

Hydroxyethyl Starch130/0.4と アルブミン製剤の腎機能障害について

埼玉医科大学総合医療センター麻酔科 宮尾秀樹

キーワード：HES 130/0.4, アルブミン, 傾向スコア, 観察研究, 腎機能障害

連絡先：宮尾秀樹

〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981

Tel：049-228-3400

E-mail：miyaoh@saitama-med.ac.jp

要 旨

本論文は2021年2月の第36回体液代謝管理研究会学術集会の教育講演内容を解説したものである。2014年から2016年の成人手術患者を対象に、1) HES130/0.4使用群対HES非使用群、2) HES130/0.4使用群対アルブミン製剤使用群の術後の腎機能を診断群分類別包括評価(DPC)のビッグデータを活用し、後方視的に比較した。方法は1:1 Propensity score matching方式で、1)は8823ペア、2)は289ペアを抽出し統計検定の対象とした。急性腎障害(AKI)発生率を1次評価とし、AKI悪化率、腎代替療法(RRT)発生率、術後在院日数、術後30日死亡率、昇圧薬使用率、総輸液量等も評価した。結果は1)ではAKIの発生率に差はなく、RRT率はHES群で有意に低かった。2)ではAKI発生率、RRT率ともに差はなかった。周術期輸液管理においてHES130/0.4は腎障害を発生せず、アルブミン製剤の代替として使用可能である。

本論文は2021年2月の第36回体液代謝管理研究会学術集会の教育講演内容を論文化したものである。学術集会の講演題名は「HES, アルブミン, アミノ酸, ビタミンC」であったが、2019年の学会機関紙「体液・代謝管理」vol.35に「周術期のアミノ酸とビタミンC」という題名で執筆しているので、アミノ酸、ビタミンCに関しては、そちらの論文をご参照願いたい。本論文ではhydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 (ボルベン輸液6%®) とアルブミン製剤に関する2つの自著について解説する。

2019年暮れから、2020年にかけてHES130/0.4の腎機能障害に関する2つの論文を東邦大学大橋病院麻酔科の小竹良文先生との共著で執筆した^{1,2)}。

この2つの論文は診断群分類別包括評価(DPC)の同じデータベースを用いた研究を2つに分割したものである。大塚製薬工場とフゼニウスカービジャパンに資金的援助をお願いした。Data抽出、統計解析はMedical Data Vision社に依頼し、中立性を確保した。データベース研究では本来は必要のない大学倫理審査委員会の審査、UMINへの研究登録を行い、研究をスタートした。

論文1: Renal Morbidity of 6% Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in 9000 Propensity Score Matched Pairs of Surgical Patientsは成人手術患者を対象に、HES130/0.4を手術中に使用した群(HES群)と使用しなかった群(非HES群)の術後の腎機能を後方視的に比較した研究である。対

表 1 評価項目

| | |
|--------|--|
| 1次評価項目 | AKI 発生率 |
| 2次評価項目 | AKI 悪化率, RRT 発生率, 30 日死亡率, 術後在院日数 |
| 3次評価項目 | 昇圧剤使用率, 総輸液量, 晶質液使用量, アルブミン使用量, アルブミン使用患者数 |

AKI: 急性腎障害 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes criteria による) RRT: 腎代替療法 (術後 21 日以内)

象は2014年～2016年の18歳以上の成人手術患者である。本来DPC databaseには臨床検査項目が含まれておらず、検査項目を加味してMedical Data Vision社と契約した病院群のDPC database (Medical Data Vision社所有) を使用した。当時このdatabaseには約1600万例が登録されていた。方法は、1) 適応患者の抽出 2) 共変量の設定 (患者背景, 病院規模, 投与年, 術前クレアチニン値, 術前合併症, 手術法, 麻酔時間など) 3) 傾向スコア (Propensity Score: 以下PS) 計算 4) HES群各患者のPS値に最も近い非HES患者との1:1ペアリング (マッチング) 5) 1次2次3次評価項目 (表1) に対する両群の統計検定を行った。検定法はカイ2乗検定 (カテゴリー変数), Mann-Whitney U tests (連続変数), 順序ロジスティック回帰分析 (AKI悪化率) を使用した。また, サブグループ解析としてHESの使用量 (3レベル), 心臓手術 vs. 非心臓手術, 術前eGFR (3レベル), 術前敗血症合併 vs. 非合併による急性腎障害発生率も検討した。

1600万例のデータベースから年齢, 手術の有無などの適合項目, ボルベン以外の膠質液使用, 腎不全症例, 術前の輸血や膠質液投与などの除外項目を通じて, HES群9542例, 非HES群48883例が抽出された。麻酔科医がHESを使用する場合は出血量が多い患者, 血圧が低い患者等, 状態の悪い患者に投与するケースが多い。従ってこの両群は術式, 手術時間などの手術侵襲に大きな違いが存在する。共変量を使用したPSマッチング法はそのようなバランスの悪い背景をある程度是正することができる。手術侵襲の程度をバランスさせるためには, 例えば, 昇圧薬使用の有無などの

項目を共変量に入れば, 同じような手術侵襲の患者をマッチングさせることは可能であるが, 共変量にはHES投与に直接関与する項目は避けるのが通常である。当初の共変量によるマッチングではHES群で非HES群に比べて心臓手術が多く, 麻酔時間が長い等, 両群の手術侵襲のアンバランスが存在した。そのまま検定したら公正な結果にならないと予測し, 共変量の再選択を行った。研究の最中に同じような趣旨の論文³がA&A誌に掲載され, その論文では輸血投与量と最大ノルアドレナリン必要量が共変量に入っていた。そこで, 手術侵襲のバランスを取ることの重要性を考慮し, 手術当日輸血量 (出血量はデータベースに存在しない) を共変量に加えて, 再計算し8823ペアがマッチングした。両群の患者背景, 術式, 合併症などがバランスが取れているかどうかを判定するのに標準化差 (Standardized Difference: 以下SD, Standard Deviationではない) という指標を用いた。数式は示さないが, 簡単にいうと両群の平均値の差 (あるいは頻度差) を分散で割ったような指標である。両群で手術時間の平均値が大きく異なるとSDが大きくなる。あるいは両群で心臓手術の割合が大きく異なるとSDが大きくなる。統計学上は10%以下のSDで有れば一応バランスは取れているとされている。マッチング前後の共変量のSDを表2に示す。マッチング前後のSDが大きく異なっているのがわかる。マッチング前のSDが10%以上の項目は18項目であるのに対して, マッチング後には10%以上のSDの項目はゼロである。人工心肺下心臓手術の割合, 平均麻酔時間など, 手術侵襲に関係する項目のSDはマッチング前後でそれぞれ17.1から1.7%, 74.3から4.3%と著明な低下を認めた。ちなみに表2の

表2 PS マッチング前後における HES 群と非 HES 群の標準化差 (Standardized Difference).
文献 1 より引用.

| Covariate | Before Propensity Score Matching | | | After Propensity Score Matching | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| | HES Group (n = 9542) | Control Group (n = 48,883) | Standardized Difference % | HES Group (n = 8823) | Control Group (n = 8823) | Standardized Difference % |
| Age, median (IQR), y | 68 (56-77) | 66 (51-76) | 10.7 | 68 (55-77) | 68 (55-76) | 1.6 |
| Male sex, n (%) | 4639 (48.6) | 20,997 (43.0) | 11.4 | 4179 (47.4) | 4104 (46.5) | 1.7 |
| BMI, median (IQR), kg/m ² | 22.9 (20.5-25.4) | 22.9 (20.5-25.6) | 2.2 | 22.9 (20.5-25.5) | 22.9 (20.5-25.5) | 0.3 |
| Hospital capacity, n (%) | | | 23.1 | | | 1.2 |
| <200 beds | 129 (1.4) | 1200 (2.5) | | 120 (1.4) | 451 (5.1) | |
| 200-499 beds | 6936 (72.7) | 29,230 (59.8) | | 6392 (72.4) | 5865 (66.5) | |
| ≥500 beds | 2477 (26.0) | 18,453 (37.7) | | 2311 (26.2) | 2507 (28.4) | |
| Year of treatment, n (%) | | | 30.4 | | | 1.4 |
| 2014 | 1310 (13.7) | 13,891 (28.4) | | 1250 (14.2) | 1633 (18.5) | |
| 2015 | 3828 (40.1) | 16,874 (34.5) | | 3584 (40.6) | 2882 (32.7) | |
| 2016 | 4404 (46.2) | 18,118 (37.1) | | 3989 (45.2) | 4308 (48.8) | |
| Preoperative sCr, median (IQR), mg/dL | 0.70 (0.57-0.85) | 0.69 (0.57-0.85) | 3.0 | 0.69 (0.56-0.85) | 0.69 (0.57-0.84) | 1.1 |
| Received preoperative radiocontrast, n (%) | 524 (5.5) | 3248 (6.6) | 4.8 | 480 (5.4) | 491 (5.6) | 0.5 |
| Preoperative comorbidities, n (%) | | | | | | |
| Myocardial infarction | 333 (3.5) | 940 (1.9) | 9.7 | 278 (3.2) | 252 (2.9) | 1.7 |
| Congestive heart failure | 1035 (10.8) | 4164 (8.5) | 7.9 | 907 (10.3) | 910 (10.3) | 0.1 |
| Peripheral artery disease | 880 (9.2) | 2565 (5.2) | 15.4 | 763 (8.6) | 744 (8.4) | 0.8 |
| Cerebrovascular disease | 999 (10.5) | 4648 (9.5) | 3.2 | 897 (10.2) | 903 (10.2) | 0.2 |
| COPD | 908 (9.5) | 4093 (8.4) | 4.0 | 815 (9.2) | 833 (9.4) | 0.7 |
| Chronic liver disease | 1110 (11.6) | 4945 (10.1) | 4.9 | 984 (11.2) | 961 (10.9) | 0.8 |
| Portal hypertension | 7 (0.1) | 9 (0.0) | 2.6 | 4 (0.0) | 4 (0.0) | 0.0 |
| Ascites | 336 (3.5) | 1310 (2.7) | 4.9 | 294 (3.3) | 296 (3.4) | 0.1 |
| Diabetes mellitus | 2632 (27.6) | 11,508 (23.5) | 9.3 | 2370 (26.9) | 2364 (26.8) | 0.2 |
| Malignancy | 4536 (47.5) | 17,625 (36.1) | 23.4 | 4064 (46.1) | 4010 (45.4) | 1.2 |
| Arrhythmia | 910 (9.5) | 5079 (10.4) | 2.8 | 840 (9.5) | 867 (9.8) | 1.0 |
| Valvular heart disease | 945 (9.9) | 3266 (6.7) | 11.7 | 851 (9.6) | 853 (9.7) | 0.1 |
| Hypertension | 3632 (38.1) | 16,774 (34.3) | 7.8 | 3270 (37.1) | 3301 (37.4) | 0.7 |
| Chronic kidney disease | 208 (2.2) | 994 (2.0) | 1.0 | 181 (2.1) | 180 (2.0) | 0.1 |
| Anemia | 1622 (17.0) | 5539 (11.3) | 16.3 | 1442 (16.3) | 1509 (17.1) | 2.0 |
| Septicemia | 172 (1.8) | 629 (1.3) | 4.2 | 150 (1.7) | 168 (1.9) | 1.5 |
| Types of surgery ^a , n (%) | | | | | | |
| Cardiovascular with CPB | 252 (2.6) | 251 (0.5) | 17.1 | 203 (2.3) | 181 (2.1) | 1.7 |
| Cardiovascular without CPB | 521 (5.5) | 707 (1.4) | 22.1 | 435 (4.9) | 393 (4.5) | 2.3 |
| Open thoracic | 106 (1.1) | 340 (0.7) | 4.4 | 94 (1.1) | 88 (1.0) | 0.7 |
| Open gastrointestinal | 1507 (15.8) | 3727 (7.6) | 25.6 | 1355 (15.4) | 1388 (15.7) | 1.0 |
| Open hepatobiliary | 895 (9.4) | 1222 (2.5) | 29.4 | 690 (7.8) | 610 (6.9) | 3.5 |
| Open orthopedic | 1995 (20.9) | 13,359 (27.3) | 15.1 | 1939 (22.0) | 2050 (23.2) | 3.0 |
| Open gynecologic/urologic/obstetric | 1835 (19.2) | 4009 (8.2) | 32.5 | 1691 (19.2) | 1799 (20.4) | 3.1 |
| Craniotomy | 189 (2.0) | 839 (1.7) | 2.0 | 183 (2.1) | 199 (2.3) | 1.2 |
| Miscellaneous | 2619 (27.4) | 24,899 (50.9) | 49.6 | 2533 (28.7) | 2405 (27.3) | 3.2 |
| Emergency surgery, n (%) | 240 (2.5) | 955 (2.0) | 3.8 | 224 (2.5) | 224 (2.5) | 0.0 |
| Anesthesia duration, median (IQR), min | 227 (152-325) | 142 (97-206) | 74.3 | 218 (148-305) | 206 (138-296) | 4.3 |
| Anesthesia technique, n (%) | | | 42.4 | | | 3.7 |
| General anesthesia | 4947 (51.8) | 32,661 (66.8) | | 4632 (52.5) | 4655 (52.8) | |
| Regional anesthesia | 768 (8.0) | 6055 (12.4) | | 762 (8.5) | 746 (8.5) | |
| Both general and regional | 3827 (40.1) | 10,167 (20.8) | | 3429 (38.9) | 3422 (38.8) | |
| Transfusion on day of surgery, n (%) | | | 45.1 | | | 9.2 |
| No transfusion | 8059 (84.5) | 47,470 (97.1) | | 7800 (88.4) | 8048 (91.2) | |
| 1-500, mL | 444 (4.7) | 751 (1.5) | | 387 (4.4) | 271 (3.1) | |
| 501-1000, mL | 321 (3.4) | 296 (0.6) | | 239 (2.7) | 192 (2.2) | |
| >1000, mL | 718 (7.5) | 366 (0.7) | | 397 (4.5) | 312 (3.5) | |

Bold values (with standardized differences > 10%) show imbalanced characteristics.

Abbreviations: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CPB, cardiopulmonary bypass; HES, hydroxyethyl starch; IQR, interquartile range; sCr, serum creatinine.

^aStandardized difference was calculated for each type of surgery because some patients underwent multiple procedures on the day of surgery.

一番左の列が今回採用した共変量 (covariate) である。

我々が使用した統計ソフトは2018年にリリースされたSAS ver.9.4 (TS1M6) [SAS Institute, Cary, NC, USA]で、これはPSマッチングソフトが正式にSASソフトに含まれた最初のバージョンである。この統計ソフトではPSマッチングのやり方が3種類あり、descending方式、ascending方式、random方式である。

Descending方式はHES群と非HES群をペアリングしていくときに、あるHES群患者のペアを選定するのにPS値の高いものから順番にマッチングしていきPSの差が最小のものをペアリングする、ascending方式はPS値の低いものから順番に、random方式はランダムにマッチングしていく方式である。一旦、ペアになった患者は次の患者のペアリングからは除外されるので、この3方式では両群の構成患者が微妙に異なる。我々は3方式とも検討したが、最も結果の悪かった(我々

表3 HES群と非HES群の検定結果. 文献1より引用.

| Outcome | Before PS Matching | | After PS Matching | | Odds Ratio (95% CI) | P |
|--|----------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------|
| | HES Group (n = 9542) | Control Group (n = 48,883) | HES Group (n = 8823) | Control Group (n = 8823) | | |
| AKI, n (%) | 671 (7.0) | 1434 (2.9) | 548 (6.2) | 492 (5.6) | 1.12 (0.99-1.27) | .07 |
| Worsening AKI stage, n (%) | | | | | 0.89 (0.79-1.01) | .08 |
| Stage 0 | 8871 (93.0) | 47,449 (97.1) | 8275 (93.9) | 8331 (94.4) | | |
| Stage 1 | 549 (5.8) | 1200 (2.5) | 457 (5.2) | 397 (4.4) | | |
| Stage 2 | 81 (0.8) | 138 (0.3) | 59 (0.7) | 51 (0.6) | | |
| Stage 3 | 41 (0.4) | 96 (0.2) | 32 (0.4) | 44 (0.5) | | |
| Patients on RRT, n (%) | 27 (0.3) | 65 (0.1) | 18 (0.2) | 35 (0.4) | 0.51(0.29-0.91) ^a | .02 ^a |
| RRT duration, n (%) | | | | | | |
| 1-27 d | 25 (0.3) | 56 (0.1) | 16 (0.2) | 32 (0.4) | ... | ... |
| 28-89 d | 2 (0) | 9 (0) | 2 (0) | 3 (0) | ... | ... |
| ≥90 d | 0 | 0 | 0 | 0 | ... | ... |
| Length postoperative hospital stay (d) median (IQR) ^b | 12 (8-21) | 9 (5-16) | 12 (8-21) | 11 (7-20) | ... | <.001 ^a |
| In-hospital 30-d mortality n (%) ^c | 53 (0.6) | 159 (0.3) | 44 (0.5) | 53 (0.6) | 0.83 (0.56-1.24) | .36 |
| Use of any vasoactive agent, n (%) | 7748 (81.2) | 29,957 (61.3) | 7106 (80.5) | 6172 (70.0) | 1.78 (1.66-1.91) ^a | <.001 ^a |
| Ephedrine | 5707 (59.8) | 22,714 (46.5) | 5279 (59.8) | 4879 (55.3) | | |
| Phenylephrine | 5302 (55.6) | 12,276 (25.1) | 4800 (54.4) | 3061 (34.7) | | |
| Dopamine | 1418 (14.9) | 1122 (2.3) | 1199 (13.6) | 423 (4.8) | | |
| Dobutamine | 396 (4.2) | 403 (0.8) | 317 (3.6) | 211 (2.4) | | |
| Norepinephrine | 574 (6.0) | 648 (1.3) | 448 (5.1) | 367 (4.2) | | |
| Epinephrine | 858 (9.0) | 8216 (16.8) | 820 (9.3) | 1084 (12.3) | | |
| Fluid summary, mL/kg/patient, median (IQR) | | | | | | |
| Net fluid on the day of surgery | 91.3 (67.4-130.3) | 58.8 (43.1-79.6) | 88.1 (66.2-123.5) | 73.6 (54.3-100.5) | ... | <.001 ^a |
| Crystalloid | 77.4 (55.0-113.1) | 58.7 (43.1-79.5) | 74.6 (53.8-107.0) | 73.3 (54.2-100.0) | ... | |
| HES 130/0.4 | 11.1 (8.4-17.6) | ... | 10.8 (8.3-16.9) | ... | ... | |
| Albumin ^d | 9.1 (6.2-13.6) | 8.5 (5.4-12.2) | 8.9 (5.9-13.2) | 8.8 (5.8-13.0) | ... | |
| Number of patients given albumin, n (%) | 1029 (10.8) | 901 (1.8) | 749 (8.5) | 530 (6.0) | 1.45 (1.29-1.63) | <.001 ^a |

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; CI, confidence interval; HES, hydroxyethyl starch 130/0.4; IQR, interquartile range; PS, propensity score; RRT, renal replacement therapy.

^aStatistical significance at the .05 level.

^bHodges-Lehman median difference (95% CI): 0 (0-1).

^cThe postoperative days of patients who died in the charged hospital were not counted in length of postoperative hospital stay.

^d5% albumin equivalent.

にとって), デフォルト方式のdescending方式を採用した. PSマッチング手法を用いた研究での具体的な統計処理についてはあまり知られていない. これを把握することは研究を実施する上で大切なポイントとなるので, 統計の専門家を交えて検討することを推奨する.

結果を表3に示す. HES群と非HES群のAKI発生率は6.2% vs. 5.5% (P=0.07)で有意差はなく, RRT率は0.2% vs. 0.4% (P=0.02)で有意にHES群が少なかった. 30日死亡率は0.5% vs. 0.6% (P=0.36)と同程度であった. 術後在院日数はHES群が1日長く, 昇圧薬使用率はHES群が高く, 総輸液量もHES群が多かった. HES群において術後在院日数が長く, 昇圧薬使用率が高く, 総輸液量が多いという結果は, いまだ手術侵襲のアンバランスが存在し, HES群の侵襲が高かったと我々は考えている. サブグループ解析の結果を図1に示す. HESの使用量が多いほど, 心臓手術(侵襲が強いほど), 術前eGFRが低いほどAKI発生率が低い傾向であった. 我々はこの研究に対して「HES130/0.4はAKI発生率も悪化率も死亡率に

も影響を与えず, RRT率は低かった」と結論した.

AKI発生率は有意差は無いものの, HES群で高く, RRT率はHES群で低かったという結果の乖離はなぜだろうか? AKIの定義が主にクリアチニン値の上昇によって定義されるが, ここにこの結果の乖離の理由があると筆者は考えている. クリアチニン値の上昇はGFRの低下を意味するが, HESなどの高分子は糸球体血管のfenestration capillaryのグリコカリックス層に引っかかりやすい. そうするとGFRが低下して, クレアチニンが上昇するが, 特に新世代HESはアミラーゼによる代謝が早く, その影響は短時間で消失する. 一方, 腎機能低下の主な原因は腎髄質の低酸素である. HESがその容量効果により腎髄質血流の維持に効果があることは容易に想像できる(図2). サブグループ解析で, HES使用量が多いほど, AKI発生率のオッズ比が低い傾向にあり, 40ml/kg以上のHES使用例ではHES群の方がAKI発生率も非HES群より低かったのはHESによる腎髄質血流の維持効果であると思

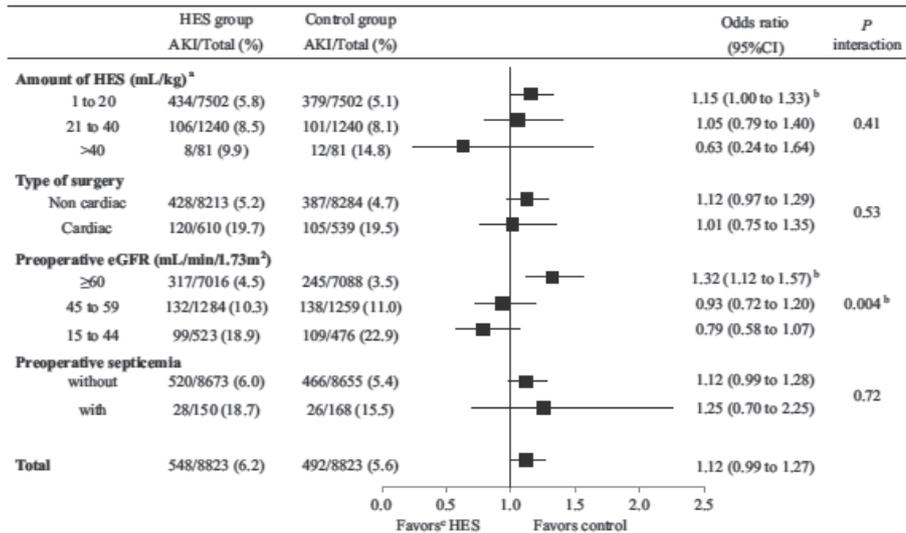


図1 サブグループ解析. 文献1より引用.

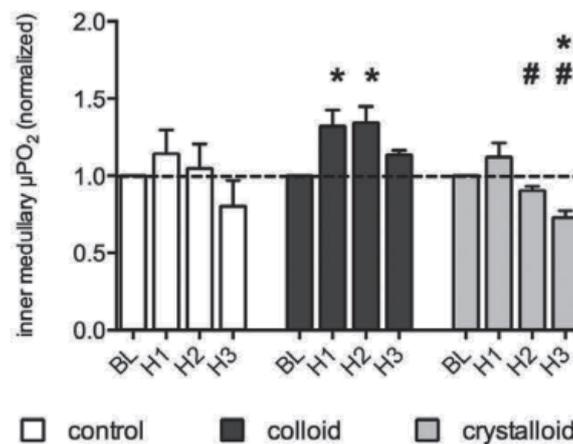


図2 急性血液希釈における腎髄質の酸素分圧. 文献4より引用 [4].

希釈実験モデル (H1:ヘマトクリット 25%, H2:ヘマトクリット 20%, H3:ヘマトクリット 15%) において colloid (HES130/0.4) は腎髄質内側の血流を増加させ、低酸素を防いだ。晶質液は腎髄質の低酸素を助長した。
★: P<0.05 vs. baseline, #: P<0.05 vs. colloid.

われる。それが、中期的なRRT率の低下に繋がったと考えている。また手術侵襲がHES群で強いにも関わらず、RRT率が有意にHES群で低かったことは特筆に値する。

論文2: Postoperative renal morbidity and mortality after volume replacement with hydroxyethyl starch 130/0.4 or albumin during surgery: a propensity score-matched study. は論文1で

HES群にも非HES群にもアルブミン使用症例が含まれていることから、膠質液としてHES130/0.4のみを使用した群と、アルブミン製剤のみを使用した群を比較した。アルブミン製剤のみの使用症例が少ないことからN数はかなり小さくなった (PSマッチング前 HES群: 8502例 vs. アルブミン群 368例, PSマッチング後 HES群: 289例 vs. アルブミン群 289例)。評価項目はほぼ論文1の表1と同じであるが、2次評価項目にΔ血小

表4 PS マッチング前後における HES 群とアルブミン群の標準化差 (Standardized Difference). 文献2より引用.

| Covariate | Before PS matching | | | After PS matching | | |
|--|-----------------------|--------------------------|---|----------------------|--------------------------|---|
| | HES group (n=8502) | Albumin group (n=368) | Standardized difference % ^a | HES group (n=289) | Albumin group (n=289) | Standardized difference % ^a |
| Age, median (IQR), years | 68 (54-76) | 75 (67-81) | 62.6 | 75 (68-82) | 74 (66-81) | 12.4 |
| Male sex, n (%) | 3962 (46.6) | 218 (59.2) | 25.5 | 186 (64.4%) | 172 (59.5%) | 10.0 |
| BMI, median (IQR), kg/m ² | 23.0 (20.6-25.5) | 22.0 (19.2-24.3) | 31.8 | 21.6 (19.3-24.3) | 22.0 (19.2-24.1) | 3.9 |
| Hospital capacity, n (%) | | | | | | |
| <200 beds | 127 (1.5) | 8 (2.2) | 70.4 | 0 (0.0) | 8 (2.8) | |
| 200-499 beds | 6292 (74.0) | 142 (38.6) | | 120 (41.5) | 116 (40.1) | 5.1 |
| ≥500 beds | 2083 (24.5) | 218 (59.2) | | 169 (58.5) | 165 (57.1) | |
| Year of treatment, n (%) | | | | | | |
| 2014 | 1172 (13.8) | 108 (29.3) | 22.4 | 70 (24.2) | 88 (30.4) | |
| 2015 | 3409 (40.1) | 108 (29.3) | | 120 (41.5) | 78 (27.0) | 4.0 |
| 2016 | 3921 (46.1) | 152 (41.3) | | 99 (34.3) | 123 (42.6) | |
| Preoperative sCr, median (IQR), mg/dL | 0.69 (0.56-0.84) | 0.86 (0.66-1.07) | 59.6 | 0.83 (0.67-1.01) | 0.83 (0.63-1.03) | 7.9 |
| Received preop radiocontrast, n (%) | 438 (5.2%) | 50 (13.6%) | 29.3 | 40 (13.8) | 43 (14.9) | 3.0 |
| Preoperative comorbidities, n (%) | | | | | | |
| Myocardial infarction | 226 (2.7) | 19 (5.2) | 12.9 | 16 (5.5) | 15 (5.2) | 1.5 |
| Congestive heart failure | 788 (9.3) | 137 (37.2) | 70.1 | 90 (31.1) | 83 (28.7) | 5.3 |
| Peripheral artery disease | 689 (8.1) | 75 (20.4) | 35.7 | 54 (18.7) | 50 (17.3) | 5.4 |
| Cerebrovascular disease | 818 (9.6) | 61 (16.6) | 20.7 | 54 (18.7) | 48 (16.6) | 5.4 |
| COPD | 794 (9.3) | 47 (12.8) | 11.0 | 34 (11.8) | 33 (11.4) | 1.1 |
| Chronic liver disease | 896 (10.5) | 83 (22.6) | 32.8 | 69 (23.9) | 68 (23.5) | 0.8 |
| Portal hypertension ^b | 4 (0.0) | 0 (0.0) | - | 0 (0.0) | 0 (0.0) | - |
| Ascites | 266 (3.1) | 20 (5.4) | 11.4 | 13 (4.5) | 18 (6.2) | 7.7 |
| Diabetes mellitus | 2223 (26.1) | 159 (43.2) | 36.4 | 130 (45.0) | 119 (41.2) | 7.7 |
| Malignancy | 3913 (46.0) | 181 (49.2) | 6.3 | 169 (58.5) | 160 (55.4) | 6.3 |
| Arrhythmia | 746 (8.8) | 100 (27.2) | 49.4 | 63 (21.8) | 64 (22.1) | 0.8 |
| Valvular heart disease | 747 (8.8) | 121 (32.9) | 62.1 | 69 (23.9) | 67 (23.2) | 1.6 |
| Hypertension | 3070 (36.1) | 225 (61.1) | 51.7 | 164 (56.7) | 166 (57.4) | 1.4 |
| Chronic kidney disease | 170 (2.0) | 28 (7.6) | 26.5 | 21 (7.3) | 17 (5.9) | 5.6 |
| Anemia | 1445 (17.0) | 62 (16.8) | 0.4 | 52 (18.0) | 50 (17.3) | 1.8 |
| Septicemia | 142 (1.7) | 27 (7.3) | 27.6 | 21 (7.3) | 20 (6.9) | 1.3 |
| Types of surgery ^c , n (%) | | | | | | |
| Cardiovascular with CPB | 66 (0.8) | 107 (29.1) | 86.5 | 49 (17.0) | 47 (16.3) | 1.9 |
| Cardiovascular without CPB | 344 (4.0) | 51 (13.9) | 34.9 | 40 (13.8) | 42 (14.5) | 2.0 |
| Open thoracic ^b | 82 (1.0) | 0 (0.0) | - | 10 (3.5) | 0 (0.0) | - |
| Open gastrointestinal | 1245 (14.6) | 119 (32.3) | 42.7 | 106 (36.7) | 104 (36.0) | 1.4 |
| Open hepatobiliary | 584 (6.9) | 67 (18.2) | 34.8 | 69 (23.9) | 63 (21.8) | 4.9 |
| Open orthopedic | 1961 (23.1) | 24 (6.5) | 47.9 | 20 (6.9) | 24 (8.3) | 5.2 |
| Open gynecologic/urologic/obstetric | 1742 (20.5) | 11 (3.0) | 56.5 | 7 (2.4) | 11 (3.8) | 8.0 |
| Craniotomy | 186 (2.2) | 4 (1.1) | 8.7 | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 6.8 |
| Miscellaneous | 2550 (30.0) | 27 (7.3) | 60.8 | 19 (6.6) | 27 (9.3) | 10.2 |
| Emergency surgery, n (%) | 203 (2.4) | 27 (7.3) | 23.2 | 23 (8.0) | 22 (7.6) | 1.3 |
| Anesthesia duration, median (IQR), min | 214 (145-300) | 306 (210-412) | 62.6 | 305 (210-395) | 287 (194-399) | 3.7 |
| Anesthesia technique, n (%) | | | | | | |
| General anesthesia | 4389 (51.6) | 262 (71.2) | 48.6 | 188 (65.1) | 188 (65.1) | 0.0 |
| Regional anesthesia | 764 (9.0) | 3 (0.8) | | 4 (1.4) | 2 (0.7) | |
| Both general and regional | 3349 (39.4) | 103 (28.0) | | 97 (33.6) | 99 (34.3) | |
| Transfusion on the day of surgery, n (%) | | | | | | |
| No transfusion | 7657 (90.1) | 146 (39.7) | 126.1 | 140 (48.4) | 140 (48.4) | 5.4 |
| 1-500, mL | 346 (4.1) | 37 (10.1) | | 24 (8.3) | 32 (11.1) | |
| 501-1000, mL | 205 (2.4) | 35 (9.5) | | 24 (8.3) | 32 (11.1) | |
| > 1000, mL | 294 (3.5) | 150 (40.8) | | 101 (34.9) | 85 (29.4) | |

板数, ΔPT-INR, ΔAPTTを加えた。サブグループ解析は行わなかった。SDが10%以上の共変量はマッチング前が30項目で、マッチング後は2項目であった。(表4) 輸血投与量は両群でほぼ同

等レベルであり、手術侵襲の度合いはバランスが取れているように思えた。

結果を表5に示す。HES群 vs. アルブミン群で1次評価項目のAKI発生頻度は15.2% vs. 20.8%

表5 HES群とアルブミン群の検定結果. 文献2より引用.

| | HES group AKI/Total (%) | Control group AKI/Total (%) | Odds ratio (95%CI) | P interaction |
|---|----------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Amount of HES (mL/kg)^a | | | | |
| 1 to 20 | 434/7502 (5.8) | 379/7502 (5.1) | 1.15 (1.00 to 1.33) ^b | 0.41 |
| 21 to 40 | 106/1240 (8.5) | 101/1240 (8.1) | 1.05 (0.79 to 1.40) | |
| >40 | 8/81 (9.9) | 12/81 (14.8) | 0.63 (0.24 to 1.64) | |
| Type of surgery | | | | |
| Non cardiac | 428/8213 (5.2) | 387/8284 (4.7) | 1.12 (0.97 to 1.29) | 0.53 |
| Cardiac | 120/610 (19.7) | 105/539 (19.5) | 1.01 (0.75 to 1.35) | |
| Preoperative eGFR (mL/min/1.73m²) | | | | |
| ≥60 | 317/7016 (4.5) | 245/7088 (3.5) | 1.32 (1.12 to 1.57) ^b | 0.004 ^b |
| 45 to 59 | 132/1284 (10.3) | 138/1259 (11.0) | 0.93 (0.72 to 1.20) | |
| 15 to 44 | 99/523 (18.9) | 109/476 (22.9) | 0.79 (0.58 to 1.07) | |
| Preoperative septicemia | | | | |
| without | 520/8673 (6.0) | 466/8655 (5.4) | 1.12 (0.99 to 1.28) | 0.72 |
| with | 28/150 (18.7) | 26/168 (15.5) | 1.25 (0.70 to 2.25) | |
| Total | 548/8823 (6.2) | 492/8823 (5.6) | 1.12 (0.99 to 1.27) | |

(P=0.08)であり, AKI悪化率はオッズ比が高いものの, 有意差は無く, RRT施行率は同等であった, 術後在院日数はHES群が5日短く, 30日死亡率はHES群で低いが有意差はなかった. 昇圧薬使用率は差がなく 総輸液量はHES群で少なかった. 止血凝固系の変動は両群で差がなかった. このように, 手術侵襲度合いが両群でほぼ同等であり, 腎機能, 止血凝固系に差が見られず, 在院日数の短縮, 輸液必要量の抑制効果があり, HES130/0.4は周術期においてアルブミン製剤の代替治療として有用であると結論した.

おわりに

DPCビッグデータベースを用いた2論文で, HES130/0.4の周術期使用の安全性を確認できた. 今回用いた傾向スコア分析法は少なからず問題はあつたものの患者背景や手術法などのアンバランスを是正するのに, かなり有用な統計的手法であることを実感した. 二重盲検前方視試験の実施が困難な研究にはかなり有用な統計的手法である.

参考文献

- 1) Miyao, H. & Kotake, Y.: Renal Morbidity of 6% Hydroxyethyl Starch 130/0.4 in 9000 Propensity Score Matched Pairs of Surgical Patients. *Anesth. Analg.* 130: 1618-1627, 2020
- 2) Miyao, H. & Kotake, Y.: Postoperative renal morbidity and mortality after volume replacement with hydroxyethyl starch 130/0.4 or albumin during surgery: a propensity score-matched study. *J. Anesth.* 34: 881-891, 2020
- 3) Pagel, J.-I., Rehm, M., Kammerer, T., *et al.*: Hydroxyethyl Starch 130/0.4 and Its Impact on Perioperative Outcome. *Anesth. Analg.* 126: 1949-56, 2018
- 4) Konrad, F., Mik, E., Bodmer, S., *et al.*: Acute normovolemic hemodilution in the pig is associated with renal tissue edema, impaired renal microvascular oxygenation, and functional loss. *Anesthesiology* 119: 256-269, 2013