

氏 名	横田 啓
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 755 号
学位授与年月日	平成 30 年 8 月 9 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	慢性腎臓病患者における外来血圧変動性と腎機能低下速度との関連についての検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 長 田 太 助 (委 員) 教授 齋 藤 修 教授 今 井 靖

論文内容の要旨

1 研究目的

近年、外来血圧変動性が一般人口および血液透析患者における重要な予後因子であることが報告されている。しかし、慢性腎臓病（CKD）患者、腹膜透析患者における外来血圧変動性の腎機能への影響についてはほとんど報告されていない。今回、腎硬化症患者、糖尿病性腎症患者、腹膜透析患者において、外来血圧変動性と腎機能低下速度との関連について検討することとした。

2 研究方法

<第 1 部>腎硬化症患者における外来血圧変動性と腎機能低下速度の関連について

岩国医療センター医師会病院に 1994 年 9 月より 2011 年 3 月に受診した CKD ステージ G3a・G3b・G4 の腎硬化症患者 56 名を後方視的に検討した。初診時より透析導入・死亡・2011 年 5 月のいずれか最も早い事象までの期間を観察した。外来血圧変動性は観察期間開始時から 12 回連続した受診時の外来血圧の標準偏差、変動係数と定義した。観察期間開始時および観察期間終了時の推定糸球体濾過量（eGFR）から求めた 1 年間あたりの eGFR 低下速度と複合腎アウトカム（血清クレアチニン 2 倍化または透析導入必要時）を主要なアウトカムとした。血圧指標と eGFR 低下速度の関連について単相関で解析した。交絡因子で補正して、外来血圧変動性と eGFR 低下速度との関連について多変量解析を行った。血圧指標に関する Cox 回帰分析で複合腎アウトカムの推定ハザード比を求め、年齢、性別、body mass index（BMI）、習慣的飲酒、尿試験紙蛋白尿、平均脈拍数で補正した。

<第 2 部>糖尿病性腎症患者における外来血圧変動性と腎機能低下速度の関連について

岩国医師会センター医師会病院に 1994 年 9 月より 2013 年 2 月に受診した CKD ステージ G3a・G3b・G4 の糖尿病性腎症患者 69 名を後方視的に検討した。初診時より透析導入・死亡・2013 年 2 月のいずれか最も早い事象までの期間を観察した。外来血圧変動性は観察期間開始時から 12 回連続した受診時の外来血圧の標準偏差、変動係数と定義した。観察期間開始時および観察期間終

了時の eGFR から求めた 1 年間あたりの eGFR 低下速度を主要なアウトカムとした。血圧指標、他の変数と eGFR 低下速度の関連について単相関で解析した。

＜第 3 部＞腹膜透析患者における外来血圧変動性と残存腎機能低下速度の関連について

聖マリアンナ医科大学医科大学病院にて 2006 年 2 月より 2012 年 3 月に腹膜透析を導入された腹膜透析患者 42 名を後方視的に検討した。腹膜透析導入後、患者は 4 週間毎に外来受診した。12 回の外来血圧の受診間の差の平均 (average real variability; ARV) を外来血圧変動の指標とした。残存腎の尿素クリアランスと残存腎のクレアチニンクリアランスの平均を、残存腎機能と定義した。導入直後の残存腎機能と導入 1 年後の残存腎機能より、1 年あたりの残存腎機能の低下速度を計算した。外来血圧変動性と残存腎機能の低下速度を単相関にて解析した。交絡因子（腹膜透析導入時の蛋白尿・eGFR、導入後受診 12 回の外来収縮期血圧の平均値）で補正して、外来血圧変動性と残存腎機能の低下速度の関連について多変量解析を行った。

3 研究成果

＜第 1 部＞腎硬化症患者における外来血圧変動性と腎機能低下速度の関連について

観察期間の中央値は 83 ヶ月であった。外来収縮期血圧の標準偏差、変動係数は交絡因子（外来収縮期血圧の平均値、年齢、性別、BMI、習慣的飲酒、尿試験紙蛋白尿（閾値＞1g/L）、平均脈拍数）で補正した後も eGFR 低下速度と有意に関連していた ($\beta = -0.50$, $P < 0.001$; $\beta = -0.47$, $P = 0.001$)。複合腎エンドポイントの補正後リスクは、外来収縮期血圧の標準偏差が 1-SD 上昇するごと（ハザード比 2.20、 $P=0.001$ ）、外来収縮期血圧の変動係数が 1-SD 上昇するごとに（ハザード比 2.12、 $P = 0.002$ ）いずれも 2 倍以上となった。

＜第 2 部＞糖尿病性腎症患者における外来血圧変動性と腎機能低下速度の関連について

観察期間の中央値は 32 ヶ月であった。単相関では外来血圧の標準偏差、変動係数と eGFR 低下速度との間には有意な関連はみられなかった。外来収縮期血圧/拡張期血圧の平均値、外来収縮期血圧の最大値、血清アルブミン、ヘモグロビン濃度、尿中蛋白クレアチニン比は eGFR 低下速度と有意に関連していた。

＜第 3 部＞腹膜透析患者における外来血圧変動性と残存腎機能低下速度の関連について

腹膜透析患者において、外来収縮期血圧の ARV は残存腎機能低下速度と単相関において有意に関連していた ($r = -0.35$, $p = 0.022$)。交絡因子で補正した多変量解析においても、外来収縮期血圧の ARV は残存腎機能低下速度と有意に関連していた ($\beta = -0.31$, $p = 0.048$)。

4 考察

＜第 1 部＞腎硬化症患者における外来血圧変動性と腎機能低下速度の関連について

外来血圧変動性が腎機能障害に及ぼす影響の機序としては、外来血圧変動性が内皮機能障害、活性酸素の増加をきたし、糸球体輸入細動脈のリモデリングにより自動調節能が低下することで、血圧による障害に脆弱となることが関与していると推測される。

<第2部>糖尿病性腎症患者における外来血圧変動性と腎機能低下速度の関連について

糖尿病性腎症が進行した段階においては蛋白尿の影響が大きいため、外来血圧変動性の影響が現れにくくなった可能性がある。また、糖尿病性腎症の研究では大部分の患者に血圧変動性を減弱させるカルシウム拮抗薬が処方されていたため、外来血圧変動性と腎機能低下速度との関連がみられにくくなった可能性も否定できない。

<第3部>腹膜透析患者における外来血圧変動性と残存腎機能低下速度の関連について

脱水・低血圧は腹膜透析患者において残存腎機能を低下させることが報告されている。慢性的な高血圧により糸球体輸入細動脈の筋原性反応・自動調節能が低下する。本研究では79%の腹膜透析患者に高血圧の既往があった。外来血圧変動性が高い腹膜透析患者では、高血圧による自動調節能低下の影響もあり、より頻繁に糸球体低血圧となりやすく、その結果、残存腎機能が低下する可能性がある。

5 結論

腎硬化症患者において、外来血圧変動性は腎機能低下速度と関連している。

糖尿病性腎症患者において、外来血圧変動性と腎機能低下速度との間に有意な関連はみられない。

腹膜透析患者において、外来血圧変動性は残存腎機能低下と関連している。

論文審査の結果の要旨

もともとは、今回の論文の第3部の「腹膜透析患者における外来血圧変動性と残存腎機能低下速度の関連」についてだけが学位論文として提出された。しかし内容的にそれでは十分でないこともあり、既報の論文も合わせて3部構成にして、全体としての論文の量を増やすことを横田啓氏に奨め、今回はそのような方式で論文がまとめられた。

近年、外来血圧変動性が一般人口および血液透析患者における重要な予後因子であることが明らかになったが、慢性腎臓病（CKD）患者、腹膜透析患者における外来血圧変動性の腎機能への影響についてはほとんど報告されていない。腎硬化症患者、糖尿病性腎症患者、腹膜透析患者において、外来血圧変動性と腎機能低下速度との関連について検討された。

<第1部>腎硬化症患者における外来血圧変動性と腎機能低下速度の関連について

岩国医療センター医師会病院に1994年9月より2011年3月に受診したCKDステージG3a・G3b・G4の腎硬化症患者56名を後方視的に検討した。初診時より透析導入・死亡・2011年5月のいずれか最も早い事象までの期間を観察した。外来血圧変動性は観察期間開始時から12回連続した受診時の外来血圧の標準偏差、変動係数と定義した。観察期間開始時および観察期間終了時の推定糸球体濾過量（eGFR）から求めた1年間あたりのeGFR低下速度と複合腎アウトカム（血清クレアチニン2倍化または透析導入必要時）を主要なアウトカムとした。血圧指標とeGFR低

下速度の関連について単相関で解析した。交絡因子で補正して、外来血圧変動性と eGFR 低下速度との関連について多変量解析を行った。血圧指標に関する Cox 回帰分析で複合腎アウトカムの推定ハザード比を求め、年齢、性別、body mass index (BMI)、習慣的飲酒、尿試験紙蛋白尿、平均脈拍数で補正した。

外来収縮期血圧の標準偏差、変動係数は交絡因子 (外来収縮期血圧の平均値、年齢、性別、BMI、習慣的飲酒、尿試験紙蛋白尿 (閾値 >1g/L)、平均脈拍数) で補正した後も eGFR 低下速度と有意に関連していた ($\beta = -0.50$, $P < 0.001$; $\beta = -0.47$, $P = 0.001$)。複合腎エンドポイントの補正後リスクは、外来収縮期血圧の標準偏差が 1-SD 上昇するごと (ハザード比 2.20、 $P=0.001$)、外来収縮期血圧の変動係数が 1-SD 上昇するごとに (ハザード比 2.12、 $P = 0.002$) いずれも 2 倍以上となった。

<第2部>糖尿病性腎症患者における外来血圧変動性と腎機能低下速度の関連について

岩国医師会センター医師会病院に 1994 年 9 月より 2013 年 2 月に受診した CKD ステージ G3a・G3b・G4 の糖尿病性腎症患者 69 名を後方視的に検討した。初診時より透析導入・死亡・2013 年 2 月のいずれか最も早い事象までの期間を観察した。外来血圧変動性は観察期間開始時から 12 回連続した受診時の外来血圧の標準偏差、変動係数と定義した。観察期間開始時および観察期間終了時の eGFR から求めた 1 年間あたりの eGFR 低下速度を主要なアウトカムとした。血圧指標、他の変数と eGFR 低下速度の関連について単相関で解析した。

単相関では外来血圧の標準偏差、変動係数と eGFR 低下速度との間には有意な関連はみられなかった。外来収縮期血圧/拡張期血圧の平均値、外来収縮期血圧の最大値、血清アルブミン、ヘモグロビン濃度、尿中蛋白クレアチニン比は eGFR 低下速度と有意に関連していた。

<第3部>腹膜透析患者における外来血圧変動性と残存腎機能低下速度の関連について

聖マリアンナ医科大学医科大学病院にて 2006 年 2 月より 2012 年 3 月に腹膜透析を導入された腹膜透析患者 42 名を後方視的に検討した。腹膜透析導入後、患者は 4 週間毎に外来受診した。12 回の外来血圧の受診間の差の平均 (average real variability; ARV) を外来血圧変動の指標とした。残存腎の尿素クリアランスと残存腎のクレアチニンクリアランスの平均を、残存腎機能と定義した。導入直後の残存腎機能と導入 1 年後の残存腎機能より、1 年あたりの残存腎機能の低下速度を計算した。外来血圧変動性と残存腎機能の低下速度を単相関にて解析した。交絡因子 (腹膜透析導入時の蛋白尿・eGFR、導入後受診 12 回の外来収縮期血圧の平均値) で補正して、外来血圧変動性と残存腎機能の低下速度の関連について多変量解析を行った。

腹膜透析患者において、外来収縮期血圧の ARV は残存腎機能低下速度と単相関において有意に関連していた ($r = -0.35$, $p = 0.022$)。交絡因子で補正した多変量解析においても、外来収縮期血圧の ARV は残存腎機能低下速度と有意に関連していた ($\beta = -0.31$, $p = 0.048$)。

結論としては、以下の通りである。

1. 腎硬化症患者において、外来血圧変動性は腎機能低下速度と関連している。
2. 糖尿病性腎症患者において、外来血圧変動性と腎機能低下速度との間に有意な関連はみられない。

3. 腹膜透析患者において、外来血圧変動性は残存腎機能低下と関連している。

慢性腎臓病の領域で、外来血圧変動性について深い研究はされてこなかったという背景もあり、今回の横田氏の一連の研究は大きなインパクトがあったと考えられる。血圧変動性を小さくする、薬剤選択や投与のタイミングによって、腎機能低下も期待できることが予想され、前向きな臨床研究によってそれが示される可能性もある。今後の更なる展開が予想され、横田氏の研究の進展も大いに期待できると考える。その点も評価し、今回の論文は合格と判定した。

試問の結果の要旨

申請者、横田啓氏の研究テーマは、「腹膜透析患者における外来血圧変動性と残存腎機能低下速度の関連に関する研究」であった。

腹膜透析患者における外来血圧変動性の影響については、ほとんど研究されていない。今回の研究では、外来血圧変動性と腹膜透析患者にとっては非常に大切な残存腎機能と関連性があるのか検討された。

対象は 2006 年から 2012 年の間に聖マリアンナ医科大学病院にて腹膜透析を導入された 42 名の患者。外来血圧変動性は、腹膜透析導入後 12 回の外来受診時の外来血圧の **average real variability (ARV)** と定義された。

単相関において腹膜透析開始後の残存腎機能低下速度と外来収縮期血圧の **ARV** は有意に関連していた。多変量解析で交絡因子（蛋白尿、腹膜透析導入時の推定糸球体濾過量、平均収縮期圧）で補正した後も、外来収縮期圧の **ARB** は残存腎機能低下速度と有意に関連していた。これらの結果から、今後外来血圧変動性を緩和する方略を探ることによって、残存腎機能をより長く保って優良な腹膜透析を維持できる可能性が生じるのではないかと、との結論であった。

横田氏は、審査員の質問に真摯に答えており、学位審査の試問としては特に問題はないと考えた。内容的にも、質の高い英文誌に掲載されており、それに関して特別に考慮しなければいけない点はない。ただし、審査員からこのままの形では学位論文として採択はできない点がいくつか提示された。審査員からの質問と、それに対する横田氏の応答を以下に列挙した。

・総論的に、今回最初に提出された論文は、全体としてのボリュームが学位論文として十分とは言えない。腹膜透析症例だけでなく、腎硬化症・糖尿病性腎症について解析した論文の内容も追加し、「(腎不全患者における) 外来血圧変動性と腎機能低下速度との関連についての検討」の様な形でまとめるべきではないか。

⇒ そのような形で 3 つの論文をまとめて、今回の学位論文のボリュームを増やすことにした。

・残存機能や尿 Na 排泄能、BNP 濃度についての評価はどうか。

⇒ Kt/V、BNP 濃度および尿 Na に関してのデータがとられておらず、残念ながら追加の解析が

出来ない状況である。残存機能に関しては、尿素クリアランスとクレアチニンクリアランスの平均値を用い、体表面積で補正して使った。

- ・降圧薬の種類の違いによる外来血圧変動性・腎機能低下への影響はどうか。

⇒ これについては、解析した症例数が多い腎硬化症の研究で検討して追加する予定である。

- ・順位相関解析で解析した方が良さそうところが散見されるが、どのように考えるか。

⇒ 変数が正規分布をとらない糖尿病性腎症についての検討で用いた。

- ・外来血圧の測定は単回で良いのか。

⇒ 聖マリアンナ医科大学で実施した腹膜透析の研究では 1 回だけのデータしかないが、岩国医療センターで行った腎硬化症、糖尿病性腎症の研究では血圧測定は 2 回行っている。

- ・服薬アドヒアランスについての検討はされていないのか。

⇒ 今回、これについてデータ収集はしていないが、論文の修正時に関連文献の内容を踏まえて考察を追加する予定である。

横田氏の応答の内容も鑑み、さらに論文の内容も腎硬化症と糖尿病性腎症の症例における解析の結果も追加するとのことだったので、審査員全員が合格で一致した。