

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	大澤 妙子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 879 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Higher pulse pressure predicts initiation of dialysis in Japanese patients with diabetes (糖尿病患者における脈圧が透析導入に及ぼす影響の検討)
論文審査委員	主査 教授 成田 一衛 副査 教授 赤澤 宏平 副査 教授 曾根 博仁

博士論文の要旨

背景

透析導入は、糖尿病 (DM) 患者の QOL を低下させるだけでなく、生命予後を悪化させるため、リスク因子の解明が重要であるが、末期腎不全に限定したリスク因子の検討は少ない。高血糖と脈圧 (PP) を含む高血圧は、糖尿病腎症の発症・重症化のリスク因子であるが、DM 患者の末期腎不全に限定した際の、それらのリスクや目標閾値についてはまだ明らかでなく、特に PP と透析導入の関連を検討した報告はほとんどない。また DM 患者において、血糖・血圧コントロールが共に不良な群では GFR が低下するが、PP とこれらの組み合わせにより、透析発症リスクがどれほど上昇するかも明らかではない。

目的

DM 患者における透析導入のリスク因子を明らかにし、特に PP が透析導入に与える影響を検討する。更に、DM において、HbA1c、SBP、PP、及びそれらの組み合わせが透析導入に及ぼす影響を検討する。

方法

2008~2013 年に日本全国の約 90 の健康保険組合 (約 300 万人) から収集された診療明細書 (レセプト) データに登録された 296,129 名のうち、3 年以上追跡可能であり、274,502 名の血糖正常者及び耐糖能障害者と 2,692 名のデータ欠損・検査値異常者を除外した、19-72 歳の 18,935 名 (男性 15,789 名、女性 3,146 名) の DM 患者を対象とした。DM の判定は空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dl}$ または HbA1c 値 $\geq 6.5\%$ 、DM 治療中とした。透析開始の判定は ICD-10 で慢性腎不全または腎症 4 期以降、診療行為で血液維持透析または腹膜透析の開始とした。各臨床指標が透析導入に与える影響を Kaplan-Meier 解析で比較し、また、既存のリスク因子 (性別、年齢、BMI、SBP、拡張期血圧 (DBP)、PP、HbA1c、LDL-C、HDL-C) を調整した Cox 比例ハザードモデルで検討した。さらに、HbA1c、SBP、PP により層別化 (HbA1c $<8\%$ 、HbA1c $\geq 8\%$)、(SBP $<140\text{mmHg}$ 、SBP $\geq 140\text{mmHg}$)、(PP $<60\text{mmHg}$ 、PP $\geq 60\text{mmHg}$) した際の、各組合せにおける透析導入の HR を多変量 Cox 回帰分析で算出した。有意確率は $P<0.05$ とし、統計ソフトは IBM SPSS Ver 19.0 を使用した。

結果

平均観察期間は5.3年、観察期間中に93名(0.49%)が透析導入に至り、発症率は1000人年あたり0.81であった。透析導入群は透析非導入群と比較し、男性の割合、BMI、SBP、DBP、PP、HbA1c、虚血性心疾患既往がそれぞれ有意に高値、HDL-Cが有意に低値であった($P<0.05$)。多変量Cox回帰分析において、SBPとDBPを同時に調整因子として含むと、SBP1SD、DBP1SD上昇毎に透析導入のリスクはそれぞれ2.05(95% CI:1.58-2.64)、0.66(0.50-0.88)倍に上昇した。この結果から、PPが透析導入に関与していることが示唆された。この結果を明確にするため、SBPとPPを同時に調整因子として含むと、SBP、及びPPが1SD上昇すると透析導入のリスクはそれぞれ1.09(0.81-1.48)、1.54(1.14-2.08)倍に上昇した。つまり、PPがより強い因子であることが示唆された。HbA1c<8%かつPP<60mmHg群に対するHbA1c≥8%かつPP≥60mmHg群、HbA1c<8%かつSBP<140mmHg群に対するHbA1c≥8%かつSBP≥140mmHg群の透析発症のHRはそれぞれ6.32(3.42-11.7)、4.26(2.32-7.85)であった。

考察

本研究は、大規模コホートにおけるDM患者において、透析発症に限定してそのリスク因子を追跡した報告であり、その結果、DMにおいて、SBP高値、PP高値は他のリスク因子とは独立した透析導入のリスク因子であり、PPの影響はSBPよりも強かった。また、相乗効果はないものの、SBP≥140mmHg、PP≥60mmHg、HbA1c≥8%のうち、複数の条件を併せ持つと透析導入のリスクが増大したことが判明した。

一般的に、加齢による動脈硬化によって脈圧は高くなる傾向があるが、DM患者は動脈硬化をきたしやすく、健常人に比べ脈圧が高い傾向がある。DM患者において、GFR低下は脈圧上昇と相関があり、2型DM患者における腎症進展に伴うPPの上昇は、動脈硬化性血管病変の危険因子の一つと考えられる。非DM患者では、DBP上昇は有意に透析発症のリスクとなるが、DM患者では、DBP上昇は有意なリスクではないとの報告がある。一般住民においては、SBPがDBPやPPよりもESRD (defined as dialysis or renal transplantation or death from renal failure)のリスクが高いとの報告もあり、PPが透析発症リスクとなる可能性は、DM患者特有の現象である可能性が示唆されたが、今後の更なる検討が必要である。

現行のガイドラインによると、DM患者においてはHbA1c<7%、SBP<140mmHgが推奨されているが、高齢者や重症合併症者においてはHbA1c<8%、若年者ではSBP<130mmHgが推奨されている。今回の検討では、CKDという重症合併症がある背景を考慮し、HbA1c<8%の閾値を用いた。一方、PPに関しての治療目標は設定されていないが、本研究でのスプライン曲線では、PP 60-70mmHg程度からリスクが上昇していた。PPの閾値設定に関しても、今後の検討が必要である。

本研究より、SBP≥140mmHgかつPP≥60mmHgのDM患者は、SBP<140mmHgかつPP<60mmHgの場合と比較して、約3倍の透析発症リスクを有していたが、PPが高くてもSBP<140mmHgである場合、透析発症リスクが低下することが明らかとなった。つまり、PPが高くてもSBPをコントロールできれば、透析導入リスクをある程度低下させる可能性があることを示している。今後、同じ程度収縮期血圧を下げた降圧薬のうちで、どの薬剤が同時にPPをよく下げるかを検討する必要がある。

本研究の限界について述べる。アウトカムである透析導入は包括的な概念であり、DM腎症によらない透析導入を含む可能性がある点については留意しなければならない。また、Cr値や尿蛋

白は、データが十分でなかったため、変数として加えることができなかった。更に、病型（1型か2型）や罹病期間が分からないこと、HbA1c値は腎不全の進行に伴う腎性貧血によって影響を受ける可能性があることが挙げられる。

結論

DM患者において、SBPとPPは独立した透析導入のリスク因子であり、PPの影響はSBPより強いことが判明し、動脈硬化の進展が透析導入に関与している可能性が示唆された。また、SBP \geq 140mmHg、PP \geq 60mmHg、HbA1c \geq 8%のうち、複数の条件を併せ持つと透析導入リスクが増大したことから、透析導入予防のためには、血糖管理と共に脈圧を含めた血压管理が重要である可能性が示された。本結果が透析導入に及ぼす影響をより明確にするために、他のリスク因子を考慮し、更なる検討が必要である。

審査結果の要旨

透析導入は、糖尿病(DM)患者のQOLを低下させるだけでなく、生命予後を悪化させるため、リスク因子の解明が重要であるが、末期腎不全に限定したリスク因子の検討は少ない。高血糖と脈圧(PP)を含む血压指標は、糖尿病腎症の発症・重症化のリスク因子であるが、DM患者の末期腎不全に限定したそれらのリスクの大きさや目標閾値はまだ明らかでなく、特にPPと透析導入の関連を検討した報告は極めて少ない。DM患者において、血糖・血压コントロールが共に不良な群では糸球体濾過量(GFR)が低下するが、PPとこれらの組み合わせにより、透析発症リスクがどれほど上昇するかも明らかではない。そこで申請者らは、DM患者における透析導入のリスク因子及びPPが透析導入に与える影響を検討した。更に、HbA1c、SBP、PPの組み合わせが透析導入に及ぼす影響を検討した。対象は、2008-13年に日本全国から収集された診療明細書データのうち、3年以上追跡可能であり、血糖正常者及び耐糖能障害者を除外した、19-72歳の18,935名(男性15,789名、女性3,146名)のDM患者。平均観察期間は5.3年、観察期間中に93名(0.49%)が透析導入に至り、発症率は1000人年あたり0.81であった。透析導入群は透析非導入群と比較し、男性の割合、BMI、SBP、DBP、PP、HbA1c、虚血性心疾患既往がそれぞれ有意に高値、HDL-Cが有意に低値であった(P<0.05)。SBP及びPPが1SD上昇すると透析導入のリスクは、それぞれ1.09(95%CI:0.81-1.48)、1.54(1.14-2.08)倍に上昇した。HbA1c<8%かつPP<60mmHg群に対するHbA1c \geq 8%かつPP \geq 60mmHg群の透析発症のハザード比は6.32(3.42-11.7)であった。

DM患者において、SBPとPPは独立した透析導入のリスク因子であり、PPの影響はSBPより強いことがあきらかとなった。DM患者における重要な合併症である透析導入のリスク因子としてPPの影響を明らかにし、透析発症におけるSBP、PP、HbA1cの閾値及び組み合わせを検討した点は新規性があり、博士論文として十分価値を認めるものである。