

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

上原 圭太

専攻分野：内科学

コース：腎臓・高血圧内科

指導教授：伊東 文生

主論文の題目：

High Versus Low Visit-to-visit Variability in Estimated Glomerular Filtration Rate Predicts Progression to End-stage Renal Disease
(外来における推定糸球体濾過量の変動の大きさは末期腎不全への進行を予測する)

共著者：

Takashi Yasuda, Katsuomi Matsui, Hiroo Kawarazaki, Naohiko Imai, Yugo Shibagaki, Kenjiro Kimura

緒言

慢性腎臓病（CKD）患者では外来経過中の血清クレアチニン値（sCr）は症例により様々な変動を示す。急性腎障害では軽度の一過性の sCr の上昇が生命予後を悪化させることが示されている。しかし、CKD 患者における sCr や sCr より得られる推算糸球体濾過量（eGFR）の変動と腎予後に関する報告はみられていない。今回、我々は外来診療において散見される eGFR 変動と腎予後との関連について検討した。

方法・対象

2005年2月から2011年10月の期間、透析導入前のCKDにて当科外来を通院し、外来にて24時間自由行動下血圧測定（ABPM）とsCrの測定を行った患者を抽出した。そして、ABPM施行前にsCrを4回以上測定し、合計5回以上のsCrを測定した患者を本研究の対象とした。eGFR

の変動は eGFR の 5 つの実測値と、その回帰直線上の値との差より変動係数を求め (residual eGFR-CV と定義)、その中央値から大小 2 群に分けて評価した。主要エンドポイントは末期腎不全への進行、すなわち、維持透析の導入もしくは尿毒症による死亡とし、ABPM 施行日を基準日としてその後の評価を行った。本研究は後ろ向きコホート研究である。また、サブ解析として尿蛋白 0.5 g/gCr を基準値として 2 群、回帰直線の傾きの中央値を基準に 2 群、ABPM にて判定した高血圧の有無で 2 群、糖尿病の有無で 2 群に分け、各群における eGFR 変動の影響を検討した。

なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 1156 号) の承認を得て行った。統計は eGFR 変動に関する項目に関してはカイ 2 乗検定と Mann-Whitney の U 検定を用い、腎予後に関する検定には Kaplan-Meier log-rank 検定と Cox 比例ハザード分析を用いた。

結果

上述の期間、本研究へ参加した患者のうち 215 人が対象となった。ABPM 施行時の年齢と eGFR、eGFR 変動 (residual eGFR-CV) の中央値はそれぞれ、70 歳 (四分位, 60.0-76.0)、31.7 ml/min/1.73m² (四分位, 18.2-45.8)、0.054 (四分位, 0.037-0.072) であった。CKD の原疾患は、腎硬化症 (47.4 %) が最も多く、次いで糖尿病性腎症 (20.9 %)、糸球体疾患 (18.6 %) であった。

平均観察期間 4.3 年の間に eGFR 変動の大きい群では 39 人、eGFR 変動の小さい群では 28 人と、eGFR 変動の大きい群で有意に末期腎不全へと進行した (log-rank 検定, $p=0.047$)。また、サブ解析では尿蛋白 < 0.5 g/gCr の群、eGFR の回帰直線の傾きが中央値よりも緩やかな群、高血圧非合併群においても eGFR 変動の大きい群は小さい群と比べ有意に腎予後が不良であった (log-rank 検定, $p=0.039$, $p=0.048$, $p=0.048$)。多変量解析では、尿蛋白 ≥ 0.5 g/gCr、基準日 eGFR 値、eGFR の回帰直線の傾きが有意な項目として選択されたが、eGFR 変動は有意ではなか

った ($p=0.047$, $p=0.001$, $p=0.016$, $p=0.31$)。

考察

eGFR 変動は単変量解析では統計学的に有意となったが、多変量解析では有意とはならなかった。多変量解析で有意となった、尿蛋白、基準日 eGFR 値、eGFR の回帰直線の傾きが腎予後と強く関わることはこれまでに多く報告されており、これらの因子を加えてもなお多変量解析で有意になるほど eGFR 変動は腎予後と強く関わる訳ではないと思われた。

蛋白尿の多い群や、糖尿病や高血圧合併群で腎予後が悪いことについてはこれまでに多くのエビデンスが存在している。しかしながら、これらのリスク因子を合併しない症例においても、末期腎不全に至る症例を経験する。そこで、これらのリスク因子の有無別にサブ解析を行い、リスク因子を有さない群において eGFR 変動の大きい群では腎予後が悪いことを示すことが出来た。つまり、eGFR 変動が大きいことは、通常腎予後が良いと思われる患者における腎予後悪化のマーカーとなりうることを示していると思われた。

外来では一般的に eGFR が減少することは悪い徴候とされ、その後、eGFR が再び上昇すればそれは良い徴候と見なされることが多い。しかし、eGFR 変動は腎予後悪化のマーカーとなることが本研究で示されたため、eGFR の上昇だけをみて良い徴候と捉えるのではなく、変動の一環として捉える必要があり、診療の際に十分な注意を払うべきである。

結論

eGFR 変動は慢性腎臓病患者の腎予後の推定に有用なマーカーとなり、特に蛋白尿が少なく、腎不全の進行が緩やかで、高血圧を伴わない症例で有用である。