

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 15 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860827

研究課題名(和文)小児先天性心疾患術後の急性腎傷害発症危険因子の解明

研究課題名(英文)Prognosis for children with acute kidney injury after cardiac surgery

研究代表者

平野 大志(Daishi, Hirano)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：90424663

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、先天性心疾患(CHD)術後の急性腎傷害(AKI)の発症率を調査するとともに、その危険因子を同定することである。本研究の結果、CHD術後に23%がAKIを発症していた。また、人工心肺使用と阻血の有無がCKD術後のAKI発症の危険因子であることが判明した。さらに、AKIを合併した104例(男児68例、女児34例)を2年間追跡したところ、23例(22%)が2年間の間に死亡しており、術後から死亡までの平均期間は170日間であった。死亡率は明らかに非AKI群に比してAKI群で高率であり、術後のAKIがその後の死亡率に寄与していることが判明した。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate the postoperative AKI incidence rate while also identifying its risk factors in CHD cases. And, after 2-year follow-up, we attempt to identify the mortality rate after cardiac surgery and the contributing factors to the death in the AKI group. AKI developed postoperatively in 104 cases. Of 104 patients, 23 cases (22%) were died during 2 years. The average period from the surgery to death was 170 days. Mortality rate was significantly higher in the AKI group compared to the non-AKI group. It was found that postoperative AKI contributes to subsequent mortality.

研究分野：小児腎臓病

キーワード：先天性心疾患 急性腎傷害

1. 研究開始当初の背景

成人においては、心臓手術後の血清クレアチン値のわずかな上昇でさえ、死亡率の有意な増加と関連しているとの報告が散見される。さらに、血清クレアチニンが退院前に正常値に戻ったとしても一旦 AKI を発症した場合はその影響が長期に渡るとされている。AKI のリスクは新生児および小児では成人よりも高いと考えられているが、これまでの研究の対象はほとんど高齢患者であり、より若年層での追加の研究を行う必要があると考えられていた。

人工心肺 (CPB) 使用時間、年齢、心疾患の種類、手術の難易度、術後の低心拍出量症候群など、多くの要因が心臓手術後の AKI 発生に寄与することが報告されていたが、以前の研究は多くが少人数の研究で、かつ 10 年以上前に実施されていた。それに加えて、AKI の定義が研究ごとに異なっているために、研究間の比較が困難であった。小児の AKI の疫学を理解し、異なる研究間の比較可能性を担保するために、2007 年に小児の AKI の基準である the Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage Renal Disease (pRIFLE) が開発された。

2. 研究の目的

本研究は、(1) 小児心臓手術後の AKI の発生率を pRIFLE 分類に従って調査すること、(2) AKI 発症に寄与する独立因子を探索する事、(3) AKI と死亡率の関連性を調べること、とした。

3. 研究の方法

研究対象

本研究は、2007 年 4 月から 2013 年 8 月までの間、先天性心疾患 (CHD) の手術を東京慈恵会医科大学附属病院で受けたすべての小児を対象とした。当院の小児心臓手術デー

タベースからデータを得た。研究期間中に複数の手術を受けた患者については、それぞれのエピソードが異なる結果をもたらす可能性あると考え、各手術は別々の事象として扱われた。除外基準は、透析が必要な術前腎機能障害、および術前クレアチニン値または術後クレアチニン値のデータの欠損があるものとした。

データ収集

小児心臓手術データベースから、年齢、性別、手術時体重 (kg)、併存疾患、心疾患の種類、遺伝性疾患 (染色体異常を含む) 合併の有無、および術前術後の血液検査データを収集した。手術前および手術後 72 時間以内に術前および術後血清クレアチニン値を得た。Schwartz 式を用いて推定されたクレアチニンクリアランス (eCCL) から糸球体濾過率を算出した。手術の難易度、CPB 時間 (分)、および阻血時間 (分) を含む手術関連情報も収集した。手術の難易度は、先天性心臓手術外科的重症度スコア (RACHS-1) のリスク調整に従って分類した。

Definition of Outcome Variables

術後 AKI 発症率と術後 2 年間の全死亡率をアウトカムとして設定した。AKI は eCCL が 25%以上減少したものとし、pRIFLE 分類に基づいて決定した。pRIFLE 分類決定に際しては、最も高い血清クレアチニン値に基づいて決定した。ベースラインの血清クレアチニン値は、術前 7 日以内のものとした。

統計解析

カテゴリー変数は、頻度および%表示とし、比較はカイ二乗検定またはフィッシャーの正確検定を用いて行った。連続変数は中央値 (範囲) として表記し、Mann-Whitney U 検

定を用いて比較した。死亡率はCox比例ハザードモデルによって評価した。ロジスティック回帰モデルに基づく多変量解析に含めた変数は、既報でAKIに寄与すると考えられていた性別、年齢、RACHS-1カテゴリー、CPB時間、および阻血時間とした。すべての統計解析は、STATA 12.0 統計ソフトウェア (StataCorp, College Station, TX, USA) を用いて行い、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

本研究は、ヘルシンキ宣言及び疫学研究倫理ガイドライン (厚生労働省) の倫理原則に基づき実施した。また、東京慈恵会医科大学医学部倫理審査委員会 (ID: 7258) の承認を受けた。上記のガイドラインに従って、インフォームドコンセントは、患者のチャートから得られたものであるため、不要と判断した。

4. 研究成果

患者背景

研究期間中に451人の小児患者が心臓手術を受け、418人がこの選択基準を満たした。対象の年齢中央値は5ヶ月 (0~228ヶ月) で、62%は男児であった。RACHS-1カテゴリーによれば、93%が中等度リスク外科手術 (RACHS-1、1-3) であり、7%が重度のリスク (RACHS-1、4-6) であった。CPBは319人 (76%) の患者に使用された。CPBを受けた患者のうち、274人がCPB時間が90分以上であった。大動脈クランプは285人 (68%) の小児で行われた。

合計104人の患者 (25%) が術後にAKIを発症した。pRIFLE基準によると、85%がRiskカテゴリー、17%がInjuryカテゴリー傷害を、2%がFailureであった。

AKI発症の寄与因子

考えられる交絡因子の制御を試みる目的

で、ロジスティック回帰モデルを用いて多変量解析を行った。その結果、術後AKIの独立危険因子は、1歳未満 ($P = 0.038$)、RACHS-1カテゴリー 4 ($P < 0.01$) およびCPB時間 90分 ($P < 0.01$) と判明した。一方、阻血の有無はAKIに寄与しなかった。

術後2年間の死亡率

AKI患者104例のうち、2年の追跡期間中に23例 (22%) が死亡した。手術から死亡までの中央値は170日であった。心臓手術後の全死亡の決定要因を特定するために、Coxハザード回帰モデルを実施した。2年間の死亡リスクの最も重要な要因は、AKI (ハザード比 7.47、95%信頼区間[CI]、2.88-1940、 $P < 0.01$) であった。Kaplan-Meier生存解析により、AKI患者の生存率はnon AKI患者よりも有意に低かった ($P < 0.01$)。

考察

本研究は、小児心臓手術後のAKI (pRIFLE基準を用いて定義) の発生率を調べるために行った。さらに、AKI発症の独立した危険因子を特定し、死亡リスクを評価した。

本研究では、ロジスティック回帰による可能な交絡変数を調整した結果、長時間のCPB使用、心臓手術の複雑さ (RACHS-1カテゴリー)、および年齢<1歳が術後AKIと関連していた。Boldtらは、CPB時間が70分未満の患者と比較して、90分を超える患者では腎障害が有意に重篤であることが報告している。腎障害は、CPBの間、フリーラジカル、ヒドロキシルラジカル、エンドセリン、遊離血漿ヘモグロビン、およびエラスターゼの産生によって引き起こされる可能性があり、さらに、非拍動流、腎臓低灌流、および低体温が腎機能に悪影響を及ぼすことが報告されている。これらの報告は、長時間にわたるCPBの有害な影響を示唆しており、複雑な外

科的処置を必要で長時間の CPB の使用が予想される場合には、手術前後の腎保護を最適化することが重要であることを示している。心臓手術、特に CPB を必要とする心臓手術は、著しい生理学的酸化ストレスと関連している。このストレスは虚血 - 再灌流過程に関連し、反応性酸素種の生成に加えて、酸化ストレス、アポトーシス細胞死、および急性尿細管壊死をもたらす全身性炎症にも関連している。

AKI の標準化された定義の開発により、今後、小児 AKI の疫学研究が急速に進むことが予想される。しかし現時点では、心臓手術後の AKI の長期的な腎機能に関する研究はほとんどない。本研究の結果は、AKI が死亡率の潜在的な予測因子である可能性があることを示唆している。AKI は小児および成人いずれにおいても死亡の独立危険因子として報告されている。血清クレアチニン値の 10%~24% の上昇でさえも、死亡リスクの増加と関連していることが示されている。本研究に含まれる AKI 症例の大半は「Risk」カテゴリーに含まれており、退院時には正常範囲に回復していたにもかかわらず、non AKI 患者よりも死亡率が有意に高かった。早期診断および適切な早期介入の開発が、今後 AKI 発症患者の予後を改善するかもしれない。

この研究にはいくつかの限界がある。第 1 に、これは単一施設の調査であり、コホートにおいて選択バイアスをもたらした可能性がある。第二に、AKI の早期診断のための血清クレアチニン値の使用には限界がある。最後に、コホートの死亡率が低い (7.4%) ことにより、複数のリスク要因を検出する能力が大幅に制限されていた可能性がある。

結論として、術後 AKI は、年齢 1 歳未満、重症 RACHS-1 カテゴリー、および長時間 CPB 使用と強く関連していた。さらに、死亡率は、non AKI 患者と比較して、AKI の重症度が低い場合でも、AKI からの回復後に生存

した患者においてより高かった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

Hirano D, et al. : Independent risk factors and 2-year outcomes of acute kidney injury after surgery for congenital heart disease. Am J Nephrol. 2017 in press.

[学会発表](計 4 件)

平野大志, 他 : 小児先天性心疾患術後の急性腎傷害発症危険因子の検討, 第 117 回 日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2012.4

Hirano D, et al. : Independent risk factor for acute kidney injury after surgery for congenital heart disease, XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014.12

平野大志, 他 : 小児先天性心疾患術後急性腎傷害合併患者の追跡予後, 第 119 回 日本小児科学会, 札幌市, 2016.5

Hirano D, et al. : Prognosis for children with acute kidney injury after cardiac surgery, 17th Congress IPNA, Iguazu, 2016.9

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平野 大志 (Hirano Daishi)
東京慈恵会医科大学 医学部 講師
研究者番号 : 90424663