

【19】

氏 名	加 藤 昂
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第815号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (心臓・血管外科学)
学位論文題目	Preoperative serum GDF-15, Endothelin-1 levels, and intraoperative factors as short-term operative risks for patients undergoing Cardiovascular Surgery (心血管手術患者の術後早期リスクファクターとしての術前血清GDF-15、エンドセリン-1濃度と術中因子)
論文審査委員	(主査) 教授 石 光 俊 彦 (副査) 教授 山 口 重 樹 教授 高 野 弘 志

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

心臓血管手術後の合併症と死亡率は重大な問題として残っている。Society of Thoracic Surgeons (STS) スコアなどのスコアリングシステムは周術期の転帰などの手術リスクを評価するために広く使用されている。STSスコアは透析導入につながる軽度から中等度の術後急性腎障害 (AKI) の予測はできない。血清クレアチニン (Cre) は術後AKIの早期診断に役立つとされるが、その濃度は非腎臓因子によっても影響を受け完全ではない。現在、術後AKI予測のために研究されているバイオマーカーは、いずれも十分に示されてない。

エンドセリン-1 (ET-1) は、血管内皮や腎臓を含む多くの組織によって産生され血管収縮作用を有する。糸球体濾過を含む腎機能を調節し、ナトリウム利尿ペプチドとして機能する。術前血清ET-1濃度の上昇が冠動脈バイパス術 (CABG) 後のAKIリスクと関連していることも報告されており、ET-1は腎障害における重要な役割をしている可能性がある。

成長分化因子-15 (GDF-15) は、トランスフォーミング成長因子- β (TGF- β) に関連するサイトカインである。GDF-15の血清濃度は、非生理的条件下で増加し、慢性腎臓病 (CKD) を発症するリスクが高いと報告されている。

術前血清GDF-15濃度の上昇は、CABG後のAKIリスクを予測することが報告されている。しかしながら、術後AKI及び手術リスク予測のための術前血清GDF-15およびET-1濃度の有用性は未解決の

ままである。

【目 的】

本研究の目的は、術前血清GDF-15濃度、術前ET-1濃度、その他術前因子および術中因子と術後短期成績の関係を調査し、術後AKIを含めた手術リスク予測のための術前血清GDF-15濃度およびET-1濃度の有用性を調査することである。

【対象と方法】

2015年10月から2020年12月までに獨協医科大学病院で人工心肺（CPB）を使用して心臓血管手術を受けた145人の患者がこの調査に含まれた。研究プロトコルは獨協医科大学の倫理委員会によって承認された（承認番号：27077）。全ての患者に説明し、文章によって同意を得た。術前に酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）にて術前GDF-15とET-1濃度を調査した。

術後AKIを特定するために、腎疾患改善グローバルアウトカム（KDIGO）の基準を使用した。術前データによりSTSリスクスコアを算出した。術中因子は術式、CPB時間、術中出血、術中尿量、術中輸血量であった。術後結果はAKI発生率、AKIステージ、術後挿管期間、集中治療室（ICU）滞在期間、術後入院日数、30日死亡率（30-day mortality）と30日死亡+主要合併症（30-day mortality + morbidity）を調査した。主要合併症（morbidity）は、新規に透析を要するAKI、脳梗塞、長期挿管（>48時間）、深部創傷感染（DSWI）と再開胸と定義した。

【結 果】

92人の男性と53人の女性で、平均年齢は 68.4 ± 13.2 歳であった。術前GDF-15濃度は 1851 ± 1638 pg/mL、術前ET-1濃度は 1.38 ± 0.92 pg/mLとSTSスコアの平均値は $3.6\% \pm 4.2\%$ であった。術前eGFRは 56.6 ± 27.3 mL/min/1.73m²であった。術前GDF-15とET-1濃度はSTSスコアと相関していた。STSスコアとGDF-15およびET-1濃度はすべて術前のeGFR、Alb、Hb、およびBNP濃度と相関していた。

術後AKIは患者の23%で発症した。術後AKIの患者はより長い術中CPB時間であり、術後AKIを発症した男性患者はそうでない患者よりも術前ET-1濃度が高かった。多変量ロジスティック回帰分析では、術前ET-1濃度（ET-1、OR 2.177；95%CI、1.034～4.584；p=0.041）とCPB時間（CPB時間 OR、4.194；95%CI、2.005～8.773；p<0.001）は術後AKIの独立因子であった。術前GDF-15濃度（GDF-15、OR 1.001、95%CI、1.000～11.001；p=0.030）、CPB時間（OR 1.947；95%CI、1.023～3.705；p=0.042）とRCC輸血量（OR 1.157；95%CI、1.041～1.286；p=0.007）は30-day mortality + morbidityの独立因子であった。

【考 察】

術後AKIのある患者とない患者の間で、STSスコアは術後AKIの独立因子ではなかった。この研究では、術前GDF-15濃度は術前eGFRと強く正の相関があった。これは以前の報告と一致している。

術後AKIリスクには既知の予測因子として術前腎機能障害が含まれるが、術前Creと術前eGFR、さらに術前GDF-15濃度は術後AKIのある患者とない患者の間で有意差はなかった。さらに、多変量解析においても術前GDF-15濃度と術前eGFRは術後AKIの独立因子ではなかった。既知の報告との不一致の理由は不明だが、術前の腎機能障害と術後AKIの間に有意な関連性がないことを示すいくつか

の文献が報告されている。

ETは輸入細動脈の内部血管抵抗を高め、腎血流量および糸球体濾過量を減少させる。そのため、術前ET-1濃度はAKIを監視、予防、および潜在的に治療するための優れたバイオマーカーとして機能する可能性がある。本研究では多変量解析にて術前ET-1は術後AKIの独立因子であった。

術前GDF-15濃度は、以下を含むさまざまな集団における心血管イベント（死亡、再発性心不全、再発性心筋梗塞）の強力なマーカーとして説明されている。本研究では、術前GDF-15濃度は臓器機能障害を反映して、eGFR、BNP、AlbとHbと相関しており、患者の30-day mortality + morbidityの独立因子だった。

【結 論】

術前GDF-15と術前ET-1は、CPB時間などの術中要因と同様に、心臓血管手術を受ける患者の術後早期リスクを特定するのに役立つ可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

近年は技術の進歩もあり、高齢者や高リスク患者でも心臓血管外科手術が施行されている。しかし、心臓血管外科術後の合併症と死亡率は重大な問題として残っている。Society of Thoracic Surgeons (STS) スコアなどのスコアリングシステムは周術期の転帰などの手術リスクを評価するために広く使用されている。しかし、STSスコアは透析導入につながらない軽度から中等度の術後急性腎障害の予測はできない。現在、術後急性腎障害予測のために研究されているバイオマーカーは、いずれも十分に示されていない。申請論文ではスコアリングシステムと相関し、かつ術後急性腎障害を予測できる有効なバイオマーカーを調査するために、予測因子になりうるサイトカインを2つ選択し、前向きに調査した。エンドセリン-1 (ET-1) は、血管内皮や腎臓を含む多くの組織によって産生され血管収縮作用を有し、糸球体濾過を含む腎機能を調節、ナトリウム利尿ペプチドとして機能する。そのため、ET-1は腎障害における重要な役割をしている可能性がある。成長分化因子-15 (GDF-15) は、トランスフォーミング成長因子- β (TGF- β)に関連するサイトカインである。GDF-15の血清濃度は、非生理的条件下で増加し、慢性腎臓病を発症するリスクが高いと報告されている。申請論文では心臓血管手術を受けている患者の術前血清ET-1とGDF-15濃度および術中要因、それらと急性腎障害を含む短期手術リスクとの関係を調査することを目的とした。当施設で行われた開胸にて人工心肺を使用した心臓血管外科手術患者の145例の臨床像を検討した結果、1) 術前血清ET-1とGDF-15濃度はSTSスコアと相関している、2) 術前血清ET-1とGDF-15濃度およびSTSスコアは、eGFR、BNP、Alb、およびHbと相関している、3) 術前血清ET-1とGDF-15濃度およびSTSスコアは、術中尿量、術後ICU滞在期間および術後入院期間と相関している、4) 術後急性腎障害併発患者は人工心肺時間が長く、術後急性腎障害を併発した男性患者は術後急性腎障害を併発していない患者よりも術前ET-1濃度が有意に高値である、5) 多変量解析では、術前血清ET-1濃度と人工心肺時間は術後急性腎障害の独立因子であるといった結果が得られた、6) 術前血清GDF-15濃度、赤血球輸血、人工心肺時間は、

30日間の死亡率と合併症併発率の独立因子であるといった結果が得られた。これらの結果は、術前血清ET-1とGDF-15濃度および人工心肺時間などの術中要因が、心臓血管手術を受ける患者の短期的な手術リスクを特定するのに役立つ可能性があることを示唆している。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、当施設で行われた開胸にて人工心肺を使用した心臓血管外科手術患者を対象とした。標準的な実験方法であるenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により術前血清ET-1とGDF-15濃度を測定し、心臓血管外科手術患者の術前から術後早期までの臨床像を解析している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

術前血清ET-1およびGDF-15濃度とSTSスコアとの相関・関連性を調査した研究はなく、術後急性腎障害及び手術リスク予測のための術前血清ET-1およびGDF-15濃度の有用性を十分に示した研究もない。本研究では、術前ET-1とGDF-15および人工心肺時間などの術中要因が、心臓血管手術を受ける患者の短期的な手術リスクを特定するのに役立つ可能性を示すことができた。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対象群の設定の下、確立された実験手法と統計解析を用いて、術前血清ET-1と血清GDF-15濃度および術後急性腎障害を含めた短期リスクの関係を調査している。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

術前血清ET-1と血清GDF-15濃度およびSTSスコアとの相関・関連性を調査している。さらに、術前血清ET-1と血清GDF-15濃度が急性腎障害を含めた短期手術リスクの予測因子になりうるかを調査している。得られた結果から、術前血清ET-1と血清GDF-15濃度および人工心肺時間などの術中要因が、心臓血管手術を受ける患者の術後早期リスクを特定するのに役立つ可能性があることを示している。バイオマーカーの発見は根底にあるメカニズムへの理解を提供し、急性腎障害などの複雑な病態の病態生理学のより良い理解につながる可能性がある。さらに、より優れた治療管理および患者転帰に繋がる可能性がある。これらの情報は、心臓血管外科術後のみならず、急性腎障害の研究の進歩にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、臨床心臓血管外科学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Journal of Clinical Medicine

(10 : 1960, 2021)