

主 論 文

Urinary albumin levels predict development of acute kidney injury following pediatric cardiac surgery: a prospective observational study

(尿中アルブミン値は小児心臓手術後の急性腎傷害発生を予測する：前向き観察研究)

[緒言]

心臓手術後の急性腎傷害 (AKI) は、成人重症患者の重症 AKI のうち、2 番目に頻度が高い。AKI は小児心臓手術後においても重要な問題である。診断と治療は改善しているが、小児心臓手術後の AKI に関連した死亡率と有病率は高いままである。AKI についての早期の診断と治療介入は心臓手術後の小児患者にとって特に重要である。なぜなら、小児心臓手術をうける患児は、容量負荷・重度のアシドーシス・電解質異常に耐えられないかもしれないからである。RIFLE (Risk Injury Failure Loss and End-stage kidney disease) クライテリアと AKIN (Acute Kidney Injury Network) クライテリアは成人の診断基準で、尿量に基づいている。血清クレアチニン値 (sCr) は腎機能が 50% 低下するまでは上昇しないかもしれない。多くの研究は、sCr は急性期の AKI では患者の状態を反映しておらず、適切な治療介入を適切なタイミングで施行できないことを示してきた。尿中アルブミン値 (uAlb) は慢性腎疾患における最も重要な予後予測因子のひとつである。近年、uAlb の重要性は成人の AKI においても確認されている。本研究の目的は、小児心臓手術後の AKI 発生とその重症度の予測に術直後の uAlb が有用であるかどうかを検討することである。

[対象と方法]

研究デザインと患者群

本研究は前向き研究であり、岡山大学病院の IRB に承認された。岡山大学病院で 2010 年 7 月から 2012 年 7 月までの 18 歳以下の人工心肺を用いた先天性心疾患心臓手術を受けた患者が対象となった。すべての研究対象者から、研究対象となるまえに、インフォームドコンセントを取得した。月齢 1 か月以下の患者は、対象外とした。

患者の臨床的管理

手術中の全身麻酔はフェンタニル 20-50 μ g/ml とセボフルレンで施行された。人工心肺が導入される前に、フロセミド 20mg とメチルプレドニゾロン 30mg/kg が投与された。周術期には、患者の維持輸液量の少なくとも 50% の水分量が投与された。患者の出血量にあわせて、輸血製剤が投与された。チアノーゼ性心疾患患者のヘモグロビン目標値は 15g/dl とし、非チアノーゼ性心疾患患者のヘモグロビン目標値は 12g/dl とした。術後 24 時間までは、中心静脈圧と左房圧の目標は 4-8mmHg として管理した。必要ならばドーパミン・ミ

ルリノン・エピネフリンを使用して、年齢に適合した血圧を保つよう管理した。0.5ml/kg/h以下の尿量が3時間以上続くと、フロセミド1mg/kgの投与を考慮した。腹膜透析の開始基準は、(1)4時間以上の0.5ml/kg/h以下の尿量の持続、(2)治療に反応しない血清カリウム高値(5.0mEq/L以上)とした。

尿中アルブミン(uAlb)測定

術後ICU入室時に採尿した尿を用いて計測した。5ml採取し、そのうち1mlは尿中クレアチニンの計測に用い、残りの4mlは-80℃で凍結保存し、その後の尿中アルブミン計測に用いた。尿中アルブミンは、一般的に用いられている比濁分析免疫学的検定法で測定した。

患者背景と RACHS-1

手術の複雑さは、Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery version 1 (RACHS-1)で分類された。年齢・体重・性別・人工心肺時間・大動脈遮断時間・手術の複雑さ・術後の人工呼吸時間・ICU滞在時間などの患者データを収集した。

急性腎傷害の診断基準

Pediatric-modified RIFLE (pRIFLE)クライテリアを急性腎傷害(AKI)の診断と重症度の決定に用いた。修正シュワルツの公式をもとにした予測クレアチニンクリアランス(eCCl)によりpRIFLEクライテリアは決定される。”Risk”はベースラインからの25%以上のeCClの減少か8時間以上の0.5ml/kg/h以下の尿量により決定され、”Injury”はベースラインからの50%以上のeCClの減少か16時間以上の0.5ml/kg/h以下の尿量により決定され、”Failure”はベースラインからの75%以上のeCClの減少かeCClが35ml/min/1.73m²以下か24時間以上の0.3ml/kg/h以下の尿量か12時間以上の無尿により決定される。術前7日以内のsCrにより、ベースラインのeCClは決定された。術後3日間の最悪のpRIFLEカテゴリーによりAKIの重症度を決定した。患者は3つのグループ(Risk(R)、Injury(I)、Failure(F))に分類され、残りの患者は”Normal”(N)に分類された。uAlbと尿中クレアチニンにより補正されたuAlb(uAlb/Cr)が、この4群で比較された。ROC曲線を作成し、uAlb/CrのAKI発生予測の最良感度・特異度を決定した。

[結果]

患者背景

テーブル1に患者背景と患者転帰を示す。376人の患者が対象となった。術後3日以内で、pRIFLEクライテリアによりAKIと診断されたのは243人(64.6%)であった。172人(45.7%)がR、44人(11.7%)がI、27人(7.2%)がFであった。133人がAKIを発生せず、Nに分類された。AKI発生群とAKI非発生群には、年齢・体重・RACHS-1分類・人工心肺時間に有意な差を認めた。より重症なpRIFLEのカテゴリーに分類されている患者は、より年齢が若く、より体重が小さかった。人工心肺時間が長いほど、pRIFLEカテゴリーは

重症であった。Normal に分類された患者は、他の pRIFLE カテゴリーの患者と比べ、RACHS-1 分類が低かった。AKI を発正した患者は AKI を発生しなかった患者と比べて、ICU 滞在時間と人工呼吸時間が長かった。腹膜透析は 16 人(4.3%)で施行され、ICU 滞在中の死亡は 1 人(0.3%)であった。

尿中アルブミン

uAlbは心臓手術後にICUに入室した時に測定された。AKIを発正した患者はAKIが発生しなかった患者と比べて、uAlbは有意に高かった[median (IQR)], [uAlb: 13.5 (6.4-39.6) vs 6.0 (3.4-16) (μ g/ml); $p < 0.001$, uAlb/Cr: 325 (138-760) vs 121 (53-269) (mg/gCr); $p < 0.001$]。テーブルと図に示しているとおおり、pRIFLEカテゴリーが重症になるほど、uAlbは高かった。テーブル2はAKI発生についてのuAlb・年齢・人工心肺時間・RACHS-1分類の関与の多変量解析の結果である。uAlb・年齢・人工心肺時間がAKI発生について独立した因子であることを示している。

尿中アルブミンのAKI発生予測についてのROC解析

図2はuAlb/CrのROC解析の結果である。AUCは0.71であった。uAlbのカットオフ値・感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率はそれぞれ、5.1、81.9%、46.7%、74.1%、58.2%であった。uAlb/Crのカットオフ値・感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率はそれぞれ、282、56.0%、77.0%、81.9%、48.4%であった。

[考察]

Key Results

ICU 入室時の uAlb は、小児心臓術後の AKI 発生を予測し、pRIFLE カテゴリーが重症化するにつれ階段状に上昇することを前向き観察研究で示した。

過去の研究との関連

Pendersen らの総説報告によると、小児心臓術後の AKI 発生率は 2%から 42%と幅があることが示された。その発生率のばらつきの理由は、使用している AKI 診断基準が違うことであると考えられる。pRIFLE クライテリアを用いると、小児心臓術後の AKI 発生率は 36%から 67%である。同様に、本研究での AKI 発生率は 64.6%であった。重症患者では尿中アルブミンは多臓器不全の発生を予測するかもしれないという報告がある。成人心臓手術後の重度のアルブミン尿は、AKI のリスクを増加させるという報告がある。本研究の結果は、過去の研究の結果を支持するものであり、人工心肺を用いた心臓手術を受ける小児患者における尿中アルブミンの重症性を示している。他の報告とは異なり、本研究では ICU 入室時のスポット尿を用いた。さらに、pRIFLE カテゴリーが重症化するにつれ尿中アルブミンが階段状に上昇することを示しているのは本研究のみである。AKI になると尿中アルブミンが出てくる機序として以下の 3 つが考えられている。1 つ目は糸球体の構造変化で

ある。虚血性 AKI でも腎毒性物質による AKI でも糸球体の構造が変化し、アルブミンの濾過が増加することが確認されている。2 つ目は近位尿細管でのアルブミン再吸収障害である。3 つ目はアルブミン遺伝子の発現である。正常腎ではアルブミン遺伝子は発現していないが、AKI になると誘導される。

Strengths and Limitations

本研究にはいくつかの強みがある。患者は前向きに集積された。また、尿中アルブミンの測定は非侵襲的であり、世界中の一般病院で測定することができる。本研究にはいくつかの限界がある。AKI の診断は血清クレアチニンの上昇によりなされており、血清クレアチニンは急性期での信頼性が低いと言われている。しかし、さまざまな研究で pRIFLE クライテリアは使われている。ベースラインの腎機能は血清クレアチニンにより測定されたが、ベースラインの尿中アルブミンは測定されなかった。健康な小児では、年齢により生理的な尿中アルブミン排出量は異なる。学童に比べて乳児では 3 倍の尿中アルブミン排出が認められたとの報告がある。本研究での対象年齢は 1 か月から 18 歳までであるが、多変量解析により尿中アルブミンの有用性が示された。

今後の研究課題

小児心臓術後の AKI の病態生理における尿中アルブミンの役割の解明が必要である。小児では年齢により腎機能は異なるため、年齢をそろえた大規模な研究が必要である。

[結論]

小児心臓術後の AKI 発生を早期に同定するのに尿中アルブミンが有用であることを示した。同じ年齢群での尿中アルブミンの有用性の確認が必要である。