

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 356 号		学位申請者	神田 大輔
審査委員	主査	井本 浩	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	中川 昌之	副査	西尾 善彦 自
	副査	井戸 章雄	副査	吉浦 敬

主査および副査の5名は、平成28年1月27日、学位申請者 神田 大輔 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。

質問1) 経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後の急性腎障害患者の院内死亡率やその後5年の経過で死亡が増加することについて、死因は何か。

(回答) 腎障害の増加が心血管イベントの増加につながることで報告されており、主な死因は心血管イベントである。

質問2) PCIを施行するようなmultiple risk factorを多く持った患者を対象としたということが考えられるか。

(回答) 本研究の対象はPCIが必要な患者であるためmultiple risk factorを多く持っており、約50%は糖尿病患者で全身の動脈硬化が極めて強い患者が多く入っていたと考えられる。

質問3) 腎機能悪化がない3割強ほどの患者でベースラインのシスタチンCは高くなっているが、PCI前と9か月後の推定クレアチニン糸球体濾過率(eGFR)とシスタチンCは負の相関関係になり、PCI前のシスタチンCが高い方が腎機能は悪くなりにくいのか。

(回答) ベースラインに腎障害がある患者では、レニン-アンジオテンシン系(RAS)阻害薬を中心に治療されていたり、PCI時の造影剤腎症が懸念されるため生理食塩水での補液負荷を入念に行う反面、腎障害がない患者では事前の治療や補液を施さないことが、腎機能悪化群と非悪化群でベースラインのシスタチンC値の差に影響したのではないかと考えている。

質問4) multiple risk factorのある慢性腎臓病(CKD)患者では、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)よりアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)の方がふさわしいのか。

(回答) 一酸化窒素(NO)やPlasminogen activator inhibitor type I (PAI-1)など降圧以外の効果も考慮するとACEIの方がARBよりも望ましいと考える。心筋梗塞などの冠動脈疾患においてもACEIの方がARBよりも優れた結果が報告されており、本研究の結果も踏まえると第一選択としてはACEIが望ましいと考えられる。

質問5) どのような造影剤を使用しているか、また使用量はどうなっているか。

(回答) 低浸透圧性のイオメロンを全例に用いている。使用量に関しては両群間とも平均150ml前後で有意差はないが、動脈硬化の強い背景を持った患者が多いので、造影剤腎症のリスクを考慮し、日頃より簡易計算式を用いて使用限界量を設定して、なるべくその範囲での使用を心掛けている。

質問6) 薬剤に関しては、降圧薬だけでなく投与されている全ての薬剤での解析になるのか。

(回答) PCI時と9か月後の内服について、その時点で服用されている処方での解析となる。

質問7) 高血圧を含めた薬剤の使用については、どういう薬剤をどういった患者に使用するかといった背景におけるバイアスがかかっている部分はないか。

(回答) 高血圧以外にも左室収縮障害や糖尿病といったその他の複合する合併症の問題があるため、薬剤の使用には多少のバイアスがかかってしまう面は否めないと思われるが、抗動脈硬化を前提にして治療を行っているので、今回のような内服薬が中心的な治療薬となっている。

質問8) 腎機能悪化群と非悪化群を、今回シスタチンCの増加率で群分しているが、非常に小さい差

を持って悪化とするか大きな差を持って悪化とするかといったところはどう考えているか。
(回答) 本研究では微小変化も含めて悪化・非悪化群として群分けしたが、今後、症例数を増やして大きな変化で改善群と悪化群に分けて解析を行いたいと思う。

質問 9) 合併症のリスク要因として手技時間や治療対象血管数との関連についてはどうか。
(回答) カテーテル治療における手技時間と合併症の発生率は、時間に比例して発生が増えることが報告されている。今回の研究では手技時間や治療対象血管数についての解析はできていないが、今後症例数を増やして検討していきたいと考えている。

質問 10) 慢性の腎機能障害の機序は、どういったメカニズムが関与していると考えられるか。
(回答) 急性効果は造影剤による薬剤の直接的な影響やカテーテル操作に伴うコレステリン結晶の微小塞栓に伴うアレルギー反応の関与が報告されているが、慢性の腎機能障害については、これらの影響以外に動脈硬化や腎臓の線維化といった様々な因子が影響しているものと思われる。

質問 11) 論文の主旨は PCI 後の慢性期腎障害だが、PCI によって腎障害が悪化したのか multiple risk factor によって悪化したのかということに関してはどうか。
(回答) PCI 後の急性期効果に加え、慢性期では動脈硬化の進展が関与したのではないかと判断している。

質問 12) 急性腎障害 (AKI) が起った患者が慢性期に腎機能が悪化したとも考えられるが AKI の評価はどうか。
(回答) 今回の研究は後ろ向きの検討であったため、全症例で急性期の評価がされていなかったため、今後急性期と慢性期の評価ができるような前向きの検討を行いたい。

質問 13) PCI を行うような症例では途中からでも ACEI を加えたり、ACEI に変更したりしたほうが良いのか。
(回答) 今回の症例は全例、PCI 前にすでに ACEI を投与されていた症例で、途中で薬剤変更や PCI 後の新規導入症例は含まれていない。今後、PCI 後に新たに ACEI を加えることで腎保護効果がどうなるかについては検討していきたいと思う。

質問 14) 腎機能の評価として 9 か月後という時期は妥当であったか。
(回答) 薬剤溶出性ステントによる冠動脈ステント留置後の再狭窄を評価するにあたり、9 か月後で follow-up を行っているの、後ろ向き研究である本症例では 9 か月後で評価を行った。この症例対象患者の今後さらなる長期における腎機能評価は今後の課題と考えている。

質問 15) 事前の治療が入っていることで患者さんの selection バイアスがかかってしまうため、多変量解析の結果からシスタチン C が腎機能悪化に対して負の相関があるということは言えなくなってしまうのではないか。
(回答) 今回の研究においては、事前のバイアスが影響するためシスタチン C 自体が腎機能の悪化に対して予防効果があるとは考えにくく、本研究におけるシスタチン C は腎障害をより早期に発見するといったマーカーとしての有用性に重きをおいている。

質問 16) RAS 阻害薬は過去の報告で、AKI を防ぐという報告とリスクファクターになるという相反する報告がされているとあるが、リスクファクターになる機序としてはどういったものがあるか。
(回答) 術中の影響で血圧低下をきたすような場合に、RAS 阻害薬は降圧薬であるためよりいっそうの血圧低下から腎血流の低下をきたすといったことがリスクファクターとして考えられている。

質問 17) 腎機能低下の原因については、心機能低下やコレステロール塞栓など急激な悪化や糖尿病による緩徐な悪化といった様々なパターンがあると思われるが、ACEI がどの時期に効いているのかを是非調べてもらいたいと思う。
(回答) 急性効果を含めた経時的な変化をとらえて検討していきたい。

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。