

## 論文内容の要旨

Late kidney injury after admission to intensive care unit for acute heart failure.

急性心不全による集中治療室入院患者の晚期腎障害

日本医科大学大学院 循環器内科学分野

研究生 諸岡 雅城

International Heart Journal 2024; 65(3) : 433-443 掲載

## 【背景】

日本では高齢化社会への移行により、急性心不全症例が急増し社会問題となっている。高齢化により急性心不全症例は多様化し、腎障害を含む多様な合併症を併存するが多くなってきている。中でも我々は AKI (Acute kidney injury; 急性腎障害)が増加傾向であることに着目し、急性心不全入院患者の約 70%が入院中に何らかの AKI を合併することを報告した。また AKI を合併した急性心不全症例では、院内死亡率及び長期予後のいずれも不良であると報告した。しかし、急性心不全入院から 1 年経過した際の LKI (Late kidney injury; 晩期腎障害)の頻度・程度及び、予測に与える影響については十分に検討されていない。

## 【方法】

2000 年 1 月から 2020 年 12 月までに千葉北総病院集中治療室に入室した急性心不全患者 1657 症例を対象とし、除外基準症例を除く 821 症例を解析対象とした。 LKI に関する明確な定義は存在しないため、AKI のステージ分類に用いられる RIFLE 基準を元に独自に定義を設定した。入院 1 年後の血清 Creatinine 値と Baseline の Creatinine 値の比を算出し、比が 1.5 以下を no-LKI 群 ( $n=509$ )、1.5 以上を LKI 群 ( $n=312$ )とした。更に 1.5-2.0 を Risk (Class R,  $n=214$ )、2.0-3.0 を Injury (Class I,  $n=78$ )、3.0 以上を Failure (Class F,  $n=20$ ) と分類し、no-LKI 群を含めた 4 群に分類した。各群間で患者背景、血液検査結果、集中治療室での治療内容、AKI ステージ(RIFLE 分類)を比較検討した。そして、それらの項目から LKI 発症に関連する因子を多変量ロジスティック回帰分析で分析した。また、 LKI 評価後 3 年間の全死亡を Endpoint とし生存率は Kaplan-Meier 曲線を用いて評価し、3 年後の全死亡に起因する因子を多変量 cox 回帰分析により解析した。サブグループ解析として、非 AKI、AKI 症例別に LKI の有無で 3 年後の全死亡に差があるかを評価した。

## 【結果】

解析対象 821 症例中 312 例(38.0%)が LKI を呈していた。 LKI 群の平均年齢は 75 [66-78] 歳、no-LKI 群は 72 [63-78] 歳であり、 LKI 群が有意に高齢であった。また、 LKI 群は男性が 57.1%、no-LKI 群は 76.2% であり、 LKI 群で女性の割合が有意に多かった。 Class F 群では、 Class F-AKI を認めた症例が 40.0% と Class I-AKI (16.7%) 及び Class R-AKI (12.6%) と比べると有意に多かった。

多変量ロジスティック回帰分析では、入院中の AKI (Class R : OR : 1.710、95%CI : 1.138-2.571,  $p=0.010$ 、 Class I : OR : 6.744、95%CI : 3.739-12.163,  $p<0.001$ 、 Class F : OR : 9.259、95%CI : 4.078-18.400,  $P<0.001$ ) と女性(OR : 1.842、95%CI : 1.222-2.725,  $P=0.003$ )が LKI 発症の独立した予測因子であった。 Kaplan-Meier 曲線による評価では、 LKI 群は no LKI 群に比して生存率が有意に低く ( $p=0.005$ )、重要度分類別検討では LKI の重症度が進行するほど生存率が低下した ( $p<0.001$ )。また、多変量 Cox 回帰分析では、 LKI が 3 年後の全死亡の独立した予測因子であることが示された (HR : 1.545、95%CI : 1.099-2.172,  $p=0.012$ )。

サブグループ解析では、AKI 群、非 AKI 群別に LKI が 3 年後の全死亡に関連するかを Kaplan-Meier 曲線で評価した。No-AKI 群、AKI 群とともに No-LKI 群と比較して LKI 群において有意な生存率低下が認められた( $p=0.048$ 、 $p=0.017$ )。これにより、入院中に AKI を発症していたとしても、退院後に LKI を認めなければ予後は良好である可能性が示唆された。

### 【考察】

当研究の結果で急性心不全入院中発症の AKI が、LKI の有意な予測因子であることが明らかとなり、LKI は急性心不全入院後 3 年以内の死亡率と独立して関連していることが判明した。従って急性心不全入院中の AKI を予防することは LKI 発症を抑制し、良好な転帰に寄与すると考えられる。

急性心不全に伴う AKI 発症の機序は様々で複合的であるが、血行動体的及び非血行動体的要因に分けて考えることができる。血行動体的要因としては、静脈うつ血によるうつ血腎や、心原性ショックに伴う循環不全が挙げられる。うつ血腎に対しては急性期からの早期鬱血解除を行うべきで、急性期投与の利尿薬として Tolvaptan 投与により重度 AKI を抑制できる可能性を当施設からの報告として発表した。心原性ショックに対して適切な薬物治療に反応がない場合は、早期の機械的補助循環装置治療導入が推奨されてきたが、Impella 治療が日本でも活性化され心不全に対する Impella 治療はホットトピックである。非血行動体的要因には、炎症性メディエーターの活性化や、腹腔内圧の上昇などがあり、これらに対しては腎代替療法の早期導入が効果的である可能性がある。これらの治療介入を検討することで、AKI の発症を抑制し LKI 発症予防につながる可能性があるが、多変量解析で抽出された女性、単変量解析で有意差を認めた高齢、非 CKD 症例ではさらに LKI 発症のリスクが高いため注意が必要である。

また入院中に AKI を発症していたとしても、その後の LKI 発症を防止することにより、生存率が改善する可能性が示唆された。新規治療薬である、アンギオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)や SGLT-2 阻害薬などが注目され、それらの腎保護効果も近年報告が相次いでいる。急性心不全入院症例は、退院後もこれらの薬剤を適正に使用した腎保護戦略が重要である。

### 【結論】

急性心不全入院中に AKI を発症した症例は LKI 発症リスクとなりえる。LKI 発症はその 3 年後の全死亡の独立した予測因子であることが示され、今後の心不全治療では急性心不全入院中から退院後にわたる Seamless な腎機能保護戦略の構築が求められると思われた。