

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 601 号	学位申請者	有川 亮
審査委員	主査	曾我 欣治	学位 博士 (医学)
	副査	高嶋 博	副査 西尾 善彦
	副査	堀内 正久	副査 吉瀧 誠
<p>主査および副査の5名は、令和4年11月25日、学位申請者 有川 亮 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) GNRI をあげるためにはどうすればよいか？</p> <p>(回答) GNRI を上げるためには血清アルブミンあるいは体重を増やす必要がある。そのため蛋白摂取が重要であるが、十分なエネルギー摂取を行い、各疾患における栄養指導を行う必要がある。</p> <p>質問2) 心腎連関について具体的に何がわかっているのか？</p> <p>(回答) 心腎連関の分子機序として FGF (fibroblast growth factor) 23/Klotho 系による血管石灰化の促進、交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進などの複雑の病態の関与が考えられている。</p> <p>質問3) GNRI が低いと炎症が起こりやすいのか？そのメカニズムはわかっているのか？</p> <p>(回答) GNRI が低い (低栄養がある) と抗酸化作用の摂取不足のため、酸化ストレスが増大し、炎症が促進される。</p> <p>質問4) サイトカインを測った study での報告はあるのか？</p> <p>(回答) 2020 年に報告された CANTOS study において canakinumab 投与群が IL-6, hsCRP を低下させ、さらに心血管イベントの再発を抑制したことが報告されている。</p> <p>質問5) 低栄養の指標に使われている GNRI について、GNRI と予後の関係はJ字状になるのか？</p> <p>(回答) GNRI は高齢者を対象とした栄養指標であり、実際に高齢者においては過剰栄養より低栄養に陥りやすいため、GNRI 高値と予後の関係については本研究において検討はできていない。</p> <p>質問6) 食事療法について高齢者への指導カロリーに配慮が必要か？</p> <p>(回答) 筋肉量減少は蛋白質欠乏だけでなくエネルギー欠乏でも生じるため、蛋白質推奨量を遵守しても体重減少をきたす場合は、エネルギーおよび脂質摂取量の増加や蛋白質摂取量の再考が必要となる。</p> <p>質問7) 高感度 CRP の単位は何か？低栄養群にスタチンを追加してさらに強力に下げるということをしているか？</p> <p>(回答) 単位は mg/dl, mg/L があり、今回 mg/dl で測定した。冠動脈疾患の既往のある患者に対し、LDL&lt;70 を目標にスタチンを投与しているが、目標内の低栄養群に対するスタチンの効果については本研究では検討していない。</p> <p>質問8) 今回の低栄養はマラサムス型かクワシオルコル型のどちらの type をみているのか？</p> <p>(回答) 本研究においてはアルブミン値・BMI とともに低栄養群で低いことから、クワシオルコル型、マラサムス型の両者が合併していると考えられる。ただし、骨格筋量や内臓脂肪などの評価は本研究では評価できていない。</p> <p>質問9) 肝疾患についての評価はどのようにしているのか？</p> <p>(回答) 本研究においてはコリンエステラーゼを測定しているが、低栄養群で低いという結果であった。糖尿病や低栄養、悪性疾患による影響も受けるため、さらなる評価を行う必要があると考えられる。</p>			

## 最終試験の結果の要旨

(691)

質問 1 0) 図 1 カプランマイヤー曲線について 0~200 日以内が低栄養群にて下がり顕著であるが、そのように解析をしているか、二相性の変化があると考えているのか?

(回答) 二相性の変化があると考えられる。死因として肺炎を含む感染症や心不全が主であり、低栄養のため、易感染性の状態に陥りやすく、低侵襲でも心不全を繰り返しやすいことが一因と考えられる。

質問 1 1) 透析と低栄養についての交互作用は存在するのか?

(回答) 交互作用に対する P 値は 0.36 であり、交互作用は認めなかった。

質問 1 2) Table 1 にて低栄養と非低栄養で性差(低栄養群の方が男性が少ない)について説明は?

(回答) 低栄養群では高齢者が多く、患者背景をそろえることは難しかったが、多変量解析では性差に有意差がでていないことから、今後症例数を増やしたり、性差毎の評価も含めて検討したい。

質問 1 3) 社会的背景(一人暮らしや施設に入っているのか)についての検討はしているか?

(回答) 本研究においては社会的背景について詳細に検討していないが、独居が予後に影響するという報告はある。

質問 1 4) GNRI について最初に報告されたイベントはなんであったのか? 対象年齢はどうであったか?

(回答) 対象年齢は 65 歳以上であり、イベントは 6 か月後の死亡および感染症や褥瘡であった。

質問 1 5) 女性は低くてやすいが、平均寿命と解離があるが、どのように解釈しているか?

(回答) GNRI の算出式は「 $14.89 \times \text{血清アルブミン値} + 41.7 \times (\text{体重} \div \text{理想体重})$ 」からなっており、性差にかかわらず、栄養状態の指標として有効と考えられる。

質問 1 6) 200 日以内に顕著に差が出ているが、200 日以内に認めたイベントとしては何であったのか?

(回答) PCI 後の AMI 発症での死亡は 1 例のみであり、心不全や肺炎などの感染症を原因とした死亡が多かった。

質問 1 7) table 2 をみると死亡が多いが、この死亡の原因についてはなにが多かったか?

(回答) 死因については心不全や肺炎などの感染症が主であった。

質問 1 8) アルブミン、BMI と比べ、GNRI の感度・特異度検定をするとやはり GNRI の方が高いのか?

(回答) MACCE に対するロジスティック解析では GNRI (感度 52%, 特異度 82%, AUC 69%)、Aib (感度 64%, 特異度 61%, AUC 67%)、BMI (感度 59%, 特異度 67%, AUC 67%) であり、GNRI の方が、Aib、BMI より高いといえる。

質問 1 9) 両群で平均年齢が 10 歳違うため、男女比と年齢はマッチングさせてほしかった。

(回答) 症例数が少なく、低栄養状態は、高齢者に多いため、患者背景をそろえるプロペンシティマッチングを行うことはなかなか難しい条件であった。しかし、今回の検討では、COX 比例ハザード解析で、年齢が単変量解析で有意差があり、MACCE に関与する因子であったことから、多変量解析にも年齢を含めて解析を行った結果、低栄養と透析は MACCE の独立した危険因子であったため、報告するに至った。

質問 2 0) 冠動脈疾患の背景はどうであったのか?

(回答) 冠動脈疾患の病変背景までは検討できておらず、今後 SYNTAX score 等を用いて検討していきたい。

質問 2 1) インスリン使用の有無で検討していないのか? 透析をすることでインスリンから離脱することが多いため、腎機能が悪くないが、アルブミンが低い人はどのような患者さんをイメージすればよいのか?

(回答) 今回の研究にてインスリン使用の有無について検討していないため、今後の研究の中で糖尿病の治療内容についても検討したい。腎機能が悪くないが、アルブミン値が低い人についてはマラスムス型の要素が強く、潜在的な悪性疾患や肝疾患合併の患者が考えられるが、その評価までは今回行えていないことから、今後検討していきたい。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。