冠動脈バイパス術の腎機能評価における 術前シスタチン C 測定の意義

西村 好晴, 本田賢太郎, 湯崎 充, 仲井 健朗, 打田 俊司, 岡村 吉隆

【背景】血清シスタチン C (Cys C) は血清クレアチニン (Cr) に比較し性差, 年齢, 筋肉量の影響を受けにくい新たな指標であるが, 保険算定上, 周術期の腎機能評価には制限がある。【目的】今回我々は冠動脈バイパス症例において術前に Cys C を測定することの意義につき検討した。【対象】単独冠動脈バイパス術 55 例を対象とした。推算糸球体濾過量 (eGFR) が 60 ml/min/1.73 m² 以上の 25 例を Cys が正常 (≤0.9 mg/l) である group A 16 例と高値 (>0.9) である group B 9 例に分類し, 術後の腎機能を比較した。【結果】Group B では group A に比較し術後 1 カ月以内の最高 Cr は有意に高値を示し, 術後 1 カ月以内の最低 eGFR は有意に低値を示した。【結論】術前の Cr, eGFR が保たれている症例であっても Cys C が高値を示す症例では術後の腎機能障害に注意が必要である。

KEY WORDS: cystatin C, coronary artery bypass grafting

I. はじめに

冠動脈バイパス術 (CABG) の周術期の腎機能評価の指標として血清クレアチニン (Cr), および, それを基にした推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) が繁用されている。しかし血清 Cr は筋肉量の影響を受けるため性別, 年齢, 肥満, 栄養状態などの要因により大きく変化する。また血清 Cr 値は軽度の腎機能の評価には適していないとされている。一方, 腎機能の新しい指標であるシスタチン C (Cys C) は cystein protease inhibitor の一つであり, 性差や年齢の影響を受けにくく, 糖尿病性腎症や高血圧性腎症などの早期診断マーカーとしても有用であるとされている¹⁻³⁾。2012 年に改定された CKD (chronic kidney disease) 診療ガイドにおいて腎機能評価における Cys C の積極的な導入が促されている⁴⁾。しかし, 現在の保険適応では血清 Cys C の測定は 3 カ月に 1 回の測定に限られており, 血清 Cr のように周術期の経時的腎機能評価に用いることはできない。そこで今回我々は冠動脈バイパス術の腎機能評価として術前に血清 Cys C を一回測定することの腎機能評価における意義につき検討を行った。

II. 対象および方法

術前に血清 Cys C を測定し得た単独 CABG 症例 55 例を対象とした。術前腎機能評価として血清 Cr, eGFR, 血清 Cys C を測定した。血清 Cys C の測定はラテックス免疫比濁法 (イアトロ Cys-C, 三菱化学メディエンス社) にて行った。eGFR の算出は $eGFR = 194 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{Cr}^{-1.094}$ (女性の場合は $\times 0.839$) の計算式を用いた。術前 eGFR (ml/min/1.73 m²) が 60 未満の CKD 症例が 30 例, 60 以上の非 CKD 症例が 25 例であった。今回の検討において術前血清 Cys C 測定の意義を検討すべく, 非 CKD 症例のうち血清 Cys C が 0.9 mg/l 以下の Cys C 正常群 (group A) 16 例と 0.9 mg/l を超える Cys C 高値群 (group B) 9 例に分類し, 周術期の腎機能の比較を行うこととした。なお, eGFR の基準値として 60 ml/min/1.73 m² とした理由はガイドラインにおける CKD の GFR 値が 60 未満とされていることによる。また, Cys C の基準値として 0.9 mg/l とした理由はイアトロ Cys C の正常値が 0.5~0.9 mg/l であることによる。

術後 1 カ月以内の最高血清 Cr, 最低 eGFR, Δ Cr (術後最高血清 Cr 値 - 術前血清 Cr 値), Δ eGFR (術前 eGFR - 術後最低 eGFR) を用いた。

得られたデータは平均値 ± 標準偏差で表した。患者背景およびデータの比較には unpaired t 検定, χ^2 検定を用い, 両側検定 $p < 0.05$ の場合有意差ありとした。

III. 結 果

Group A と group B の患者背景を Table 1 に示す。患者の年齢は group A が 65 ± 6 歳, group B が 71 ± 8 歳で差を認

和歌山県立医科大学第一外科 (〒 641-8509 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1)

本論文の要旨は第 26 回日本冠疾患学会学術集会 (2012 年 12 月・東京) にて発表した。

2013.07.30 受付, 2013.11.18 受理

doi: 10.7793/jcoron.19.13-00021

Table 1 Patient characteristics

Variable	Group A	Group B	<i>p</i> value
No. of patients	16	9	
Age (years)	65±6	71±8	0.056
BSA (/m ²)	1.71±0.20	1.69±0.13	0.844
Female, number (%)	4 (25)	1 (11)	0.405
AP/OMI	9/7	5/4	0.699
DM, number (%)	7 (44)	3 (33)	0.932
LVEF (%)	56±11	52±11	0.357
OPCAB/ONCAB	12/4	6/3	0.656
Number of distal bypass	2.7±0.9	2.6±1.3	0.794
Serum Cr (mg/dl)	0.75±0.14	0.82±0.10	0.174
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	77±15	70±7	0.107
Serum Cyst C (mg/l)	0.79±0.10	1.05±0.14	<0.001

BSA: body surface area, AP: angina pectoris, OMI: old myocardial infarction, DM: diabetes mellitus, LVEF: left ventricular ejection fraction, OPCAB: off pump coronary artery bypass grafting, ONCAB: on pump coronary artery bypass grafting, eGFR: estimated glomerular filtration rate

Table 2 Postoperative data

Variable	Group A	Group B	<i>p</i> value
Highest serum Cr (mg/dl)	0.82±0.14	1.08±0.23	0.002
Lowest eGFR (ml/min/1.73 m ²)	69±9	53±9	<0.001
ΔCr	0.07±0.07	0.26±0.20	0.025
ΔeGFR	8±9	17±10	0.038

Cr: creatinine, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ΔCr: highest Cr value within 1 month postoperatively-preoperative Cr value, ΔeGFR: preoperative eGFRvalue-lowest eGFRvalue within 1 month postoperatively

めなかった。また、体表面積、性差、冠動脈疾患、糖尿病の有無、術前の左室駆出率、術式、平均バイパス数には差を認めなかった。術前腎機能に関して、術前血清 Cr は group A が 0.75±0.14 mg/dl、group B が 0.82±0.10 mg/dl、eGFR は group A が 77±15 ml/min/1.73 m²、group B が 70±7 ml/min/1.73 m² でいずれも差を認めなかった。血清 Cys C は group A が 0.79±0.10 mg/l、group B が 1.05±0.14 mg/l と group B で有意に高かった。

Group A と group B の術後の腎機能を Table 2 に示す。術後 1 カ月以内の最高血清 Cr は group A が 0.82±0.14 mg/dl、group B が 1.08±0.23 mg/dl と group B で有意に高かった。術後 1 カ月以内の最低 eGFR は group A が 69±9 ml/min/1.73 m²、group B が 53±9 ml/min/1.73 m² と group B で有意に低かった。また、Δ Cr は group A が 0.07±0.07 mg/dl、group B が 0.26±0.20 mg/dl と group B で有意に高かった。Δ eGFR は group A が 8±9 ml/min/1.73 m²、group B が 17±10 ml/min/1.73 m² と group B で有意に高かった。以上のことから、臨床的には問題となる数値ではないものの、group B では group A に比較し術後の腎機能が低下したことが示された。なお、全症例で術後透析を要した症例は認めな

かった。

IV. 考 察

Cys C は 122 のアミノ酸からなる 13kDa の低分子蛋白で、cystein protease inhibitor の一つである。Cys C は炎症などの細胞外の影響を受けにくく産生量も一定である。また細胞外に分泌されたシスタチン C は蛋白と結合せず、糸球体で濾過された後はほとんどが近位尿細管で再吸収されるため血中には戻らず、Cys C の血中濃度は GFR に依存している。したがって、Cys C は Cr と比較して性差や年齢の影響を受けにくく、Cr に比較し、GRF の低下が軽度でも血清濃度が上昇することが知られており、腎機能障害の早期診断マーカーとして有用であることが報告されている¹⁻³⁾。

心臓血管外科手術症例において術前腎機能低下は術後の mortality や morbidity の危険因子として知られてきた。CABG 症例においては軽度の腎機能低下を含めれば約 70% の症例に術前腎機能低下を認めるとの報告がある⁵⁾。現在、CABG の周術期腎機能評価として一般的には血清 Cr と Cr から推算した GFR が用いられている。一方、血

清 Cys C は腎機能評価において有用であるが本邦においては保険適応上 3 カ月に 1 回の測定に制限されており、周術期に繰り返して測定することができない。そこで、術前に血清 Cys C を測定することの意義を検討した結果、術前に血清 Cr や eGFR からみて腎機能が保たれている非 CKD 症例においても血清 Cys C が高値を示す症例では血清 Cys C が正常の症例に比較し、術後の腎機能がより悪化することが示され、血清 Cys C を術前に測定することの有用性が示唆された。

心臓手術における Cys C 測定の意義として、術前の腎機能評価において Cys C から推算された eGFR と Cr から推算された eGFR を比較し、Cys C による eGFR の低下が在院死亡および合併症、1 年死亡率の独立した危険因子であるとの報告がある⁶⁾。

CABG における報告として、off-pump CABG と on-pump CABG の術前後に血清 Cys C を経時的に測定し、血清 Cys C は血清 Cr と相関し、全般的な腎機能評価として有用であると報告されている⁷⁾。また、他の報告では CABG 術後の軽度の GFR の低下を捉える上で血清 Cys C は血清 Cr や 24 時間 Cr クリアランスと比較し有用であるとされている⁸⁾。一方、糖尿病との関係において、CABG 術後の腎機能の変化を Cys C による eGFR と Cr による eGFR で比較し、糖尿病合併症例において Cys C による eGFR は有意に低下したと報告し、糖尿病合併症例の早期腎障害を検知することにおいて Cys C は Cr に比較し有用と報告されている⁹⁾。

しかし、高齢者の心臓手術において血清 Cys C は Cr に比較し、軽度の腎機能障害を検知する上でその有意性を見いだせなかったとする報告もあり¹⁰⁾、今後さらなる検討が必要である。

今回の検討では術前 Cys C 測定の意義について Cr と対比すべく Cr が正常範囲である非 CKD 群 25 例について検討を行った。その結果、group A と group B において術後の臨床経過には差は認めなかったものの、group B において術後腎機能の低下を認めた。これに対し、CKD 群 30 例では術前 Cr は 1.24 ± 0.31 mg/dl、術前 Cys C は 1.25 ± 0.31 mg/l といずれも、非 CKD 群に比較し高値であり、術後 1 カ月以内の最高 Cr は 1.49 ± 0.60 mg/dl、最低 eGFR は 41 ± 15 ml/min/1.73 m² と非 CKD 群に比較し腎機能の低下を認めた。このようにすでに Cr が高値を示す CKD 群において Cys C を測定することの意義があるかどうかについては症例を積み重ねた上でさらなる検討が必要であると

思われた。また、糖尿病合併の有無、off-pump と on pump の比較などについては症例数が少なく検討ができていないという限界があり、Cys C の有用性をより明らかにするためには症例の蓄積が必要であると思われた。

V. 結 語

CABG における周術期の腎機能評価として従来より行われている血清 Cr、eGFR の測定に加え、術前に血清 Cys C を測定することは術後の腎機能低下を予測する上で有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al: Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2049–2060
- 2) Coll E, Botey A, Alvarez L, et al: Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; **36**: 29–34
- 3) Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, et al: Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* 2007; **53**: 480–488
- 4) 日本腎臓学会編: CKD 診療ガイド 2012. 日腎会誌 2012; **54**: 1031–1189
- 5) Boulton BJ, Kilgo P, Guyton RA, et al: Impact of preoperative renal dysfunction in patients undergoing off-pump versus on-pump coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 2011; **92**: 595–601; discussion 602
- 6) Ledoux D, Monchi M, Chapelle JP, et al: Cystatin C blood level as a risk factor for death after heart surgery. *Eur Heart J* 2007; **28**: 1848–1853
- 7) Abu-Omar Y, Mussa S, Naik MJ, et al: Evaluation of Cystatin C as a marker of renal injury following on-pump and off-pump coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; **27**: 893–898
- 8) Wang QP, Gu JW, Zhan XH, et al: Assessment of glomerular filtration rate by serum cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Clin Biochem* 2009; **46**: 495–500
- 9) Jarvela K, Maaranen P, Harmoinen A, et al: Cystatin C in diabetics as a marker of mild renal insufficiency after CABG. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **17**: 277–282
- 10) Ristikankare A, Pöyhkä R, Kuitunen A, et al: Serum cystatin C in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2010; **89**: 689–694

**The significance of the preoperative measurement of cystatin C
to predict the postoperative renal impairment
in patients who undergo coronary artery bypass grafting**

Yoshiharu Nishimura, Kentaro Honda, Mitsuru Yuzaki,
Takeo Nakai, Shunji Uchita, and Yoshitaka Okamura

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Wakayama Medical University

Background: Cystatin C is more sensitive than creatinine in the assessment of renal function. However, repeated measurements of cystatin C are limited by the national health insurance in Japan. The aim of this study was to evaluate the significance of preoperative single measurement of cystatin C to predict the postoperative renal impairment in patients who undergo coronary artery bypass grafting (CABG). Methods: Fifty-five patients who underwent CABG were enrolled in this study. Of these, 25 patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) >60 ml/min/1.73 m² were divided into two groups: group A (cystatin C ≤ 0.9 mg/l: 16 cases) and group B (cystatin C >0.9 : 9 cases). Postoperative creatinine and eGFR were compared between these two groups. Results: Postoperative maximum creatinine within one month was significantly higher and postoperative minimum eGFR was significantly lower in group B than in group A, respectively. Conclusions: Even when preoperative eGFR is preserved, a high level of cystatin C suggests the need for careful attention for postoperative renal impairment in CABG patient.

KEY WORDS: cystatin C, coronary artery bypass grafting

J Jpn Coron Assoc 2014; 20: 107–110