

【5】

氏 名	植 ^{うえ} 松 ^{まつ} 麻 ^ま 友 ^ゆ
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第770号
学位授与の日付	令和3年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（腎臓・高血圧）)
学位論文題目	Factors relating to vascular damage in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (腹膜透析患者の血管障害に影響する因子の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 井 上 晃 男 (副査) 教授 神 作 憲 司 教授 山 口 重 樹

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

腹膜透析を行っている末期腎不全患者を含め、慢性腎臓病（CKD）は心血管病発症のリスクが高く、生命予後にも影響を及ぼす。心血管イベント発症の要因となる動脈硬化は血管内皮機能の障害を初期病変として進展するが、末期腎不全患者において血管内皮障害の病態を理解することは心血管病の抑制を目標とした介入を行う上で重要なステップとなる。

【目 的】

腹膜透析を施行している末期腎不全患者において血管内皮機能や動脈壁弾性などの動脈硬化の指標を測定するとともに、血圧、糖・脂質代謝などの生活習慣病や酸化ストレス、炎症マーカーなどの生化学的な傷害因子を評価し、動脈硬化の進展との関係を明らかにすることを研究の目的とした。

【対象と方法】

腹膜透析導入後3か月以上経過した腹膜透析患者計34名を対象とした(年齢20歳以上、性別不問)。悪性腫瘍や感染症などを合併し重篤な状態にある症例は除外した。

評価項目として、外来受診時に座位安静時血圧などの身体所見とともに、EndoPAT2000装置を用い内皮機能の指標である反応性充血指数（RHI）および動脈壁硬度の指標である脈波増大指数（AI）の測定を行った。末梢静脈血の血算や生化学などの一般検査と β_2 ミクログロブリン、インタクトPTH、BNP、アディポネクチン（ADN）に加え、酸化ストレスの指標としてマロンジアルデヒド修飾LDL（MDA-LDL）、炎症マーカーとして高感度CRP（HSCRP）を測定した。これらの背景因子、

身体所見および検査所見のデータと血管障害の指標であるRHI、AIとの関係を評価した。

データは平均±標準偏差を用いて表した。2群間のパラメトリックデータの比較にはStudent t検定を、ノンパラメトリックデータの比較にはマン-ホイットニーU検定を用いた。単回帰分析により2つの変数の相関を評価し、続いて変数間の依存関係を評価するために重回帰分析を行った。0.05未満のp値を統計的有意差とみなした。

本研究は獨協医科大学病院生命倫理委員会で承認され（R-8-1）、対象症例よりインフォームドコンセントを得て行われた。

【結 果】

対象となった34名のうち22名（65%）を男性が占め、平均年齢は56歳（ 55.7 ± 14.5 ）であった。22名の患者が高血圧症を呈し、24名の症例において脂質異常症の合併を認めた。既往歴については7名の患者で心血管疾患の合併を認めた。全例に降圧薬が投与されており、その他多くの症例が脂質異常症治療薬、リン吸着薬、活性化ビタミンDなどを服薬していた。33名にエリスロポエチンの注射投与が行われていた。

血管内皮機能の指標であるRHIと動脈壁硬度の指標であるAIについて、有意な性差は認められなかったが、糖尿病患者では非糖尿病患者に比べRHIが低値を示した（ $p=0.039$ ）。

単回帰分析では、RHIに対してBUN（ $r=0.373$, $p=0.030$ ）と血清ADN（ $r=0.373$, $p=0.038$ ）が正の相関を示し、血清K値（ $r=-0.350$, $p=0.042$ ）とHSCRP（ $r=-0.381$, $p=0.0434$ ）は負の相関を示した。続いて重回帰分析においては、BUN、血清Kおよびlog（HSCRP）が独立してRHIと有意な相関を示した。（それぞれ $r=0.610$, $p<0.001$ ； $r=-0.650$, $p<0.001$ ； $r=-0.278$, $p=0.035$ ）。一方、AIと各評価項目との関係の単回帰分析では、年齢（ $r=0.342$, $p=0.048$ ）、収縮期血圧（ $r=0.417$, $p=0.0141$ ）および血清K値（ $r=0.413$, $p=0.0152$ ）と有意な正相関が認められた。そして、重回帰分析においては収縮期血圧のみが有意に正の相関を示す因子であった（ $r=0.358$, $p=0.0337$ ）。

【考 察】

RHIはBUN、ADNと正の相関を示し、血清K値、CRPと負の相関を示した。一方、AIは年齢、収縮期血圧、血清K値と正の相関関係を認めた。重回帰分析においては、BUN、血清K、CRPがRHIと有意な相関を示し、AIは収縮期血圧と独立した相関を示した。このことから腹膜透析患者の血管内皮機能障害の病態に炎症のメカニズムが関与しており、適切な蛋白、アミノ酸摂取により血管内皮障害が抑制される可能性が推測された。動脈壁硬度に関しては、長期間にわたる収縮期血圧の上昇は動脈壁中膜の肥厚・硬化を促進すると考えられる。加えて高K血症への暴露は、血管平滑筋の収縮を誘発するとともに血管内皮細胞に対し障害的な影響を及ぼし、腹膜透析患者の動脈硬化を促進する可能性があると思われる。血清ADNは、腎機能低下による代謝遅延から腹膜透析患者では血中濃度が高値であったが、RHIと正の相関を示したことからアテローム性動脈硬化の進展を抑制するなど有益な影響を及ぼす可能性が示唆された。RHIやAIなど血管障害の指標に関連するこれらの因子は、動脈硬化の進展を抑制し心血管病を予防することにより効果的に腹膜透析患者の長期予後改善を図るうえで介入すべき標的として考慮されるべきであると考えられる。

【結 論】

血管内皮障害の進展には炎症性のメカニズムが関与し、腹膜透析患者における血管内皮機能維持に対しては適切な蛋白質摂取が望ましいことが示唆された。一方、高血圧への長期曝露は動脈壁の硬化に寄与すると考えられ、また高カリウム血症は腹膜透析患者の血管内皮機能および動脈壁弾性の維持に悪い影響をきたすことが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

腹膜透析を行っている末期腎不全患者を含め、慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）は心血管病発症のリスクが高く、生命予後にも影響を及ぼす。本研究では持続外来腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis：CAPD）を施行している末期腎不全患者において血管内皮機能や動脈壁弾性などの動脈硬化の指標を測定するとともに、血圧、糖・脂質代謝などの生活習慣病や酸化ストレス、炎症マーカーなどの生化学的な傷害因子を評価し、動脈硬化の進展との関係を明らかにすることを目的とした。

導入後3か月以上のCAPD患者計34名を対象とした。評価項目として、血圧などの身体所見とともに、EndoPAT2000を用い血管内皮機能の指標である反応性充血指数（reactive hyperemia index：RHI）および動脈壁硬度の指標である脈波増大指数（augmentation index：AI）の測定を行った。一般検査とともに血中BNP、アディポネクチン（adiponectin：ADN）、酸化ストレスの指標としてマロンジアルデヒド（malondialdehyde：MDA）修飾-LDL、炎症マーカーとして高感度CRP（high-sensitivity C-reactive protein：HSCRP）を測定し、RHI、AIとの関係を評価した。

RHIとAIに有意な性差は認められなかったが、糖尿病患者では非糖尿病患者に比べRHIが低値であった。単回帰分析に続く重回帰分析では、RHIに対しBUNは正相関、血清Kおよびlog（HSCRP）は負の相関を示した。一方、AIを従属変数とした回帰分析では、年齢、収縮期血圧および血清K値との間に有意な正相関が認められた。そして、重回帰分析においては収縮期血圧のみが有意に正相関を示す因子であった。

これらのことから腹膜透析患者の血管内皮機能障害の病態に炎症のメカニズムが関与しており、適切な蛋白、アミノ酸摂取により血管内皮障害が抑制される可能性が推測された。動脈壁硬度に関しては、長期間にわたる収縮期血圧の上昇は動脈壁中膜の肥厚・硬化を促進すると考えられた。加えて血管壁の長期的な高濃度カリウムへの曝露は、血管平滑筋の緊張度を増すとともに血管内皮細胞に対し障害的な影響を及ぼし、CAPD患者の動脈硬化を促進する可能性があると考えられた。血清ADNは、腎機能低下による代謝遅延から腎不全患者では血中濃度が高値であったと考えられるが、RHIと正相関を示したことからアテローム性動脈硬化の進展に対し抑制的な影響を及ぼす可能性も示唆された。RHIやAIなど血管障害の指標に関連するこれらの因子は、動脈硬化の進展を抑制し心血管病を予防することにより効果的なCAPD患者の長期予後改善を図るうえで介入する標的として考慮されるべきであると考えられる。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、同意を得たCAPD患者34名を対象として、背景因子、身体所見、一般検査所見とともに酸化ストレスや炎症マーカーなどを評価し、確立された方法で測定された血管内皮機能や動脈壁硬度などの血管障害の指標との関係を検討している。得られたデータは客観的に統計解析されており、その方法も適切であり、本研究の方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

腎不全患者では心血管疾患のリスクが高く、その基盤となる動脈硬化の抑制は予後を改善する上で重要である。CAPDは今後増加することが予想されるが、現時点では全透析患者の数%と少なく、CAPD患者における心血管疾患のリスクは十分に明らかでない。従って、申請論文で示されたCAPD患者の血管障害に関係する因子に関する知見は、新奇性かつ独創性に優れた成績である。

【結論の妥当性】

申請論文で示されたアディポネクチンや炎症マーカーとRHIとの関係は、動脈硬化の進展において想定されている病態と合致する。年齢、血圧とAIの関係もこれらの因子が動脈壁硬度を増加させると考えられていることに沿う結果である。加えて電解質異常として高K血症が血管障害と関係することも、腎不全患者における心血管イベントに寄与することが推定され、従来示されている知見と矛盾がなく、妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

腎不全患者では心血管疾患のリスクが高いが、透析患者の中でCAPD患者の割合は少なく、CAPD患者において心血管疾患の基盤となる動脈硬化の進展に関係については十分な情報が示されていない。申請論文はこの問題に関し新たな知見を示した点で意義のある研究であり、今後増加するCAPD患者における心血管疾患の抑制と予後の改善を考える上で有用な情報を提供するものである。

【申請者の研究能力】

申請者は、腎臓病学に加え循環器病学に関し幅広い学識を修得しており、過去の報告を踏まえ、CAPD患者における血管障害の進展という実地臨床に即した研究に着手している。生理・生化学的なデータの収集方法やその統計学的解析・評価も適切であり、そこから得られる情報に関し適切な考察を行い意義のある結論を導き出している。よって、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文はCAPD患者における心血管疾患のリスクに関し実地臨床と密接に関連する新しい知見を示したという点で独創的かつ優れた研究内容であり、今後の腎不全診療に有用かつ当該分野における貢献度も高い。よって博士（医学）の学位授与に相応しいと判断した。

（主論文公表誌）

Dokkyo Journal of Medical Sciences

(47 : 55-60)