

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	吉田 真帆子
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1, 2 項該当		
論文題目			
<p>Different Risk Factors are Associated with Vascular Access Patency after Construction and Percutaneous Transluminal Angioplasty in Patients Starting Hemodialysis</p> <p>(血液透析導入患者の血管アクセス作製後の開存率と経皮的血管形成術後の開存率には異なる危険因子が関与している)</p>			
論文審査担当者			
主査	教授	高橋信也	印
審査委員	教授	志馬伸朗	
審査委員	准教授	栗栖智	
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>透析患者は世界中で増加傾向であり, 重要な健康問題である。透析患者の大部分は血液透析を受けており, 心血管疾患や感染症などの様々な合併症に悩まされている。血液透析患者で最も頻繁に見られる合併症は, 狭窄, 血栓症, 動脈瘤, 感染症などのバスキュラーアクセス(以下 VA)に関するものである。VA の合併症は血液透析患者の生活の質を脅かすだけでなく, 莫大な医療費を必要とするため, VA の合併症の危険因子を認識する事が必要である。</p> <p>VA には, 動静脈瘻(以下 AVF), 動静脈グラフト(以下 AVG), 動脈表在化, 長期留置型カテーテルなどが現在臨床で使用されている。既報の観察研究によると, 橈骨動脈-橈側皮静脈間の AVF(radiocephalic-AVF, 以下 RC-AVF)は, 他の型と比べて VA 関連の合併症が少なく, 開存率が高く, 予後が良好である。そのためガイドラインでは VA 作製にあたり RC-AVF が第一選択となっている。しかし近年, 高齢者と糖尿病患者が増加し, RC-AVF の作製が困難となり AVG が作製される事があり, RC-AVF の開存率が高くなる可能性がある。</p> <p>VA の合併症の最多の原因は狭窄であり, 治療の第一選択は経皮的血管形成術(以下 PTA)を推奨している。しかし VA は PTA 施行後にしばしば再狭窄をきたすため, VA の開存を維持するには PTA を繰り返し施行することが必要である。</p> <p>しかしながら, VA の開存率と臨床因子の関係は未だ不明である。そこで本研究の目的は, 多施設前向き観察研究によって, VA 作製後及び最初の PTA 施行後の開存率とそれに関連する臨床因子を特定する事である。</p> <p>2012 年 4 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日までに 19 の関連施設で血液透析を開始した患者のうち, RC-AVF または AVG を作製し, 2018 年 12 月末まで追跡できた患者を登録した。上腕 AVF, 長期留置型カテーテル, 動脈表在化, または血液透析開始後 3 ヶ月以内に死亡または他施設に転院した患者は除外した。血液透析開始前に発育不全のため PTA を施行した患者と AVG を作製した患者も除外した。</p> <p>研究デザインは多施設前向き観察研究とした。血液検査項目は, 透析開始日の透析開始直前に測定した。心血管疾患には, 脳血管疾患, 虚血性心疾患, 末梢動脈疾患が含まれた。弁膜症は中程度以上の弁膜症とした。発育不全は, 血液透析開始前に不十分な血流のため修復が必要であったものとした。PTA の適応基準はガイドラインに従って, 狭窄率が 50%未満, あるいは血流低下, 動脈瘤形成, 静脈圧の上昇, 異常に高い血中尿素窒素濃度または再循環率の上昇, 透析量の低下などを認めた場合, 各施設で実施された。</p> <p>一次開存率は, VA 作製から 24 ヶ月以内の PTA または外科的修復までの期間, 二次開存率は, VA 作製から 24 ヶ月以内の外科的修復までの期間, PTA 施行後の開存率は, 初回の PTA から 12 ヶ月以内の次の PTA または外科的修復までの期間と定義した。</p> <p>臨床因子は Shapiro-Wilk 検定を使用し正規分布の有無を分析した。VA 作製後 24 ヶ月</p>			

の一次および二次開存率を，Kaplan–Meier 法と log-rank 検定を用いて評価した。同様に PTA 施行後 12 ヶ月の開存率も検討した。Cox 比例ハザードモデルを使用し，それぞれの開存率に関連する臨床因子を特定した。

まず臨床因子に対して単変量回帰分析を行い， $P < 0.1$ を満たした因子を多変量分析し， $P < 0.05$ を有意とした。

611 人の患者が対象となった。臨床因子を非開存群と開存群とで比較すると，一次開存率では年齢，RC-AVF，AVG，VA 作製から使用までの期間，血清アルブミン値に有意差を認めた。また，PTA 施行後の開存率では多発性嚢胞腎，その他の疾患，透析開始時の一時的なカテーテルの使用に有意差を認めた。

一次開存率は，AVF が AVG より高かった(54.5% 対 25.1%; $P = 0.01$)。開存率低下の危険因子は，高齢(ハザード比[HR]，1.02/年; $P < 0.001$)，女性(HR，1.41; $P = 0.03$)，糖尿病(HR，1.37; $P = 0.03$)，低血清アルブミン値(HR，0.76 / 1g / dL の減少; $P = 0.02$)，およびエリスロポエチン製剤の使用(HR，1.62; $P = 0.02$)であった。

二次開存率は，AVF が AVG より高かった(91.6% 対 70.3%; $P < 0.001$)。外科的再建の最も多い理由は狭窄であった。

PTA 施行後の開存率に関しては，AVF と AVG の間に有意差はなかった。開存率低下の危険因子は，高齢(HR，1.02; $P < 0.001$)，糖尿病(HR，1.49; $P = 0.02$)，多発性嚢胞腎(HR，2.14; $P = 0.01$)，透析開始時の一時的なカテーテルの使用(HR，1.60; $P = 0.02$)，および VA 作製から使用までの期間(HR，0.99; $P = 0.04$)であった。

本研究では，観察研究により血液透析を開始した患者の VA の開存率に関連する臨床因子を明らかにした。高齢と糖尿病が VA 作製後及び PTA 施行後の開存率の低下に共通して関連していた。この事は，高齢患者と糖尿病患者は VA 作製と PTA 施行の両方の後で VA の合併症を起こす可能性が高く，VA の管理に際して様々な危険因子を考慮する必要がある事を示唆している。VA 合併症の危険因子を理解することで，リスクの高い患者に焦点を当てた効果的な VA の管理につながる可能性があると考えられた。

よって審査委員会委員全員は，本論文が吉田 真帆子に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。