

オフポンプ冠動脈バイパス手術術前の推定糸球体濾過量 (eGFR) は遠隔期予後の指標となりうるか

山下 重幸¹, 湖東 慶樹¹, 古田 豪記², 山下 昭雄¹, 三崎 拓郎¹

今回われわれは推定糸球体濾過量 (eGFR) が単独オフポンプ冠動脈バイパス手術 (OPCAB) 術後の遠隔期予後の指標になりうるか否か, 統計学的検討を行った. 対象は富山大学附属病院で施行した単独 OPCAB 症例中, 遠隔期予後調査が可能であった 482 例である. これらを eGFR により Normal 群 (90 ml/min/1.73 m² 以上), Mild 群 (60-89 ml/min/1.73 m²), Moderate 群 (30-59 ml/min/1.73 m²), Severe 群 (29 ml/min/1.73 m² 以下) の 4 群に分類し, 全生存率, 心臓死回避率, および MACE 回避率を群間で比較した. 全生存率は eGFR の低い群ほど生存率が低く, 各群間で有意差をみとめた. eGFR は心臓死に対する独立した危険因子としては確認されず, eGFR 低値に蛋白尿 (2 度以上) を伴ったときのみ危険因子として確認された.

KEY WORDS: off-pump CABG, eGFR, CKD

Yamashita S, Kotoh K, Furuta H, Yamashita A, Misaki T: **Relation between estimated glomerular filtration rate and outcomes after isolated off-pump coronary artery bypass grafting.** J Jpn Coron Assoc 2011; 17: 170-174

I. はじめに

冠動脈バイパス術 (CABG) 術前の腎機能障害は, 遠隔期予後の重要な因子であることは広く知られている. これまで腎機能の指標として用いられるものとしては, 血清クレアチニン (SCr) やクレアチニンクリアランスが一般的であった^{1,2)}. しかし, SCr は糸球体濾過量 (GFR) のみならず, 年齢, 性別, 体格, などさまざまな因子による影響を受けるため, それ単独では腎機能を正確に評価できないという指摘を受けていた. また, GFR を直接測定することは極めて煩雑なため, 日常診療で用いることは困難であった. 最近では実測の GFR と近似性が高い計算式が報告³⁻⁵⁾され, 推定 GFR (eGFR) として臨床応用されてきている. 今回われわれは eGFR が CABG 単独手術術後の遠隔期予後の指標になりうるか, 統計学的検討を行った.

II. 対象と方法

2000 年 9 月から 2009 年 12 月まで富山大学附属病院にて施行した単独オフポンプ冠動脈バイパス手術 (OPCAB) 症例中, 血液透析症例を除き術前に SCr の測定が可能であった症例は 488 例であった. OPCAB の方法としては全例で胸骨正中切開下の手術を行った. 本研究は富山大学倫理委員会の承認のもと, 遠隔期調査は遠隔期観察医と患者本人への病状聴取により行った. 488 例中 3 例 (0.6%)

が術後 30 日以内の手術死亡例であり, 手術死亡例を除く 485 例中 3 例が術後の予後経過が確認されず, 遠隔期調査率は 99.4% であった. 平均観察期間は 3.8±2.4 年であり, 最頻値は 6.4 年であった. 遠隔期調査可能であった 482 例の患者背景を表 1 に示した. 手術時の年齢は 68.3±9.6 歳, 男性 370 人, 女性 112 人であった. 手術時の診断として急性心筋梗塞を 48 例にみとめ, LMT 病変は 198 例にみとめられた. 手術時の LVEF は 55.2±13.5% であった. 平均バイパス吻合数は 3.0±1.1 本で, すべてのグラフトに動脈グラフトを使用した完全動脈バイパス手術は 164 例であった. 術前の SCr は平均 0.96±0.5 mg/dl であった.

eGFR の計算式は次の式 (New 3-variable Japanese equation)⁵⁾を用いて計算した.

$$eGFR (\text{Male}) = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287}$$

$$eGFR (\text{Female}) = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287} \times 0.739$$

対象を eGFR をもとに以下のように 4 群⁶⁾に分類した.

Normal 群: eGFR 90 ml/min/1.73 m² 以上

Mild 群: eGFR 60-89 ml/min/1.73 m²

Moderate 群: eGFR 30-59 ml/min/1.73 m²

Severe 群: eGFR 29 ml/min/1.73 m² 以下

Normal 群は 45 例, Mild 群 255 例, Moderate 群 150 例, Severe 群が 32 例であった. 各群での背景因子は表 2 に示した. 手術時年齢, 性別, 術前 LVEF, 高血圧, 糖尿病, 脳血管障害の既往, 蛋白尿 (2 度以上), 完全動脈バイパス手術例が各群間で有意差をみとめた.

¹ 富山大学医学部第一外科 (〒930-0194 富山市杉谷 2630), ² 篠ノ井総合病院心臓血管外科 (本論文は第 23 回日本冠疾患学会学術集会, 2009 年 12 月・大阪にて発表した)
(2010.07.02 受付, 2011.04.06 受理)

表1 Patient characteristics

	Total n=482
Age (yrs)	68.3±9.6
Sex, M/F	370/112
Serum creatinine (mg/dl)	0.96±0.5
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	66.0±22.9
HbA1c (%)	6.0±1.3
BMI	23.3±3.1
LVEF (%)	55.2±13.5
Urgent/emergent operation	85 (17.6%)
Left main stenosis	198 (41.1%)
Three vessel disease	290 (60.2%)
Preoperative PCI	60 (12.4%)
Old myocardial infarction	176 (36.5%)
Acute myocardial infarction	48 (10.0%)
Hypertension	272 (56.4%)
Diabetes mellitus	143 (29.7%)
Hyperlipidemia	210 (43.6%)
ASO	34 (7.1%)
Previous history of cerebral infarction	105 (21.8%)
Conversion to on-pump CABG	6 (1.4%)
Number of distal anastomoses	3.0±1.1
Complete atrial graft bypass	164 (34.0%)
Incomplete reconstruction	108 (22.4%)

ASO: atherosclerosis obliterans; PCI: percutaneous coronary intervention; LVEF: left ventricular ejection fraction; BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

表2 Comparison of patient characteristics in the study groups

	Normal group n=45	Mild group n=255	Moderate group n=150	Severe group n=32	p value
Age (yrs)	58.8±12.9	67.3±8.7	71.6±8.0	73.3±7.8	*
Sex, M/F	32/13	209/46	108/42	21/11	0.032
BMI	23.3±3.1	23.6±3.2	23.2±2.9	21.3±2.7	**
Serum creatinine (mg/dl)	0.56±0.1	0.78±0.1	1.08±0.2	2.43±1.0	0.001
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	109.7±21.5	73.6±8.6	49.5±7.9	21.9±6.5	0.001
Proteinuria (over grade 2)	0	8 (3.9%)	9 (7.2%)	6 (22.2%)	0.001
Acute myocardial infarction	7 (15.6%)	24 (9.4%)	14 (9.3%)	3 (9.4%)	0.629
Old myocardial infarction	19 (42.2%)	91 (35.7%)	53 (35.3%)	13 (40.6%)	0.794
Left main stenosis	13 (28.9%)	112 (43.9%)	61 (40.7%)	12 (37.5%)	0.285
Three vessel disease	24 (53.3%)	147 (57.6%)	95 (63.3%)	24 (75.0%)	0.163
Hypertension	23 (51.1%)	134 (52.5%)	90 (60.0%)	25 (78.1%)	0.03
Diabetes mellitus	6 (13.3%)	85 (33.3%)	41 (27.3%)	11 (34.4%)	0.043
HbA1c (%)	6.0±1.6	6.1±1.4	5.8±1.1	5.8±0.9	0.682
Hyperlipidemia	22 (48.9%)	116 (45.5%)	62 (41.3%)	10 (31.3%)	0.365
Previous history of cerebral infarction	5 (11.1%)	57 (22.4%)	29 (19.3%)	14 (43.8%)	0.005
ASO	4 (8.9%)	14 (5.5%)	14 (9.3%)	2 (6.3%)	0.493
Preoperative PCI	3 (6.7%)	29 (11.4%)	25 (16.7%)	3 (9.4%)	0.223
LVEF (%)	58.3±12.7	56.9±12.4	52.5±14.5	50.5±15.8	***
Complete atrial graft bypass	20 (44.4%)	98 (38.4%)	38 (25.0%)	8 (25.0%)	0.014
Incomplete reconstruction	7 (15.6%)	51 (20.0%)	38 (25.3%)	12 (37.5%)	0.072
Number of distal anastomoses	2.9±1.0	3.0±1.1	3.1±1.2	3.1±1.2	0.856

ASO: atherosclerosis obliterans; PCI: percutaneous coronary intervention; LVEF: left ventricular ejection fraction; BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

* p<0.05 between all groups without severe group vs moderate group

** p<0.05 severe group vs all groups

*** p<0.05 mild group vs moderate group

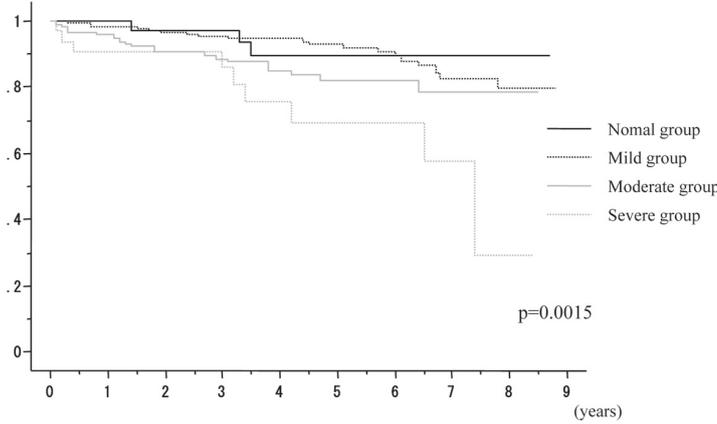


図1 Kaplan-Meier estimates of overall survival in patients with different stages of kidney disease (normal group: eGFR >90 ml/min/1.73 m²; mild group: eGFR 60–89 ml/min/1.73 m²; moderate group: eGFR 30–59 ml/min/1.73 m²; severe group: eGFR <30 ml/min/1.73 m²)

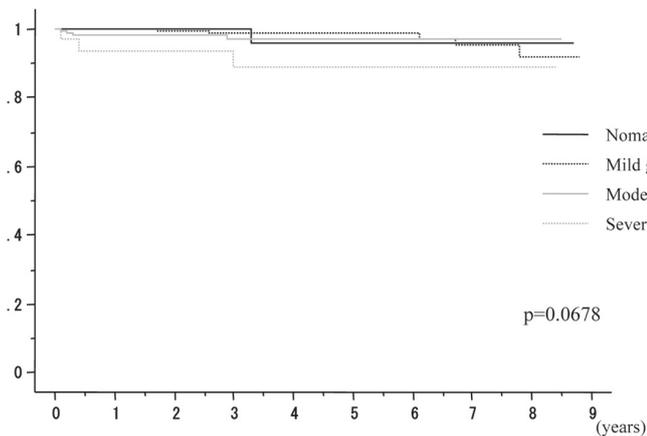


図2 Kaplan-Meier estimates of freedom from cardiac death in patients with different stages of kidney disease.

III. 統計解析方法

遠隔期予後の解析は Kaplan-Meier 法により行い、各群間の比較には log-rank 法を使用して有意差を検定した。

遠隔期生存率、遠隔期心臓死回避率の危険因子の解析では、数値因子に対しては ANOVA 解析、カテゴリー因子に対しては χ^2 乗検定を行い、各群間に有意差をみとめた因子と関連が予測される因子に対して Cox 回帰解析(強制代入法)を行った。数値因子は平均値 ± 標準偏差で、カテゴリー因子はパーセントで表示し、 $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

IV. 結果

遠隔期死亡は 54 例あり、心臓死 13 例(急性心筋梗塞 1 例、突然死 5 例、心室細動 2 例、心不全 5 例)、脳血管障害 9 例、悪性腫瘍 22 例、感染症 8 例、呼吸不全 1 例、事故 1 例であった。遠隔期の心臓死以外の心事故は 98 例あり、急性心筋梗塞 4 例、狭心症の再発 43 例、入院が必要な心不全 33 例、PCI の追加 18 例、脳血管障害 23 例であった。遠隔期での CABG の再手術はみとめられなかった。遠隔期に血液透析を新規に導入された症例は 8 例あ

り、Moderate 群で 4 例(2.7%)、Severe 群で 4 例(12.5%)であった。血液透析の導入時期は術後平均 2.2 ± 1.0 年目であった。

Kaplan-Meier 法による全生存率を図 1 に示す。5 年生存率は Normal 群、Mild 群、Moderate 群、Severe 群でそれぞれ、89.4%、92.9%、81.9%、69.1%であった。7 年生存率は Normal 群、Mild 群、Moderate 群、Severe 群でそれぞれ 89.4%、82.4%、78.2%、55.3%であった($p = 0.0015$)。図 2 に Kaplan-Meier 法による心臓死回避率を示す。5 年回避率は Normal 群、Mild 群、Moderate 群、Severe 群でそれぞれ、96.2%、98.9%、96.9%、88.7%であった。7 年回避率は Normal 群、Mild 群、Moderate 群、Severe 群でそれぞれ 96.2%、95.2%、96.9%、88.7%であった($p = 0.0678$)。心臓死、急性心筋梗塞、心不全による入院、PCI の施行を主要な心事故(MACE)として Kaplan-Meier 法により MACE 回避率を計算した結果、5 年回避率は Normal 群、Mild 群、Moderate 群、Severe 群でそれぞれ、85.2%、90.5%、87.8%、80.5%であった。7 年回避率は Normal 群、Mild 群、Moderate 群、Severe 群でそれぞれ 76.7%、82.3%、84.9%、80.5%であった($p = 0.2321$)。

遠隔期生存率に対する危険因子(表 3)を Cox 回帰解析

表3 Multivariable predictors of long-term mortality

	Hazard ratio	95%CI	p value
eGFR <60 ml/min/1.73 m ²	2.09	1.2-3.7	0.010
eGFR <60 ml/min/1.73 m ² & proteinuria	3.81	1.3-11.4	0.017
Serum creatinine >2 mg/dl	5.6	2.3-13.9	0.001
BMI	0.88	0.79-0.97	0.010
ASO	3.03	1.4-6.6	0.005
Diabetes mellitus	0.44	0.2-0.92	0.029
LVEF	0.98	0.96-1.00	0.056
Preoperative atrial fibrillation	1.89	0.88-4.07	0.103
Number of distal anastomoses	0.75		0.120
Incomplete reconstruction	1.62		0.120
Complete atrial graft bypass	1.1		0.752
Previous history of cerebral infarction	1.43		0.236
Old myocardial infarction	1.25		0.441
Urgent/emergent operation	1.31		0.481
Preoperative PCI	0.77		0.597
Hypertension	1.16		0.606
Three vessel disease	1.01		0.958
Left main stenosis	0.99		0.961

ASO: atherosclerosis obliterans; PCI: percutaneous coronary intervention; LVEF: left ventricular ejection fraction; BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

を用いて検討した結果は、eGFRが60 ml/min/1.73 m²以下 (hazard rate 2.09, CI 1.2-3.7, p=0.01), 蛋白尿(2度以上)をみとめかつ eGFRが60 ml/min/1.73 m²以下 (hazard rate 3.81, CI 1.3-11.4, p=0.017), SCrが2.0 mg/dl以上 (hazard rate 5.6, CI 2.3-13.9, p=0.001), ASO (hazard rate 3.03, CI 1.4-6.6, p=0.005), 投薬またはインスリン療法を受けている糖尿病 (hazard rate 0.44, CI 0.2-0.92, p=0.029), BMI (hazard rate 0.88, CI 0.79-0.97, p=0.01)で独立した危険因子として確認された。

また、遠隔期心臓死発生の危険因子について検討した結果は、SCrが2.0 mg/dl以上 (hazard rate 9.5, CI 1.8-51.3, p=0.009), 蛋白尿(2度以上) (hazard rate 7.9, CI 1.4-42.8, p=0.017), 蛋白尿(2度以上)をみとめかつ eGFRが60 ml/min/1.73 m²以下 (hazard rate 13.7, CI 2.5-77.0, p=0.003), 術前LVEF (hazard rate 0.95, CI 0.91-0.99, p=0.015), 手術時 body mass index (hazard rate 0.75, CI 0.6-0.95, p=0.014)が有意に危険因子として確認された。

V. 考 察

従来から腎機能障害が冠動脈バイパス術術後の遠隔期予後に関与する重要な因子であることが報告^{1,2)}されている。腎機能の指標としては従来からSCrを用いるのが一般的であるが、SCrは年齢、性別、体格、筋肉量、食事内容、そして血清内のさまざまな物質による干渉など、腎臓以外の多くの因子³⁾から影響を受けることが知られている。腎機能を厳格に評価する項目としてGFRが知られているが、その測定方法の煩雑さから腎機能のスクリーニング検査としては一般的に行われてはいない。近年、GFRを簡便に推定し慢性腎臓病(CKD)のスクリーニングを行う手法が報告⁶⁾されてきている。スクリーニングに用

いる推定GFR(eGFR)の算出ために様々な公式³⁻⁵⁾が提案されており、日本でも日本腎臓病学会によるGFR推算式(the new 3-variable Japanese equation)が報告⁵⁾されている。このような公式で計算されたeGFRはCKD症例の病期分類や心臓血管障害の発生、急性期心筋梗塞の予後の判定に有用であるとの報告^{7,8)}がなされている。

冠動脈バイパス手術術後の遠隔期予後と腎機能に関する報告は多数なされており、術前の腎機能は遠隔期予後に大きく関与することは古くから知られている。eGFRが導入される以前の報告ではSCrやクレアチニンクリアランスによる報告^{1,2)}が一般的であり、術前SCrが2.0 mg/dl以上が一般的な予後危険因子とされている。一方、eGFRに関してはあまり多くの報告はなされていない。これまでの報告⁹⁻¹⁴⁾では、今回の我々の結果と同様に、遠隔期生存率に関しては独立した予後因子となりうることが示されている。今回の我々の結果では、Moderate~Severe群において生存率の低下をみとめた。Moderate~Severe群のeGFR値は60 ml/min/1.73 m²未満であり、これまでの報告のeGFRのcutoff値とほぼ同等の値であった。一方、心臓死回避率ではeGFRは予後規定因子としては判定されなかったが、SCrは予後規定因子として確認されている。eGFRはSCrと年齢、性別から計算される数値であるため、当然年齢と性別から大きな影響を受ける。eGFRでは、女性は男性より低く計算され、高齢者は若年者より低く計算されてしまう。従って、女性や高齢者がより重症のCKDと分類されてしまうことになる。以上より、eGFRを解析因子として多変量解析を行う場合は、eGFRと年齢、性別の各因子間に多重共線性が生じる可能性を念頭において解析する必要があると考えられた¹⁵⁾。

今回のCox解析結果では、蛋白尿(2度以上)を伴った

CKD (eGFR が 60 ml/min/1.73 m² 以下) が、遠隔期生存率や心臓死回避率の危険因子として判定された。蛋白尿(2 度以上) を伴った CKD 症例の平均 SCr は 1.7±1.3 mg/dl、eGFR は 38.1±14.7 ml/min/1.73 m² であった。このことより今回の Cox 解析の結果は、蛋白尿を伴った CKD 症例がより腎機能が荒廃している背景を持っていること¹⁶⁾ を強く反映しているものと考えられた。また、今回の検討では遠隔期に 8 例の新規血液透析発症例が確認された。この 8 例は全例で eGFR 値が 60 ml/min/1.73 m² 未満であり、うち 5 例で蛋白尿陽性であった。これは術前の eGFR 値 60 ml/min/1.73 m² 未満で蛋白尿陽性症例の 14.7% であった。遠隔期の新規血液透析の可能性が明らかな場合は、橈骨動脈の使用を含めてバイパスグラフト選択への配慮が必要となることは明らかである。今回の結果では術前の蛋白尿の有無が遠隔期の腎機能の推移の指標の一つになりうる可能性が示唆されたが、遠隔期腎機能荒廃の予測因子に関しては更なる詳細な検討が必要と考えられた。

VI. まとめ

冠動脈バイパス手術術前の推定 GFR (eGFR) の 60 ml/min/1.73 m² 以下の低下は、遠隔期生存率の独立した予後因子 hazard rate 3.81, CI 1.3–11.4, p=0.017) として確認された。また、術前の eGFR が低下した症例においては、将来的な腎機能の推移に配慮した冠動脈バイパス手術方法の計画が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Nakayama Y, Sakata R, Ura M, Itoh T: Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2003; **75**: 496–500
- 2) Holzmans MJ, Ahnve S, Hammar N, Jörgensen L, Klerdal K, Pehrsson K, Ivert T: Creatinine clearance and risk of early mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **130**: 746–752
- 3) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G, National Kidney Foundation: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 137–147
- 4) Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS: Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2473–2483
- 5) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; **53**: 982–992
- 6) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: S1–S266
- 7) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1296–1305
- 8) Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1285–1295
- 9) Charytan DM, Yang SS, McGurk S, Rawn J: Long and short-term outcomes following coronary artery bypass grafting in patients with and without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 3654–3663
- 10) Kangasniemi OP, Mahar MA, Rasinaho E, Satomaa A, Tiozzo V, Lepojärvi M, Biancari F: Impact of estimated glomerular filtration rate on the 15-year outcome after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; **33**: 198–202
- 11) Holzmans MJ, Hammar N, Ahnve S, Nordqvist T, Pehrsson K, Ivert T: Renal insufficiency and long-term mortality and incidence of myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 2007; **28**: 865–871
- 12) Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, El-Shafei H, Gibson G, Jeffrey RR, Millar CG, Prescott GJ, Cuthbertson BH: Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation* 2006; **113**: 1056–1062
- 13) Zakeri R, Freemantle N, Barnett V, Lipkin GW, Bonser RS, Graham TR, Rooney SJ, Wilson IC, Cramb R, Keogh BE, Pagano D: Relation between mild renal dysfunction and outcomes after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; **112**: 1270–1275
- 14) van de Wal RM, van Brussel BL, Voors AA, Smilde TD, Kelder JC, van Swieten HA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Plokker HW: Mild preoperative renal dysfunction as a predictor of long-term clinical outcome after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; **129**: 330–335
- 15) Glasscock RJ, Winearls C: Screening for CKD with eGFR: doubts and dangers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 1563–1568
- 16) Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T: The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006; **69**: 1264–1271