

氏名	藤井麻耶
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1214号
学位授与の日付	2020年3月8日
学位論文題名	Relationship Between Patterns in Antihypertensive Drugs Medication and Mortality in Incident Dialysis Patients:A Multicenter Prospective Cohort Study 「新規透析患者における降圧薬使用状況と生命予後との関係：愛知県多施設コホート研究」 Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2019;23:353-361
指導教授	湯澤由紀夫
論文審査委員	主査教授 尾崎行男 副査教授 岩田充永 教授 橋本修二

論文内容の要旨

【緒言】

高血圧は心血管系疾患の発症に密接に関与し、透析を含めた慢性腎臓病(Chronic kidney disease: CKD)患者の代表的な合併症である。保存期CKD患者においては、各種ガイドラインにより目標血圧が設定され、降圧薬の第一選択としてレニン・アンギオテンシン系阻害薬(RASB)が推奨されている。しかしながら、腎障害のステージが進行するにつれてRASBに加えてカルシウム拮抗薬(CCB)や利尿薬の併用療法が行われるものの、血圧管理の困難な症例が増加してくる。透析導入期における病態ならびに状況は、透析導入後の予後に関連することが知られているが、透析導入期の血圧降圧薬の使用状況と予後との関連は不明である。

【目的】

新規透析導入患者を対象に、降圧薬使用状況と維持透析期における生命予後との関連を明らかにすることを目的とした。

【対象】

新規透析導入患者を対象とした多施設共同前向き観察研究である愛知県透析導入コホート研究(AICOPP：愛知県下17施設・登録期間2011年10月から2013年9月)に登録されている新規透析導入患者1520症例を対象とした。

【方法】

- ① 透析導入時点をベースラインに設定し、降圧薬を5種類に分類(RASB、CCB、利尿薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬)し、使用パターンならびに使用者数を調査した。
- ② 2016年9月30日を最終観察時点とし、降圧薬の種類と総死亡率、心血管関連死亡率ならびに感染関連死亡率をアウトカムとした。
- ③ 降圧薬の種類と各アウトカムとの関連を解析した。

- ④ 各アウトカムと関連する因子を抽出する目的で、降圧薬の種類に加え、年齢、性別、血圧、既往ならびにラボデータなどを変数としてCox比例ハザード解析を行った。

【結果】

1440例(94.7%)が降圧薬を内服しており、そのうちCCBの使用が74.3%と最も多かった。複数の降圧薬を併用している症例は84.3%であり、51.8%がRASBとCCBを併用していた。アウトカムの追跡は1516例(99.7%)で可能であった。単変量解析の結果、RASBならびにCCBは総死亡率[RASB (HR: 0.71, 95% CI: 0.58-0.87)、CCB (HR: 0.67, 95% CI: 0.54-0.84)]の低下ならびに心血管関連死亡率の改善と関連していた。多変量解析(ステップワイズ)の結果、CCB使用患者は総死亡率(HR: 0.62, 95% CI: 0.46-0.85)ならびに心血管関連死亡率が有意に低く(HR: 0.57, 95% CI: 0.35-0.91)、さらにRASBとCCBの併用パターンと総死亡率の低下との間に関連がみられた(HR: 0.51, 95% CI: 0.34-0.76)。

【考察】

今回の研究では約95%の透析患者において降圧薬が使用されており、なかでもCCBの使用率が最も高かった。CCBに比べてRASBの使用率が低い理由の一つに、透析導入に近付くと、血清カリウム濃度が上昇しやすく中止を余儀なくされる症例が増えることが考えられる。CCBは、RASB同様、心筋リモデリング抑制、血管内皮機能の改善等の効果が知られており、本研究における予後に関連している可能性がある。さらに、CCBとRASBを併用することで心血管系に有益な効果をもたらし、低い死亡リスクに関与すると考えられた。

今回の研究の限界として、観察研究であるため、降圧薬とアウトカム間の直接の因果関係を示すものではないこと、降圧薬の選択は担当医の判断に委ねられていたこと、透析導入後の降圧療法が不明であること、導入期に内服していた降圧薬がいつからいつまで使用されていたか治療期間が不明であることが挙げられる。

【結語】

透析導入時点の降圧剤としてはCCBの使用率が最も高かった。透析導入時点でのCCB単独ないしRASBとの併用療法は、透析導入後の死亡率の低下に関連することが示唆された。

論文審査結果の要旨

慢性腎臓病(CKD)に対する降圧薬の使用目的は、血圧低下作用に加え臓器保護作用であり、心血管イベントならびに生命予後の改善につながることを期待されている。CKDは、一部の症例で腎代替療法(透析あるいは腎移植)に移行するが、透析前の保存期から腎代替療法導入期にかけての管理状況は導入後の予後に影響するとされている。しかしながら、降圧剤の使用状況との関連についての報告はこれまでにない。本研究で用いられたデータベースは、2011年からの2年間に愛知県下17施設で新規に透析導入された1520例を対象としたものである。最終観察時点における症例追跡率は99.7%と高率である。透析導入時点における降圧剤使用率は約95%と高率であった。カルシウム拮抗薬(CCB)の使用率がレニン・アンギオテンシン系阻害薬(RASB)のそれを上回っていた。CCB使用群で、総死亡ならびに心血管関連死亡が低い結果が得られたが、CCBの持っている心保護作用が有効であり、さらにRASBと併用することで相乗効果が得られたものと考えられる。本研究は観察研究であり、降圧薬と各種アウトカムとの直接の因果関係を示すものではないが、大規模な前向き研究であり、正確なベースラインデータならびに高い追跡率及び解析方法も適切であることから十分な精度・信頼度に基いたものである。本研究は、リアルワールドの臨床から得られた重要な知見を含んでおり、かつ一流誌にも掲載されており、学位論文として十分な内容と評価を得たものと判断された。