

主論文の要旨

**Albuminuria predicts worsening renal function after
transcatheter aortic valve replacement**

〔 アルブミン尿と経カテーテル的大動脈弁置換術後の
腎機能悪化との関連 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

戸部 彰洋

【緒言】

経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVR)は大動脈弁狭窄症に対する確立された治療法である。アルブミン尿は心疾患患者における予後不良の予測因子として知られているが、アルブミン尿と TAVR 後の臨床予後との関連を調べた報告はこれまでにない。本研究は、TAVR 術前のアルブミン尿と TAVR 後慢性期の腎機能悪化を含んだ臨床予後との関連について調査した。

【対象および方法】

本研究は単施設、後方視的観察研究である。2018年4月から2020年9月の期間に、名古屋大学医学部附属病院にて、大動脈弁狭窄症に対して TAVR を施行した連続 159 症例中、術前の尿データが得られなかった者(15名)、合併症により院内死亡した者(2名)を除外し、計 142 人を解析対象とした。対象患者を術前に採取したスポット尿から得られた尿中アルブミン/クレアチニン比(ACR)に基づいて、高値群(ACR \geq 30 mg/g)と低値群(ACR $<$ 30 mg/g)の 2 群に分類した。また、ベースラインの推算糸球体濾過量(eGFR) 60 ml/min/1.73m²未満群と以上群に分けた場合の評価も行った。主要アウトカムを TAVR 施行から 6 ヶ月後の腎機能悪化とした。腎機能悪化は、ベースラインと比較して血清クレアチニンの 0.3mg/dL 以上または 1.5 倍以上の増加、あるいは透析の導入、と定義した。二次アウトカムを、全フォローアップ期間での全死亡と心不全入院の複合イベントとした。

【結果】

高 ACR 群は 71 人、低 ACR 群は 71 人であった。年齢、性別、高血圧、糖尿病に関して 2 群間に有意差を認めなかった。血清クレアチニン値および推算糸球体濾過量(eGFR)も両群間で有意差を認めなかった。全患者において手術前日から補液が行われ、術中造影剤使用量ならびに TAVR 後急性腎障害の発生頻度も両群間で有意差を認めなかった。

高 ACR 群は低 ACR 群よりも、6 か月後の血清クレアチニン値は有意に高く、eGFR は有意に低かった [血清クレアチニン: 高 ACR 群、1.08 (0.80-1.42) mg/dl、低 ACR 群、0.93 (0.74-1.17) mg/dl、 $p=0.03$; eGFR: 高 ACR 群、43.5 (31.4-54.8) ml/min/1.73 m²、低 ACR 群、48.5 (37.5-63.3) ml/min/1.73 m²、 $p=0.02$]。6 か月後の腎機能悪化の発生頻度は、高 ACR 群に有意に多く認めた [17.6% (12/68) vs 2.9% (2/70)、 $p=0.004$]。一方、患者をベースラインの eGFR に基づいて 60 ml/min/1.73m²以上と未満の 2 群に分類したところ、両群間で 6 ヶ月後腎機能悪化の発生頻度に有意差を認めなかった [eGFR \geq 60、11.1% (4/36); eGFR $<$ 60、9.8% (10/102); $p=0.82$]。多変量ロジスティック解析にて、高 ACR は 6 か月後腎機能悪化の独立した予測因子であることが示されたが(オッズ比、7.76; 95%信頼区間、1.40-22.89; $p=0.02$)、eGFR 60 ml/min/1.73m²未満は有意な予測因子ではなかった(オッズ比、0.34; 95%信頼区間、0.08-1.50; $p=0.15$)。

フォローアップ期間 [中央値 366 日 (226-551 日)] において、高 ACR 群は低 ACR 群

と比較して、有意に二次アウトカムの発生頻度が高かった ($p=0.002$)。一方、ベースラインの $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 以上群と未満群の間に、二次アウトカムの発生頻度に有意差を認めなかった。

【考察】

本研究では、ベースラインのアルブミン尿 ($ACR \geq 30 \text{ mg/dL}$) は TAVR 後 6 ヶ月後の腎機能悪化の独立した予測因子であり、さらに $ACR \geq 30 \text{ mg/dL}$ を有する患者は全死亡と心不全入院の複合イベントのリスクが高くなることを示した。本研究は、アルブミン尿と TAVR 後の臨床予後との関連を報告した初の研究である。

アルブミン尿は糸球体障害によって生じ、全身の動脈硬化を反映する。アルブミン尿は $eGFR$ の低下よりも早い段階で生じ、その後の $eGFR$ の低下や透析の導入と関連する事が示されている。本研究により、TAVR 患者においてもアルブミン尿は腎機能の悪化を予測することが示された。過去の研究にて、TAVR 後 3-6 ヶ月の腎機能の悪化が、その後の死亡率上昇と関連することが報告されている。したがって、アルブミン尿を認める患者は慢性期の死亡率も高くなることが想定されるが、実際に本研究でアルブミン尿を有する患者において全死亡と心不全入院の複合イベントのリスクが高かった。これらの結果を踏まえて、我々はアルブミン尿を有する TAVR 患者はハイリスク患者であることを認識し、腎および心血管イベントの予防に努めるべきと考えられた。具体的には、術中の造影剤使用量や出血量の低減などが挙げられる。

過去の研究で $eGFR$ の低下が TAVR 後の予後不良と関連することが示されているが、本研究では $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ と腎機能悪化および複合イベントとの有意な関連を認めなかった。これは本研究での患者数が少ないことが一因であるが、アルブミン尿が $eGFR$ よりも重要な指標であることを示していると考えられる。過去の研究でも、アルブミン尿は $eGFR$ よりも腎機能の悪化や心血管イベントと強く関連したことが報告されており、我々の研究結果と矛盾しない。

本研究には様々な限界がある。特に、患者数ならびにイベント数が少なかったことから、全死亡と心不全入院の複合イベントに対する回帰分析を施行できなかった。今後、より多くの患者数と、より長期のフォローアップ期間で、アルブミン尿と TAVR 後の心血管アウトカムとの関連を調べる必要がある。

【結論】

TAVR を施行した大動脈弁狭窄症患者において、術前のアルブミン尿 ($ACR \geq 30 \text{ mg/dL}$) は、TAVR から 6 か月後の腎機能悪化と関連した。さらに、アルブミン尿を有する患者は全死亡と心不全入院の複合イベントのリスクが高かった。アルブミン尿は TAVR 患者の予後予測のうえで有用な指標と考えられる。