

Long-term renal involvement in association with Fontan circulation

村岡, 衛

<https://hdl.handle.net/2324/7363924>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 論文博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名：村岡 衛

論文名：Long-term renal involvement in association with Fontan circulation
(フォンタン循環による遠隔期の腎障害)

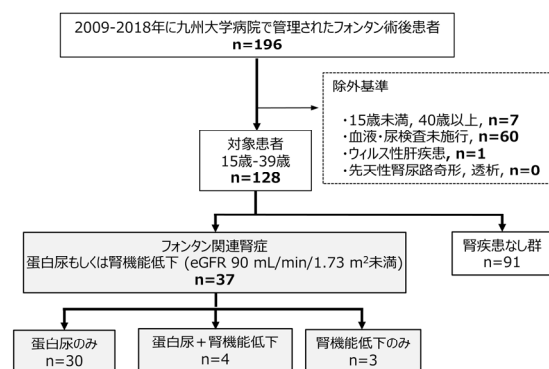
区 分： 乙

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】フォンタン手術は、機能的な単心室を持つ小児患者のための姑息手術である。外科的および内科的管理の進歩により、生存率は向上しているが、一方で、現在は長期生存者における遠隔期合併症が問題となっている。フォンタン関連肝障害は、よく知られた遠隔期合併症であるが、フォンタン循環に関連する腎疾患に関する情報は限られている。フォンタン関連腎症の診断基準と適切な管理を確立するために、フォンタン手術後の青年および若年成人患者における腎障害の発症とその特徴を調査した。

【方法】2009年10月から2018年8月にかけて九州大学病院でフォローアップを受けたフォンタン術後の患者196名を登録した。そのうち血液検査と尿検査を受けた15歳から39歳の患者を対象とした。情報が不十分な患者、C型肝炎ウイルス感染の患者を除外した。性別、先天性心疾患の診断、フォンタン手術の術式、手術時年齢、術後年数、心臓カテーテル検査および画像情報、患者の臨床的特徴、血液検査結果、尿検査、およびシスタチンCを使用して計算された推定糸球体濾過率(estimated glomerular filtration rate: eGFR)の情報を収集した。eGFRは、日本人患者用の以下の式を用いて計算した： $[104 \times (\text{シスタチンC}) - 1.019 \times 0.996^{\text{年齢}} (\text{女性の場合} : \times 0.929) - 8]$ 。腎機能低下とタンパク尿を、KDIGO 2012 臨床ガイドラインを参考に次のように定義した：正常なeGFR 90 mL/min/1.73 m²以上と定義し、軽度低下(eGFR 60 から 90 mL/min/1.73 m²未満)と中等度から重度の低下(eGFR 60 mL/min/1.73 m²未満)の2つに分類した。タンパク尿は、尿定性で1+以上であること、尿定量で尿タンパク/クレアチニン比が0.15 g/gCr以上、または尿中アルブミン/クレアチニン比が30 mg/gCr以上と定義した。重度タンパク尿は、尿定性で2+以上、尿定量で尿タンパク/クレアチニン比が0.5 g/gCr以上、または尿中アルブミン/クレアチニン比が300 mg/gCr以上と定義した。肝機能障害に関しては、抗凝固療法や腎機能障害の影響を除外するために、肝線維化指数であるForns indexを採用し、本研究では、Forns index 4.21以上を肝機能障害と定義した。

【研究対象患者】



【タンパク尿および腎機能低下の有無における患者間の比較】

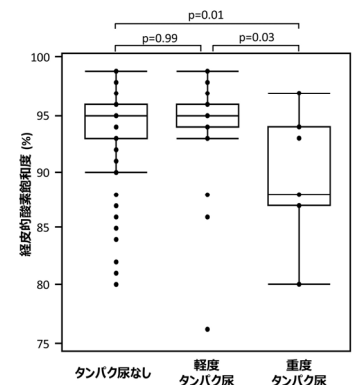
【結果】九州大学病院初診時の年齢の中央値は22歳(15-37歳)であった。内臓錯位症候群は32人であった(右側相同19人、左側相同13人)。11人(9%)が古典的なフォンタン術(心房肺動脈吻合)、46人(36%)がlateral tunnel法、71人(55%)が心外導管法を受けた。本研究では開窓術を受けた患者はいなかった。フォンタン手術時年齢の中央値は64か月(8～

	タンパク尿あり n=34	タンパク尿なし n=94	p 値	腎機能低下 n=7	腎機能正常 n=121	p 値
フォンタン手術時年齢, 月	78, 26-194	56, 8-292	0.02	69, 26-165	63, 8-292	0.96
術後年齢, 年	17, 10-26	16, 10-29	0.74	18, 12-19	16, 10-29	0.65
平均血圧, mmHg	74, 59-102	75, 55-111	0.53	65, 58-80	75, 55-111	0.05
経皮的酸素飽和度, %	94, 76-99	95, 80-99	0.28	94, 82-98	95, 76-99	0.99
中心静脈圧, mmHg	12, 7-19	9, 5-19	<0.001	10, 8-19	10, 5-19	0.24
肺血管抵抗, Wood unit・m ²	1.18, 0.31-2.82	1.29, 0.23-4.38	0.32	1.99, 1.32-2.82	1.22, 0.23-4.38	0.04
心係数, L/min/m ²	3.11, 1.49-6.35	2.71, 1.40-4.95	0.02	1.70, 1.60-3.01	2.83, 1.40-6.35	0.14
平均腎血流, mmHg	62, 44-87	65, 45-102	0.09	55, 44-65	65, 45-102	0.03
ヘモグロビン, g/dL	15.7, 9.3-18.6	15.2, 10.3-19.0	0.42	16.4, 9.3-19.0	15.3, 10.3-19.0	0.10
血小板, ×10 ⁴ /μL	14.5, 4.9-33.0	16.9, 7.2-50.8	0.07	15.3, 11-31.5	16.4, 4.9-50.8	0.96
血清クレアチニン, mg/dL	0.71, 0.44-1.02	0.68, 0.40-1.09	0.54	0.87, 0.54-1.09	0.68, 0.40-1.02	0.02
シスタチン C, mg/L	0.71, 0.45-1.14	0.66, 0.50-1.36	0.39	1.05, 0.91-1.36	0.66, 0.45-0.93	<0.001
アルブミン, g/dL	4.6, 3.0-5.4	4.6, 3.6-5.5	0.40	4.5, 3.9-5.4	4.6, 3.0-5.5	0.80
コリンエステラーゼ, IU/L	281, 214-401	272, 132-501	0.25	255, 175-365	280, 132-501	0.23
ヒアルロン酸, ng/mL	45, 12-428	28, 9-215	<0.001	56, 12-90	31, 9-428	0.20
4型コラーゲン, ng/mL	180, 67-403	153, 94-326	0.006	184, 140-293	157, 67-403	0.06
肝機能障害(Forns index 4.21以上), n (%)	30 (88)	66 (70)	0.04	6 (86)	90 (74)	0.68
脳性ナトリウム利尿薬ヘパチド, pg/mL	22.7, 5.5-370.6	20.0, 4.0-284.8	0.11	17.2, 5.8-135.1	20.4, 4.0-370.6	0.72

292 か月)で、術後年数の中央値は 17 年(10～29 年)であった。37 人(29%)の患者がタンパク尿または eGFR の低下を示した。7 人の患者が軽度の eGFR の低下を合併していたが、中等度以上の eGFR の低下の患者はいなかった。30 人(81%)がタンパク尿陽性のみで、3 人(8%)が eGFR の低下のみで、両者を併発した症例は 4 人(11%)であった。7 人の患者が重度タンパク尿陽性であった。

フォンタン手術時の年齢および術後年数をそれぞれ中央値で 2 群にわけると、肝機能障害の割合は、手術時年齢が中央値以上の患者群において、中央値未満の患者群よりも高く(78% vs. 66%, $p=0.02$)、または術後年数が中央値以上の患者群においても、中央値未満の患者群よりも高かった(76% vs. 66%, $p=0.02$)。タンパク尿陽性患者の割合は、手術時年齢が中央値以上の患者群において、中央値未満の患者群より多かったが(38% vs. 16%, $p=0.009$)、術後年数においては、中央値以上、未満の患者群でタンパク尿を有する患者の割合に顕著な差はなかった。eGFR の低下を合併した患者の割合は、フォンタン手術時年齢または術後年数の両方で 2 群間に有意差はなかった。

【タンパク尿の重症度と SpO₂ の比較】



タンパク尿の有無を比較すると、タンパク尿陽性患者はフォンタン手術時年齢が遅く(中央値 78 か月 vs. 56 か月、 $p=0.02$)、中心静脈圧(中央値 12 mmHg vs. 9 mmHg、 $p<0.001$)および心係数(中央値 3.11 L/min/m² vs. 2.71 L/min/m²、 $p=0.02$)が有意に高かった。また、ヒアルロン酸($p<0.001$)や IV 型コラーゲン($p=0.006$)等の肝線維症マーカー値が高く、肝機能障害の割合が高かった(30 人[88%] vs 66 人[70%]、 $p=0.04$)。多変量回帰分析により、心係数の増加がタンパク尿と関連していることが明らかになった(単位オッズ比 2.02、95%信頼区間 1.12-3.65、 $p=0.02$)。また、重度タンパク尿陽性の 7 人のうち、4 人(57%)は経皮的酸素飽和度が 90%未満で、重症タンパク尿陽性患者では、経皮的酸素飽和度の中央値が軽度タンパク尿陽性患者($p=0.03$)やタンパク尿陰性患者($p=0.01$)よりも低値であった。

【タンパク尿のリスク因子】

	単位オッズ比	95%信頼区間	p 値
心係数, L/min/m ²	2.02	1.12-3.65	0.02
ヒアルロン酸, ng/mL	1.01	0.99-1.03	0.06
中心静脈圧, mmHg	1.18	0.97-1.43	0.09
フォンタン手術時年齢, か月	1.01	0.99-1.02	0.16

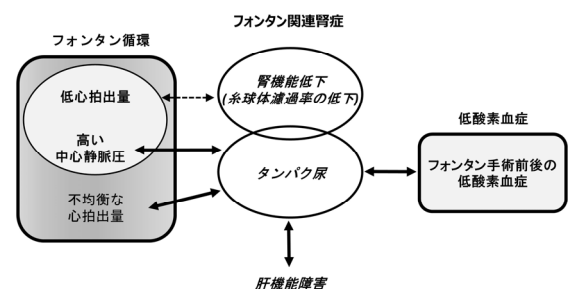
【腎機能低下のリスク因子】

	単位オッズ比	95% 信頼区間	p 値
心係数, L/min/m ²	0.11	0.01-1.01	0.05
平均腎還流圧, mmHg	0.85	0.72-1.03	0.10
肺血管抵抗, Wood unit. m ²	1.69	0.55-5.20	0.64

eGFR が低下した患者は、肺血管抵抗指数が高く(1.99[1.32-2.82] Wood unit. m² vs. 1.22[0.23-4.38] Wood unit. m²、 $p=0.04$)、平均腎灌流圧が低かった(55[44-65] mmHg vs. 65[45-102] mmHg、 $p=0.03$)。多変量回帰分析では、心係数の増加と eGFR の低下との関連に逆の傾向のみが示された($p=0.05$)。

肝機能障害の有無を比較すると、血清クレアチニン(0.70 mg/dL vs. 0.64 mg/dL、 $p=0.03$)およびシスタチン C(0.70 mg/L vs. 0.65 mg/L、 $p=0.02$)は、肝機能障害のある患者の方が肝機能障害のない患者よりも高かった。eGFR の低下の割合では有意差はなかったが、タンパク尿陽性の割合は肝機能障害のある患者群で高かった(30 人[31%] vs. 4 人[13%]、 $p=0.04$)。しかし、多変量解析ではタンパク尿陽性との関連(単位オッズ比 2.91、95%信頼区間 0.84-10.1、 $p=0.09$)はなかった。

【推測されるフォンタン腎症の機序】



【結論】フォンタン腎症の主要な表現型は eGFR の低下ではなくタンパク尿であり、腎合併症の病態生理への別個の影響を与えていることを示唆している。加齢や肝機能障害ではなく、最適な心拍出量を維持することがフォンタン関連腎症の発症を防ぐための重要な要因かもしれない。