

論文内容要旨

しめい 氏名	きむら ひろし 木 村 浩
学位論文題名	Skin Autofluorescence Predicts Cardiovascular Mortality in Patients on Chronic Hemodialysis. 皮膚 AGE の蓄積は慢性血液透析患者の心血管死を予測する
<p>【背景・目的】終末糖化産物(Advanced glycation end products(AGE))は糖尿病合併症の原因の一つとされ心血管病の発症・進展にも関与しているが、透析患者では糖尿病の有無にかかわらず血清 AGE が高値であることが報告されている。ただし血清 AGE 濃度が必ずしも組織の AGE 蓄積程度を反映していないとも言われている。一方、皮膚に紫外線を照射し AGE の自然蛍光を評価した値(Skin autofluorescence(AF))は、皮膚生検による測定結果との相関が確認されており、白色人種では末期腎不全や糖尿病患者において心血管病および総死亡に対する独立した生命予後予測因子の一つとの報告もある。しかしながら、日本人を含む黄色人種を対象とした縦断的検討の報告はない。そこで我々は皮膚反射率の低い黄色人種の日本人でも皮膚 AGE 蓄積が心血管死および総死亡と関連するかを検討した。</p> <p>【方法】対象は 2006 年 7 月から 2007 年 6 月の期間に皮膚に蓄積した AGE を非侵襲的に測定することが可能である Autofluorescence reader (AGE reader; DiagnOptics,Groningen,The Netherlands)を用いて皮膚 AGE 蓄積(Skin AF)を測定した当科関連施設の維持透析患者 128 名(65.1 ±11.6 歳、男性 59 名、透析歴中央値 4.0 年、糖尿病 34.3%、皮膚反射率が 10%未満の症例は除外)。心血管病の既往は Skin AF を測定する以前に心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、末梢動脈疾患(Fontaine's II～IV)と診断をされたものとし、心血管死の定義は死因が心筋梗塞、心不全、脳卒中(脳梗塞、脳出血も含む)、突然死とした。主要エンドポイントは心血管死、副次エンドポイントは総死亡と定義した。Kaplan-Meier 法、Log-rank 検定および Cox 比例ハザード法を用いて解析を行った。</p>	

【結果】追跡期間(中央値 5.8 年)で心血管死の 19 名を含む 42 名が死亡した。心血管死群は心血管死に至らなかった群との比較において年齢、IMT、高感度 CRP、Skin AF が有意に高値で、心血管病の既往が多く、血清アルブミンは有意に低値であった。ROC 曲線により心血管死に対する Skin AF のカットオフ値は 2.58 と求められ、これを基準に対象を 2 群に分けて Kaplan-Meier 曲線を描くと 2.58 未満の群は心血管死が有意に多かった ($p=0.02$)。Cox 比例ハザード法では Skin AF(hazard ratio(HR) 3.97, 95% confidence interval(CI) 1.67-9.43, $p<0.01$)、高感度 CRP (HR 1.55, 95%CI 1.18-2.05, $p<0.01$)、血清アルブミン(HR 0.05, 95%CI 0.01-0.32, $p<0.01$)が心血管死に対する独立した危険因子であった。総死亡に対しても同様の解析を行ったが Skin AF と総死亡には有意な関連は認められなかった。

【結論】皮膚 AGE 蓄積は血液透析患者の心血管死を予測する。

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成27年2月4日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告致します。

【審査結果要旨】

申請者：腎臓高血圧・糖尿病内分泌内科学講座 木村 浩

学位論文名：Skin Autofluorescence Predicts Cardiovascular Mortality in Patients on Chronic Hemodialysis. (皮膚AGEの蓄積は慢性血液透析患者の心血管死を予測する)

終末糖化産物(advanced glycation end products, AGE)は糖尿病合併症の原因の一つとされ、心血管病の発症・進展にも関与している。皮膚に紫外線を照射しAGEの自然蛍光を評価した値(skin autofluorescence, AF)は、皮膚生検による測定結果との相関が確認されている。本研究では皮膚AGE蓄積が心血管死および総死亡と関連するかを検討した。

Skin AFを測定した維持透析患者128名(65.1 ± 11.6 歳、男性59 名、透析歴中央値4.0 年)を対象とした。心血管死の定義は心筋梗塞、心不全、脳卒中、突然死とした。主要エンドポイントは心血管死、副次エンドポイントは総死亡とした。

追跡期間(中央値5.8年)に心血管死19名を含む42名が死亡した。心血管死群は心血管死に至らなかった群との比較し年齢、頸動脈intima-media thickness、高感度C-reactive protein (CRP)、Skin AFが高値で、心血管病の既往が多く、血清アルブミンは低値であった。Skin AF 2.58以上の群は心血管死が多かった($P=0.02$)。Cox比例ハザード法ではSkin AF、高感度CRP、血清アルブミンが心血管死に対する独立した危険因子であった。この結果から、皮膚AGE蓄積は血

液透析患者の心血管死を予測しうると結論した。

申請者は審査委員からの指導・助言に対して、適切に回答した。臨床的に意義のある研究であり、本論文を学位論文に値すると判断する。

論文審査委員

主査

竹石 恭和

副査

福島 哲仁

副査

大塚 聡大