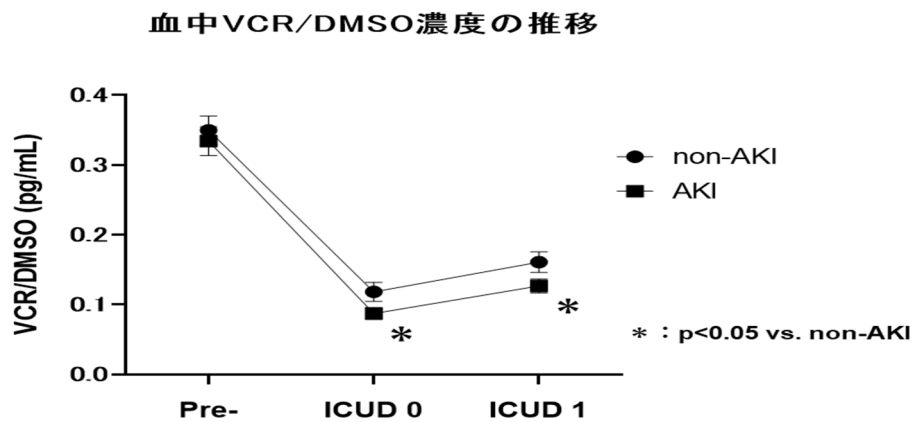
(2) 「人工心肺中の炎症反応および酸化ストレスと AKI の関連性についての観察研究」

- 炎症性サイトカインと AKI の関連性





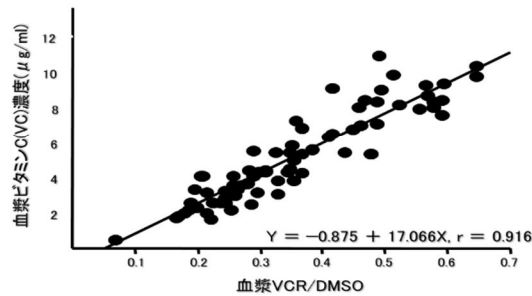
酸化ストレスとAKIの関連性



VCR/DMSOとVCは正の相関

→ $VCR/DMSO \propto VC$

VCR/DMSOが低いほど、より過剰な酸化ストレスが生じている



The impact of oxidative stress levels on the clinical effectiveness of sivelestat in treating acute lung injury: an electron spin resonance study. J Trauma 2010;68:796-801

開心術施行患者の血漿におけるVCR/DMSO(ESR)とVC(HPLC)の相関

今回の研究において、

- (1) CSA-AKI は高率に発症して、人工呼吸器期間、ICU 滞在期間、入院期間、死亡率を有意に増加させており、患者転帰に多大な悪影響を及ぼしている。危険因子として、人工心肺の関与が大きく、術中の人工心肺時間が長くなるほど CSA-AKI 発症リスクが増加することが示された。
- (2) CSA-AKI 発症患者群では、各種炎症性サイトカインおよび酸化ストレスが有意に高値で、発症メカニズムには炎症反応のみならず、酸化ストレスが大きく関与していることが示された。

以上より、私たちが過去の基礎研究で得た知見が臨床的にも証明された。これまで検討してきた治療法である抗炎症作用および抗酸化作用に優れた血液浄化療法の臨床的応用に道筋をつけたことが成果としてあげられる。引き続き研究を重ね、人工心肺中に血液浄化療法を組み込んだ腎保護戦略の確立につなげていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------