［課程－２］

審査の結果の要旨

氏名　　東邑　美里

本研究は、腹膜透析（PD）患者の導入期における左心室肥大（LVH）およびそのうちの求心性左室肥大（cLVH）、ならびに導入期における栄養指標としての geriatric nutritional risk index (GNRI)が、PD 導入後の生命予後、主要心血管イベント（major adverse cardiovascular event; MACE）発生、PD 離脱に与える影響について検討したものである。2001 年 7 月から 2017 年 12 月までの期間に PD を導入した成人症例 148 例を対象とした後ろ向き観察研究を行い、下記の結果を得ている。

１．全対象症例の左室肥大様式（左室ジオメトリ）において、LVH は 43 例（33%）、cLVH は 29 例（22%）に認め、χ2 検定にて、LVH 群（求心性＋遠心性左室肥大）は非肥大群（正常＋左室リモデリング）と比較して死亡率および MACE 発生率が有意に高いことが示された（p<0.001 および p=0.015）。また、χ2 検定および残差分析にて、cLVH 群は死亡率および MACE 発生率が他の 3 群と比較して有意に高いことが示された（p<0.001 および p=0.017）。

２．全対象症例を LVH 群と非肥大群に分けた場合、Kaplan-Meier 分析では LVH 群のほうが患者生存率（p<0.001）、MACE 非発生率（p=0.002）、PD 継続率（p<0.001）のいずれも有意に低かった。cLVH 群と非 cLVH 群に分けた場合においても、cLVH 群のほうが患者生存率（p<0.001）、MACE 非発生率（p=0.002）、PD 継続率（p=0.013）のいずれも有意に低かった。65 歳以上の群においても、LVH 群のほうが患者生存率（p=0.003）、MACE 非発生率（p=0.002）、PD 継続率（p<0.001）のいずれも有意に低く、cLVH 群のほうが患者生存率（p<0.001）、MACE 非発生率（p=0.003）、PD 継続率（p<0.001）のいずれも有意に低かった。

３．全患者の Cox 比例ハザードモデルによる解析の結果、LVH および cLVH は死亡（それぞれ HR [95%CI]: 5.63 [1.06-29.88]、HR [95%CI]: 4.84 [1.09-21.54]）および PD 離脱（それぞれ HR [95%CI]: 2.31 [1.43-3.73]、HR [95%CI]: 1.72 [1.03-2.89]）の独立した関連因子であることが示された。65 歳以上の患者を対象とした Cox 比例ハザードモデルによる解析では、LVH および cLVH は死亡（それぞれ HR[95%CI]：5.22 [0.90-30.39]、HR[95%CI]：5.00 [1.19-20.99]）、MACE（それぞれ HR[95%CI]：4.18 [1.27-13.83]、HR[95%CI]：3.33 [1.32-8.43]）および PD 離脱（それぞれ HR[95%CI]：4.25 [1.86-

9.74]、HR[95%CI]：2.98 [1.37-6.46]）に独立して関連する因子であることが示された。

４．全患者を対象とした二項ロジスティック回帰分析において、PD 導入期の LVH と関連するパラメータとして年齢、cLVH と関連するパラメータとして年齢および血清アルブミンが抽出された。65 歳以上のサブグループにおいて、血清アルブミンは年齢で調整した場合も cLVH の独立関連因子であったが、LVH の独立関連因子とはならなかった。

５．全対象患者における ROC 解析において、GNRI は死亡を予測した。予測精度は、AUC-ROC 値として 0.79 [95% CI: 0.55-0.92]であり、Youden index は 0.58、その際の GNRI は 83.5 であった。対象患者を、GNRI 83.5 をカットオフ値として低 GNRI 群と高 GNRI 群に分けた場合、Kaplan-Meier 分析では低 GNRI 群において患者生存率（p<0.001）、MACE 非発生率（p<0.001）、PD 継続率（p<0.001）のいずれも有意に低かった。

６．全患者の Cox 比例ハザードモデルによる解析の結果、GNRI は死亡、MACE および PD 離脱の独立した関連因子であることが示された（それぞれ HR [95%CI]: 0.87 [0.81-0.94]、HR [95%CI]: 0.95 [0.90-1.00]、および HR [95%CI]: 0.95 [0.92-0.98]）。

７．線形回帰分析において、left ventricular mass index（LVMI）は GNRI と有意な負の相関を認めた（R^2=0.14、β=-1.62、p<0.001）。また、左室ジオメトリ毎の評価では、その他の全てのカテゴリの群と比較して GNRI が有意に低いのは cLVH 群のみであった（対正常群；p<0.001、対求心性リモデリング群；p=0.002、対遠心性左室肥大群；p=0.014）。

８．低 GNRI と高 GNRI、cLVH と非 cLVH の両者を組み合わせた場合の Kaplan-Meier 分析において、同じ低 GNRI を合併した cLVH 群においては合併していない cLVH 群よりも患者生存率（p=0.008）、MACE 非発生率（p=0.012）が有意に低いことが示された。また、低 GNRI および cLVH を変数に組み込んだ多変量解析では、低 GNRI が死亡（HR [95%CI]: 5.72 [1.15–28.50]）および PD 離脱（HR [95%CI]: 2.82 [1.11–7.17]）の独立危険因子として残存した。

以上、本論文は PD 導入期の左室ジオメトリと GNRI が PD 患者の予後を予測する可能性、ならびに PD 導入期の GNRI と cLVH の関連を初めて明らかにした。本研究結果は、PD 患者の予後改善のため、導入期の cLVH ならびに保存期からの栄養管理に注目する必要性を示唆しており、今後の PD の発展に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。