Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-05-19

Haptoglobin administration in cardiovascular surgery patients:its association with the risk of postoperative acute kidney injury

Kubota, Kenta

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2017-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第6976号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006976

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学位論文の内容要旨

Haptoglobin administration in cardiovascular surgery patients: its association with the risk of postoperative acute kidney injury

心臓大血管手術患者におけるハプトグロビン投与と術後急性腎障害の関係

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
麻酔科学
（指導教員：溝淵　知司　教授）

久保田　健太

心臓大血管手術患者におけるハプトグロビン投与と術後急性腎障害の関係

【Introduction】

心臓大血管手術(CVS)は急性腎障害(AKI)の主たる発生要因の一つである。AKI は CVS 後患者の 10-40%に発生すると報告されている。CVS 後の AKI 発生は死亡率増加に有意に関連することが知られており、その予防は重要と考えられている。

CVS 後における AKI の発生要因は多々あるが、治療可能なものは少ない。人工心肺(CPB)を用いる手術では溶血がよく生じる。その溶血により生じる遊離ヘモグロビン(fHb)は血管拡張因子である一酸化窒素(NO)と結合するため、糸球体などに微小循環障害が生じ AKI を含めた臓器障害の原因となる事が示唆されている。fHb は血中ハプトグロビンと結合し代謝されるため、ハプトグロビン製剤投与は AKI を予防する可能性がある。また、ハプトグロビン-ヘモグロビン複合体が鉄による腎障害を保護しうるとする報告もある。

しかし、術中ハプトグロビン製剤投与と術後 AKI 発生を検討した報告は非常に少ない。今回我々は、CVS 患者におけるハプトグロビン製剤投与と術後 AKI 発生の独立した関連を検討するために本研究を行った。

【Methods】

本研究は、当院倫理委員会によって患者の同意なしに情報を使用することが認められた単施設後ろ向き観察研究である。2008 年 1 月から 2015 年 12 月の CPB を用いる CVS を施行された 20 歳以上の成人を対象とし、周術期の血清クレアチニン値(sCr)と関連因子の検査値データを入手できなかった患者および術中死した患者を除外した。また、術前から透析を要した患者、胸腹部大動脈瘤置換術を施行された患者を除外した。

術後 48 時間以内の AKI 発生率を主要評価項目とした。術前 sCr を基準とし Acute Kidney Injury Network 基準(sCr：0.3mg/dL 以上か基準値の 50%以上の増加)により AKI を診断した。また術後 48 時間以内に透析を必要とした患者も AKI と診断した。術後 48 時間以内の sCr 最大値を副次評価項目とした。

対象患者における術中ハプトグロビン投与は血色素尿すなわち尿の赤色化をもって溶血と診断し、担当麻酔科医がハプトグロビン製剤投与を判断した。2000 単位をまず投与し、血色素尿が持続する場合はさらに 2000 単位を追加投与した。

術前情報として、年齢・性別・体重・ヘモグロビン値・eGFR・左室内径短縮率・Euro Score 2・高血圧・糖尿病・心房細動・CVS 既往・IABP 使用を電子カルテより収集した。また、手術情報として、術式・手術時間・CPB 時間・術中赤血球輸血・術者の情報を収集した。

統計解析：　結果は中央値(25-75%, 四分位範囲)、n(%)、オッズ比(95%信頼区間)で示した。ハプトグロビン投与により患者を 2 群に分け、Mann-Whitney U test あるいは Chi-square test で比較した。

2 群間で患者背景に違いがあったため、その交絡を調節する目的に Propensity score matching を用いて近似した背景を持つ患者群を同定し比較した。Propensity score はロジスティック回帰モデルで計算し、マッチングは 1:1 でキャリパーを 0.02 に設定して nearest-neighbor matching を行った。マッチしたペア間で共変数のバランスを取るためにロジスティック回帰モデルを用いて調整した。共変数の均衡を判断するために標準化平均差を用い、0.1 以上を有意な不均衡とした。マッチしたハプトグロビン投与群と非投与群を Mann-Whitney U test あるいは Chi-square test を用いて比較した。

感度解析を行うために、多変量ロジスティック分析を用いて術中ハプトグロビン投与と術後 AKI の関連を評価した。術後 AKI 発生に関連する患者背景のうち p<0.10 の共変数をステップワイズ法で選択した。

統計解析には SPSS20.0 を使用し、p 値<0.05 を統計学的有意差ありとした。本研究は、STROBE に則り報告している。

【Results】

Study flow： CPB を使用した CVS 患者 1740 名のうち、sCr の情報がなかった 135 名、胸腹部大動脈瘤置換術患者 216 名、術前透析患者 50 名、他の情報がなかった 13 名を除外し、1326 名が本研究の対象となった。1326 名のうち 338 名(25.5%)が術後 AKI を発症した。

ハプトグロビン投与と交絡因子： 対象患者 1326 名の 260 名(19.6%)が術中にハプトグロビンを投与された。投与量は、244 名が 2000U、16 名が 4000U であった。ハプトグロビン投与群と非投与群の患者背景を比較した結果、ハプトグロビン投与群では非投与群に比し有意に体重が大きく(p<0.001)、術前 Hb が高く(p<0.001)、術前 eGFR が低く(p=0.03)、心房細動既往が少なく(p<0.001)、緊急手術であることが少なく(p=0.005)、手術時間と人工心肺時間が長く(p=0.005)、赤血球輸血量が多かった(p=0.02)。また、担当術者も有意に異なった。年齢、性別、左室内径短縮率、EuroSCORE2、高血圧既往、糖尿病既往、CVS 既往、IABP 使用は 2 群間で有意差はなかった。

全患者群での主要評価項目と副次評価項目： 全患者群で、ハプトグロビン投与群の術後 AKI 発生率は 24.6%(260 名中 64 名)で、非投与群の 25.7%(1066 名中 274 名)と有意差はなかった(p=0.72、odds ratio 0.94(95%CI: 0.69-1.29))。sCr 最大値の中央値は、ハプトグロビン投与群では 1.04(IQR: 0.81-1.31)mg/dL で、非投与群の 0.98(IQR: 0.77-1.34)mg/dL と有意差はなかった(p=0.58)。

Propensity matched analysis： ハプトグロビン投与群と非投与群の患者背景に有意な差が存在したため、その交絡を調節するために propensity score matching を行なった。マッチングにより、それぞれの群 249 名が選択された。全ての変数の標準化平均差は 0.1 以下になり、マッチされた共変数の均衡は改善された。ハプトグロビン投与群の術後 AKI 発生率は 22.5%で非投与群の 30.9%に比し有意に低かった(p=0.033、odds ratio 0.65(95%CI: 0.43-0.97))。sCr 最大値の中央値はハプトグロビン投与群では 1.01(IQR: 0.80-1.26)mg/dL で、非投与群の 1.05 (0.81-1.47)mg/dL に比し有意に低かった(p=0.041)。

感度解析のために術後 AKI 発生リスクに関する多変量解析を行なった結果、ハプトグロビン投与は有意に独立して術後 AKI 発生リスクの軽減に関連した(p=0.029、adjusted odds ratio 0.54 (95%CI: 0.31-0.93))。

【Discussion】

propensity score matching analysis を用いて交絡を調節した本研究では、術中ハプトフロビン投与は CVS 後 AKI 発生リスク軽減と独立して関連した。提唱を目的とした後ろ向き研究ではあるが、ハプトグロビン投与が CVS 後 AKI を予防する可能性を示す初めての研究である。

過去の研究との比較： 腎機能障害に及ぼすハプトグロビン投与の影響に関する研究は過去に 2 つある。14 名の人工心肺使用心臓手術患者における前向き研究では、fHb が 30mg/dL を超えた時点でハプトグロビンが投与され、投与前後の N-acetyl-D-glucosaminidase 値(NAG)およびα1-microglobulin 値を比較した。ハプトグロビン投与後の NAG は 43mU/mg で、投与前の 169mU/mg より有意に低かった(p<0.05)。また同研究で、ハプトグロビン投与後のα1-microglobulin 値は 45micrograms/mg で、投与前の 104micrograms/mg より有意に低かった(p<0.01)。

もう一つの研究は、術中ハプトグロビンの影響を調べる小規模 RCT であった。人工心肺を使用する成人開心術を対象とし(コントロール群 n=8、ハプトグロビン群 n=11)、ハプトグロビン群では人工心肺の priming solution にハプトグロビン 4000 単位が加えられた。ICU 入室時の NAG はハプトグロビン群で有意に低く(0.6 vs 2.5 U/L、p<0.01)、ICU 入室時の尿中 gamma-glutamyltranspeptidase もハプトグロビン群で有意に低かった。

ハプトグロビン投与が CVS 患者の腎機能障害に及ぼす影響を検討した研究は他にはない。我々の研究成果は過去の研究と矛盾せず、新しい知見を付け加えたと考えられる。

本研究で、ハプトグロビン投与が術後 AKI 発生率低下と有意に関連することが分かった。その理由について、いくつかの検討が必要である。ハプトグロビン投与の是非は担当麻酔科に任されていて bias になる可能性があるが、尿の赤色化を基準としてハプトグロビンを投与しているため担当麻酔科医による bias は少ないと考えられる。

術中尿量の少ない患者、また希釈尿の患者では、尿の赤色化を認知できないのでハプトグロビンは投与されない。術中尿量が術後 AKI 発生に関連している可能性があり、これらが今回の結果を歪曲している可能性はある。

人工心肺、セルセーバー、保存赤血球の使用により血中 fHb が増加する。fHb を代謝する血清ハプトグロビンが充分に存在しないと、増加した fHb は NO を減少させ、酸化ストレスと循環障害を引き起こす。加えて、メトヘモグロビンも増加し尿細管障害を引き起こす。マクロファージによるハプトグロビン-ヘモグロビン複合体は鉄による障害から組織を保護する

役割がある。これらの機序により溶血によって腎機能障害が生じる可能性がある。

前述のように、人工心肺を用いる CVS における溶血と術後 AKI 発生リスク増加の関連を検討した研究がいくつか存在し、ハプトグロビン投与が心臓手術における腎機能障害を予防する可能性を示した研究があるため、ハプトグロビン投与自体が実際に腎障害予防の効果を有している可能性も本研究は示唆している。

Limitations： 本研究には limitation がいくつかある。まず観察研究であるため、関連のみで因果関係は証明できない。しかし、本研究により術後 AKI を予防する方法を提唱した可能性はある。さらに本研究は小規模の単施設研究であるため一般性は弱い。また、ハプトグロビン投与と術後 AKI の関連の強さを評価する情報がなかったため、本研究では研究開始に先立ってサンプルサイズの概算ができなかった。研究期間は信頼に足るデータを集積できた期間とし、inclusion criteria に従った全患者を対象とした。結果、1326 名が対象患者となり、propensity matching は 498 名が対象患者となった。ハプトグロビンの投与された患者の比率を 19.6%あるいは 50%、非投与患者における術後 AKI 発生率を 25.7%あるいは 26.7%と仮定した場合、本研究はハプトグロビン投与患者における AKI 発生率の差として 9.2%あるいは 8.7%を 90%の Power で検出することができる。したがって、本研究は type 1 error の可能性がある小規模研究であり、我々の知見は今後の研究により検証されなければならない。

最後に、ハプトグロビン投与の投与基準は尿の赤色化のみで、明確な基準がない。このため、軽度の血色素尿は認識されなかった可能性があり、本研究結果を歪曲するかもしれない。将来的に行うべき前向き研究では、ハプトグロビンの投与基準を明確にして施行されなければならない。

【Conclusion】

CVS 患者における術中ハプトグロビン投与は有意に術後 AKI リスク低下に関連した。本研究は仮説提唱型の研究であるため、今後の研究により本結果は再検証される必要がある。

神戸大学大学院医学系研究科(博士課程)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2704号	氏　名	久保田 健太
論文題目	Haptoglobin administration in cardiovascular surgery patients: its association with the risk of postoperative acute kidney injury 心臓大血管手術患者におけるハプトグロビン投与と術後急性腎障害の関係		
審査委員	主　査 大北 裕 大北裕 副　査 西 慎一 西 慎一 副　査 古屋敷 智之 古屋敷智之		
審査修了日	平成 29 年 5 月 24 日		

(要旨は 1,000 字～2,000 字程度)

はじめに

心臓大血管手術(CVS)は急性腎障害(AKI)の主たる発生要因の一つである。AKI は CVS 後患者の10-40%に発生すると報告されている。CVS 後の AKI 発生は死亡率増加に有意に関連することが知られており、その予防は重要と考えられている。人工心肺(CPB)を用いる手術では溶血がよく生じる。その溶血により生じる遊離ヘモグロビン(fHb)は血管拡張因子である一酸化窒素(NO)と結合するため、糸球体などに微小循環障害が生じ AKI を含めた臓器障害の原因となる事が示唆されている。fHb は血中ハプトグロビンと結合し代謝されるため、ハプトグロビン製剤投与は AKI を予防する可能性がある。また、ハプトグロビン-ヘモグロビン複合体が鉄による腎障害を保護しうるとする報告もある。

方法

本研究は、単施設後ろ向き観察研究である。2008 年 1 月から 2015 年 12 月の CPB を用いる CVS を施行された 20 歳以上の成人を対象とし、周術期の血清クレアチニン値(sCr)と関連因子の検査値データを入手できなかった患者および術中死した患者を除外した。また、術前から透析を要した患者、胸腹部大動脈瘤置換術を施行された患者を除外した。

術後 48 時間以内の AKI 発生率を主要評価項目とした。術前 sCr を基準とし Acute Kidney Injury Network 基準(sCr:0.3mg/dL 以上か基準値の 50%以上の増加)により AKI を診断した。また術後 48 時間以内に透析を必要とした患者も AKI と診断した。術後 48 時間以内の sCr 最大値を副次評価項目とした。

対象患者における術中ハプトグロビン投与は血色素尿すなわち尿の赤色化をもって溶血と診断し、担当麻酔科医がハプトグロビン製剤投与を判断した。2000 単位をまず投与し、血色素尿が持続する場合はさらに 2000 単位を追加投与した。

術前情報として、年齢・性別・体重・ヘモグロビン値・eGFR・左室内径短縮率・Euro Score 2・高血圧・糖尿病・心房細動・CVS 既往・IABP 使用を電子カルテより収集した。また、手術情報として、術式・手術時間・CPB 時間・術中赤血球輸血・術者の情報を収集した。

結果

Study flow: CPB を使用した CVS 患者 1740 名のうち、sCr の情報がなかった 135 名、胸腹部大動脈瘤置換術患者 216 名、術前透析患者 50 名、他の情報がなかった 13 名を除外し、1326 名が本研究の対象となった。1326 名のうち 338 名(25.5%)が術後 AKI を発症した。

ハプトグロビン投与と交絡因子: 対象患者 1326 名の 260 名(19.6%)が術中にハプトグロビンを投与された。投与量は、244 名が 2000U、16 名が 4000U であった。ハプトグロビン投与群と非投与群の患者背景を比較した結果、ハプトグロビン投与群では非投与群に比し有意に体重が大きく($p<0.001$)、術前 Hb が高く($p<0.001$)、術前 eGFR が低く($p=0.03$)、心房細動既往が少なく($p<0.001$)、緊急手術であることが少なく($p=0.005$)、手術時間と人工心肺時間が長く($p=0.005$)、赤血球輸血量が多かった($p=0.02$)。また、担当術者も有意に異なった。年齢、性別、左室内径短縮率、EuroSCORE2、高血圧既往、糖尿病既往、CVS 既往、IABP 使用は2群間で有意差はなかった。

全患者群での主要評価項目と副次評価項目: 全患者群で、ハプトグロビン投与群の術後 AKI 発生率は 24.6%(260 名中 64 名)で、非投与群の 25.7%(1066 名中 274 名)と有意差はなかった($p=0.72$、odds ratio 0.94(95%CI: 0.69-1.29))。sCr 最大値の中央値は、ハプトグロビン投与群では 1.04(IQR: 0.81-1.31)mg/dL で、非投与群の 0.98(IQR: 0.77-1.34)mg/dL と有意差はなかった($p=0.58$)。

Propensity matched analysis: ハプトグロビン投与群と非投与群の患者背景に有意な差が存在したため、その交絡を調節するために propensity score matching を行なった。マッチングにより、それぞれの群 249 名が選択された。全ての変数の標準化平均差は 0.1 以下になり、マッチされた共変数の均衡は改善された。ハプトグロビン投与群の術後 AKI 発生率は 22.5%で非投与群の 30.9%に比し有意に低かった

(p=0.033、odds ratio 0.65(95%CI: 0.43-0.97))。sCr 最大値の中央値はハプトグロビン投与群では 1.01(IQR: 0.80-1.26)mg/dL で、非投与群の 1.05 (0.81-1.47)mg/dL に比し有意に低かった(p=0.041)。

感度解析のために術後 AKI 発生リスクに関する多変量解析を行なった結果、ハプトグロビン投与は有意に独立して術後 AKI 発生リスクの軽減に関連した(p=0.029、adjusted odds ratio 0.54 (95%CI: 0.31-0.93))。

本研究で、ハプトグロビン投与が術後 AKI 発生率低下と有意に関連することが分かった。その理由について、いくつかの検討が必要である。ハプトグロビン投与の是非は担当麻酔科に任されていて bias になる可能性があるが、尿の赤色化を基準としてハプトグロビンを投与しているため担当麻酔科医による bias は少ないと考えられる。

術中尿量の少ない患者、また希釈尿の患者では、尿の赤色化を認知できないのでハプトグロビンは投与されない。術中尿量が術後 AKI 発生に関連している可能性があり、これらが今回の結果を歪曲している可能性はある。

人工心肺、セルセーバー、保存赤血球の使用により血中 fHb が増加する。fHb を代謝する血清ハプトグロビンが充分に存在しないと、増加した fHb は NO を減少させ、酸化ストレスと循環障害を引き起こす。加えて、メトヘモグロビンも増加し尿細管障害を引き起こす。マクロファージによるハプトグロビン-ヘモグロビン複合体は鉄による障害から組織を保護する役割がある。これらの機序により溶血によって腎機能障害が生じる可能性がある。

前述のように、人工心肺を用いる CVS における溶血と術後 AKI 発生リスク増加の関連を検討した研究がいくつか存在し、ハプトグロビン投与が心臓手術における腎機能障害を予防する可能性を示した研究があるため、ハプトグロビン投与自体が実際に腎障害予防の効果を有している可能性も本研究は示唆している。

Limitations: 本研究には limitation がいくつかある。まず観察研究であるため、関連のみで因果関係は証明できない。しかし、本研究により術後 AKI を予防する方法を提唱した可能性はある。さらに本研究は小規模の単施設研究であるため一般性は弱い。また、ハプトグロビン投与と術後 AKI の関連の強さを評価する情報がなかったため、本研究では研究開始に先立ってサンプルサイズの概算ができなかった。研究期間は信頼に足るデータを集積できた期間とし、inclusion criteria に従った全患者を対象とした。結果、1326 名が対象患者となり、propensity matching は 498 名が対象患者となった。ハプトグロビンの投与された患者の比率を 19.6%あるいは 50%、非投与患者における術後 AKI 発生率を 25.7%あるいは 26.7%と仮定した場合、本研究はハプトグロビン投与患者における AKI 発生率の差として 9.2%あるいは 8.7%を 90%の Power で検出することができる。したがって、本研究は type 1 error の可能性がある小規模研究であり、我々の知見は今後の研究により検証されなければならない。

最後に、ハプトグロビン投与の投与基準は尿の赤色化のみで、明確な基準がない。このため、軽度の血色素尿は認識されなかった可能性があり、本研究結果を歪曲するかもしれない。将来的に行うべき前向き研究では、ハプトグロビンの投与基準を明確にして施行されなければならない。

結論

CVS 患者における術中ハプトグロビン投与は有意に術後 AKI リスク低下に関連した。本研究は仮説提唱型の研究であるため、今後の研究により本結果は再検証される必要がある。

本研究は心臓手術におけるハプトグロビン投与について，その急性腎障害発生に対する影響を研究したものであるが，従来ほとんど行われなかった多数症例について重要な治験を得たものとして価値ある集積であると認める．よって本研究者は，博士(医学)の学位を得る資格があると認める．