

# 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

岩崎昌樹より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2693 号

学位申請者 : 岩 崎 昌 樹

学位審査論文 : Declining prevalence of coronary artery disease in incident dialysis patients over the past two decades

(過去 20 年間で透析導入患者における冠動脈疾患の有病率は減少している)

著 者 : Masaki Iwasaki, Nobuhiko Joki, Yuri Tanaka, Toshihide Hayashi, Shun Kubo, Takasuke Asakawa, Ai Matsukane, Yasunori Takahashi, Koichi Hirahata, Yoshihiko Imamura, Hiroki Hase

公 表 誌 : Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 21 (6) : 593-604, 2014

論文内容の要旨 :

<背景・目的>

過去 20 年間の臨床研究によって、腎臓病が心血管疾患の独立した危険因子であることが広く認識され、腎臓病をとりまく診療内容は大きく変化してきている。しかしながら、その診療内容の変化によってもたらされる動脈硬化性疾患への功罪については明らかにされていない。本研究の目的は、過去 20 年にわたる血液透析導入患者での冠動脈疾患有病率の推移と、冠動脈疾患に寄与する臨床因子の推移を検証することにより、腎臓病特有の動脈硬化への介入対策が可能であるかを検討することである。

<方法>

対象は、1993 年 1 月から 2010 年 12 月までの 18 年間に当院で血液透析導入となった患者のなかから、透析導入後 3 か月以内に冠動脈疾患のスクリーニングを受けることに同意した 315 名である。これらの症例を対象に、単施設横断調査による年代別比較研究を行った。スクリーニングは当初、冠動脈造影検査で行っていたが、1999 年から一部の患者においては 201 タリウム/薬物負荷心筋血流 SPECT (以下 MPS) で行い、2002 年以降は原則的に MPS で行った。冠動脈疾患の定義は、冠動脈造影検査では 75% 以上の有意狭窄病変、MPS では可逆性あるいは固定性欠損があることとした。評価期間の 18 年を 3 年ごと 6 時代に分割し、冠動脈疾患有病率の経年的変化と臨床背景因子の変容を検証した。

## <結果>

全患者の冠動脈疾患有病率は36%であった。時代ごとの推移をみると、当初69%であったその有病率が研究期間の終盤には25%と有意に低下していた。この変化と並行して、HDL コレステロールの上昇、CRP の低下を認め、また同時にエリスロポエチン製剤、レニンアンジオテンシン系阻害薬、スタチンの使用率が経年的に著しく増加していた。また心疾患の既往がない222名のサブグループにおいても同様に冠動脈疾患の有病率は54%から15%へと時代とともに有意に低下していた。冠動脈疾患への寄与因子を検討するために、単変量ロジスティック回帰分析で統計学的に有意であった因子を投入した2つのモデルにおいて多変量ロジスティック回帰分析を行った。モデル1ではbody mass index (1 kg/m<sup>2</sup>あたりオッズ比0.911、95%信頼区間0.833-0.996)、HDL コレステロール (1 mg/dLあたり オッズ比0.968、95%信頼区間0.955-0.997)、CRP (1 mg/dLあたりオッズ比1.921、95%信頼区間1.045-3.532)、またモデル2ではレニンアンジオテンシン系阻害薬 (オッズ比0.536、95%信頼区間0.325-0.882) の使用が冠動脈疾患の有無における独立した寄与因子であった。

## <考察>

本研究により、1990年代前半から2000年代後半にかけて、透析導入時の冠動脈疾患の有病率が著明に減少していることが明らかとなった。1990年代前半からの20年間は「慢性腎臓病」の概念が誕生・普及し、また様々な診療ガイドラインが作成されるなど腎臓病診療が大きく変化した時期と重なる。栄養状態、脂質プロファイル、慢性炎症といった要因が、冠動脈疾患のサロゲートマーカーとなることが知られるようになり、また慢性腎臓病患者あるいは透析患者においては、より強く寄与することが示されている。薬剤として、エリスロポエチン製剤やレニンアンジオテンシン系阻害薬が、冠動脈疾患に対して予防的な効果を有することが報告されているが、本研究で評価したところ、時代ごとのエリスロポエチン製剤、レニンアンジオテンシン系阻害薬の処方率と冠動脈疾患の有病率との間には、負の線形相関が認められることが示された。本研究は横断研究であり、各臨床項目と冠動脈疾患の因果関係を述べることはできないが、文献的考察を加えることで腎臓病診療の変遷が冠動脈疾患に対し、抑制的な役割を果たしたと考えることができる。

## <結論>

過去20年の腎臓病における診療内容の変化が、血液透析導入患者において冠動脈疾患の有病率減少に寄与したことが示され、腎臓病特有の動脈硬化対策の一助になり得る。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2693 号	氏 名	岩 崎 昌 樹
学位審査担当者	主 査	池 田 隆 徳
	副 査	相 川 厚
	副 査	諸 井 雅 男
	副 査	宍 戸 清 一 郎
	副 査	渡 邊 善 則
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>透析導入時の末期腎臓病患者における冠動脈疾患の合併頻度は、1990 年代初頭においては非常に高率（70%弱）であった。そのため、腎臓病患者の動脈硬化対策が急務であるとの認識が高まった。腎臓病をとりまく診療内容は2000 年代以降大きく変化してきているが、診療内容の変化が動脈硬化性疾患にどのように関与したかについては明らかとされていない。申請者らはこの点に注目し、過去 20 年にわたる血液透析導入患者 315 例において、冠動脈疾患の有病率と冠動脈疾患に寄与する臨床因子の推移を検証することにより、腎臓病特有の動脈硬化への介入対策の可能性を模索した。</p> <p>対象は、1993 年から 2010 年までに血液透析導入された患者であった。冠動脈疾患の有無は、冠動脈造影検査もしくは 201 タリウム/薬物負荷心筋血流 SPECT で評価された。評価期間の 18 年を 3 年ごと 6 時代に分割し、冠動脈疾患有病率の経年的変化と臨床背景因子の変容が検証された。その結果、時代とともに冠動脈疾患の有病率は徐々に減少傾向となり、2000 年代後半には大きく減少（30%以下）していた。患者背景、血液検査結果、投薬内容と冠動脈疾患有病率との関連性を評価したところ、CRP 値が独立した正の寄与因子、body mass index (BMI)、HDL コレステロール、レニンアンジオテンシン (RAS) 系阻害薬の使用が独立した負の寄与因子であった。今回の研究で、過去 20 年の腎臓病に対する診療内容の変化が、血液透析導入患者における冠動脈疾患有病率の減少に寄与したことが明らかとなり、腎臓病特有の動脈硬化対策の一助になり得ることが示された。</p> <p>平成 28 年 2 月 22 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、冠動脈疾患有病率の評価で異なる診断法を用いたことによる影響はどうか、CRP、HDL コレステロール、RAS 系阻害薬が寄与した原因をどう考えるか、時代を 6 分割して検討しているがその妥当性はどうか、時代ごとの対象患者で糖尿病合併率に変化がなかったのはどうしてか、BMI が寄与した理由をどう考えるか、用いた統計学的手法は経年変化の評価法として妥当であったか、時代ごとに対象患者のスクリーニング率が上昇したのはどうしてかなどが、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。</p> <p>以上より、腎臓病に対する診療内容の変化が血液透析導入患者における冠動脈疾患の有病率減少に寄与す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>		