

学位授与番号：乙3073号

氏名：遠藤新大

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成25年12月11日

学位論文名：

HES 70/0.5 の術中使用と術後急性腎傷害の発生に関する検討

主論文名：

Intraoperative Hydroxyethyl Starch 70/0.5 Is Not Related to Acute Kidney Injury in Surgical Patients:Retrospective Cohort Study

(HES 70/0.5 の術中使用と術後急性腎傷害の発生に関する検討)

学位審査委員長：横尾隆教授

学位審査委員：柳澤裕之教授、颯川 晋教授

論文要旨

論文提出者名	遠藤 新大	指導教授	上園 晶一
<p data-bbox="245 434 344 470">主論文</p> <p data-bbox="338 483 1241 568">Intraoperative Hydroxyethyl Starch 70/0.5 Is Not Related to Acute Kidney Injury in Surgical Patients:</p> <p data-bbox="338 577 753 613">Retrospective Cohort Study</p> <p data-bbox="338 622 1238 658">(HES 70/0.5の術中使用と術後急性腎傷害の発生に関する検討)</p> <p data-bbox="338 672 1082 707"><i>Anesthesia & Analgesia 115(12): 1309-1314, 2012</i></p> <p data-bbox="245 846 1366 1025">【背景】高分子量のハイドロキシエチルスターチ (Hydroxyethyl starch: HES) が急性腎傷害 (Acute kidney injury: AKI) を引き起こす事が報告されているが、低分子量の HES (6% HES 70/0.5) に関しては不明であったため検討を行った。</p> <p data-bbox="245 1039 1366 1218">【方法】当院にて手術中に1000 ml 以上の出血を認めた症例を対象とし、術後7日間に測定された血清クレアチニン値から RIFLE 分類を用いて術後の AKI の発生を調べた。HES 投与群と非投与群に分けて多変量解析と Propensity score によるマッチングを行い、HES 投与と AKI との関連を検討した。</p> <p data-bbox="245 1232 1366 1500">【結果】14332例中の846症例が研究対象となり、HES 投与群635人中の12.9%で術後 AKI が発生した。非投与群では211人中の16.6%であった ($p = 0.21$)。多変量解析において HES 投与は術後 AKI の独立した危険因子とはならなかった (オッズ比0.76、$p = 0.21$)。Propensity score によるマッチングが成功した179組では、HES 投与群の術後 AKI 発生は12.3%で、非投与群は14.5%であった ($p = 0.54$)。</p> <p data-bbox="245 1514 1366 1599">【結論】6% HES 70/0.5の手術中使用は術後の AKI を引き起こさないと考えられた。</p>			

論文審査の結果の要旨

遠藤新大氏の学位申請論文は、**Intraoperative Hydroxyethyl Starch 70/0.5 Is Not Related to Acute Kidney Injury in Surgical Patients: Retrospective Cohort Study** (HES 70/0.5 の術中使用と術後急性腎障害の発生に関する検討)と題する麻酔科学講座上園晶一教授指導による研究である。以下に論文内容の要旨と審査委員会の結果を報告する。

ハイドロキシエチルスターチ (以下 HES と略す) は結晶像良好かに優れる人工膠質液として、周術期によく使用される輸液製剤である。しかし、HES は急性腎障害 (Acute kidney injury: AKI) や凝固異常と言った有害な副作用を起こすことが報告されてきた。一方で HES には様々な種類が存在し、種類の違いにより副作用が異なる可能性があることが指摘されてきた。HES の副作用の多くは体内に蓄積されることにより起こるとされているため、より低分子量でより低置換度の HES が優れると考えられ開発されてきた。現在国際的には分子量 200kDa、置換度 0.5 が開発され、普及している。その中で、日本では分子量が 70kDa と極端に小さく、置換度が 0.5 と中等度である HES が 30 年以上にわたり使われ続けているが、この HES は他国ではほとんど使われていない。従って、国際的に言われている HES が AKI を起こすという副作用が、我が国で使われて言う HES には当てはまらない可能性がある。そこで、遠藤氏らは HES 70/0.5 の安全性を評価する必要があると考え、術中の HES 70/0.5 投与は術後 AKI を発生させないという仮説を立て、手術中の HES の使用と術後の AKI の発生の関連を後ろ向きに検証した。

対象は、2006 年 1 月から 2008 年 4 月に慈恵医大附属病院で麻酔科管理にて手術をうけた患者の中で術中出血量が 1000mL 以上となった症例で、一定の除外基準を設けて残った 846 名である。

この対象者のうち、HES を投与されていたのは 635 人 (75.1%) で投与量の中央値は 1000mL であった。患者背景は HES 投与群では高血圧の既往が多く、出血量が多かった。しかし AKI の発生率は非投与群と比較し差を認めなかった。また多変量解析を行っても HES 投与は独立した危険因子とはならなかった。さらにこの結果は Propensity Score による補正を行っても変わらず、日本で使われている HES 製剤は術中に投与しても AKI を引き起こさない可能性が高いことが示された。

本論文に対し、平成 25 年 12 月 3 日、颯川晋教授、柳澤裕之教授ご臨席のもと公開学位論文審査会を開催した。席上、1) 腎障害を起こす機序は何か、2) 動物実験などの基盤研究の報告はあるのか、3) 患者選択に出血量 1000mL 以上と設定した理由はなにか、4) 術中 AKI の誘因となりうる低血圧や脱水の有無は検討しているのか、5) そもそもなぜ日本では海外と全く違う HES を使い続けているのか、6) 日本で使われている HES が薬価収載されたときの基礎データはどれ位あるのか、7) 使用の有無でなく、使用量とクレアチニンの変化で解析しているのか、8) HES 投与開始の判断基準はなにか、9) より重症

例に HES を投与している可能性があるのではないか、10) HES の副作用の比較実験でなく効果を比較した研究報告はこれまであったか、などの質問、指摘があり、遠藤氏はいずれの質問に対しても適切な回答をした。よって慎重審議の結果、学位請求論文として十分な価値があるものと判断した。