

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12747

研究課題名（和文）人工心肺操作と生体パラメータの相互関連性解析—後ろ向き観察研究—

研究課題名（英文）The association of clinical operation data with acute kidney injury following CPB for cardiac surgery

研究代表者

徳嶺 朝子（Tokumine, Asako）

近畿大学・生物理工学部・講師

研究者番号：90435058

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,400,000円

研究成果の概要（和文）：本課題は、開心術における人工心肺操作の与える影響を把握するための後ろ向き研究である。近年、人工心肺操作の現手技手法に伴う酸素需給バランスの関係および不適正灌流を把握する観察研究が諸外国で多く報告されている。適正灌流が保たれなければ臓器不全を起こす危険がある。開心術での人工心肺使用による影響把握のため、単施設のCPB使用による循環停止症例の術前・術中・術後の患者データおよび操作データから、術後AKI発症に最も関与する因子を、ロジスティック回帰分析を用いて検討し考察した。eGFRが関与する可能性が高いことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓手術や大血管手術では、心臓のポンプ機能を代替して血液循環を確保し、人工的にガス交換をおこなうのが人工心肺である。人工心肺を使用した心臓手術後の急性腎不全(AKI)は重大な合併症である。人工心肺後のAKIは30%程度で生じる合併症とされ、不適正灌流に起因する可能性が示唆されている。体外循環中も正常な組織活動が維持されるという条件下での適正灌流量が採用され、統一した操作が行われているのが現状である。患者個人の生体条件に合わせた酸素等の需給バランスを考慮した体外循環を行うことを目的として、より生理的な循環の代替療法を可能にするものとする。

研究成果の概要（英文）：This project is a retrospective study to understand the effects of cardiopulmonary bypass in open-heart surgery. In recent years, many observational studies have been reported in foreign countries to understand the relationship between oxygen supply and demand balance and inappropriate perfusion associated with the current technique of cardiopulmonary bypass. There is a risk of organ failure if proper perfusion is not maintained. In order to effect the impact of the use of artificial heart-lung machine in open-heart surgery, from the preoperative, intraoperative, and postoperative patient data and operational data of cases of circulatory arrest due to the use of CPB at a single institution, the factors most involved in the onset of postoperative AKI were analyzed logistically. It was examined and discussed using regression analysis. It was shown that eGFR was likely involved.

研究分野：体外循環

キーワード：人工心肺 急性腎不全 開心術 適正灌流量

1. 研究開始当初の背景

心臓手術や大血管手術では、生体の心臓が行っている体循環・肺循環と肺が行っているガス交換の機能を一時的に停止させ、良好な術野視野を確保し手術を行う。この時、心臓のポンプ機能を代替して血液循環を確保し、人工的にガス交換をおこなうのが人工心肺である。開心術の心内操作を含む一定時間に使用する特殊な生命維持管理システムである。これらの術式では心臓を停止して手術を行うため侵襲がきわめて高く、また操作のミス等は患者の生命に直結する。日本循環器学会による循環器疾患診療実態調査(JROAD)の2017年度実施報告書(日本循環器学会HP, <http://www.j-circ.or.jp>, R1.9月閲覧)によると、5年間調査比較において心不全患者の総数は微増である。人工心肺システムの使用が考えられる外科的治療件数について冠動脈バイパス手術(以下、CABG)件数、弁膜症手術(弁形成弁置換含む)、胸部大動脈疾患手術、先天性心疾患手術件数のすべてにおいて増加傾向を示している。CABGにおいては、数年前より on-pump CABG の件数が off-pump より増加していることは特筆できる。心臓手術件数は増加傾向にある。人工心肺では侵襲を避けることができないため、より低侵襲で安全な人工心肺の操作手技ならびに管理手法の考案が望まれていると同時に、これまでの灌流法を検証する必要もあると考える。

生体の心肺機能を代行する人工心肺は、究極的な生命維持装置である。低体温・心拍動や呼吸の停止を導くために使用される。人工心肺管理において、全身循環を担う灌流量の決定は最も基本的かつ重要な項目であり、体表面積(以下、BSA)を基準に2.0-3.0 L/min/m²の範囲で決定される。この灌流量は、灌流中の条件(低体温や希釈の程度などの患者の状態変化)に合わせて最適に調節することが望ましいが、現在の臨床において灌流量の調整や管理は、専門の技士(医療国家資格：臨床工学技士)の経験や実施施設のマニュアルに準じて行われることが多い。そして、その灌流量の調整が適切か否かの判断も経験や施設独自のマニュアルに委ねられることが多く、管理手法は統一されていないのが現状である。人工心肺を使用した心臓手術後の急性腎不全(AKI)は重大な合併症である。人工心肺後のAKIは30%程度で生じる合併症とされ、不適正灌流に起因する可能性が示唆されている。国内では心臓手術に対応できる施設が多く存在する。このことは患者にとってはメリットでもあるが、手術数が分散することにより施設あたりの年間症例数が少ないことが経験不足を招きトラブルを誘発する可能性がある。手術時間が延長すれば患者に負担がかかり、入院期間が延長すれば経済的な負担も増加する。今後対応できる技術者の不足も避けられない課題である。誰が施行しても安全に人工心肺操作を行うことのできる統一した手法が必要である。

2. 研究の目的

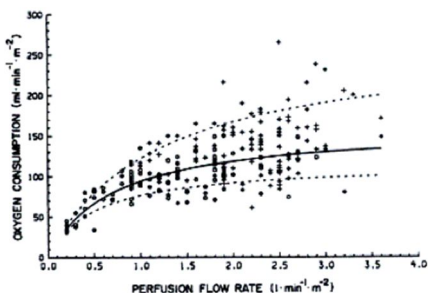


図1 酸素消費量と灌流量および温度の関係 (Kirklin JW, et al.: Hypothermia circulatory arrest, and cardiopulmonary bypass. Cardiac surgery, 1993: 91)

適切な灌流は、すべての臓器に血液を供給することである。体外循環操作では、灌流量が適切であれば術後臓器障害は起こらないのか、流量のみを指標として良いのだろうか。酸素の需給バランス(以下、O₂需給バランス)が満たされなければ患者の術後合併症のリスクが上昇すると報告がある。麻酔管理ではO₂需給バランスの評価を行うことが重要とされている。人工心肺を使用した体外循環操作も例外ではなく、患者個人の酸素代謝を把握することは循環・呼吸の管理指標として重要である。

人工心肺中に、循環状態を把握するための計測法には一般的に以下が挙げられる。全身評価として、酸素消費量VO₂の測定、酸素輸送量DO₂の算出、混合静脈血酸素飽和度SvO₂の測定がある。は、体外循環操作では一般的な計測項目であり、多くの施設で取り入れられる

が、およびについては、患者個人のO₂需給バランスを考慮した体外循環(酸素供給量や消費量、体血管抵抗などを考慮した体外循環)を把握するために有効であるとされるが、実際には臨床ではほとんど行われていない。体外循環中も正常な組織活動が維持されるという条件下での適正灌流量が採用され、統一した操作が行われているのが現状である。O₂需給バランスを考慮した体外循環を行うことが可能となれば、正常な組織代謝活動を確認することができ、より生理的な循環の代替療法を可能にするものと考えられる。臨床で適用されていないのは、数式が煩雑であるため簡便に適用することができないことも理由ではないかと考えている。操作者に頼る治療法には限界がある。本課題では、人工心肺システムを適用した患者の術中の操作記録、および術後の生体情報の相互関連を解析し、人工心肺操作と生体パラメータ間の関係より安定した循環のための諸条件の導出することである。

3. 研究の方法

心臓を一時的に停止させる開心術では、人工心肺(cardiopulmonary bypass, CPB)操作が患者の予後に与える影響は大きく、適正灌流が保たれていなければ臓器不全を起こす可能性がある。特にCPB適用後の急性腎障害(acute kidney injury, AKI)の発症率は通常の手術に比べ高いとされている。また、循環停止症例では全ての臓器が虚血にさらされるため、AKIが発症しやすい状態である。循環停止を利用した人工心肺適用後のAKI発症の危険因子予測に関する報告は、小児症例では多く存在するが成人ではほとんどない。本研究は、開心術症例のうち術中部分循環停止症例に限定し、CPB操作がAKI発症に与える影響を把握するための後ろ向き研究である。単施設のCPB使用による体外循環を用いた術中循環停止症例の術前・術中・術後の患者データおよび操作データから、ロジスティック回帰分析を用いて術後AKI発症に最も関与する因子を検討した。

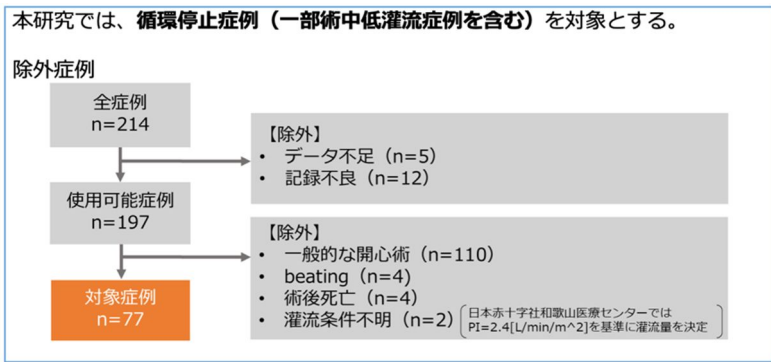


図1 対象症例

本研究で使用する患者データは、共同研究機関(日本赤十字社和歌山医療センター了承済)にてオプトアウトを実施し同意が得られたデータのみを扱う(図1)。2018年4月から2020年9月に日本赤十字社和歌山医療センター単一施設でCPBを使用した開心術症例のうち術中部分循環停止症例を対象とした。

AKIの判別にはKDIGO分類を使用した(図2)。AKIに関連する術前因子として、性別、年齢、体重、体表面積、身長、術前推算糸球体濾過量(estimated Glomerular Filtration Rate ;eGFR)・クレアチニン値・ヘモグロビン値・ラクテート値、術中因子として手術時間、体外循環時間、大動脈遮断時間、循環停止時間、術中最低ヘモグロビン値、術中最高ラクテート値、カットオフ値(262ml/min/m²)₁以下における酸素供給量積分値・合計継続時間、術中尿量、輸血量、最低膀胱温、術後因子として集中治療室滞在時間、術前から術後のeGFR変化量(ΔeGFR)・クレアチニン変化量(Δクレアチニン)、術後ヘモグロビン値・ラクテート値をAKI群と非AKI群の2群間で比較検討した。AKI発症のリスク因子の検討には、SPSS Statistics 27(IBM, Chicago, IL)を用いてロジスティック回帰分析を行った。学習用データによる因子とAKI発症の関係性に検証用データを適用し、判別スコア $p \geq 0.5$ の症例を予測AKI群、 $p < 0.5$ の症例を予測非AKI群として、層化5分割交差検証を行った。なお、各因子間で分散拡大係数 ≥ 10 となったものは除外している。また、予測精度として、判別の中率・感度・特異度を算出した。

KDIGO分類
血清クレアチニン値が、術後48時間以内に術前値(基準値)より0.3mg/dL以上増加または、7日以内に1.5倍以上増加した症例をAKI群、AKIを発症しなかった症例を非AKI群として定義した¹⁾。

ステージ	血清クレアチニン
1	基準値の1.5~1.9倍
	or ≥0.3mg/dLの増加
2	基準値の2.0~2.9倍
	or 基準値の3倍以上
3	or ≥4.0mg/dLの増加
	or 腎代替療法開始

図2 KDIGO分類

本研究では、日本赤十字社和歌山医療センター単施設でCPBを使用した開心術症例のうち術中部分循環停止症例を対象とした。AKIに関連する因子として、性別、年齢、体重、体表面積、身長、BMI、術前ラクテート値・ヘモグロビン値・ヘマトクリット値・推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、手術時間、体外循環時間、大動脈遮断時間、循環停止時間、輸血量、術中尿量、術中最高ラクテート値、体外循環時間/手術時間、循環停止時間/手術時間、ICU滞在時間、術後ラクテート値・ヘモグロビン値・ヘマトクリット値・eGFR、術前と術後のeGFR変化率(ΔeGFR)の計25項目を使用し、これらをAKI群と非AKI群の2群間で比較検討した。予測AKI群と非予測AKI群を区別するp値は、因子毎に決めてロジスティック回帰分析を行った。また、予測精度の指標には、ROC曲線から得たAUC(area under an ROC curve)・感度・特異度・F値(F-measure)を用いた。

4. 研究成果

対象症例における術後AKI発症率は23%であった。単ロジスティック回帰分析結果では、性別、年齢、体重、体表面積、手術時間、体外循環時間、循環停止時間、術中最高ラクテート値、術中尿量、集中治療室滞在時間、ΔeGFR、Δクレアチニン、術後ラクテート値が術後AKI発症に関与する因子であることが示された($p < 0.05$)。多変量ロジスティック回帰分析結果を表1に示す。ΔeGFRが術後AKI発症に最も関与する因子であることが示された($p < 0.05$)。循環停止による腎血流量の低下や循環停止後の再灌流による腎組織間での血流分布の異常により、腎組織虚血が生じ術後eGFRが低下しΔeGFRが大きくなると考えられる。

表 1 多変量ロジスティック回帰分析

	回帰係数	標準誤差	Wald-square	p-value	オッズ比	95%信頼区間
年齢	-0.017	0.033	0.260	0.610	0.983	0.911-1.049
体表面積	0.020	0.019	1.121	0.290	1.020	0.983-1.059
手術時間	0.253	0.111	5.207	0.022	1.288	1.036-1.601
Δ eGFR	0.095	0.031	9.398	0.002	1.100	1.035-1.168
定数	-4.898					

また、単ロジスティック回帰分析結果では、年齢、ICU 滞在時間、術中尿量、術前・術中最高・術後ラクテート値、術後 eGFR 値、 Δ eGFR の 8 項目が術後 AKI 発症に關与する因子であることが示された。その 8 因子を用いて、多変量ロジスティック回帰分析した結果、 Δ eGFR が AKI 発症に最も關与する因子であることが示された。そして、A.全検討項目(全 25 因子)、B. 循環停止時間、 Δ eGFR、術中最高ラクテート値、C. Δ eGFR、ICU 滞在時間、D.有意といえた 8 因子、E. Δ eGFR の予測確率から ROC 曲線を求め、昨年度との予測精度の比較を行った結果、全検討項目での予測精度が比較的優れた値を示した(表 2)。

表 2 ROC 曲線による予測精度比較

	AUC	感度[%]	特異度[%]	F 値
A	0.846	85.3	75.00	0.702
B	0.838	77.8	83.1	0.667
C	0.760	50.0	91.7	0.479
D	0.770	58.8	85.7	0.472
E	0.749	81.0	58.8	0.873

Δ eGFR が關与する可能性が高い。先行研究では eGFR が低い患者群において大動脈弓部置換術術後で優位に腎機能障害を有したと報告している。特に術中部分循環停止では、CPB 時間の延長や低体温による腎組織での様々な炎症が複雑に關与することが術後 eGFR の低下を誘因すると考えられる。一般的に周術期の腎障害予防として輸液や利尿剤の使用が推奨されているが薬物自体に有効なエビデンスは示されていない。腎保護のために腎臓への血液灌流量を増加させるまたは維持する工夫が望まれる。予測精度の指標によって術後 AKI 発症の關連因子が異なるため、術後 AKI 発症の予測因子は同定できない。今後対象症例数を増やし再検証を行うことで、術後 AKI 発症の關連因子および予測因子同定の可能性が示唆される。

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
---------	---------