

慢性腎臓病は慢性心不全入院患者における 独立した長期予後悪化の危険因子である

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 人口の高齢化・生活習慣の欧米化に伴う虚血性心疾患の増加により慢性心不全患者は増加の一途を辿っている。慢性心不全は死亡率、再入院率ともに上昇傾向にあり医療上の問題であるばかりでなく、医療コストの増大により社会問題としてもとらえられている。

腎機能障害すなわち慢性腎臓病 Chronic kidney disease (以下 CKD と略す) は、慢性心不全患者において総死亡ばかりでなく心血管イベントを含む予後の独立した危険因子であることが報告されている。しかし、日常臨床で遭遇するさまざまな心不全患者を対象に、腎障害の長期的予後に及ぼす影響を評価した報告は乏しい。

Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD) は、慢性心不全の増悪により日本循環器学会認定研修施設に入院した患者を対象に、データを収集した前向き登録観察研究である。本研究では JCARE-CARD 研究データベースを用いて、慢性心不全患者における CKD の頻度を評価し、CKD が独立した予後の規定因子かどうかを検討した。

【対象と方法】 JCARE-CARD では慢性心不全増悪により入院治療を行った患者 2675 名を対象にし、登録時に患者背景、基礎疾患、心不全増悪の誘因、合併疾患、臨床検査所見、治療内容を調査した。本研究では血清クレアチニン濃度よりも腎機能を良く反映する Modification of Diet in Renal Disease の式を使用し算出した推定糸球体濾過率 (eGFR) を用いて腎機能を評価した。eGFR は 1961 名で算出可能であった。血液透析中の 62 名は eGFR の値に関係せずに対象として加え、合計 2013 名の患者を解析対象とした。eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² (n=579)、30-60 ml/min/1.73m² (n=1025)、 <30 ml/min/1.73m² または維持透析中 (n=409) の 3 群に分類した。

退院後少なくとも 1 年以上経過した時点で登録患者の予後調査を施行し解析した。

【結果】 維持透析中でない心不全患者 1951 名において eGFR は正規分布し、平均値は 49.5 ± 19.8 ml/min/1.73m² であった。全体のうち 1372 名 (70.3%) が、eGFR <60 ml/min/1.73m²、すなわち CKD ステージ 3 以上であった。維持透析中の患者を含めると 1434 名 (71.2%) の患者が、CKD ステージ 3 以上であった。eGFR 低下例は、有意に高齢で女性が多かった。eGFR 低下例は、心不全の基礎疾患として虚血性心疾患と高血圧性心疾患の割合が高く、拡張型心筋症の割合が低かった。eGFR 低下例は、高血圧、糖尿病、貧血等の合併症が多く、慢性心房細動合併の割合が低かった。eGFR 低下例は、退院時にアンジオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬を処方されている頻度が低かった。

退院後平均 2.4 年の経過観察中の心不全の増悪による再入院または死亡率は 43.6% であった。再入院または死亡率は、eGFR が低下するにつれて有意に増加した。eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² を対照として多因子補正による解析を行うと、eGFR がより低下した 2 群で再入院または死亡のリスクは有意に上昇し、腎障害が進行するにつれ、よりリスクが上昇した。eGFR 30-60 ml/min/1.73m² では補正ハザード比 1.542 (95% 信頼区間 1.206-1.972) ($P=0.001$)、eGFR <30 ml/min/1.73m² または維持透析患者では補正ハザード比 2.766 (95%

信頼区間 2.041-3.747) ($P<0.001$)であった。再入院または死亡に関連する独立した危険因子は高血圧非合併例、腎障害、高齢、貧血、持続性心室頻拍・心室細動の既往、心臓再同期療法であった。

【考察】 本研究の結果より慢性心不全入院患者では、CKDの合併がきわめて高頻度にとめられると言える。さらに重要なことに、2.4年にわたる長期予後において、CKDは、他の予後悪化因子と独立して心不全増悪による再入院または死亡に関連した。

本研究でのCKDの頻度は、以前報告された観察研究や臨床研究の結果よりも高頻度であった。結果の相違は研究間の対象患者の違いに起因すると考えられる。JCARE-CARDでは日常臨床の現状を反映させるため慢性心不全入院患者を選択せずに登録し、血清クレアチニン濃度が高値や維持透析中の患者も除外しなかったため、高齢で合併疾患が多く、必然的に対象患者におけるCKDの頻度が高くなったと予想される。

本研究においてもCKDが心不全入院患者の長期予後の悪化に関連していることが明らかになった。この結果は、心不全患者を対象にしたすでに報告された臨床試験の結果と合致する。臨床試験の結果は、心不全患者でCKDが予後増悪因子であることを明確に示しているが、これらの試験の対象患者は日常臨床で遭遇する一般的な心不全患者を反映していない。そのためこれらの研究の結果をそのまま一般臨床に当てはめることはできない。このようなギャップを埋めるのに登録観察研究の患者データベースを解析することは臨床的に価値があると考えられる。本研究の結果は、CKDと院内死亡の関連を示したADHEREの報告と合致している。しかし、ADHEREは入院中の経過観察のみであり、長期予後に対する影響は検討されていない。本研究とADHEREの結果から心不全入院患者では、腎不全が高頻度にとめられ、さらに、急性期ばかりでなく慢性期においても予後の独立した重要な規定因子となることが示された。このような結果はCKDの早期発見、早期治療が心不全の予後改善にとって非常に重要であることを改めて認識させるものである。

CKDが慢性心不全の予後規定因子となる理由はいくつか考えられる。まず第1に、CKDは年齢、高血圧、糖尿病などの以前から言われている危険因子だけでなく、高尿酸血症や貧血等最近注目されている危険因子のマーカーである可能性がある。そのため、CKDは腎臓と心臓両方の臓器障害の重症度を反映しているのかもしれない。しかし、本研究では多因子補正後もCKDが独立して予後に対して有意に関連していた。第2に、CKDは基礎心疾患の重症度と直接関連している可能性がある。しかしながら、本研究でも先行する観察研究や臨床研究と同様、CKDと左室駆出率の関連は認められなかった。したがって、心不全患者におけるCKDの予後に対する影響は収縮不全の重症度とは相関しないと考えられる。

【結論】 我が国の今日の日常臨床で遭遇する慢性心不全患者では、CKDが高頻度にとめられ、かつCKDは慢性心不全患者の長期予後の悪化の独立した規定因子であった。慢性心不全患者におけるCKDは収縮不全や合併疾患に依存しない予後の増悪因子であることを認識し、慢性心不全患者の管理においてはCKDの予防・治療の重要性を十分に念頭に置く必要があると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 筒 井 裕 之
副 査 教 授 小 池 隆 夫
副 査 教 授 松 居 喜 郎

学位論文題名

慢性腎臓病は慢性心不全入院患者における 独立した長期予後悪化の危険因子である

心血管疾患の連鎖の概念では、あらゆる心血管疾患の終末像が慢性心不全である。

腎機能障害すなわち慢性腎臓病 Chronic kidney disease (以下CKDと略す)は、慢性心不全患者において総死亡ばかりでなく心血管イベントを含む予後の独立した危険因子であることが報告されている。しかし、日常臨床で遭遇するさまざまな心不全患者を対象に、CKDの長期的予後に及ぼす影響を評価した報告は乏しい。Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD)は、慢性心不全の増悪により日本循環器学会認定研修施設に入院した患者を対象にした前向き登録観察研究である。本研究ではJCARE-CARD研究データベースを用いて、慢性心不全患者におけるCKDの頻度を評価し、CKDが予後増悪の独立した危険因子かどうかを検討した。

JCARE-CARDでは慢性心不全増悪により入院治療を行った患者2675名を対象にし、臨床的特徴、治療法、予後を調査した。本研究ではModification of Diet in Renal Diseaseの日本人補正式を使用し算出した推定糸球体濾過率(eGFR)を用いて腎機能の評価した。eGFRは1961名で算出可能であった。血液透析中の62名はeGFRの値に関係せずに対象として加え、合計2013名の患者を解析対象とした。eGFR \geq 60 ml/min/1.73m² (n=579), 30-60 ml/min/1.73m² (n=1025), <30 ml/min/1.73m² または維持透析中 (n=409)の3群に分類した。

全患者のうち1434名(71.2%)が、中等度以上の腎機能障害であった。eGFR低下例は、有意に高齢で女性が多かった。eGFR低下例は、心不全の基礎疾患として虚血性心疾患と高血圧性心疾患の割合が高く、拡張型心筋症の割合が低かった。eGFR低下例は、高血圧、糖尿病、貧血等の合併症が多かった。eGFR低下例は、退院時にアンジオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬を処方されている頻度が低かった。

退院後平均2.4年の経過観察中の心不全の増悪による再入院または死亡率は、eGFRが低下するにつれて有意に増加した。eGFR \geq 60 ml/min/1.73m²を対照として多因子補正による解析を行うと、eGFRがより低下した2群で再入院または死亡のリスクは有意に増加した。

我が国の今日の日常臨床で遭遇する慢性心不全患者では、CKDが高頻度にもとめられ、かつCKDは慢性心不全患者の長期予後の悪化の独立した規定因子であった。慢性心不全患者におけるCKDは収縮不全や合併疾患に依存しない予後の増悪因子であることを認識し、慢性心不全患者の管理においてはCKDの予防・治療の重要性を十分に念頭に置く必要があると考えられた。

質疑応答では、まず、副査松居喜郎教授から慢性心不全とCKDの相関について心不全による腎機能障害増悪の可能性について質問があった。次いで、副査小池隆夫教授から慢性心不全患者におけるeGFRと実測値の乖離の有無と本研究における慢性心不全の定義、処方内容

の結果の解釈について質問があった。最後に、主査より日常臨床での慢性心不全患者におけるCKD管理の具体的な考察について質問があった。質問に対して、申請者は本研究の解析結果や以前報告された疫学研究および臨床研究の結果、フラミンガム研究の診断基準を引用し、心不全の重症度指標を交絡因子として解析してもCKDは慢性心不全患者の独立した長期予後増悪因子であったこと、慢性心不全患者でのeGFRと実測値について比較した研究は今までに報告されていないこと、慢性心不全患者管理において腎機能評価の重要性、予後不良と考えられるCKD合併例へのACE阻害薬や β 遮断薬等心不全の予後改善が期待される処方の方の積極的適応の必要性について回答した。

この論文は、我が国の日常臨床における慢性心不全患者におけるCKDの頻度と長期予後の悪化への関与を前向き登録観察研究で初めて報告した点で高く評価され、臨床での慢性心不全患者管理におけるCKDの評価・治療の重要性を示唆し、今後の心腎連関研究の礎となることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。