

氏名	岩崎 仁
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第 1167 号
学位授与の日付	平成30年 3 月11日
学位論文題名	ANCA関連血管炎における大動脈弁狭窄症の検討
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 八谷 寛 教授 杉浦 一 充

論文内容の要旨

【緒言】

ANCA (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎は小型血管の壊死性血管炎と高率な血中ANCA検出を特徴とする疾患群である。同疾患群における循環器病変の合併に関する報告は幾つかあるが、いずれも血管炎の臓器病変としての頻度であり、長期の副腎皮質ステロイド使用や炎症に伴う動脈硬化病変としての実態は不明である。動脈硬化と同様の病理学的機序が考えられている硬化性大動脈弁狭窄症 (AS) は高齢化に伴い増加傾向にある。

【目的】

本研究の目的はANCA関連血管炎におけるAS併発率を調査し、長期予後に与える影響を検証することである。

【対象】

2002年1月～2016年12月の間に藤田保健衛生大学病院または関連施設において治療を受け、発症後1年以上経過した時点で経胸壁心臓超音波検査が施行されていたANCA関連血管炎患者98例、及び対象群として非ANCA関連血管炎症例233例(透析：110例、非透析：123例)を対象とした。血管炎発症時に大動脈弁置換術が施行されていた患者は除外した。

【方法】

診療録より後方視的にデータを収集し解析を行った。主要評価項目は透析非依存ANCA関連血管炎患者、透析依存ANCA関連血管炎患者それぞれにおけるAS併発率とし、副次評価項目をASの有無による患者背景、検査値、生存率の差と死亡への寄与因子とした。2014年のAHA/ACCガイドラインに従いvalvular AS stage B以上の症例をAS有りと定義した。統計学的検定における有意水準は $P < 0.05$ とした。

【結果】

透析非依存ANCA関連血管炎58例中8例(13.8%)、透析依存ANCA関連血管炎40例中20例(50%)にASの併発を認めた。透析非依存症例では対照患者群123例中7例(6.0%)と比べ、AS併発率が高い傾向にあり($P=0.10$)、透析依存症例では有意に対照患者群110例中26例

(23.6%)に比してAS併発率が高かった($P=0.003$)。透析非依存症例は中央観察期間72か月中全体で10例が死亡し、AS併発例は8例中4例が死亡した。透析依存症例は中央観察期間103か月中全体で15例が死亡し、AS併発例は20例中11例が死亡した。透析依存症例では死亡へのCox単回帰解析においてASはHR4.13(1.14 - 14.92)、 $P=0.031$ であり有意な寄与因子であった。

【考察】

今回のコホートでは、ANCA関連血管炎におけるAS発症率は、透析非依存症例では対照群に比して高い傾向にあり、透析依存症例では対照群に比して有意に高い結果であった。加齢、慢性炎症、副腎皮質ステロイド、慢性腎臓病はそれぞれ動脈硬化を促進することが知られており、各要因の積み重ねにより大動脈弁の硬化が進行した可能性が考えられる。予後との関連において、特に透析依存ANCA関連血管炎におけるAS併発は有意な生命予後不良因子であることが示された。AS発症後も弁膜症は進行する傾向にあり、定期的な大動脈弁の評価、血管炎とともに動脈硬化進行を念頭においた治療、経過観察が必要であると考える。

【結語】

ANCA関連血管炎ではAS併発率が高く、ASの合併は生命予後に関わる重要な病態である。

論文審査結果の要旨

ANCA (Anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎は、小型血管の壊死性血管炎である。短期的な生命予後は改善してきており、長期予後に関連する要因として、副腎皮質ステロイド使用や炎症に伴う動脈硬化病変がある。硬化性大動脈弁狭窄症(aortic valve stenosis, AS)では、弁膜における増殖と炎症性変化が認められ、動脈硬化と同様の病理学的機序が考えられている。本研究はANCA関連血管炎におけるAS発症率を調査し、長期生命予後への影響を明らかにすることを目的として行われた。

AS発症率は、透析非依存ANCA関連血管炎13.8%であり、対象患者群6.0%に比して高い傾向にあり($P=0.10$)、透析依存ANCA関連血管炎50%は、対照患者群(23.6%)に比して有意に高かった($P=0.003$)。中央観察期間72か月中に透析非依存のAS併発例は8例中4例が死亡し、中央観察期間103か月中に透析依存のAS併発例は20例中11例が死亡した。透析依存症例では死亡へのCox単回帰解析においてASはHR4.13(1.14-14.92)、 $P=0.031$ であり有意な寄与因子であった。

これまでANCA関連血管炎を対象としたAS発症率に関する疫学研究はほとんどなく、今回の結果はASの病因を考察するうえでも重要な研究である。学位論文として十分に評価できると判断した。