

当院における過去7年間の off-pump CABG において使用した Hydroxyethyl starch 製剤と急性腎障害発症との後ろ向き検討

藤本 智子 当別當庸子 中井 香
山本 香 郷 正憲 加藤 道久 郷 律子

徳島赤十字病院 麻酔科

要 旨

近年, Hydroxyethyl starch (HES) 製剤の使用と腎障害との関連性が報告されている. 当院は心拍動下冠動脈バイパス術 (OPCAB) で HES130 (ボルベン®) と HES70 (ヘSPANダー®) を使用しており, これらの投与による術後 AKI の発症について後ろ向きに比較検討した. 2009年4月~2016年3月までの OPCAB が施行された患者で透析患者を除く75例の診療録より HES130群; 11人, HES70群; 50人, HES 未使用群; 14人に分類し, 患者背景, 術前検査値, 出血量, 輸液量, 輸血量, 術後4, 24, 72時間の血清 BUN, Cr 値を収集し, 術後 AKI の発症率とその関連性について調査した. 値はすべて中央値と四分位範囲 (interquartile range; IQR) で示した. AKI 発症の有無と重症度は KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) の基準を用いた. 術前, 患者状態に群間差はなく, 出血量は HES 群2群で多い傾向だった. AKI は HES70群で9名, HES130群で2名が発症したが群間差はなかった. 次に HES 使用群内で AKI を発症した患者 (AKI 群) と非発症群とを比較検討したところ, AKI 群では術前 eGFR が有意に低く (中央値32, IQR 26.5-39.0 vs 中央値60.0 IQR 48.2-70.75, $p<0.01$), 高齢, 出血量が多く, 尿量が少ない傾向がみられた. HES 使用量と AKI 発症との関連は見いだせなかった.

キーワード: Hydroxyethyl starch (HES) 製剤, 腎障害, OPCAB

はじめに

近年, Hydroxyethyl starch (HES) 製剤の使用と腎障害との関連性¹⁾が報告されている. 当院では今まで心拍動下冠動脈バイパス術 (OPCAB) において HES130 (ボルベン®) と HES70 (ヘSPANダー®) を使用しており, これらの投与による術後急性腎障害 (AKI) の発症について後ろ向きに比較検討した.

対象および方法

2009年4月から2016年3月までに当院で OPCAB が施行された患者のうち透析患者, また on-pump に移行した症例を除く75例の手術記録, 診療録より, HES 130群 (11人), HES70群 (50人), HES 未使用群 (14人) について, 患者背景 (年齢, 性別, 身長体重, 危険因子等), 術前血液検査値, 出血量, 輸液量, 輸血量, 術後4時間, 24時間, 72時間の血清 BUN, Cr 値

を収集し, 術後 AKI の発症率とその関連性について解析した. 当院では術中出血量のカウントが困難なためデータより収集できる値として出血量の値として今回はセルサーバー作成量を使用した. なお血小板量に関しては, 当院での現況の使用事情によるバイアスが大きいと考え今回は除外した.

値はすべて中央値と四分位範囲 (interquartile range; IQR) で示した.

検定は正規分布に従い等分散性が棄却されなかった2群間比較は t 検定, 他はマンホイットニー検定を, 3群間比較はそれぞれ一元配置分散分析 (one-way ANOVA), Kraskal-Wallis 検定を使用した.

AKI 発症の有無と重症度は KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) のクレアチニン基準を用いた.

結 果

患者背景を表1に示す. 病変枝数が HES70群で他

表1 患者背景, 術前検査値

	HES70群 (n=50)	HES130群 (n=11)	未使用群 (n=14)	P value
Age	73.0(64-76)	73.0(66.5-78)	67.5(58.5-78)	NS
Sex M/F	32/18	7/4	11/5	NS
Height (cm)	160.0(154.0-165.0)	164.0(151.5-167.0)	156.5(151.0-159.75)	NS
Weight (Kg)	59.8 (54.2-68.8)	62.7(49.0-67.5)	59.85(32.1-66.7)	NS
Diabetes	36(72%)	5(45.4%)	8(57.1%)	NS
Hypercholesterolemia	4(8%)	1(9.1%)	4(8.6%)	NS
Hypertension	33(66%)	9(81.8%)	8(57.1%)	NS
Sick vessel number	3(3-3)	3(2-3)	3(3-5)	0.007
Graft number	3(3-5)	3(2.5-4)	3(3-5)	NS
LIMA usage	100%	100%	100%	NS
Hematocrit (%)	38.1(33.8-39.7)	38.1(35.4-39.9)	37.9(30.95-40.6)	NS
Hemoglobin (g/dL)	12.7(11.1-13.3)	13.1(12.6-13.8)	11.6(9.87-13.95)	NS
Platelet (10 ³ /ul)	18.3(15.9-23.2)	18.5(14.05-22.4)	20.2(15.8-22.9)	NS
BUN (mg/dL)	18(13.0-22.0)	19(12.0-21.0)	20.2(15.8-22.9)	NS
Creatinine (mg/dL)	0.94(0.78-1.17)	1.04(0.84-1.36)	0.92(0.75-1.12)	NS
eGFR (ml/min/1.73m ²)	58.0(45.25-69)	49.0(35.5-71)	62.5(40.25-83.94)	NS
Na (mEq/L)	139(137-141)	139(135.5-149)	134(138-140)	NS
K (mEq/L)	4.3(4.0-4.5)	4.3(4.1-4.5)	4.2(4.1-4.3)	NS
Cl (mEq/L)	104(101-106)	105(104.5-100.5)	104(103.3-106.7)	NS

の2群より多い傾向にあったが他は群間差は認めなかった。術中, 術後4H検査値(表2)ではHES130群でのClがHES70群より高い傾向にあった(106(105.5-108.0)vs 103(101.0-105.0), p=0.004)。また有意差はでなかったものの, 未使用群に比べHES使用の2群でセルセーバー作成血量が多い傾向がみられた。術後24時間(表3)ではHES130群が他群よりK, Clが高い傾向となった。(K:HES130群; 4.1(4.0-4.45)vs HES70群; 3.9(3.7-4.1), 未使用群; 3.9(3.7-4.05), p=0.002, Cl; HES130群; 105(103-107)vs HES70群; 101(98-103), 未使用群; 103(100.5-103), p=0.006)。

AKI発症の頻度に関してはHES70群で9人(21%), HES130群で2人(18%)が病期1のAKIを発症した(表4)が, 群間差は認めなかった(p=0.273)。

次にHES130群とHES70群の中でAKIを発症した症例(AKI群)と未発症の症例(非AKI群)との比較を行った。AKI群, 非AKI群での比較では, 術前

患者背景(表5)ではAKI群は高齢(78(72.5-80.5)vs 71.5(63.0-76.0), p=0.005), 貧血傾向(Hb11.9(10.0-12.35)vs 13.0(11.9-13.6), p=0.006)を認め, また術前BUN, Cr, eGFRに大きな群間差(BUN(mg/dL): 26(20-31)vs 16(13-21), P=0.001. Cr(mg/dL): 1.43(1.16-1.76)vs 0.86(0.77-1.12), p=0.0002. eGFR(ml/min/1.73m²): 32.0(26.5-39.0)vs 60.0(48.2-70.75), p=0.0001)がみられ, 術中尿量も少ない傾向であった(240(155-385)vs 460(197-722), p=0.02)(表6)。HES使用量とAKI発症には関係は見いだせなかった。AKIを起こした患者の血清Cr値の推移を追ったところ(図1), Cr上昇は72~96時間まで続いたが, 1週間後には全例改善傾向を示し退院時にはほぼ術前状態値に改善していた。60日, 90日まで経過を追ったがCrの更なる悪化は認めなかった。

表2 術中項目，術後4H検査値

	HES70群 (n=50)	HES130群 (n=11)	未使用群 (n=14)	P value
Hematocrit (%)	32.0(30.4-34.6)	32.3(29.3-35.0)	32.5(30.5-36.4)	NS
Hemoglobin (g/dL)	11.0(9.7-12.1)	11.0(9.5-16.55)	10.8(9.8-12.2)	NS
Platelet (10 ³ /ul)	13.4(11.1-15.7)	11.1(9.5-16.6)	14.0(12.9-18.2)	NS
BUN (mg/dL)	16(12-20)	17(13-21)	13(12-21.7)	NS
Creatinine (mg/dL)	0.97(0.75-1.22)	0.93(0.86-1.16)	0.95(0.74-1.20)	NS
Na (mEq/L)	134(133-137)	137(135-138)	136.5(135.2-137)	NS
K (mEq/L)	3.9(3.6-4.2)	4.1(3.75-4.25)	3.85(3.72-3.9)	NS
Cl (mEq/L)	103(101.0-105.0)	106(105.5-108.0)	104.5(104.0-106.7)	0.004
HESvolume (ml)	500(500-750)	500(500-750)	0(0-0)	<0.001
Total involume	2,200(1,950-2,500)	2,200(1,950-2,300)	1,850(1,500-2,000)	0.02
c/s volume	455(241.3-645)	470(375-710)	250(230-445)	0.051
Urine volume (ml)	440(250-700)	190(162-375)	440(250-700)	NS
blood transfusion (U)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-3.5)	NS
FFP transfusion (U)	0	0	0	NS
Operation time (min)	208(177-229)	200(183-252)	185(174-200)	NS

NS: Not significant
c/s volume: Cell Saver volume

表3 術後24H, 72HCreatine

	HES70群 (n=50)	HES130群 (n=11)	未使用群 (n=14)	P value
Hematocrit (%)	32.8(30.0-35.5)	32.7(28.8-32.7)	31.7(29.95-35.1)	NS
Hemoglobin (g/dL)	10.9(10.2-12.1)	11.2(10.15-11.9)	10.5(10.0-11.85)	NS
Platelet (10 ³ /ul)	13.8(11.2-15.6)	14.0(10.65-16.25)	13.5(11.9-17.15)	NS
BUN (mg/dL)	16(12-21)	16(12.5-21.5)	12.5(9.25-20.5)	NS
Creatinine (mg/dL)	0.96(0.71-1.19)	1.05(0.85-1.235)	0.96(0.69-1.19)	NS
72hCreatinine (mg/dL)	0.8(0.67-1.09)	0.83(0.73-1.19)	0.81(0.667-0.1053)	NS
Na (mEq/L)	132(129-134)	134(132-136)	135(133-135)	NS
K (mEq/L)	3.9(3.7-4.1)	4.1(4.0-4.45)	3.9(3.7-4.05)	0.002
Cl (mEq/L)	101(98-103)	105(103-107)	103(100.5-103)	0.006

NS: Not significant

考 察

敗血症に対する HES 製剤使用の警告が2012年に出され、相対的循環血症量減少と HES 製剤の使用による腎障害の関連性が示唆されている¹⁾。今回、当院における心拍動下冠動脈バイパス術 (OPCAB) に使用した HES130 (ボルベン[®]) と HES70 (ヘスパンダー[®]) の投与による術後 AKI の発症について後ろ向きに比

表4 AKI発症

AKI 発症	HES70群 (n=50)	HES130群 (n=11)	未使用群 (n=14)
あり	9(21%)	2(18%)	0
病期1	9(21%)	2(18%)	0
病期2	0	0	0
病期3	0	0	0
なし	41	9	14
有意差なし p=0.273			

表5 患者背景，術前検査値（HES内AKI群，非AKI群での比較）

	AKI(+)n=11	AKI(-)n=50	P value
Age	78(72.5-80.5)	71.5(63.0-76.0)	0.005
Sex M/F	5/6	33/15	NS
Height (cm)	160.0(151.0-163.0)	160.5(154.0-165.0)	NS
Weight (Kg)	56.0(49.2-69)	61.9(54.2-68.0)	NS
Diabetes	9(81.8%)	32(64%)	NS
Hypercholesterolemia	1(10%)	4(8%)	NS
Hypertension	10(91%)	34(68%)	NS
Sick vessel number	3(3-3)	3(3-3)	NS
Graft number	3(3-5)	3(3-5)	NS
LIMA usage	100%	100%	NS
Hematocrit (%)	34.3(29.9-35.9)	38.9(35.3-40.0)	0.006
Hemoglobin (g/dL)	11.9(10.0-12.35)	13.0(11.9-13.6)	0.006
Platelet (10 ³ /ul)	17.6(14.7-22.3)	18.5(16.1-22.6)	NS
BUN (mg/dL)	26(20-31)	16(13-21)	0.0011
Creatinine (mg/dL)	1.43(1.16-1.76)	0.86(0.77-1.12)	0.0002
eGFR (ml/min/1.73m ²)	32.0(26.5-39.0)	60.0(48.2-70.75)	0.0001
Na (mEq/L)	139(136-140.5)	139(137-141)	NS
K (mEq/L)	4.5(4.2-4.65)	4.2(4.0-5.4)	NS
Cl (mEq/L)	105(104-107)	104(101-106)	NS

表6 術中データ（AKI群，非AKI群での比較）

	AKI(+)n=11	AKI(-)n=50	P value
HESvolume (ml)	500(500-950)	500(500-700)	NS
Total involume	2,200(1,915-2,350)	2,100(1,800-2,400)	NS
c/s volume	680(470-705)	390(240-930)	0.056
Blood transfusion (U)	0(0-4)	0(0-0)	NS
FFP transfusion (U)	0	0	NS
Urine volume (ml)	240(155-385)	460(197-722)	0.02

NS: Not significant
c/s volume; Cell Saver volume

較検討したが今回の検討では HES 製剤使用の有無，HES 使用量と AKI 発症には関連性は見いだせなかった。今回の検討の結果では腎機能正常例では概ね HES 使用は問題ないと考える。

今回，術後 AKI をおこした患者は非 AKI 群より高齢，貧血，出血量が多く，eGFR が低下している傾向にあった。AKI は期間が短く，腎前性の可能性が考えられた²⁾。すなわち，相対的腎血管内ボリュームの低下による AKI 発症であり，敗血症，外傷時 HES 使

用における AKI 発症と類似している病態と考える。HES130は使用開始からまだ日が浅く，大規模試験による AKI について今後の報告が待たれるところであるが，当然今回 AKI を発症した患者の在院期間は延長しており，術前低腎機能の患者においての使用については議論の必要性があると考えられる。

周術期 AKI 発症には近年周術期貧血容認による術後 AKI の報告³⁾や，Cl 負荷と AKI リスクの上昇⁴⁾に關しての報告などあり，様々な誘因が関係していると

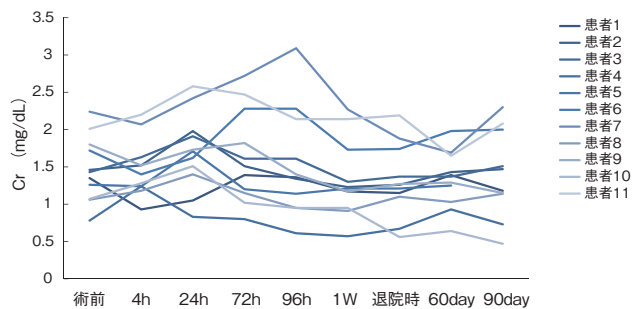


図1 Crの推移

考えられる。また術後はクレアチンクリアランスの安全域が低下する期間があり、術後循環血液量低下と他の誘因によりAKIに陥りやすい⁵⁾傾向にある。また、近年アルブミン製剤によるAKI回避の可能性の報告^{6),7)}が数例されているが、アルブミン製剤の適正使用などの制約があるのが現状である。

現時点では腎機能正常症例に関してHESは概ね安全に使用できると考える。しかし腎機能低下症例に対し、これらの報告と今回の結果を踏まえ検討するとともに、更なるデータ蓄積の必要性があると考えられる。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

文 献

1) Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al: Hydroxyethyl starch130/0.42 versus Ringer's

acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012 ; 367 : 124-34

2) Brown JR, Kramer RS, Coca SG, et al: Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2010 ; 90 : 1142-8

3) Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al: Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. N Eng J Med 2015 ; 372 : 997-1008

4) Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, et al: Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. JAMA 2012 ; 308 : 1566-72

5) Tiryakioglu O, Yildiz G, Vural H, et al: Hydroxyethyl starch versus Ringer solution in cardiopulmonary bypass prime solutions (a randomized controlled trial). J Cardiothorac Surg 2008 ; 3 : 45 doi : 10.1186/1749-8090-3-45

6) Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, et al: Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. Crit Care 2010 ; 14 : R191

7) Lee EH, Kim WJ, Kim JY et al: Effect of Exogenous Albumin on the Incidence of Postoperative Acute Kidney Injury in Patients Undergoing Off-pump Coronary Artery Bypass Surgery with a Preoperative Albumin Level of Less Than 4.0 g/dl. Anesthesiology 2016 ; 124 : 1001-11

Impact of hydroxyethyl starch on acute kidney injury after Off-pump Cardiopulmonary Bypass surgery: 7-year experience at a single center

Tomoko FUJIMOTO, Yoko TOBETTO, Kaori NAKAI,
Kaori YAMAMOTO, Masanori GO, Michihisa KATO, Ritsuko GO

Division of Anesthesiology, Tokushima Red Cross Hospital

We have been using hydroxyethyl starches (HES) in Off-pump Cardiopulmonary Bypass (OPCAB). However, in other studies, HES have been increasingly associated with adverse effects on kidney function. We examined effects of HES on kidney function in 75 patients undergoing coronary artery bypass grafting between April 2009 and March 2016. The patients were divided into three groups: HES130 (n=11), HES70 (n=50), and control (n=14). We measured variables relating to operative fluid balance, bleeding, and renal function at intervals of 4, 24, and 72 hours and also collected data on patient characteristics.

There were no differences in patient data before OPCAB among the 3 groups. There was a bleeding tendency in 2 HES group subjects. Nine AKI patients were in the HES70 and 2 in the HES130 group (no significant difference).

In the HES group sub-study, we detected 9 AKI patients whose preoperative eGFR were much lower than those of non-AKI patients, and they were older, had major bleeding, and produced less urine.

AKI incidence was not associated with HES administration in OPCAB surgery patients treated at a single center.

Key words: Hydroxyethyl starch (HES), adverse effects on kidney function, OPCAB

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 22:50–55, 2017
