

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

浅川貴介より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 525 号

学位申請者 : 浅川貴介

学位審査論文 : Changes over the last decade in carotid atherosclerosis in patients with end-stage kidney disease

(末期腎臓病患者における臨床背景の経年的変化と頸動脈硬化の変遷)

著者 : Takasuke Asakawa, Toshihide Hayashi, Yuri Tanaka, Nobuhiko Joki, Hiroki Hase

公表誌 : Atherosclerosis 240 (2) : 535-543, 2015

論文内容の要旨 :

【背景】

慢性腎臓病 (CKD) 患者において動脈硬化はステージを追うごとに促進的に進行することが知られている。その進行には年齢や血圧に代表されるような古典的危険因子に加えて、貧血やカルシウム・リン代謝など腎不全特有の危険因子が関与している。このためCKD診療の主眼は、CKDの進行予防とともに動脈硬化の進展を防ぐことに注がれている。2002年にこの概念が提唱されて以来、CKD診療は大きく変化している。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬での厳格な血圧管理やHMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)による脂質管理は、腎機能障害の進行スピードを抑制するだけでなく、腎臓病特有の動脈硬化の進展予防にも貢献すると考えられる。しかしながら、このCKD対策の動脈硬化性疾患への効果は、現段階では明らかでない。

【目的】

過去9年間における末期腎臓病患者(ESKD)の頸動脈硬化重症度の変化を検証し、並行して認められる臨床背景因子の変化を調査することで、CKD診療の変化と動脈硬化性疾患の変遷を検討する。

【デザイン】

単施設横断調査の年代別比較研究

【対象】

2005年1月から2013年12月に東邦大学医療センター大橋病院腎臓内科において透析導入に至った患者連続284例から、透析開始時に頸動脈超音波検査を施行した150例を対象とした。

【方法】

1) 頸動脈硬化の経年的変化：対象患者を透析導入日をもとに、3年ごと3つの時代グループに分類し（1期：2005～2007年、2期：2008～2010年、3期：2011～2013年）、3時代間比較検討を行った。導入3カ月以内に施行した頸動脈超音波検査から、内膜中膜複合体厚（CA-IMT）とプラークスコア（PS）を計測し、頸動脈硬化および臨床背景の経年変化を検証した。2) 頸動脈硬化への寄与因子の検討：頸動脈硬化の重症度に対する寄与因子を単変量および多変量回帰分析で検証した。

【結果】

1) 頸動脈硬化の経年的変化と臨床背景因子の変化：PSは3時代間で12.8から5.4まで改善が確認され傾向解析でも統計学的有意であった（Jonckheere-Terpstra trend test $p=0.01$ ）。この改善と並行して時代とともに有意に変化した因子は、年齢の上昇、冠動脈疾患の既往率の上昇、スタチンの上昇、ヘモグロビンの上昇、血清P値の上昇、LDL-C、CRPの低下であった。2) 頸動脈硬化への寄与因子：時代とともに有意に改善したPSへの関連因子を単変量回帰分析で検討した。PSと有意に正の関連を示した因子は、年齢、冠動脈疾患の既往、CA-IMT、アスピリン、eGFR、LDL-C、HbA1cであり、負の関連は拡張期血圧に認められた。スタチンの使用とPSに負の関連はなかった。3) 頸動脈硬化の独立寄与因子の探索：PSの改善に寄与する説明因子として、①時代とともに有意な変化が確認され、②単変量回帰分析においてPSとの有意な関連が見いだされ、かつ③治療介入可能な因子、の3つを満たす因子に着目し、LDL-Cが抽出された。この9年間にPSの改善に寄与した最も強力な因子はLDL-Cであるとの仮説をたて、LDL-Cを中心に8つのモデルによる多変量回帰分析を施行した。PSとLDL-Cの強固な関連は古典的、腎不全特有の危険因子を含む背景因子で補正を行った後にも維持された。4) スタチンの効果の検証：スタチン使用の有無別にPSの時代変化を確認したが、その使用の有無にかかわらずPSの経年的改善が確認された。

【考察】

CKD概念が臨床に導入されて以後の末期腎臓病患者の頸動脈硬化の重症度の変化と臨床背景因子の変化を検証した。時代とともにスタチンの使用率の著しい増加が確認され、我々の施設でも積極的に動脈硬化対策が講じられていることが確認された。一方この使用率の上昇と並行してLDL-Cの有意な改善とPSの改善が確認された。この結果は一見、スタチンの効果によるものと考えたくなる。しかし本研究ではスタチンとPSに有意な関連を認められなかった。スタチンは、どの時代でもPSの高い症例に使用されており、かつスタチンの使用の有無にもかかわらず、時代とともにPSは低下していた。このことは、PSの低下に最も寄与していたLDL-Cは、スタチンの使用という単独の影響ではなく、CKD診療導入による食事療法の実践やCKD患者自身の健康への意識向上といった複合因子が深くかかわっていることを意味している。

【結論】

ESKD患者の頸動脈硬化は過去9年間で改善しており、この改善には薬物治療も含めたLDL-Cの低下療法が寄与していることが示された。CKD患者の健康への意識改善や食事療法の影響、また薬物介入などの集約的治療が頸動脈硬化改善に寄与して可能性がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 525 号	氏 名	浅 川 貴 介
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	龍 野 一 郎
	副 査	盛 田 俊 介
	副 査	東 丸 貴 信
	副 査	武 城 英 明
<p>学位審査論文の審査結果の要旨 :</p> <p>末期腎臓病患者は透析療法の適応となるが、時代とともに透析導入前の使用薬剤あるいは腎臓病の危険因子のコントロール状況などが変化してきている。慢性腎臓病（CKD）と動脈硬化の間には有意な相関関係があることが知られており、CKD 患者では以前に比べて積極的に動脈硬化の進行に対する予防策が講じられる傾向にある。申請者は、このような CKD 診療の時代的背景を踏まえて、過去 9 年間で透析療法が導入された末期腎臓病患者の動脈硬化病変の変化に注目し、どのような臨床因子が時代とともに変化したかを評価した。</p> <p>対象は、2005 年から 2013 年に透析療法が導入された末期腎臓病患者連続 284 例である。透析導入時期によって 3 つの時期に分類した。一般的な臨床因子に加えて、頸動脈超音波検査の動向とその計測値を評価項目に設定した。頸動脈超音波検査で検証したのは、内膜中膜複合体厚（CA-IMT）とプラークスコア（PS）の 2 つの指標であった。頸動脈超音波検査の施行例は経年的に増加しており、動脈硬化への管理体制の強化が認められた。経年的に変化した因子として、年齢、P 値、LDL-C 値、non HDL-C 値、Hb 値、PS、冠動脈疾患合併、β 遮断薬、スタチン、経口血糖降下薬、AST-120 が挙げられた。この中でも LDL-C 値、non HDL-C 値、PS、スタチンは動脈硬化の強い介入因子であるため、個々に経年変化を評価したところ、PS が年次変化に最も関与することが示された。そこで、PS への関連因子を検討したところ、単変量回帰分析で有意な関連が見いだされ、かつ治療介入可能な因子として LDL-C 値が抽出された。PS と LDL-C 値の組み合わせの関与が高いことを示すため、種々の組み合わせで多変量回帰分析を行ったところ、PS と LDL-C の強固な関連性は維持された。スタチンとの関連性を慎重に評価したが、本研究の対象患者ではスタチンの関与は示されなかった。</p> <p>平成 27 年 8 月 25 日に開催された学位審査会において、研究要旨をプレゼンテーションした後、内容について活発な質疑応答がなされた。質問として、評価期間内での透析導入基準の変化、3 年間で分けた理由、評価時期の妥当性、透析領域での使用薬剤の動向、CA-IMT と PS の評価法の妥当性、PS と血中 LDL-C 値に注目したことの理由、徐々に高齢化したことの原因、抗血小板薬使用の影響、スタチンが関与しなかったことの理由などが、主査および副査から申請者に投げかけられた。それらすべての質問事項に対して、申請者は適切かつ論理的に返答した。以上より、末期腎臓病患者における動脈硬化の改善には薬物治療も含めた LDL-C 低下療法が寄与していることを示した本研究の意義は高く、本論文は学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。</p>		