

氏 名	後 藤 祐 也
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 590 号
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 16 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	敗血症関連 AKI 患者における造影剤投与の腎機能・患者予後への影響に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 杉 本 英 治 (委 員) 教授 松 村 正 巳 教授 齋 藤 修

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

近年、重症患者における造影剤投与に伴う腎機能障害のリスクは従来報告されているよりも低いことが報告されてきている。しかし、すでに急性腎障害を発症している患者、敗血症関連腎障害の患者における造影剤の影響に関する研究は存在しない。本研究ではすでに急性腎障害を発症している敗血症患者における造影剤投与が腎機能や患者予後へ与える影響を調査することを目的としている。

### 2 研究方法

対象は自治医大 ICU に 2011 年から 2017 年の間に入室した AKI と敗血症と診断された 20 歳以上の患者。造影剤の投与有無によって 2 群(造影剤投与群 C 群、非投与群 N 群)に分類した。主要評価項目として、Cre 上昇(0.3mg/dL または基礎値からの 1.5 倍)もしくは腎代替療法の導入によって定義した腎機能悪化率を両群間で比較した。各対象者が造影剤投与を受ける確率をロジスティック回帰モデルにより算出し、算出された傾向スコアによるマッチングを行い、両群間の交絡要因の分布を等しくした後、比較を行った。

### 3 研究成果

合計 339 人の AKI を合併する敗血症患者が研究対象となった。傾向スコアによる交絡要因の調節後の比較において、両群間の腎機能悪化率に有意差は認めなかった(C 群 34.0% vs N 群 35.0%,  $P=1.00$ )。両群の死亡率(7 日、28 日、90 日)に関しても両群間で有意差は認めなかった。AKI のステージのより重篤な群(AKI stage 2, 3)においても傾向スコアによる調整後に比較したが、腎機能悪化率は両群間で有意差は認めなかった(C 群 43.4% vs N 群 37.7%,  $P=0.55$ )。

### 4 考察

ICU において頻繁に認められる AKI を合併した敗血症患者を対象に造影剤投与による腎機能の影響を本研究では調査し、造影剤投与はさらなる腎機能の悪化や腎代替療法導入の増加をもたらさないことを示した。本研究では、過去の研究では検証されていないベースラインの腎機能が安

定していない患者、敗血症患者に注目した。今回の結果からは腎機能が低下している患者であっても敗血症患者における正確な診断を必要とする際には造影剤検査を差し控える必要がないかもしれないことを示唆している。

## 5 結論

AKI を合併している敗血症患者に対する造影剤の単回投与は腎機能のさらなる悪化や短期・長期の死亡率の増加と関連しない。

## 論文審査の結果の要旨

造影剤による腎障害のうち、急性におきる造影剤関連急性腎障害 CA-AKI には多くのリスク因子が知られている。本研究は、敗血症で、かつ急性腎障害を発症している患者では、単回の造影剤曝露は腎機能悪化因子とはならないという仮説を立証するために、造影剤投与と腎機能の変化を後方視的に観察した。その結果、造影剤一回投与では、敗血症患者の AKI を増悪させることはなく、短期および長期の生命予後に影響がないことが明らかにされた。

対象群の抽出は、ICU 入室中の患者から、Sepsis-3 という基準により敗血症と診断され、かつ血清クレアチニンの値の変化から Kidney Disease Improving Global Outcomes Guideline に基づき AKI と診断されたものを抽出した。この患者から、多数の情報を収集、造影剤投与群と非投与群の間で、Propensity score matching を用いて造影剤使用以外の要因を排除し、敗血症性 AKI 患者に対して施行された造影 CT の腎機能に対する影響を検証した。

研究の新規性は、すでに AKI と診断されている敗血症患者では、造影 CT1 回による造影剤曝露では腎機能悪化を来さないことを明らかにしたことにある。これは、造影 CT が必要となる敗血症患者に対して、造影剤による腎機能悪化を懸念することなく検査ができることを示しており、臨床的に価値のある結論が得られている。

ICU 入室時(研究 entry 時)に敗血症性 AKI と診断された患者を対象としているが、entry 後にも造影剤使用に関係なく AKI が悪化した可能性があったことは排除できない。この点は検証する方法がないため、limitation として記載された。

Propensity score matching でもすべての因子を想定することは困難である。この点についても、考察の中で limitation としてよく議論されている。

造影剤としては、低浸透圧造影剤を使用していることが明記されているが、低浸透圧造影剤の浸透圧等の特性についても記述すべきであると指摘された。Propensity score matching に用いた交絡因子のうち、腎障害のリスクとして既知の因子(糖尿病、加齢など)については、それを論文中に明示するようにとの指摘があった。さらに、研究では、AKI の重症度で予後に違いがあるかどうかを評価している。軽症の AKI 1 と中等症・重症の AKI2, 3 を分けて根拠について質問があったが、統計的処理のためという回答であった。

いくつかの追加項目が指摘されたが、学位論文に値するものであると判断された。

## 最終試験の結果の要旨

日本版敗血症診療ガイドライン 2016 (J-SSCG2016) では、「感染巣が不明の場合、全身造影 CT を行うことを推奨する」というエキスパートコンセンサスが得られている。また、ガイドラインでは、造影 CT は感染巣検索に有用ではあるが、敗血症性ショックと造影による腎障害(造影剤腎症 CIN)発症との関係について検討された RCT は存在しないことも述べられている。

本研究は ICU に入室した敗血症性 AKI に対象に、感染巣検索を目的に造影 CT を行った場合、腎機能がさらに増悪したかどうかを retrospective に検討している。

感染巣が不明の場合、全身造影 CT を行うことを推奨するというコンセンサスが得られていることから、造影剤使用群と非使用群を設定する RCT は倫理的に問題がある。本研究は、retrospective ではあるが、Propensity score matching の解析手法を用いて、造影剤使用以外の要因を適切に排除して、敗血症性 AKI 患者に対して施行された造影 CT の腎機能に対する影響を検討している。倫理的にも、また研究手法としても妥当と考えられる。

敗血症性 AKI における造影剤使用と CIN 発症との関係についても検討された先行研究はないことから、本研究には独創性があると判断された。

プレゼンテーションでは、研究の背景から成果について適切かつ明快に示された。プレゼンテーションの最後に、敗血症性 AKI だけではなく、敗血症のない AKI について、多施設共同研究が進行中であること、想定される結果がえられつつあることが示された。後藤氏は審査員のすべての質問に対して適切かつ真摯に回答した。

本研究は重要な CQ についての一つの解答となる研究であり、プレゼンテーション、質疑応答を含め、医学博士論文として相応しいものと判断された。